

**ԵՐԵՎԱՆԻ Մ. ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ
ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ**

Արմինե Գազիկի Սայադյան

**«Արտամարմնային բեղմնավորման ծրագրի
առանձնահատկությունները տարբեր ծագման
ձվարանային ցածր պաշարով կանանց մոտ»**

Ատենախոսություն

Բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ԺԴ.00.01 «Մանկաբարձություն և գինեկոլոգիա»

Գիտական ղեկավար՝
բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր
Գ.Գ.Օկոն

ԵՐԵՎԱՆ, 2018

ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆ

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ.....	Էջ 4
ԳԼՈՒԽ 1. ԶՎԱՐԱՆԱՅԻՆ ՑԱԾՐ ՊԱՇԱՐԻ ՀԻՄՆԱԽՆԴԻՐՆ ԱՐՏԱՄԱՐՄՆԱՅԻՆ ԲԵՂՄՆԱՎՈՐՄԱՆ ԾՐԱԳՐՈՒՄ (գրականության տեսություն).....	9
1.1. Ձվարանային ցածր պաշար և ձվարանների «աղքատ» պատասխան.....	9
1.2. ԱՄԲ առանձնահատկություններն ուշ վերարտադրողական տարիքի ձվարանային ցածր պաշարով կանանց մոտ.....	17
1.3. ԱՄԲ առանձնահատկությունները ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ձվարանային ցածր պաշարով կանանց մոտ	23
1.4. Աուտոփմուն գործընթացների դերն ԱՄԲ ծրագրում ձվարանների «աղքատ» պատասխանի զարգացման գործում.....	29
ԳԼՈՒԽ 2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ.....	39
2.1. Հետազոտության նյութը.....	39
2.2. Հետազոտման մեթոդները.....	40
ԳԼՈՒԽ 3. ՍԵՓԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ.....	46
3.1. Հետազոտված կանանց վերհուշության ուսումնասիրությունը և միջխմբային համեմատական բնութագիրը.....	46
3.2. Հետազոտված կանանց կլինիկական և գործիքային հետազոտության արդյունքները և միջխմբային համեմատական բնութագիրը.....	58
3.3. ԱՄԲ ծրագրի արդյունքները և դրանց համեմատական բնութագիրը.....	70
ՍՏԱՑՎԱԾ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ.....	91
ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ.....	109
ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՆԵՐ.....	110
ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՑԱՆԿ.....	111

ՀԱՊԱՎՈՒՄՆԵՐ

ԱՀԿ	-Առողջապահության համաշխարհային կազմակերպություն
ԱՄԲ	-Արտամարմնային բեղմնավորում
ԱՖՔ	-Անտրալ ֆոլիկուլների քանակ
ԳԶՀ	-Գերձայնային հետազոտություն
ԳՌՀ	-Գոնադոտրոպին ռիլիզինգ հորմոն
ԻՖԱ	-Իմունոֆերմենտային անալիզ
ԼՀ	-Լյութեինիզացնող հորմոն
ԽԳ	-Խորիոնային գոնադոտրոպին
ՀԷՀ	-Հակաէնդոմետրիալ հակամարմիններ
ՀԶՀ	-Հակաձվարանային հակամարմիններ
ՀՄՀ	-Հակամյուլերյան հորմոն
ՀՖՀ	-Հակաֆոսֆոլիպիդային հակամարմիններ
ՁԱՊ	-Ձվարանների «աղքատ» պատասխան
ՁԷԿ	-Ձվարանի էնդոմետրիոիդ կիստա
ՁՊՀ	-Ձվարանների պոլիկիստոզ համախտանիշ
ՁՎԱ	-Ձվարանների վաղաժամ անբավարարություն
ՁՑՊ	-Ձվարանային ցածր պաշար
ՄԶՑ	-Մարմնի զանգվածի ցուցիչ
ՄԽԳ	-Մարդու խորիոնային գոնադոտրոպին
ՄՄԳ	-Մարդու մենոպաուզային գոնադոտրոպին
ռՖԽՀ	-Ռեկոմբինանտ ֆոլիկուլոխթանիչ հորմոն
ՕՎՏ	-Օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաներ
ՖԽՀ	-Ֆոլիկուլոխթանիչ հորմոն
ESHRE	-European Society of Human Reproduction and Embryology (Մարդու սաղմնաբանության և վերարտադրողականության եվրոպական ընկերության)
ICSI	-Intra Cytoplasmic Sperm Injection

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Թեմայի արդիականությունը: Անպտղությունն արդի վերարտադրողաբանության հիմնական խնդիրներից մեկն է [27]:

Հայաստանի Հանրապետությունում դեռևս 2008-2009թթ. ՄԱԿ-ի բնակչության հիմնադրամի կողմից իրականացված ուսումնասիրությունների արդյունքների համաձայն՝ անպտղության հաճախությունը վերարտադրողական տարիքի կանանց շրջանում կազմել է 16,8%, ընդ որում՝ առաջնային անպտղություն արձանագրվել է 5,37%, իսկ երկրորդային անպտղություն՝ 11,44% դեպքերում [1]:

Թեև անպտղության՝ նախորդ տարիներին գրանցված մակարդակի գրեթե 2 անգամ նվազմանը, այն Առողջապահության Համաշխարհային Կազմակերպության (ԱՀԿ) կողմից սահմանված ճգնաժամային մակարդակի (15%) համեմատ շարունակում է մնալ բարձր, որի պարագայում անպտղությունը դիտվում է որպես երկրի ժողովրդագրության վրա ազդող հիմնական գործոններից մեկը և սոցիալ-բժշկական հիմնախնդրից վերածվում է համապետականի:

Անպտղության բուժումը դիտարկվում է որպես պետության վերարտադրողական պոտենցիալի բարձրացման հեռանկար:

Վերարտադրողաբանության անընդմեջ զարգացման և այս ոլորտում եղած հաջողությունների արդյունքում արտամարմնային բեղմնավորման (ԱՄԲ) մեթոդի արդյունավետությունը զգալիորեն բարձրացել է: Համաձայն 2009թ.-ի Մարդու սաղմնաբանության և վերարտադրողականության եվրոպական ընկերության (ESHRE) տվյալների, հղիությունների հաճախությունն, ըստ սաղմի տեղադրման, կազմել է միջինում 33,2% ԱՄԲ և 32,0%՝ ԱՄԲ ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) մեթոդի դեպքում [70, 77], հասնելով 34,5% և 32,9% համապատասխանաբար 2013թ.-ին [49]:

Համաձայն ESHRE-ի 2018թ.-ի հաշվետվության, Եվրոպայում 2014թ.-ին հղիությունների հաճախությունն, ըստ սաղմի տեղադրման, կազմել է 35% ԱՄԲ մեթոդի, 33%՝ ԻՔՍԻ մեթոդի, 30%՝ սառեցված սաղմերի տեղադրման և 59%՝ ձվաբջջի դոնացիայի դեպքում: Նշված ցուցանիշներն ավելի բարձր են երիտասարդ (35-ից ցածր տարիքի) կանանց մոտ [34, 72]:

Վերջին տարիներին բժիշկ-վերարտադրողաբանների գործնական աշխատանքում և գրականության մեջ լայնորեն քննարկվում է «ձվաբանային պաշար»

հասկացությունը, ինչպես նաև վերջինիս դերը և նշանակությունն ԱՄԲ-ի մեթոդով անպտղության բուժման արդյունավետության մեջ: Չնայած այս ուղղությամբ աշխատանքների զգալի քանակությանը, հստակեցված չէ այսօր հայտնի ձվարանային պաշարի գնահատման մարկերներից յուրաքանչյուրի ախտորոշիչ արժեքը [15, 27]:

Համաձայն ESHRE-ի ձևակերպման, օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաների (ՕՎՏ) ցիկլերում ձվարանային ցածր պաշարով (ՁՑՊ) հիվանդայացելուների մոտ ակնկալվում է խթանման հանդեպ «աղքատ» պատասխան [206]: ԱՄԲ ցիկլերի ընդհատումը կազմում է մոտ 15%, որոնցից $\frac{1}{2}$ դեպքերում պատճառը ձվարանների «աղքատ» պատասխանն (ՁԱՊ) է [4]: Նույնիսկ սաղմի տեղադրման փուլին հասնելու դեպքում հղիությունների հաճախությունը տատանվում է 3-16% սահմաններում [158, 199]:

ԱՄԲ ցիկլերի ընդհատումը հանդիսանում է կարևորագույն սոցիալ-տնտեսական հիմնախնդիր: Բացի բուժման արդյունավետության նվազումից, այն բերում է հիվանդայացելուների ֆինանսական ծանրաբեռնվածության և հոգեբանական հյուծման [4]:

ԱՄԲ-ին նախապատրաստման փուլում ՁԱՊ-ի կանխատեսումն ունի կարևոր նշանակություն հիվանդայացելուների աղեկվատ վարման և հետևաբար բուժման արդյունավետության բարձրացման համար [4, 195]:

Հետաքրքրություն է ներկայացնում անպտղու կանանց ձվարանային պաշարի ցուցանիշների և գոնադոտրոպինային խթանման հանդեպ ձվարանների պատասխանի, ստացված ձվաբջիջների և սաղմերի քանակի ու որակի միջև հավաստի կապի հայտնաբերումը [15]:

ՁՑՊ-ի վաղ հայտնաբերումը և այդ կանանց ակտիվ վարումը կարևոր նշանակություն ունի նրանց մոտ դոնորական ձվաբջջի օգտագործման կարիքը նվազեցնելու համար [69, 101, 120]:

Կանանց մոտ պտղաբերության նվազումը կարող է պայմանավորված լինել ոչ միայն սեռական օրգանների և նյարդաէնդոկրին համակարգի հիվանդություններով, այլ նաև իմունային խանգարումներով [102, 117]:

Աուտոիմուն հակամարմինները կարող են ախտահարել կնոջ վերարտադրողական համակարգի օրգանները և բերել ձվարանների վաղաժամ

անբավարարության (ՁՎԱ) և ՕՎՏ ծրագրերում ՁԱՊ-ի [6]: ՁՎԱ դեպքերի մինչև 30%-ը հանդիսանում է աուտոիմուն խանգարումների հետևանք և հիմնականում պայմանավորված է ձվարանների հյուսվածքի վրա տարբեր հակամարմինների վնասող ազդեցությամբ [5]: Հակաձվարանային հակամարմինների (<ՁՀ) հայտնաբերումը բեղմնավորման և իմպլանտացիայի անհաջողություններով կանանց մոտ հաստատում է դրանց նշանակալի դերն անպտղության մեջ [54, 105]:

Ըստ Luborsky J. և համահեղ. տվյալների, <ՁՀ հայտնաբերվում են անհայտ ծագման անպտղությամբ տառապող 33-61% հիվանդայցելուների մոտ՝ արյան շիճուկում: Այս հակամարմինները չեն կորելացվում ՖԽՀ-ի և ինհիբին B-ի մակարդակի հետ, հետևաբար դրանք կարող են դիտարկվել որպես ձվարանների աուտոիմուն ախտահարման անկախ մարկերներ՝ կանխատեսելով անհայտ ծագման անպտղությամբ տառապող կանանց ձվարանների ֆունկցիայի հետագա մարումը [136]: Վերջին տարիներին գրականության մեջ լայնորեն քննարկվում է կնոջ պտղաբերության վրա իմունային մեխանիզմների հնարավոր ազդեցությունը: Սակայն դեռևս հստակեցված չէ ձվարանային պաշարի վրա <ՁՀ-ի ազդեցությունը:

ՁՑՊ-ով կանանց վերարտադրողական պլանների իրականացումը պահանջում է զգալի ֆինանսական ներդրումներ և հոգեբանական աջակցություն: Վերոհիշյալը պայմանավորում է այդ կանանց ձվարանային պաշարի առանձին ցուցանիշների արժեքականության գնահատման, ԱՄԲ արդյունավետության կանխատեսման, ինչպես նաև դոնորական ձվաբջիջների օգտագործման նպատակահարմարության որոշման անհրաժեշտությունը:

Այս ամենը պայմանավորում է սույն աշխատանքի արդիականությունը:

Սույն աշխատանքի նպատակն է մշակել ձվարանային ցածր պաշարով կանանց վարման օպտիմալ տակտիկա արտամարմնային բեղմնավորման ծրագրում:

Նշված նպատակին հասնելու համար առաջադրվում են հետևյալ **խնդիրները**.

1. Պարզել ԱՄԲ ծրագրում հիվանդայցելուների ձվարանային պաշարի գնահատման առանձին մարկերների արժեքականությունը:
2. Գնահատել ԱՄԲ ծրագրում խթանման ժամանակ ֆոլիկուլ- և օօգենեզի առանձնահատկությունները ՁՑՊ-ով կանանց մոտ՝ կախված ձվարանային պաշարի նվազման պատճառից:

3. Ուսումնասիրել ՁՅՊ-ով կանանց մոտ ԱՄԲ ելքերն՝ ըստ ձվարանային պաշարի նվազման պատճառի:
4. Բացահայտել ՀՁՀ-ի ազդեցությունը ձվարանային պաշարի վրա:
5. Մշակել ԱՄԲ-ի ծրագրում ՁՅՊ-ով կանանց վարման ալգորիթմ:

Գիտական նորույթը: Առաջին անգամ ուսումնասիրվել է ձվարանային պաշարի գնահատման առանձին մարկերների արժեքականությունն ԱՄԲ ծրագրում գոնադոտրոպինային խթանման հանդեպ ձվարանների պատասխանի և բուժման արդյունավետության կանխատեսման համար: Առաջին անգամ գնահատվել է ԱՄԲ ծրագրում ֆոլիկուլ- և օօգենեզի առանձնահատկություններն ու ԱՄԲ ելքերը ՁՅՊ-ով կանանց մոտ՝ կախված ձվարանային պաշարի նվազման պատճառից: Ուսումնասիրվել է ՀՁՀ-ի հնարավոր դերը՝ որպես ձվարանային պաշարի նվազման գործոն, անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանանց խմբում:

Գործնական նշանակությունը: Ձվարանային պաշարի ճիշտ գնահատումը և ՁԱՊ-ի կանխատեսումը թույլ կտան նվազագույնի հասցնել անարդյունավետ խթանման ցիկլերը: Վերջինս իր հերթին հնարավորություն կընձեռի նվազեցնել ԱՄԲ ծրագրին դիմող հիվանդայցելուների հոգեբանական և ֆինանսական ծանրաբեռնվածությունը: ՁՅՊ-ով կանանց մոտ հնարավոր է կանխատեսել ԱՄԲ մեթոդով անպտղության բուժման արդյունավետությունը՝ կախված ձվարանային պաշարի նվազման պատճառից: ՀՁՀ-ի որոշումը ՁՅՊ-ով հիվանդայցելուների մոտ թույլ է տալիս առանձնացնել դրանց բարձր մակարդակով կանանց խումբ, որոնց մոտ կորտիկոստերոիդային իմունոսուպրեսիվ թերապիան հնարավորություն կտա կանխել ձվարանների հետագա աուտոիմուն ախտահարումը և բարձրացնել ԱՄԲ արդյունավետությունը:

Մշակվել է ԱՄԲ ծրագրում ձվարանային ցածր պաշարով կանանց վարման ալգորիթմ:

Հրատարակությունները: Ատենախոսության թեմայով հրատարակվել են 5 գիտական աշխատանքներ:

Ատենախոսության ծավալը և կառուցվածքը: Ատենախոսությունը շարադրված է համակարգչային 130 էջի վրա: Այն բաղկացած է նախաբանից, գրականության տեսությունից, հետազոտության նյութից և մեթոդներից, սեփական հետազոտության

արդյունքներից, դրանց քննարկումից, եզրակացություններից, գործնական առաջարկներից և գրականության ցանկից: Գրականության ցանկն ընդգրկում է 209 սկզբնաղբյուրներ: Աշխատանքը պարունակում է 32 աղյուսակներ և 18 նկարներ:

ԳԼՈՒԽ 1. ԶՎԱՐԱՆԱՅԻՆ ՑԱԾԻ ՊԱՇԱՐԻ ՀԻՄՆԱԽՆԴԻՐՆ ԱՐՏԱՄԱՐՄՆԱՅԻՆ ԲԵՂՄՆԱՎՈՐՄԱՆ ԾՐԱԳՐՈՒՄ (Գրականության տեսություն)

1.1. Ձվարանային ցածր պաշար և ձվարանների «աղքատ» պատասխան

Անպտղության բուժումը դիտարկվում է որպես պետության վերարտադրողական պոտենցիալի բարձրացման հեռանկար:

ԱՄԲ մեթոդների մշակումը և ներդրումը կլինիկական գործընթացում անպտղության բուժման կարևորագույն և առանցքային փուլն է: Այն հնարավորություն է տալիս վերականգնել մանկածնման ֆունկցիան կանացի և տղամարդկային անպտղության գործնականորեն բոլոր ձևերի դեպքում, այդ թվում՝ այն դեպքերում, որոնք նախկինում համարվում էին անբուժելի [16, 135]:

Վերարտադրողականության անընդմեջ զարգացման և այս ոլորտում առկա հաջողությունների արդյունքում ԱՄԲ մեթոդի արդյունավետությունը զգալիորեն աճել է, և ըստ հղիությունների հաճախության ցուցանիշի, Եվրոպական և ռուսական կլինիկաներում տատանվում է 20-30% սահմաններում, միջինում կազմելով 26,2%, ինչը մոտենում է բնական պտղաբերության ցուցանիշին [65]: Համաձայն 2009թ.-ի Մարդու սաղմնաբանության և վերարտադրողականության Եվրոպական ընկերության (ESHRE) տվյալների՝ հղիությունների հաճախությունն, ըստ սաղմի տեղադրման, կազմում է միջինում 33,2% ԱՄԲ և 32,0%՝ ԱՄԲ-ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) մեթոդի դեպքում [70, 77], հասնելով 34,5% և 32,9% համապատասխանաբար 2013թ.-ին [49]: Համաձայն ESHRE-ի 2018թ.-ի հաշվետվության, Եվրոպայում 2014թ.-ին հղիությունների հաճախությունն, ըստ սաղմի տեղադրման, կազմել է 35% ԱՄԲ մեթոդի, 33%՝ ԱՄԲ-ICSI մեթոդի, 30%՝ սառեցված սաղմերի տեղադրման և 59%՝ ձվաբջջի դոնացիայի դեպքում: Նշված ցուցանիշներն ավելի բարձր են երիտասարդ (35-ից ցածր տարիքի) կանանց մոտ [34, 72]:

ԱՄԲ մեթոդի կարևորագույն փուլերից մեկը ձվարանների վերահսկվող խթանումն է: Մեթոդի արդյունավետությունը մեծապես կախված է գերձվագատման խթանիչների հանդեպ ձվարանների պատասխանից՝ ստացված ձվաբջջիների, հետևաբար սաղմերի

քանակից և որակից: Խթանման հանդեպ ձվարանների պատասխանը մեծապես կախված է ձվարանային պաշարի վիճակից [15, 44, 82]:

Ըստ Щербина Н.А. և Градиль О.Г.-ի՝ ձվարանային պաշարը սահմանվում է որպես կնոջ վերարտադրողական պոտենցիալի բաղկացուցիչ մաս, որը բնորոշում է վերարտադրողական համակարգի ֆունկցիոնալ վիճակը և գնահատվում է գերձայնային հետազոտության և կենսաքիմիական ցուցանիշների օգնությամբ [27]: Ձվարանային պաշարը բնորոշում է ձվարանային անտրալ ֆոլիկուլային պուլի քանակը և որակը [115]: ՁՅՊ-ը մի վիճակ է, որի ժամանակ նվազում է ձվարանների ձվաբջիջ տալու հնարավորությունը՝ կապված կնոջ ուշ վերարտադրողական տարիքի հետ կամ այլ՝ ժառանգական, յատրոգեն և իդիոպաթիկ պատճառներով: Այս վիճակը հաճախ օգտագործվում է այն կանանց բնորոշելու համար, որոնք պատկանում են ՕՎՏ-ի ծրագրերում ցածր արդյունավետության ռիսկի խմբին՝ ձվաբջջային գործոնի պատճառով [35]:

Հորմոնային խթանման նկատմամբ ձվարանների պատասխանի առավել կարևոր կանխատեսիչներ են կնոջ տարիքը, կենսաքիմիական մարկերները (ֆոլիկուլոխթանիչ հորմոնի (ՖԽՀ) բազալ մակարդակը վաղ ֆոլիկուլային փուլում և հակամյուլլերային հորմոնի (ՀՄՀ) մակարդակը) և ձվարանի մորֆոլոգիական բնութագրերը (անտրալ ֆոլիկուլների քանակը (ԱՖՔ) և ձվարանների ծավալը) [25, 73]:

Մեր կողմից ուսումնասիրված գրականության մեջ եղած տվյալները վիճահարույց են ձվարանային պաշարը գնահատող ՖԽՀ-ի մակարդակի այն հստակ արժեքի վերաբերյալ, որը կանխատեսում է խթանիչների հանդեպ ՁԱՊ-ի մեծ հավանականություն կամ ծայրահեղ «աղքատ» պատասխան [157]:

Դեռևս Sherman BM և համահեղ. բազալ ՖԽՀ-ի մակարդակի բարձրացումը 14 ՄՄ/Լ-ից ավել գնահատել են որպես ձվարանների ծերացման առաջին նշան: Այն սովորաբար դիտվել է 35-40տ. կանանց մոտ [84, 177]: Հետազայում Broekmans F.J. և համահեղ. հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ՖԽՀ հանդիսանում է «աղքատ» պատասխանի լավ կանխատեսիչ միայն շատ բարձր արժեքների դեպքում ($>12\text{ ՄՄ/Լ}$), ինչը խոսում է ձվարանային շատ ցածր պաշարի մասին [73]:

Ըստ Щербина Н.А. և Градиль О.Г.-ի տվյալների՝ ձվարանային նորմալ պաշար գրանցվում է հիվանդայցելուների մոտ ՖԽՀ-ի 9 ՄՄ/Լ -ից ոչ բարձր արժեքի դեպքում:

Մինչդեռ ձվարանային պաշարի նվազումը բնորոշվում է 15ՄՄ/լ-ից ՖԽՀ-ի մակարդակի բարձրացման էպիզոդներով, իսկ ձվարանային ծայրահեղ ցածր պաշարի դեպքում գրանցվում է ՖԽՀ-ի մակարդակի 15ՄՄ/լ-ից կայուն բարձրացում [27]: Ինչպես երևում է վերը նշված տվյալներից, ՖԽՀ-ի արժեքները, որոնք բնութագրում են ՁՑՊ-ը, տարբեր են և տատանվում են 9-14ՄՄ/լ-ի սահմաններում:

Չնայած նրան, որ բազալ ՖԽՀ-ի մակարդակի բարձրացումը ձվարանային պաշարի որոշման լավագույն թեստերից է և ասոցացվում է ՁԱՊ-ի հետ, այնուամենայնիվ, ՖԽՀ-ի նորմալ մակարդակը չի բացառում «աղքատ» պատասխանը, և բարձրացումը տեղի է ունենում համեմատաբար ուշ՝ ձվարանային պաշարի նվազման ընթացքում: Հետևաբար միայն ՖԽՀ-ն չի կարող հանդիսանալ իդեալական թեստ խթանիչների հանդեպ ՁԱՊ-ը կանխատեսելու համար [115]:

Որոշ հեղինակների կարծիքով, ձվարանային պաշարի վիճակն արտահայտող և վերարտադրողական համակարգի ֆունկցիայի նվազումը կամ մարումը կանխատեսող բոլոր կենսաքիմիական ցուցանիշներից առավել ճշգրիտ մարկերը համարվում է արյան շիճուկում ՀՄՀ-ի մակարդակը [22]: ՀՄՀ-ի մակարդակը հուսալիորեն արտացոլում է ձվարանային պաշարի վիճակը, քանի որ այն սինթեզվում է անմիջականորեն ֆոլիկուլների գրանուլյոզ բջիջների կողմից, հետևաբար կորելացվում է ձվարաններում մնացած անտրալ ֆոլիկուլների քանակի հետ և չի փոփոխվում դաշտանային ցիկլի ընթացքում [149]: ՀՄՀ ընդգրկված է 2005թ.-ին ESHRE-ի կողմից ընդունված Բոլոնյան չափանիշների կազմում, ըստ որի ՁՑՊ ցուցանիշ է համարվում ՀՄՀ-ի 1,1նգ/մլ-ից ցածր արժեքը [24]:

Եթե La Marca A. և Sunkara S.K.-ի կարծիքով, ԱՖՔ և ՀՄՀ-ը հանդիսանում են այսօր հայտնի ձվարանային պաշարի առավել զգայուն թեստեր և համարվում են իդեալական գերձվագատման խթանման սխեմայի անհատական ընտրության համար [129], ապա Broer S.L. և համահեղ. կողմից կատարված մետա-անալիզի արդյունքներն ընդգծում են, որ ԱՖՔ և ՀՄՀ առանձին կամ միասին չեն հանդիսանում հղիությունների հաճախության կանխատեսման համար մարկերներ, և կնոջ տարիքն է հանդիսանում առավել կարևոր գործոն հղիության հաճախության կանխատեսման առումով [46]:

Հետաքրքրություն է ներկայացնում անպտուղ կանանց ձվարանային պաշարի ցուցանիշների և գոնադոտրոպինային խթանման հանդեպ ձվարանների

պատասխանի, ստացված ձվաբջիջների և սաղմերի քանակի ու որակի միջև հավաստի կապի հայտնաբերումը: Ձվարանային պաշարի վերը նշված ցուցանիշները (ՖԽՀ, ՀՄՀ և ԱՖՔ) կորելացվում են խթանման հանդեպ ձվարանների պատասխանի հետ [15]:

Ձվարանային պաշարի թեսթերը չեն կարող կանխատեսել անպտղության առաջացման ժամանակը, հետևաբար չեն օգտագործվում ընդհանուր համոյթում սրբինինգի նպատակով [133, 191]:

Ձվարանային պաշարը նվազում է տարիքին զուգահեռ: Այն կարող է հանդիպել ուշ վերարտադրողական տարիքի, ինչպես նաև երիտասարդ կանանց մոտ՝ պայմանավորված տարբեր պատճառագիտական գործոնների ազդեցությամբ [115]:

ՁՅՊ-ի առկայությունն ի հայտ է եկել ԱՄԲ-ի, որպես անպտղության բուժման մեթոդի, առավել լայն տարածման պատճառով [172]: Գերծվագատման խթանման նկատմամբ ՁԱՊ-ի տարածվածությունը բավականին բարձր է, և, ըստ տարբեր հեղինակների տվյալների, տատանվում է 9-24% սահմաններում, միջինում կազմելով 10% [36, 38]: Այնուամենայնիվ, ՁՅՊ-ի հաճախությունը հնարավոր է, որ ավելի բարձր է անպտուղ կանանց համոյթում, քանի որ նրանցից շատերը, հավանաբար, երբեք չեն հետազոտվում ձվարանային պաշարի գնահատման համար կամ չեն դիմում բուժման ԱՄԲ մեթոդին [115]:

ՁՅՊ-ով կանանց մեծամասնությունը հղիության հասնելու համար ԱՄԲ մեթոդով բուժման կարիք ունի [162]: Չնայած ՕՎՏ-ի շարունակական զարգացմանը, այս խմբի կանանց մոտ հղիությունների հաճախությունը, այնուամենայնիվ, մնում է ցածր և համակցվում է հղիությունների կորուստների բարձր հաճախության հետ [128]: ՁՅՊ-ի վաղ հայտնաբերումը և այդ կանանց ակտիվ վարումը կարևոր նշանակություն ունի նրանց մոտ դոնորական ձվաբջջի օգտագործման կարիքը նվազեցնելու համար [69]:

Վերոհիշյալ խմբի կանանց վարումը վերարտադրողաբանների ուսումնասիրության հիմնական առարկաներից մեկն է և հաճախ՝ ԱՄԲ-ի արդյունքների մեկնաբանման միակ տարբերակը [35, 164]:

Որպես ձվարանային պաշարի նվազման մեխանիզմ, առաջարկվել է մաթեմատիկական մոդել, ըստ որի՝ կնոջ կյանքի ընթացքում տեղի է ունենում ձվարանների ֆոլիկուլների երկֆազ նվազում՝ ծնվելու պահից մինչև 38տ., որին հաջորդում է արագացված նվազումը [127, 142]:

Hansen KR. և համահեղ. տվյալները վկայում են, որ ֆոլիկուլների քանակի նվազումը կապված է ամբողջ վերարտադրողական կյանքի ընթացքում տարիքին զուգահեռ, ատրեզիայի արագության աստիճանաբար ավելացման հետ: Չնայած նրան, որ այս մոդելը բացատրում է կանանց միջև ֆոլիկուլային պուլի տարբերությունները, այնուամենայնիվ, դեռևս վերջնականորեն բացահայտված չէ՝ դա կապված է ելքային ֆոլիկուլային պուլի մեծությունների տարբերության, թե հյուսման տարբեր արագությունների հետ [67, 100]:

Ի լրացում ձվարանային պաշարի նորմալ տարիք-կախյալ նվազմանը, գործոնները, որոնք կարող են կրճատել ձվարանային պաշարը վերարտադրողական տարիքում, բազմազան են: Էնդոմետրիոմաները, կոնքի խոռոչի որոշ ինֆեկցիաները, ձվարանների վրա կատարված վիրահատական միջամտությունները ևս նվազեցնում են ձվարանային պաշարը: Համարվում է, որ նշված էթիոլոգիական գործոնները բերում են ներֆոլիկուլային էնդոկրին և այլ կարգավորվող մեխանիզմների խանգարման, արոմատազայի ակտիվության նվազման և արյունահոսքի փոփոխությունների [2, 64, 142]:

Հայտնի է, որ էնդոմետրիոման և դրա վիրաբուժական հեռացումը հանդիսանում են ՅՁԴ-ի պատճառ: Ձվարանի կեղևի վրա մեխանիկական ճնշումը, անոթային ցանցերի, կեղևի և ստրոմայի փոփոխությունները բերում են ձվարանային ֆոլիկուլների վնասմանը [104, 175]:

Պարզվել է, որ սեռական տուբերկուլյոզը, նույնիսկ թաքնված ձևի դեպքում, կարող է հանդիսանալ ՅՁԴ-ի պատճառ: Նշված կանանց մոտ ձվազատման խթանման համար պահանջվում են գոնադոտրոպիկների ավելի մեծ դեղաչափեր, թեև ստացվում են ավելի քիչ քանակով ձվաբջիջներ [56, 140]:

Հայտնի է, որ խլամիդիային ինֆեկցիան անբարենպաստ ազդեցություն է ունենում գոնադոտրոպիկներով խթանման հանդեպ ձվարանների պատասխանի վրա ԱՄԲ ցիկլերում [103, 115]:

Վերջին տարիներին միոմայի բուժման նպատակով կիրառվող արգանդային զարկերակի էմբոլիզացիան նույնպես հանդիսանում է ՅՁԴ-ի էթիոլոգիական գործոններից մեկը [192]:

Տարբեր չարորակ նորագոյացությունների բուժման մեթոդների կատարելագործումը բերել է նման հիվանդություններով տառապող երիտասարդ կանանց կյանքի տևողության երկարացմանը: Ինչպես քիմիոթերապիայի, այնպես էլ ճառագայթային թերապիայի անբարենպաստ ազդեցությունը ձվարանային պաշարի վրա հայտնի փաստ է [39, 112, 185]:

ՁՅՊ-ի մյուս ռիսկի գործոններն են ճարպակալումը և քրոնիկ ծխելը [78, 146]:

Գրականության մեջ առկա են տվյալներ կնոջ վերարտադրողականության վրա ճարպակալման, որպես ՁԱՊ-ի ռիսկի գործոն, ազդեցության մասին: Ըստ որոշ հեղինակների տվյալների՝ ճարպակալմամբ «աղքատ» պատասխանով կանանց մոտ հղիության հաճախությունն ավելի ցածր է՝ ճարպակալում չունեցող «աղքատ» պատասխանով կանանց համեմատ [125, 152]:

ՁՅՊ կանանց մոտ ԱՄԲ ցիկլերում օգտագործված գոնադոտրոպիկների դեղաչափերի, դրանց համակցության կամ կիրառման սխեմաների ընտրության վրա ՄՁՑ-ի ազդեցության վերաբերյալ գրականության տվյալները սակավ են:

Հեղինակները հայտնաբերել են, որ որոշ էթնիկական խմբի կանայք ունեն ՁՅՊ: ԱՄԲ ծրագրին մասնակցած հնդկ կանանց ձվարանային տարիքն եղել է 6 տարով մեծ՝ նույն տարիքի իսպանուհիների համեմատ [109]:

Բացահայտված է, որ չինացի, լատինամերիկյան էթնիկական խմբի և աֆրիկացի կանանց ձվարանային պաշարն ավելի ցածր է՝ նույն տարիքի կովկասցի կանանց համեմատ [113]:

Կնոջ տարիքը համարվում է ձվարանային պաշարի նվազման առանցքային գործոն, հատկապես 40տ.-ից բարձր, թեև հայտնի է, որ ձվարանային պաշարի վաղաժամ նվազում կարող է հանդիպել երիտասարդ կանանց մոտ: Երիտասարդ տարիքում վերջինս դրսևորվում է ձվարանների վաղաժամ անբավարարությամբ (ՁՎԱ) [93]:

Ինքնաբույս ՁՎԱ հանդիպում է 1%, 0,1% և 0,01% հաճախությամբ՝ 40-ից ցածր, 30-ից ցածր և 20-ից ցածր տարիքի կանանց մոտ համապատասխանաբար [35]:

Թեև առաջնային ՁՎԱ 90% դեպքերում իդիոպաթիկ է, այնուամենայնիվ նկարագրված են դրան նախատրամադրող մի շարք գործոններ: ՁՎԱ հնարավոր պատճառները կարելի է բաժանել երկու հիմնական խմբի՝ քրոմոսոմային և ոչ

քրոմոսոմային անոմալիաներ: ՁՎԱ-ով կանանց մոտ, ովքեր ունեն առաջնային ամենորեա, 50% դեպքերում հայտնաբերվում է քրոմոսոմային անոմալիա: Հիմնականում հայտնաբերվում են X քրոմոսոմի անոմալիաներ՝ ինչպես քանակական (X քրոմոսոմի մոնոսոմիա), այնպես էլ կառուցվածքային (դելեցիա և տրանսլոկացիա) խանգարումների տեսքով [14, 58, 159]: Քրոմոսոմային անոմալիաների տարբերակումը սահմանափակ ազդեցություն ունի տվյալ կանանց բուժման արդյունավետության վրա, սակայն կարող է օգնել ընտանիքի այլ անդամներին վերարտադրողական ֆունկցիայի պլանավորման հարցում [14, 35]:

Հայտնաբերվել է գեների որոշակի հավաքածու, որը պատասխանատու է ՁՎԱ զարգացման համար: Դրանցում ձևավորվող լրիվ կամ մասնակի (պրե) մուտացիաները նպաստում են ՁՎԱ կլինիկական նշանների զարգացմանը: Ֆոլիկուլային պուլի ապոպտոզի արագացման ծագման մեջ բացահայտված է Xq 26-28 հատվածում տեղակայված FMR1 գենի պրեմուտացիայի դերը [7, 60, 79]:

ՁՎԱ կարող է լինել երկրորդային՝ քիմիոթերապիայի, ճառագայթման կամ ձվարանների վրա վիրահատական միջամտությունների հետևանքով:

Գրականության տվյալների համաձայն՝ ձվարանների աուտոփնոն ախտահարումները նույնպես հանդիսանում են ՁԱՊ-ի հնարավոր էթիոլոգիական գործոն [4, 48, 126]:

Համաձայն ESHRE-ի ձևակերպման, ՕՎՏ ցիկլերում ՅՁՊ-ով հիվանդացելուների մոտ ակնկալվում է խթանման հանդեպ «աղքատ» պատասխան: Ըստ ESHRE-ի բնորոշման, ձվարանների «աղքատ» պատասխանը գոնադոտրոպինների առավելագույնը 300ՄՄ/օրական և ավելի դեղաչափով ձվազատման խթանման դեպքում 3-ից պակաս ֆոլիկուլների զարգացումն է [42, 161, 206]: ԱՄԲ ծրագրի արդյունավետությունը նվազում է ձվարանների «աղքատ» պատասխանի դեպքում, երբ ստացվում են քիչ քանակի ձվաբջիջներ և հետևաբար քիչ քանակի սաղմեր, ինչը բերում է հղիությունների հաճախության նվազմանը:

ՁԱՊ-ը կարող է լինել ՁՎԱ-ի կլինիկական արտահայտված ձևի դրսևորում 40-ից ցածր տարիքի կանանց մոտ ձվարանային պաշարի նվազման առկայության դեպքում կամ ՁՎԱ-ի գաղտնի ձևի դրսևորում, երբ ՁԱՊ-ի զարգանում է նորմալ ձվարանային պաշարի ֆոնի վրա [6, 119]:

ԱՄԲ ցիկլերի ընդհատումը կազմում է մոտ 15%, որոնցից $\frac{1}{2}$ դեպքերում պատճառը ՁԱՊ-ն է [4, 157]: Նույնիսկ սաղմի տեղադրման փուլին հասնելու դեպքում հղիությունների հաճախությունը տատանվում է 3-16%-ի սահմաններում [158, 199]:

ԱՄԲ ցիկլերի ընդհատումը հանդիսանում է կարևորագույն սոցիալ-տնտեսական հիմնախնդիր: Բացի բուժման արդյունավետության նվազումից, այն բերում է հիվանդայցեղուների հոգեբանական հյուծման և ֆինանսական ծանրաբեռնվածության [4]:

ԱՄԲ ցիկլին նախապատրաստման փուլում ՁԱՊ-ի կանխատեսումն ունի կարևոր նշանակություն հիվանդայցեղուներին գերծվազատման խթանմանը ճիշտ նախապատրաստման, խթանման համապատասխան սխեմայի ընտրության և հետևաբար բուժման արդյունավետության բարձրացման համար [4]:

ՁԱՊ-ի բնորոշման և այդ ուղղությամբ նշանակելի միջամտությունների իրականացման միասնականացված մոտեցումների բացակայությամբ պայմանավորված սահմանափակումների հաղթահարման նպատակով ESHRE-ի աշխատանքային խմբի 2011թ.-ին անցկացված կոնսենսուսային հանդիպումից հետո ներդրվեցին ՁԱՊ-ի Բոլոնյան չափանիշները: Վերջիններս ՁԱՊ-ի ախտորոշման համար առաջարկում են ներքոհիշյալ 3 ցուցանիշներից առնվազն 2-ի առկայությունը.

- ուշ վերարտադրողական տարիք (≥ 40) կամ ՁԱՊ դիսկի այլ գործոններ,
- վերհուշությունում ձվարանների «աղքատ» պատասխան,
- ՁՑՊ թեսթեր. ԱՖՔ՝ 5-7 կամ ՀՄՀ՝ 0,5 - 1,1 նգ/մլ [74, 161, 206]:

Բոլոնյան չափանիշներն ենթարկվել են քննադատության հիմնականում դիսկի գործոնների բազմազանության պատճառով, ինչպիսիք են փոքր կոնքի օրգանների ինֆեկցիաները, էնդոմետրիոմաները, ձվարանների վրա կատարված վիրահատությունները և տարածուն շրջծվարանային կպումները, քանի որ այս գործոններից յուրաքանչյուրի ազդեցությունը ձվարանային պաշարի վրա խիստ տարբեր է: Այնուամենայնիվ, առաջարկված չափանիշները համարվում են կարևորագույն քայլ ՁԱՊ սահմանման միասնականացման ճանապարհին և օգտագործվում են ռանդոմիզացված վերահսկվող հետազոտություններում և կլինիկական գործընթացում [76, 200]:

1.2. ԱՄԲ առանձնահատկություններն ու վերարտադրողական տարիքի ձվարանային ցածր պաշարով կանանց մոտ

Ողջ աշխարհում կնոջ սոցիալական վիճակի փոփոխությունը հասարակության մեջ համարվում է վերջին տարիների նվաճումներից մեկը:

Կրթությունը, կարիերան, հասարակական կարգավիճակի որոշակի նվաճումները պահանջում են վերանայել վերաբերմունքն այնպիսի կարևոր ֆունկցիայի նկատմամբ, ինչպիսին վերարտադրողությունն է: Երեխայի ծնունդի հետաձգումը կյանքի ավելի ուշ շրջան բերում է վերարտադրողական ֆունկցիայի իրականացման հնարավորությունների սահմանափակման [22, 144]:

Կնոջ սոմատիկ և գինեկոլոգիական առողջությունը, որը պայմանավորում է բուժման իրականացման հնարավորությունները, հղիության կրելու հետ կապված խնդիրները և առողջ երեխայի ծնունդը, բարդացնում է մանկածնման ֆունկցիան ու վերարտադրողական տարիքում: Հաշվի առնելով ու վերարտադրողական տարիքի կանանց պտղաբերության ֆիզիոլոգիական նվազումը, արդիական է համարվում հիվանդայացելուների այս խմբի մոտ բուժական միջոցառումների արդյունավետության գնահատումը և անպտղության բուժման ալգորիթմի մշակումը: Ըստ Мишинева Н.Г. և համահեղ. անպտղությամբ տառապող հիվանդայացելուների կառուցվածքում ու վերարտադրողական տարիքի կանայք կազմում են 37%, ընդ որում՝ նրանց 1/2-ը 40-ից բարձր տարիքի կանայք են [22]:

Կանանց բեղմնավորման կենսաբանական հատկությունն իր գագաթնակետին է հասնում 20 տարեկանին մոտ, որից հետո սկսում է աստիճանաբար նվազել [35]: Պտղաբերության հարաճող նվազում նկատվում է կյանքի չորրորդ տասնամյակում և ավարտվում է միջինում 50-51 տարեկան հասակում [45]:

Ձվարանների դերը վերարտադրողական տարիքի կարգավորման մեջ ակնհայտ է, և հաստատված փաստ է այն, որ կանանց պտղաբերության տարիք-կախյալ նվազումը կարելի է հաղթահարել ավելի երիտասարդ կանանց ձվաբջիջների դոնացիայի միջոցով [45]:

Ձվարաններից ձվաբջիջների կորուստը շարունակական պրոցես է և սկսվում է ներարգանդային կյանքի ընթացքում: Հղիության 20 շաբաթականում իգական սեռի պտղի մոտ ձվարաններում պարունակվում է 6-7 մլն ձվաբջիջ: Ծնվելու պահին այդ թիվը կրճատվում է մինչև 1-2 մլն, և միայն 300.000-500.000 ձվաբջիջ է առկա ձվարաններում սեռական հասունացման շրջանի սկզբում: Այս պրոցեսը շարունակվում է մինչև դաշտանադադար: Վերարտադրողական տարիների ընթացքում ձվազատվում է 400-500 ձվաբջիջ, իսկ ձվաբջիջների մեծամասնությունն ենթարկվում է ապոպտոզի:

Հետազոտությունները հաստատում են, որ ձվաբջիջների կորստի հիմնական մասը տեղի է ունենում վերջին 10-15 տարիների ընթացքում, մինչև դաշտանադադար՝ սկսվելով 38տ.-ից [100]:

Ձվարանների ծերացման ամենավաղ նշաններից մեկը վաղ ֆոլիկուլային փուլում ՖԽՀ-ի մակարդակի բարձրացումն է, ինչը կարող է չունենալ կլինիկական արտահայտվածություն կամ արտահայտվել միայն անպտղությամբ, քանի որ ձվարանային հորմոնների արտադրությունը մնում է անփոփոխ, և կանայք շարունակում են ունենալ ձվազատում և կանոնավոր դաշտանային ցիկլ: Ձվարանների ծերացման առաջին կլինիկական նշանը կարող է լինել դաշտանային ցիկլի կարճացումը՝ ֆոլիկուլային փուլի կրճատման պատճառով: Երբ կինը սկսում է նշել ձվարանների ծերացման կլինիկական նշաններ, ինչպիսիք են անկանոն դաշտանային ցիկլը և ցիկլի կարճացումը, պտղաբերությունն արդեն կարող է բավականին նվազած լինել [45, 207]:

Ըստ Broekmans F.J. և համահեղ., կանայք, ովքեր անպտուղ են 35տ.-ից հետո, մինչև 30տ. ունեն ցածր պտղաբերություն [45]:

Ձվարանային պաշարի մարկերները կարող են օգտակար լինել վաղ դաշտանադադարը կամ դաշտանադադարային անցումը կանխատեսելու նպատակով՝ այն կանանց համար, ովքեր դեռ չունեն ձվարանների ծերացման կլինիկական նշաններ, բայց կարող են արդեն ունենալ ցածր պտղաբերություն [133]:

Տարիքն ազդում է նաև ձվաբջիջների որակի վրա: Pellestor F. և համահեղ. հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ԱՄԲ-ի ժամանակ ստացված ձվաբջիջների անէուպլոդիայի հաճախությունն աճում է տարիքին զուգահեռ [156]:

Gunby J. և համահեղ. հետազոտությունները հաստատում են, որ հղիությունների հաճախության նվազում սկսվում է 35տ.-ից: Ավելի հստակ, 34տ.-ից հետո

անպտղության հաճախությունն աճում է 11%-ով, հասնելով 33%-ի 40տ.-ից հետո և արդեն 87%-ի՝ 45տ.-ում [95]:

Հղիությունների հաճախության ցուցանիշներն ԱՄԲ ցիկլերից հետո ևս վկայում են բուժման արդյունավետության վրա կնոջ տարիքի ազդեցության մասին: Այսպես, 35-ից ցածր տարիքի կանանց մոտ ԱՄԲ-ից հետո հղիությունների հաճախությունը կազմում է 64,6% [202]: Կանադայում ԱՄԲ-ից հետո (2007թ.-ի տվյալներ) կենդանածնության հաճախությունը կազմել է 37,4% 35-ից ցածր տարիքի կանանց մոտ, 35-39 տարիքային խմբում՝ 26,5%, իսկ 40-ից բարձր տարիքի կանանց մոտ՝ միայն 11,4% [96]: Այլ հեղինակների տվյալներով, կենդանածնության հաճախությունը կազմել է 7,4% 40-42տ. կանանց մոտ, և միայն 1,1%՝ ≥ 43 տ կանանց մոտ: Հղիությունների ընդհատման հաճախությունն երիտասարդ տարիքային խմբում կազմել է 43,1% և 65,2%՝ ավելի բարձր տարիքային խմբում [174, 197]:

Ձվարանային պաշարի վիճակը համադրվում է կնոջ տարիքի հետ: Ըստ Мишинева H.Г.-ի, եթե ձվարանային նորմալ պաշար հանդիպում է մինչև 40 տարեկան կանանց 75%-ի մոտ, ապա 40-45 տարեկանում՝ ընդամենը 22% դեպքերում, իսկ 45-ից բարձր տարիքի բոլոր կանանց մոտ հայտնաբերվում է նվազած կամ ծայրահեղ ցածր ձվարանային պաշար [22]: Նմանատիպ տվյալներ են արձանագրել նաև այլ հեղինակներ [27]: Ձվարանային նորմալ պաշար հանդիպում է 34-ից ցածր տարիքի կանանց 76%-ի մոտ, 34-38 տարեկանում՝ միայն 30%-ի մոտ, իսկ 38-ից բարձր տարիքի բոլոր հիվանդացելուների մոտ հայտնաբերվում է նվազած կամ ծայրահեղ ցածր ձվարանային պաշար [27]:

Միաժամանակ նրանք նկատել են 35-ից բարձր տարիքի կանանց մոտ ֆոլիկուլային համակարգի ռեգուլցիա՝ պրիմորդիալ և զարգացող ֆոլիկուլների քանակի և չափսերի փոքրացումով, կեղևային շերտի ֆիբրոզով [27]:

Առկա է կարծիք, որ տարիքը չի ազդում հորմոնային խթանման հանդեպ էնդոմետրիումի պատասխանի վրա: Դոնորական ձվաբջջի օգտագործմամբ ցիկլերի դեպքում հղիությունների հաճախությունը նույնպես հաստատում է, որ ռեցիպիենտի տարիքը չի ազդում հղիությունների հաճախության վրա [96]:

Տարիք-կախյալ անպտղության և ձվաբջիջների որակի նվազման դեպքում միակ արդյունավետ բուժումը համարվում է ձվաբջիջների դոնացիան [133]:

Ըստ Крстич E.B.-ի՝ 38-ից բարձր տարիքի կանանց մոտ ՁԱՊ-ը խիստ բացասաբար է ազդում հղիությունների հաճախության վրա [20]:

Ըստ Щербина Н.А-ի տվյալների՝ գոնադոտրոպինների նկատմամբ ձվարանների պատասխանը 35-ից բարձր տարիքի կանանց մոտ կախված է խթանման սխեմայից, այլ պայմանավորված է միայն կնոջ ձվարանային պաշարով [27]:

Ըստ Амирова А.А.-ի տվյալների, պայմանականորեն հեռանկարային կարելի է համարել մինչև 41տ., որից բարձր տարիքում նպատակահարմար է դոնորական ձվաբջիջների օգտագործումը [3]:

38-ից բարձր տարիքի հիվանդացելուների մոտ վաղ վերարտադրողական կորուստների հաճախությունը հավաստի ցածր է դոնորական ձվաբջիջ օգտագործմամբ ԱՄԲ ցիկլերում: 38-ից բարձր տարիքի կանանց մոտ դոնորական ձվաբջիջ օգտագործմամբ ԱՄԲ ծրագրի արդյունավետությունը հավաստիորեն բարձր է, քան նույն տարիքային խմբի կանանց մոտ ստանդարտ ԱՄԲ ծրագրին՝ անկախ ձվարանների պատասխանի բնույթից [20, 194]:

Ձվարանային ծայրահեղ ցածր պաշարի դեպքում սեփական ձվաբջիջների ստացումը համարվում է անհնարին, հետևաբար այս դեպքում առավել նպատակահարմար է դոնորական ձվաբջիջների օգտագործումը [27]:

Չնայած տարիքի հետ անպտղության բուժման արդյունավետության նվազմանը, ԱՄԲ-ն դեռևս առաջարկում է հղիության և կենդանածնության առավել բարձր հաճախություն, քան ձվարանների վերահսկվող խթանման դեպքում, սակայն նշանակալիորեն ցածր, քան ձվաբջիջ դոնացիայի դեպքում: Հղիությունների հաճախությունը ձվաբջիջների դոնացիայի դեպքում հիմնվում է դոնորի, այլ ոչ ռեցիպիենտի տարիքի վրա: Սակայն այդ դեպքում, կնոջ տարիքի աճին զուգահեռ, աճում է նաև հղիության և մայրական բարդությունների հաճախությունը [96]:

Ըստ Крстич Е.В.-ի տվյալների, չնայած ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց մոտ գոնադոտրոպինների նկատմամբ ՁԱՊ-ն ընդունված է բացատրել ձվարանային պաշարի հարաճուն կրճատմամբ, այնուամենայնիվ հնարավոր է նաև ձվազատման խթանիչների հանդեպ ֆոլիկուլների զգայունության նվազում և աճման դիսկորդինացիա: ՁԱՊ-ի ռիսկը բարձրացնող նման հնարավոր պատճառներից մեկը կարող է լինել ձվարանային անդրոգենների (տեստոստերոնի) մակարդակի նվազումը: Դրա մասին է խոսում տեստոստերոնի մակարդակի «տարիքային» նվազման փաստը [20, 88]:

Ձվազատման խթանիչների նկատմամբ ֆոլիկուլների անհրաժեշտ զգայունության պահպանման համար անդրոգենների նորմալ մակարդակի կարևորության մասին է խոսում նաև այն փաստը, որ անդրոգեն պարունակող դեղամիջոցների օգտագործմամբ, որոշ դեպքերում, հաջողվել է ԱՄԲ կրկնակի ցիկլերում գոնադոտրոպիններով խթանման հանդեպ ստանալ ադեկվատ պատասխան այն անձանց մոտ, ովքեր ունեցել են հաստատված ՁԱՊ նախորդ ԱՄԲ փորձի ժամանակ [139, 148, 168]: Ընդհանուր տեստոստերոնի մակարդակի նվազումը հավաստիորեն մեծացնում է ՁԱՊ-ի հավանականությունը և չի համադրվում ձվարանային պաշարի մարկերների հետ [20, 114]:

Ըստ Подзолкова Н.М. և Колода Ю.А-ի տվյալների ԱՄԲ ծրագրերում գերձվազատման խթանման ընթացքում լյութեինիզացնող հորմոնի (ԼՀ) էնդոգեն սեկրեցիան, որպես կանոն, բավարար է ֆոլիկուլների նորմալ զարգացման համար: Սակայն ֆոլիկուլների նորմալ զարգացման համար էնդոգեն ԼՀ-ի արտադրությունը կարող է բավարար չլինել 35-ից բարձր տարիքի և ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց մոտ [26, 118]: Նման դեպքերում խթանումը միայն ՖԽՀ պարունակող դեղամիջոցներով ուղեկցվում է քիչ քանակի ֆոլիկուլների ստացմամբ, ինչպես նաև էնդոմետրիումի անբավարար աճով և, որպես հետևանք, կլինիկական հղիությունների և իմպլանտացիայի ցածր հաճախությամբ: Նման «աղքատ» պատասխանով հիվանդացելուների մոտ ֆոլիկուլների լիարժեք աճն ապահովելու նպատակով սովորաբար օգտագործվում է ՖԽՀ-ի ավելի մեծ գումարային դեղաչափ (≥ 3000 ՄՄ մեկ ցիկլում), որը մի շարք հետազոտողների կողմից համարվում է անարդյունավետ: Նման դեպքերում գերձվազատման խթանման սխեմայում ավելացվում է լյութեինիզացնող հորմոնի (ԼՀ) պարունակությամբ դեղամիջոցներ, որոնք բարձրացնում են ձվարանների զգայունությունը ՖԽՀ-ի նկատմամբ, նպաստում նախաօվուլյատոր ֆոլիկուլների կողմից էստրադիոլի արտազատմանը՝ դրանով իսկ բարելավելով էնդոմետրիումի աճը, պաշտպանելով կոմուլյուսի բջիջներն ապոպտոզից [20, 208, 209]:

Այլ հեղինակներ առաջարկում են մեկ այլ մեթոդ՝ այս խմբի կանանց շրջանում բուժման արդյունավետության բարձրացման նպատակով: Ըստ Tannus S.-ի և համահեղ. տվյալների, 40-ից բարձր տարիքի կանանց մոտ էլեկտիվ միակ

բլաստոցիստի տեղադրումն ասոցացվում է նույն կենդանաձևության հաճախականության հետ՝ համեմատած վաղ երկու բլաստոցիստի տեղադրման հետ, մինչդեռ երբ բլաստոցիստները հասունանում են սառցապահպանման համար, էլեկտիվ երկու բլաստոցիստի տեղադրումն ասոցացվում է ավելի բարձր կենդանաձևության հաճախության և ավելի բարձր բազմապտուղ ծնունդների թվի հետ [187]:

Ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց մոտ վաղ լյութեինիզացիայի ռիսկն ավելի բարձր է, քան այլ տարիքային խմբերում [153, 181]:

Ըստ Skiadas C.C.-ի՝ վաղաժամ լյութեինիզացիան բացասաբար է ազդում ձվաբջջի որակի, բեղմնավորման և իմպլանտացիայի վրա: Հեղինակը ցույց է տվել ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց ՁՅՊ-ի և վաղաժամ լյութեինիզացիայի միջև կապը, որը կլինիկորեն բնութագրվում է պերիֆերիկ արյան մեջ LH -ի բարձր և FSH -ի ցածր մակարդակներով: Էկզոգեն FSH -ի բարձր մակարդակի ազդեցությունը կարող է նպաստող գործոն հանդիսանալ վաղաժամ լյութեինիզացիայի ռիսկի բարձրացման առումով [181]:

Պրոգեստերոն/էստրադիոլ հարաբերակցության բարձրացումը (>1) հայտնի է որպես վաղաժամ լյութեինիզացիայի մարկեր: Վաղաժամ լյութեինիզացիայից խուսափելու համար, որը խիստ նվազեցնում է հղիությունների հաճախությունն ԱՄԲ-ից հետո 43տ.-ից մեծ կանանց մոտ, Yan-Guang Wu և համահեղ. առաջարկում են ձվաբջիջները ստանալ դոմինանտ ֆոլիկուլների առավելագույնը 16 մմ (սովորաբար 19-21մմ) չափսերի դեպքում տրիգերի նշանակման պայմաններում [205]: Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ֆոլիկուլների ավելի վաղ պոնկցիայի դեպքում՝ ձվազատման տրիգեր վաղ նշանակման պայմաններում, ոչ հասուն ձվաբջիջների քանակը նշանակալիորեն բարձր է, սակայն բարձր որակի սաղմերի քանակը նույնպես զգալիորեն աճում է [205]: Ֆոլիկուլների վաղ պոնկցիան և ձվաբջիջների ստացումը հավաստիորեն նվազեցնում է պրոգեստերոն/էստրադիոլ (P_4/E_2) հարաբերակցությունը, հետևաբար՝ վաղաժամ լյութեինիզացիայի վտանգը [88, 90, 91]:

Ենթադրվում է, որ ԱՄԲ մեթոդով հղիությունների հաճախության նվազման պատճառն ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց ձվարանային աղքատ միջավայրն է, որն անբարենպաստ է ազդում ձվաբջիջների ու սաղմերի որակի և ԱՄԲ

արդյունքների վրա: Մասնավորապես, Tatone C.-ի և Hurwitz JM. ու համահեղ. կարծիքով, տարիքին զուգահեռ փոփոխվում է անմիջապես ձվաբջիջը շրջապատող ձվարանի միջավայրը՝ ներկայացված գրանույրոգ բջիջներով [107, 189]:

Luborsky JL և համահեղ., Nimz M. և համահեղ., ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց մոտ հայտնաբերել են գրանույրոգ բջիջների նվազած պրոլիֆերացիա և միտոքոնդրիալ ԴՆԹ-ի դելեցիայի ավելի բարձր մակարդակ: Գրանույրոգ բջիջներում բոլոր նշված խանգարումները նպաստում են այդ կանանց մոտ անպտղության բուժման արդյունավետության նվազմանը [138, 150]:

Բնական տարիք-կախյալ կնոջ պտղաբերության նվազման փաստը պայմանավորում է այս խմբի կանանց ԱՄԲ ծրագրում վարման առավել օպտիմալ տարբերակների մշակման անհրաժեշտությունը: Առ այսօր բացակայում է այն տարիքային սահմանը, որից սկսած հիվանդայցելուին պետք է համարել «ուշ վերարտադրողական» տարիքի և վարել համապատասխանաբար:

Ըստ մեր կողմից մեջբերված տարբեր հեղինակների, այդ տարիքը տարբեր է՝ սկսած 35-ից մինչև 43 և ավելի:

Մեզ հասանելի գրականության մեջ բացակայում են նաև տվյալներն այն մասին, թե որ ցուցանիշը կարող է հիմք հանդիսանալ ԱՄԲ-ի ծրագրում դոնորական ձվաբջիջ օգտագործման համար՝ տարիքը, թե ձվարանային պաշարը որոշող որ թեսթը, և ինչ արժեքների դեպքում:

1.3. ԱՄԲ առանձնահատկությունները ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ձվարանային ցածր պաշարով կանանց մոտ

Ձվարանային պաշարի երկրորդային նվազման պատճառ կարող են հանդիսանալ ձվարանների վրա կատարված վիրահատական միջամտությունները՝ ձվարանների պոլիկիստոզ համախտանիշի (ՁՊՀ), էնդոմետրիոմաների կամ այլ պատճառներով [19, 23]:

ՁՊՀ-ի ժամանակ անօվուլյատոր անպտղության հիմքում ընկած է ձվարանի ֆունկցիան կարգավորող հորմոնների դիսբալանսը, որն առաջանում է լիովին պահպանված ձվարանային պաշարի ֆոնի վրա հիպերանդրոգենիայի պատճառով [94]: Սակայն, ՁՊՀ-ի դեպքում կատարված վիրահատական միջամտությունը՝ ձվարանների մասնահատում կամ կաուտերիզացիա, վերացնելով անպտղության

գործոններից մեկը՝ կապված հիպերանդրոգենիայի հետ, կարող է բերել անպտղության մեկ այլ, նախկինում գոյություն չունեցող գործոնի միացմանը՝ ձվարանների պաշարի յատրոգեն նվազմանը: Չի բացառվում, որ ձվարանի ստրոմալ հյուսվածքի ավելցուկային հեռացումը որոշ դեպքերում կարող է բերել ձվարանների անդրոգեն սինթեզող ֆունկցիայի արտահայտված ճնշմանը, որն ուղեկցվում է ընդհանուր տեստոստերոնի մակարդակի նվազմամբ մինչև անոմալ ցածր մակարդակ: Վերջինս ցուցաբերում է բացասական ազդեցություն ադեկվատ ֆոլիկուլոգենեզի վրա, քանի որ ձվաբջիջների լիարժեք հասունացման համար անհրաժեշտ է անդրոգենների որոշակի տեղային մակարդակ, որը պոտենցում է ՖԽՀ-ի նկատմամբ աճող ֆոլիկուլների զգայունությունը [19, 29, 32]:

ՁՊՀ-ի վիրահատական բուժման փոխզիջումային տարբերակ է համարվում միայն մեկ ձվարանի վրա միջամտության իրականացումը: Նման դեպքում խուսափում են ձվարանային պաշարի ավելցուկային կրճատումից, միևնույն ժամանակ մեկ ձվարանի մասնահատումից հետո ձվարանային անդրոգենների գումարային արտադրությունը նվազում է: Ըստ Краснопольский В.И. և համահեղ., ՁՊՀ-ի վիրահատական բուժման նպատակով իրականացվող երկկողմանի միջամտությունը 9,6% դեպքերում ուղեկցվում է ձվարանային պաշարի արտահայտված ռեդուկցիայով և 30,8% դեպքերում՝ ձվարանների անդրոգեն սինթեզող ֆունկցիայի արտահայտված նվազման նշաններով: Նույն նպատակով իրականացվող ձվարանների միակողմանի մասնահատումը չի բերում նման շեղումների ոչ մի վիրահատված հիվանդայցելուի մոտ [19, 75]:

Էնդոմետրիոմաների վիրահատական բուժման անվտանգությունը, ձվարանային պաշարի պահպանման առումով, հանդիսացել է մի շարք հետազոտությունների առարկա: Այսպես, Էնդոմետրիոմաների էքսցիզիայի դեպքերի մեծամասնության հյուսվածաբանական հետազոտությունները ցույց են տվել կիստայի պատին անմիջապես հպված ձվարանի առողջ հյուսվածքի առկայություն այն դեպքում, երբ ձվարանի այլ բարորակ կիստաների հեռացման ժամանակ նման երևույթ հազվադեպ է հանդիպել [18, 57, 68]:

Համաձայն Busacca M. և համահեղ. տվյալների, ձվարանների երկկողմանի Էնդոմետրիոիդ կիստաների վիրահատական բուժումից հետո ձվարանների վաղաժամ հյուծում դիտվում է 2,4% դեպքերում, ինչը կրկնակի գերազանցում է ընդհանուր

համոյթում նշված ցուցանիշը: Հետևաբար անհրաժեշտ է հաշվի առնել ձվարանային պաշարի նվազման ռիսկը նման դեպքերում, հատկապես եթե պլանավորվում է էնդոմետրիոմաների երկկողմանի հեռացում [47]:

ԱՄԲ-ից առաջ էնդոմետրիոմաների հայտնաբերման դեպքում կարելի է ընտրել բուժման հետևյալ տարբերակներից մեկը՝ վիրաբուժական հեռացում կամ սպասողական տակտիկա: Էնդոմետրոմայի առկայությունը կարող է նվազեցնել անպտղության բուժման արդյունավետությունը, սակայն չի բացառվում, որ վիրաբուժական միջամտությունը ևս բացասաբար անդրադառնա ԱՄԲ արդյունավետության վրա [8, 85]:

Բացահայտված է, որ խթանման հանդեպ ձվարանների պատասխանը զգալի նվազում է վերհուշությունում ձվարանների վրա վիրաբուժական միջամտությունների առկայության դեպքում [30, 71, 132]: Այսպես, միակողմանի էնդոմետրիոմաների հեռացումից հետո ԱՄԲ ծրագրում խթանման արդյունքում ստացված ֆոլիկուլների և ձվաբջիջների քանակը միջինում նվազում է 50%-ով [166, 183]: Այն պայմանավորված է կիստայի ռեգեկցիայի ժամանակ ձվարանի հյուսվածքի պատահական հեռացմամբ, ձվարանների ստրոմայի և անոթային ցանցի վնասմամբ տեղային բորբոքման հետևանքով՝ կապված վիրահատական միջամտության կամ էլեկտրոկոագուլյացիայի հետ [167, 183]:

Պետք է նշել, որ ըստ որոշ հեղինակների տվյալների, գոյություն ունի ձվարանների վնասման հավանականություն նաև մինչև վիրահատությունը: Դեռևս 1993թ.-ին, գնահատելով էնդոմետրիոման շրջապատող ձվարանների կեղևային շերտի կտրվածքները՝ Մանեսչին և համահեղ. հայտնաբերել են, որ ֆոլիկուլների քանակը ձվարաններում նվազում է մինչև վիրահատությունը [141]: Ավելին, չվիրահատված էնդոմետրիոմաների առկայությունը նվազեցնում է ԱՄԲ ցիկլերում գոնադոտրոպիններով խթանման արդյունավետությունը [183]:

Ըստ Demirel A. և համահեղ., վիրահատական բուժման ենթարկված էնդոմետրիոմաներով հիվանդացելուների մոտ ԱՄԲ ցիկլում խթանման տևողությունն եղել է ավելի երկար, օգտագործվել են *n*-ՖԽՀ-ի ավելի մեծ դեղաչափեր, իսկ հասուն ձվաբջիջների միջին քանակն եղել է ավելի քիչ [59]:

Առկա գրականության տվյալներն՝ ԱՄԲ-ից առաջ անախտանիշ էնդոմետրիոմաների վիրահատական բուժման արդյունավետության վերաբերյալ, վիճահարույց են [8, 193, 203]:

Ըստ Краснопольский В.И. և Горский С.Л.-ի, միակողմանի կամ երկկողմանի էնդոմետրիոիդ կիստաներով և անպտղությամբ տառապող հիվանդայցեղունների մոտ բուժման համընդհանուր ընդունված մեթոդը վիրաբուժականն է՝ լապարոսկոպիկ եղանակով [18]: Չնայած անպտղության հաղթահարման նպատակով էնդոմետրիոմայի վիրահատական բուժման նպատակահարմարությունը կասկած չի առաջացնում, այնուամենայնիվ, քննարկման առարկա է մնում իրականացվող միջամտության բնույթը [147]: Որոշ մասնագետներ խորհուրդ են տալիս ձվարանների էնդոմետրիոիդ կիստայի (ՁԷԿ) հեռացման ավանդական մեթոդը. կիստայի հեռացում կապսուլայով՝ դրունքի հետագա կոագուլյացիոն մշակումով, տարբեր տեխնիկական սարքերի և էներգակիրների օգնությամբ: Սակայն էնդոմետրիոմաների վիրահատական բուժման նման տարբերակի դեպքում կարող է տուժել ձվարանի ֆոլիկուլային պաշարը, որն առավել արտահայտված է ձվարանների երկկողմանի էնդոմետրիոիդ կիստաների հեռացման դեպքում: Ձվարանների երկկողմանի էնդոմետրիոիդ կիստաների հեռացումից հետո ձվարանների ֆոլիկուլային ապարատի արտահայտված ռեգուլցիան կարող է ոչ միայն նվազեցնել բնական պտղաբերության վերականգնման հավանականությունը, այլ նաև նվազեցնել հետվիրահատական շրջանում պահպանվող անպտղությամբ հիվանդների մոտ ԱՄԲ մեթոդով բուժման արդյունավետությունը [17, 41, 147]:

Էնդոմետրիոմաների ավանդական էնուկլեացիայի այլընտրանքային մեթոդ է համարվում դրանց ֆենեստրացիան՝ մանրակրկիտ լվացումը և կիստայի պատիճի ներքին մակերեսին միայն տեսողական հայտնաբերվող ախտաբանական օջախների մշակումը բիպոլյար կոագուլյատորով: Վերջինիս առավելությունը ֆոլիկուլային պաշարի վրա վիրաբուժական տրավմայի նվազ ազդեցությունն է, որն առավել կարևոր է ձվարանների երկկողմանի էնդոմետրիոմաների դեպքում [18]:

Ըստ Краснопольский В.И. և Горский С.Л.-ի տվյալների, երկկողմանի ՁԷԿ-ի վիրահատական բուժման էնուկլեացիայի մեթոդը ձվարանային պաշարի վրա թողնում

է 2,6 անգամ ավելի հաճախ բացասական ազդեցություն, քան ֆենեստրացիայի մեթոդը [18]:

Առկա տվյալները թույլ են տալիս եզրակացնել, որ երկկողմանի ՁԷԿ-ի, անկախ դրանց չափսերից, բուժման համար առավել նախընտրելի է ֆենեստրացիայի մեթոդը: Դա թույլ է տալիս ապահովել հետվիրահատական շրջանում ինքնաբուխ հղիությունների առաջացման մեծ հավանականություն և բերում է ֆոլիկուլային պաշարի ավելի քիչ նվազմանը: Վերջինս հատկապես կարևոր է, քանի որ երկկողմանի ՁԷԿ-ի կապակցությամբ վիրահատված անպտուղ կանանց մեծ մասը կարիք ունի հետագա բուժման ԱՄԲ մեթոդով [18]:

Հաշվի առնելով հիվանդայցելուների մեծ մասի մոտ երկկողմանի ՁԷԿ-ի վիրահատական բուժումից հետո ԱՄԲ կիրառման հաստատված անհրաժեշտությունը, հեղինակների կողմից հատուկ ուսումնասիրվել է վիրահատվող կիստաների չափսերի և վիրահատական բուժման մեթոդի ազդեցությունը ֆոլիկուլային պաշարի վրա, որը գնահատվել է ինհիբիթին B-ի մակարդակի որոշմամբ [18, 188]: ձվարաններից յուրաքանչյուրում 5սմ-ից մեծ տրամագծով ՁԷԿ-ի առկայությունը բերում է ձվարանային պաշարի նվազման դեպքերի գրեթե կրկնակի ավելացման՝ ի համեմատ նույն ցուցանիշի երկկողմանի ավելի փոքր չափսերի ՁԷԿ-ի կամ միայն մեկ ձվարանում մեծ չափերի կիստայի՝ համակցված հաջորդում փոքր կիստայի առկայության դեպքում: Դա վկայում է այն մասին, որ երկու ձվարաններում առկա խոշոր էնդոմետրիոիդ կիստաների առաջացումը հանդիսանում է ձվարանների ֆոլիկուլային պաշարի ռեդուկցիայի գործոն [18, 28]:

Somigliane E. և համահեղ. հետազոտության արդյունքները ցույց են տալիս, որ նախապես վիրահատված ձվարանի ֆունկցիոնալ պաշարը նշանակալիորեն ցածր է՝ համեմատած հակառակ կողմի ինտակտ ձվարանի հետ: Մասնավորապես, ձվարանների խթանումից հետո միջինում 15սմ-ից մեծ չափսերի ֆոլիկուլների քանակը նվազում է մոտ 53%-ով: Դիտվել է նաև վիրահատված ձվարանի բազալ ծավալի նվազում, բայց ավելի քիչ արտահայտված, քան ֆոլիկուլների քանակի քչացումը, ինչը հաստատում է այն տեսակետը, որ խթանման նկատմամբ ՁԱՊ կապված չէ միայն ձվարանի հյուսվածքի կրճատման հետ [184]:

Գոնադոտրոպիններով խթանման հանդեպ ձվարանի պատասխանը չի տուժում նախապես լազերային վապորիզացիայի մեթոդով վիրաբուժական միջամտության ենթարկված հիվանդայցելուների մոտ [204]:

Ուշադրության է արժանի Takashima A. և համահեղ. աշխատանքը, որտեղ գնահատվել է միակողմանի էնդոմետրիոմայի էքսցիզիայից հետո արյունահոսության դադարեցման նպատակով օգտագործվող տարբեր տեխնիկաների՝ էլեկտրոկոագուլյացիայի (առաջին խումբ) և կարի (երկրորդ խումբ) ազդեցությունը ձվարանային պաշարի և ԱՄԲ արդյունավետության վրա [186]:

Ըստ ստացված տվյալների, չի հայտնաբերվել վիճակագրորեն նշանակալի տարբերություն ՀՄՀ-ի նախա- և հետվիրահատական մակարդակների միջև նշված 2 խմբերում: Ընդ որում, ՀՄՀ-ի հետվիրահատական մակարդակը որոշվել է վիրահատությունից 3 ամիս անց, ինչը համընկնում է այն կարծիքի հետ, որ անմիջապես վիրահատությունից հետո առաջացած ձվարանային դիսֆունկցիան կարող է որոշ չափով վերականգնվել 3 ամիսների ընթացքում [51]:

Պարզվել է, որ ԱՖՔ, խթանման արդյունքում ստացված ֆոլիկուլների և ձվաբջիջների քանակը նշանակալիորեն ցածր է եղել վիրահատական բուժման ենթարկված ձվարանում՝ ի համեմատ հակառակ կողմի ինտակտ ձվարանի հետ կարի կիրառման դեպքում [186]: Ըստ հեղինակների կարծիքի՝ կարի դրման պրոցեսը կարող է ձվարանային պաշարի քանակական նվազման պատճառ հանդիսանալ: Միաժամանակ ձվարանային պաշարի նվազման հնարավոր պատճառներ են հանդիսանում ցիստէկտոմիայի ընթացքում առողջ ձվարանային հյուսվածքի զգալի մասի պատահական հեռացումը, հեմոստազի նպատակով օգտագործվող էլեկտրոկոագուլյացիայի կամ կարի միջոցով ձվարանի հյուսվածքի անմիջական վնասումը: Ձվարանային պաշարի նվազման պատճառ կարող է լինել ձվարանի արյունամատակարարման խախտումը և բորբոքային միջնորդանյութերի վնասող ազդեցությունը, որը բերում է առողջ ձվարանային ֆոլիկուլների կորստի [40, 131]:

Այս հետազոտությունների արդյունքները ցույց են տալիս, որ էնդոմետրիոմաների լապարոսկոպիկ հեռացումից հետո կարի տեղադրումն՝ ի համեմատ բիպոլյար էլեկտրոկոագուլյացիայի, բերում է ձվարանային պաշարի քանակական նվազմանը, թեև հղիությունների հաճախության վրա նշանակալիորեն չի ազդում:

Հետևաբար էնդոմետրիոմաների հեռացումից հետո հեմոստազի նպատակով առավել նպատակահարմար է կիրառել կոագուլյացիան՝ նորմալ ձվարանային պարենխիմայի նվազագույն վնասման համար [186]:

ԱՄԲ ցիկլերից առաջ էնդոմետրիոմաների վիրաբուժական բուժման արդյունավետության վերաբերյալ գրականության տվյալները հակասական են:

Այսպես, ըստ Ragni G. և համահեղ., Somigliana E. և համահեղ. տվյալների, միակողմանի էնդոմետրիոմաների վիրաբուժական հեռացումից հետո ստացված ֆոլիկուլների և ձվաբջիջների քանակը նվազում է 50%-ով [166, 183]: Somigliana E. և համահեղ. տվյալները խոսում են այն մասին, որ չվիրահատված էնդոմետրիոմայի առկայությունը նվազեցնում է գոնադոտրոպինների արդյունավետությունն ԱՄԲ ցիկլերում [182]: Demirel A. և համահեղ. համեմատել են ԱՄԲ ցիկլից առաջ էնդոմետրիոմայի կապակցությամբ վիրահատական բուժման ենթարկված և առանց վիրահատական բուժման կանանց երկու խումբ: Էնդոմետրիոմայի վիրաբուժական բուժման ենթարկված կանանց խմբում խթանման տևողությունն եղել է ավելի երկար, և ՖԽՀ-ի գումարային դեղաչափն՝ ավելի մեծ, քան չվիրահատված կանանց խմբում: Սակայն իմպլանտացիայի և հղիությունների հաճախություններն երկու խմբերում եղել են համադրելի [59]:

Ըստ Gelbaya T. և համահեղ., ԱՄԲ-ից առաջ էնդոմետրիոմայով կանանց համար առաջարկվող ամենատարածված բուժումը համարվում է վիրաբուժականը, ինչը համապատասխանում է ESHRE-ի ուղեցույցների հանձնարարականներին [86]:

Այսպիսով, ըստ Гомел В. և Брилл Э.И.-ի եզրակացության՝ ԱՄԲ-ից առաջ անախտանիշ էնդոմետրիոմաների վիրաբուժական հեռացման արդյունավետությունը հաստատված չէ [8]:

1.4. Աուտոիմուն գործընթացների դերն ԱՄԲ ծրագրում ձվարանների «աղքատ» պատասխանի զարգացման գործում

Կանանց պտղաբերության նվազումը կարող է պայմանավորված լինել ոչ միայն սեռական օրգանների և նեյրոէնդոկրին համակարգի հիվանդություններով, այլ նաև իմունային խանգարումներով [102, 134]:

Որոշ հեղինակների կարծիքով՝ ԱՄԲ անհաջող ցիկլերը կարող են կապված լինել տարբեր տեսակի աուտոհակամարմինների բարձր մակարդակի հետ, որոնց թվին են պատկանում հակաֆոսֆոլիպիդային (<Ֆ<), հակասպերմալ, հակաէնդոմետրիալ, հակակորիզային հակամարմինները, ինչպես նաև վահանաձև գեղձի և հարթ մկանների նկատմամբ հակամարմինները [124, 178]:

Աուտոիմուն հակամարմինները կարող են ախտահարել կնոջ վերարտադրողական համակարգի օրգանները և բերել ՁՎԱ և ՕՎՏ ծրագրերում ՁԱՊ-ի [6, 155]:

ՁԱՊ-ը կարելի է համարել ՁՎԱ աուտոիմուն ձևի զարգացման վաղ շրջան՝ ենթակլինիկական ձև [102]:

ՁՎԱ բնութագրվում է կանանց մինչև 40 տարեկանը ձվարանային ֆունկցիայի նվազմամբ՝ հանդիպելով կանանց 1%-ի մոտ: ՁՎԱ-ն հիմնականում ունի ժառանգական, ֆերմենտային, ինֆեկցիոն և յատրոգեն ծագումնաբանություն, թեև որոշ դեպքերում հստակ պատճառ չի հայտնաբերվում, և այդ ձևերը դիտվում են որպես իդիոպաթիկ [80, 197]:

Անհայտ ծագման անպտղությունն ախտորոշվում է անպտուղ զույգերի 15-25%-ի մոտ [43, 124]:

ՁՎԱ-ի մեջ աուտոիմուն մեխանիզմների դերն առաջադրվել է մի շարք հետազոտողների կողմից [80]:

Իդիոպաթիկ ՁՎԱ-ով հիվանդացելուների 40-90%-ի մոտ հայտնաբերվել են բազմաթիվ օրգան-սպեցիֆիկ և ոչ օրգան-սպեցիֆիկ նվազագույնը մեկ աուտոհակամարմին: Այս տվյալները վկայում են ձվարանների նշված ախտահարման մեջ աուտոիմուն խանգարումների հնարավոր դերի մասին [80, 171]:

ՁՎԱ-ի դեպքերի մինչև 30%-ը հանդիսանում է աուտոիմուն խանգարումների հետևանք և հիմնականում պայմանավորված են ձվարանների հյուսվածքի վրա տարբեր հակամարմինների վնասող ազդեցությամբ [5, 176]:

ՁՎԱ-ով կանանց 10-30%-ի մոտ դիտվում է այլ աուտոիմուն պաթոլոգիա, առավել հաճախ՝ հիպոթիրեոզ [122, 170]: Վահանաձև գեղձի հանդեպ հակամարմինների առկայությունը հաճախ կապում են ԱՄԲ-ի բազմաթիվ անհաջող փորձերի հետ: Բացի թիրեոիդիտից, ՁՎԱ-ն ասոցացվում է միաստենիայի, համակարգային կարմիր

գայլախտի, ռևմատոիդ արթրիտի և Կրոնի հիվանդության հետ: Դա հիպոթետիկորեն բացատրվում է նրանով, որ օրգան-սպեցիֆիկ աուտոիմուն հիվանդությունները կարող են առաջանալ երկրորդային աուտոիմուն խանգարումների ֆոնի վրա, որոնք անմիջականորեն ազդում են ՕՎՏ-ի արդյունքների վրա [62, 137, 165]:

Հաստատված է, որ ՁՎԱ-ն կարող է համակցվել գրեթե բոլոր օրգան-սպեցիֆիկ աուտոիմուն հիվանդությունների հետ [53, 61]: Ձվարանային անբավարարության և մակերիկամային հիվանդությունների միջև կապը նկարագրվել է դեռևս 70 տարի առաջ, Duff և Bernstein-ի կողմից, Ադիսոնյան հիվանդությամբ և ատրոֆիկ ձվարաններով 2 հիվանդայցեղունների մոտ [33, 80, 111]:

Ավելի ուշ պարզվեց, որ ՁՎԱ-ի հետ կարող են համակցվել մի շարք այլ օրգան-սպեցիֆիկ աուտոիմուն հիվանդություններ, ինչպիսիք են Խաշիմոտոյի թիրեոիդիտը, Գրեյվսի հիվանդությունը, միասթենիան, ռևմատոիդ արթրիտները, պերնիցիոզ անեմիան, վիտիլիգոն, Կրոնի հիվանդությունը, ցուլիական, ցրված սկլերոզը, ինչպես նաև որոշ ոչ օրգան-սպեցիֆիկ խանգարումները՝ համակարգային կարմիր գայլախտը կամ իդիոպաթիկ թրոմբոցիտոպենիան [55, 63, 89]:

ՁՎԱ-ով կանանց 10-30%-ն ունի մրցակից աուտոիմուն հիվանդություն, ավելի հաճախ հանդիպողներից մեկը հիպոթիրեոիդիզմն է, իսկ կլինիկորեն ամենակարևորներից մեկը՝ հիպոադրենալիզմը: ՁՎԱ-ն համակցվում է նաև միասթենիա գրավիսի, համակարգային կարմիր գայլախտի, ռևմատոիդ արթրիտի և Կրոնի հիվանդության հետ: Շատ կանանց համար, որոնց մոտ ձվարանային անբավարարության պատճառը հայտնի չէ, պաթոգենետիկ մեխանիզմը կարող է լինել աուտոիմունիզացիան, որպես ձվարանների հանդեպ առաջնային կամ երկրորդային իմունային դիսֆունկցիոնալ պրոցես [63, 130]:

Ապացուցված է, որ ՀՖՀ-ը, գայլախտային հակակոագուլյանտը, հակասպերմալ, հակաթիրեոիդ, հակաէնդոմետրիալ, հակաձվարանային, հակախլամիդիա-տրախոմատիս հակամարմինները, ցիտոկինները և իմունոլոգիական մեջադեպերն էնդոմետրիոզի և ՁՎԱ ժամանակ կարող են նպաստել վերարտադրողական անհաջողություններին՝ ներառյալ անհայտ ծագման անպտղության և ոչ քրոմոսոմային կրկնվող վիժումների առաջացմանը [37, 50, 124, 190]:

Վերջին տարիներին էնդոմետրիոզով հիվանդների մոտ նկարագրվում են բազմաթիվ իմունոլոգիական խանգարումներ [110]: IgG և IgM դասի հակաէնդոմետրիալ հակամարմիններ (<ԷՀ) հայտնաբերվում են էնդոմետրիոզով հիվանդացելուների գրեթե 60%-ի մոտ: Արյան շիճուկում <ԷՀ-ի առկայությունը կորելացվում է էնդոմետրիոզի ծանրության աստիճանի, ինչպես նաև էնդոմետրիոզի և անպտղության փողային գործոնի հետ: <ԷՀ-ը կարող են ազդել կնոջ պտղաբերության վրա բազմաթիվ մեխանիզմների միջոցով: Վերջինիս վկայությունն այն է, որ <ԷՀ հայտնաբերվում են ծվազատման խանգարումներով և փողային անանցանելիությամբ հիվանդացելուների, ինչպես նաև էնդոմետրիալ ընկալունակության նվազմամբ և կրկնվող իմպլանտացիոն անհաջողություններով կանանց մոտ [83, 154, 169]:

Էնդոմետրիոզը, որը սովորաբար համակցվում է անպտղության հետ, առաջարկվել է դասել աուտոիմուն հիվանդությունների շարքին՝ էնդոմետրիոմի, ձվարանների, սերմի, ֆոսֆոլիպիդների, հիստոնների և այլնի նկատմամբ տարատեսակ հակամարմինների առկայության պատճառով: Ձվարանային և էնդոմետրիալ բջիջների նկատմամբ IgG և IgM դասի հակամարմիններ հայտնաբերվում են արյան շիճուկում, պարանոցային և հեշտոցային արտազատուկի մեջ էնդոմետրիոզով տառապող կանանց մոտ: Մի շարք հակամարմիններ համակցվում են ՕՎՏ-ից հետո վերարտադրողական կորուստների հետ: Այդ հակամարմիններն են կարդիոլիպինի, ֆոսֆատիդիլսերինի, ֆոսֆատիդիլէթանոլամինի, ֆոսֆատիդիլգլիցերոլի, ֆոսֆատիկ թթվի, հիստոն 2A և 2B ֆրակցիաների, ԴՆԹ-ի եզակի պարույրի և ԴՆԹ-ի կրկնակի պարույրի հանդեպ IgG, IgM և IgI իզոտոպերը [108, 151, 179]:

Այնուամենայնիվ, ՁՎԱ-ի դեպքերի կեսը կապ ունի հենց ձվարաններում աուտոիմուն ռեակցիաների հետ: Ձվարանի հյուսվածքն ախտահարող օրգան-սպեցիֆիկ աուտոհակամարմինների առկայությունը հաճախ կապված է տեղային ինֆեկցիոն-բորբոքային պրոցեսի կամ յատրոգեն միջամտությունների հետ [48, 201]: Աուտոիմուն օֆորիտը հանդիսանում է ՁՎԱ-ի դարձելի ձևի հիմնական պատճառը: Խանգարումները կարող են լինել ինչպես մեկուսացված, այնպես էլ այլ աուտոիմուն էնդոկրին հիվանդությունների հետ համակցված: Կան տվյալներ այն մասին, որ աուտոիմուն օֆորիտը կարող է առաջանալ դեռահաս տարիքում՝ որպես աուտոիմուն պոլիէնդոկրին համախտանիշի բաղկացուցիչ մաս [123, 180]:

Աուտոիմունիզացիայի և հակաձվարանային հակամարմինների (<Ձ<) միջև կապը հաստատվում է տարբեր պաթոլոգիական իրավիճակներում՝ պոլիէնդոկրինային անբավարարություն, վաղաժամ ձվարանային անբավարարություն, օֆորիտ, համակարգային կարմիր գայլախտ և էնդոմետրիոզ [80, 196]:

Դեռևս Moncayo H. և համահեղ. հաղորդել են առաջնային անպտղությամբ տառապող հիվանդացելուների 22,7%-ի և 37,5% երկրորդային անպտղությամբ տառապող հիվանդացելուների մոտ (որոնք արդեն մասնակցել են ԱՄԲ ծրագրին) <Ձ<-ի առկայության մասին: Ինչպես նաև <Ձ<-ի բարձր տիտրեր հայտնաբերվել են էնդոմետրիոզով հիվանդացելուների մոտ [145]: Mathur և համահեղ. հայտնաբերել են, որ այս հակամարմինները կապվում են ինչպես ձվարանի հյուսվածքի, այնպես էլ էնդոմետրիումի հետ, ինչի մասին խոսում է նաև էնդոմետրիոզի ժամանակ դրանց հայտնաբերումը: Ըստ հեղինակի տվյալների էնդոմետրիոզով հիվանդացելուներից 100%-ի մոտ հայտնաբերվել են հակաէնդոմետրիալ հակամարմիններ, և 62%-ի մոտ՝ <Ձ< [143]:

<Ձ<-ն իրենցից ներկայացնում են հակամարմինների հետերոգեն խումբ և ներառում են հակամարմիններ օօպլազմայի, փայլուն թաղանթի, տեկա ինտերնայի և լյուտեինային բջիջների հանդեպ: Դրանք կարևոր դեր են խաղում ինչպես մարդու ձվարանների էնդոկրին, այնպես էլ վերարտադրողական ֆունկցիայի համար: Ենթադրվում է, որ <Ձ<-ը կարող են պատճառ լինել դաշտանային ցիկլի այնպիսի խանգարումների, ինչպիսիք են ամենորեան և օլիգոմենորեան: <Ձ<-ի հայտնաբերումը բեղմնավորման և իմպլանտացիայի անհաջողություններով կանանց մոտ հաստատում է դրանց նշանակալի դերն անպտղության մեջ [54]:

Թեև IgG դասի <Ձ< հայտնաբերվում են տարբեր ձևի անպտղությամբ տառապող հիվանդացելուների մոտ, դրանց տարածվածության վերաբերյալ հատուկ համաճարակաբանական հետազոտություններ չեն կատարվել:

Ըստ տարբեր գնահատականների, ԱՄՆ-ում ՁՎԱ-ի աուտոիմուն ձևով տառապում է մոտ 1,1 մլն կին, և այս կապակցությամբ ձվարանների աուտոիմուն ախտահարումը հանդիսանում է հաճախ հանդիպող աուտոիմուն ախտաբանություն՝ համեմատած Ադիսոնյան հիվանդության, միաստենիայի և համակարգային կարմիր գայլախտի (<ԿԳ) հետ [137, 197]: <Ձ<-ն առաջին անգամ հայտնաբերվել են ճագարի

ծվարաններում՝ 1966թ. M.Volloton-ն համահեղ. կողմից: Ըստ Luborsky J. և համահեղ. տվյալների, ՀՁՀ հայտնաբերվում են անհայտ ծագման անպտղությամբ տառապող կանանց 33-61%-ի մոտ՝ արյան շիճուկում: Այս հակամարմինները չեն կորելացվում ՖԽՀ-ի և ինհիբրին B-ի մակարդակի հետ, հետևաբար դրանք կարող են դիտարկվել որպես ծվարանների աուտոիմուն ախտահարման անկախ մարկերներ՝ կանխատեսելով անհայտ ծագման անպտղությամբ տառապող կանանց մոտ ծվարանների ֆունկցիայի հետագա մարումը [136]:

Տարբեր ծվարանային ախտաբանությունների ժամանակ, ինչպիսիք են իդիոպաթիկ անպտղությունը, ՁՊՀ կամ էնդոմետրիոզը, դեր ունեն միևնույն ախտաճագումնաբանական աուտոիմուն մեխանիզմները: Այնուամենայնիվ, այս հիվանդությունների ախտաֆիզիոլոգիայում աուտոիմունիզացիայի դերը դեռևս վիճահարույց է: Աուտոիմուն հիվանդությունների ախտորոշումը հիմնված է որոշ կլինիկական, կենսաբանական և հյուսվածաբանական տվյալների վրա, սակայն այս ախտաբանությունների դեպքում հատուկ ուշադրությունը սևեռվում է ՀՁՀ-ի վրա [80]:

Քանի որ ՀՁՀ հայտնաբերվել են ՁՊՀ-ով և էնդոմետրիոզով տառապող կանանց մեծ մասի մոտ, առաջարկվել է վերոհիշյալ հիվանդությունների առաջացման աուտոիմուն մեխանիզմի հիպոթեզը [136]:

ՀՁՀ-ի ուսումնասիրությունը կատարվել է տարբեր գիտական աշխատանքներում, մասնավորապես ՁՎԱ-ով կանանց մոտ, բայց դրանց արդյունքները դեռևս վիճահարույց են, ինչը կարող է պայմանավորված լինել հետազոտման տարբեր մեթոդների կիրառմամբ: Այնուամենայնիվ, անուղղակի իմունոֆյուորեսցենցիայի մեթոդով հայտնաբերվող ՀՁՀ տեղակայումն ի սկզբանե թույլ տվեց նույնականացնել դրանց թիրախները բջջային մակարդակով [80]:

Այսօր ՀՁՀ-ի գնահատումը թույլ է տալիս կանխատեսել ԱՄԲ մեթոդով անպտղության բուժման ելքը [80]:

Ուսումնասիրվել է ԱՄԲ ցիկլերում ՀՁՀ-ի և հակաթիրեոիդ հակամարմինների ազդեցությունը ձվազատման խթանման նպատակով օգտագործված գոնադոտրոպինների, ստացված ձվաբջիջների քանակի, բեղմնավորման հաճախության, սաղմերի քանակի և հղիությունների հաճախության վրա [87]:

Խթանման համար օգտագործված մարդու մենոպաուզալ գոնադոտրոպինի (ՄՄԳ) դեղաչափերը, մարդու խորիոնային գոնադոտրոպինի (ՄԽԳ) նշանակման օրն էստրադիոլի մակարդակը, ստացված ձվաբջիջների և սաղմերի քանակը, բեղմնավորման հաճախությունը վիճակագրորեն չեն տարբերվել հակաձվարանային և հակաթիրեոիդ հակամարմիններ ունեցող հետազոտվող և ստուգիչ խմբերի կանանց միջև: Հղիությունների հաճախությունը նշանակալիորեն ցածր է եղել (13,6%) այն կանանց խմբում, որոնց մոտ դրական են եղել հակաթիրեոիդ և ՀՁՀ՝ ի համեմատ ստուգիչ խմբի (25,0%) [87, 124]:

Հեղինակների մեկ այլ խումբ ցույց է տվել ԱՄԲ ցիկլին մասնակցող կանանց արյան շիճուկի նմուշներում ՀՁՀ-ի մակարդակի և ստացված ձվաբջիջների, սաղմերի քանակի և հղիությունների հաճախության միջև բացասական կորելացիա [81]:

Այսպիսով, ՁԱՊ-ի ծագման մեջ իմունաբանական գործոններն էական դեր են խաղում: ՁՎԱ-ի մինչև 30%-ը հանդիսանում է աուտոիմուն խանգարումների հետևանք և հիմնականում պայմանավորված է ձվարանի հյուսվածքի վրա տարբեր հակամարմինների վնասող ազդեցությամբ: ՀՁՀ կարող են ծառայել որպես այս վիճակի առաջացման կանխատեսիչ ցուցանիշ: Նպատակահարմար է իրականացնել դրանց որոշումը մինչև ԱՄԲ-ի ծրագրի սկիզբը՝ ՁԱՊ-ի հնարավոր կանխարգելման նպատակով [6]:

Ենթադրվում է, որ ԱՄԲ-ի կրկնակի փորձերը խթանում են ՀՁՀ-ի առաջացումն՝ ինչպես գոնադոտրոպինային խթանման, այնպես էլ ձվաբջիջների ստացման նպատակով ֆոլիկուլների պունկցիայի ընթացքում կրկնվող միկրոտրավմաների հետևանքով, որը կարող է պատճառ դառնալ ձվարանի ներքին շերտերից փոփոխված իմունոգեն սպիտակուցների անջատման: Որոշ դեպքերում ՀՁՀ-ն ի հայտ են գալիս ֆոլիկուլների ասպիրացիայից հետո, ինչպես նաև նախապես առկա ՀՁՀ-ի մակարդակն աճում է ԱՄԲ-ի փորձերին զուգահեռ [81]:

Այս հետազոտություններից որոշները վկայում են, որ ֆոլիկուլների պունկցիայի ժամանակ ձվարանների տրավման նպաստում է ՀՁՀ-ի առաջացմանը կամ դրանց ավելացմանն ավելի, քան էկզոգեն ՖԽՀ-ով խթանումը [137]:

Gobert B. և համահեղ. հետազոտությունների արդյունքները վկայում են այն մասին, որ ԱՄԲ ժամանակ ՀՁՀ-ի մակարդակի բարձրացման պատճառ է

հանդիսանում ֆոլիկուլների պունկցիայի ժամանակ ձվարանների տրավման, այլ ոչ թե ձվարանների հորմոնային խթանումը [92]:

Սակայն ըստ Kadioglu N. և համահեղ. տվյալների, ՀՁՀ-ի հայտնաբերումը կախված է հիվանդայցելուի մոտ անպտղության տևողությունից և առանց ԱՄԲ ձվազատման խթանումների քանակից: Հեղինակների կարծիքով, ԱՄԲ-ի ընթացքում ձվարանների վերահսկվող խթանումը և ֆոլիկուլների պունկցիան ՀՁՀ-ի մակարդակի բարձրացման պատճառ չեն հանդիսանում [116]:

Alborzi S. և համահեղ. տվյալները հաստատում են, որ ՁՊՀ-ով հիվանդայցելուների մոտ լապարոսկոպիկ էլեկտրոկաուտերիզացիայի հետևանքով ձվարանի տրավման չի բերում ՀՁՀ-ի նշանակալի պրոդուկցիայի [31]:

ԱՄԲ-ի ծրագրում ՖԽՀ-ի և ԼՀ-ի նկատմամբ հակամարմինների առաջացման պատճառներից մեկը կարող է լինել արտաքինից ներմուծվող գոնադոտրոպիններով կնոջ օրգանիզմի իմունիզացիան [97, 98]:

Հակա-ՖԽՀ հակամարմինները, բացի ձվարանի հյուսվածքի նկատմամբ աուտոիմուն ագրեսիայից, կարող են ազդել նաև էկզոգեն և էնդոգեն ՖԽՀ-ի կենսաբանական ակտիվության վրա: Հայտնի է, որ կնոջ տարիքը, ձվարանների ծավալը, ԱՖԲ-ը հանդիսանում են ձվարանների ֆունկցիայի խթանման ելքի կանխատեսման համար կարևորագույն ցուցանիշ: Բացի կլինիկական տվյալներից, նպատակահարմար է իրականացնել ՖԽՀ-ի նկատմամբ հակամարմինների ելքային մակարդակի որոշում չխթանված սպոնտան ցիկլում: Հակամարմինների մակարդակի որոշումը մինչև ձվազատման խթանումը սկսելը կարևոր է ԱՄԲ-ի ծրագրում իմունոսուպրեսիվ բուժման իրականացման համար: Բացի դրանից, խթանման ընթացքում հակամարմինների տիտրերն իջնում են ի հաշիվ *n*-ՖԽՀ-ի պրեպարատների կամ էնդոգեն ՖԽՀ-ի հետ իմունային կոմպլեքսների առաջացման [97, 99]:

Վերարտադրողական անհաջողությունների հետ կապված իմունաբանական գործոնների վերացումը կամ ընկճումը կարևոր տեղ կարող է զբաղեցնել անհայտ ծագման անպտղության և ոչ քրոմոսոմային կրկնվող վիժումների բուժման հարցում [124]:

Հաշվի առնելով, որ ՁՎԱ-ն հետերոգեն խանգարում է, որի դեպքում որոշ իդիոպաթիկ ձևերը պայմանավորված են իմուն համակարգի կողմից ոչ նորմալ ինքնաճանաչմամբ, կարելի է մշակել այս հիվանդայցելուների մոտ անպտղության բուժման նոր մոտեցումներ: Կան անպտղության կամ ՀՁՀ-ի հետ համակցված ՁՎԱ-ի բուժման մասին տվյալներ՝ իմունոսուպրեսիայի միջոցով [124]:

Edassery SL. և համահեղ. ներկայացրել են տվյալներ աուտոիմուն ՁՎԱ-ով հիվանդայցելուների մոտ անպտղության բուժման վերաբերյալ՝ հաստատված ձվազատման արդյունավետ խթանումով, որոնք ստացել են իմունոսուպրեսիվ թերապիա՝ կորտիկոստերոիդների բարձր դեղաչափերով [66]:

Այսպիսով, իմունաբանական գործոնները հղիության առաջացման և հետագա զարգացման մեջ ունեն վճռական դեր: Հնարավոր է, որ հաստատված իմունաբանական գործոնների ընկճումը կարող է կարևոր դեր խաղալ անհայտ ծագման անպտղության և ոչ քրոմոսոմային պատճառներով հղիությունների կրկնվող ընդհատումների բուժման հարցում [124]:

ՁՎԱ-ով հիվանդայցելուների մոտ կորտիկոստերոիդներով իմունոսուպրեսիայի հնարավոր ազդեցությունը ձվարանային ֆունկցիայի վերականգնման վրա առաջարկվել է որոշ հեղինակների կողմից և դիտվում է որպես, այս դեպքերում, աուտոիմուն էթիոլոգիայի ապացույց [80]:

Forges T. և համահեղ. հետազոտության նպատակն է եղել պարզել ՀՁՀ-ով և վերիուշությունում վերարտադրողական անհաջողություններով հիվանդայցելուների մոտ կորտիկոստերոիդների օգտագործման արդյունավետությունը: Գրականության հակասական տվյալները պայմանավորված են հիվանդայցելուների ընտրման չափանիշների, օգտագործված կորտիկոստերոիդների դեղաչափի և տևողության բազմազանությամբ [81]:

Որոշ հետազոտությունների տվյալներ խոսում են ԱՄԲ մեթոդով անպտղության բուժման ելքի վրա կորտիկոստերոիդների դրական ազդեցության մասին, մինչդեռ մեկ այլ խումբ հետազոտողներ պնդում են, որ իմունոսուպրեսիան չի բարձրացնում ԱՄԲ արդյունավետությունը [81]:

Ըստ Forges T. և համահեղ. տվյալների, հետազոտության մեջ ընդգրկված հիվանդայցելուների մոտ կորտիկոստերոիդների օգտագործումը ոչ միայն նվազեցնում է

ֆոլիկուլների պունկցիայով պայմանավորված հակաձվարանային աուտոիմուն պատասխանը, այլ նաև բարձրացնում է ԱՄԲ-ից հետո կենդանածնության հաճախությունը: Կորտիկոստերոիդների դրական ազդեցությունը կարելի է բացատրել տարբեր մեխանիզմներով [81]: Այս դեղամիջոցի իմունոսուպրեսիվ ազդեցությունը կարող է արգելակել ՀՁՀ-ի պոտենցիալ անբարենպաստ ազդեցությունը ձվաբջջի որակի և սեռաբջիջների փոխազդեցության վրա: Բացի դրանից, կորտիկոստերոիդները կարող են ազդեցություն ունենալ իմպլանտացիայի և սաղմի զարգացման վրա, և այդ պատճառով առաջարկվել է դրանց օգտագործումը նաև հղիությունների կրկնվող ընդհատումների բուժման համար:

Հեղինակների հետազոտություններում նկատվել է իմպլանտացիայի ավելի բարձր, ինչպես նաև ինքնաբեր վիժումների ավելի ցածր հաճախություն կորտիկոստերոիդներով բուժում ստացած կանանց խմբում՝ ի համեմատ բուժում չստացած կանանց խմբի: Այս պիլոտային հետազոտությունը հաստատում է ԱՄԲ ցիկլերի ընթացքում իմունաբանական մոնիթորինգի նպատակահարմարությունը՝ ՀՁՀ-ի առկայությամբ հիվանդացելուների առանձնացման նպատակով, որոնց բուժման արդյունավետությունը հնարավոր է բարձրացնել կորտիկոստերոիդների օգտագործմամբ՝ հաջորդող ԱՄԲ ցիկլերում [81]:

ԳԼՈՒԽ 2. ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ՆՅՈՒԹԸ ԵՎ ՄԵԹՈԴՆԵՐԸ

2.1. Հետազոտության նյութը

Սույն աշխատանքի իրականացման համար ընտրվել է «case-control study» դիզայնը, ռետրոսպեկտիվ ուսումնասիրվել են 2013-2017թթ. (2016-2017թթ. պրոսպեկտիվ) Մոր և մանկան առողջության պահպանման գիտահետազոտական կենտրոնում հետազոտված և ԱՄԲ ծրագրին մասնակցած 150 կանանց տվյալներ:

Ստուգիչ խումբը կազմել են 57 հիվանդացելուներ՝ նորմալ ծվարանային պաշարով, որոնց մոտ ախտորոշված են եղել անպտղության փող-որովայնամզային, փողային կամ տղամարդկային գործոններ (աղյուսակ 1):

Աղյուսակ 1

Ստուգիչ խմբում անպտղության գործոնների հաճախությունը

Անպտղության գործոն	Դեպքերի թիվ	%
Փող-որովայնամզային կամ փողային գործոն	46	80,7
Տղամարդկային գործոն	11	19,3

Հիմնական խումբը կազմել են 93 հիվանդացելուներ՝ ծվարանային ցածր պաշարով: Կանայք ընդգրկվել են հիմնական խմբի կազմում՝ համաձայն ծվարանային պաշարի Բոլոնյան չափանիշների (2011թ.):

Բոլոնյան չափանիշներ (ESHRE 2011)

ԱՄԲ ծրագրում, գերծվագատման խթանման նկատմամբ ՁԱՊ-ը կանխատեսելու համար, անհրաժեշտ է ներքոհիշյալ երեք չափանիշներից առնվազն երկուսի առկայությունը՝

- կնոջ տարիքը՝ 40-ից բարձր, կամ ՁԱՊ-ի համար այլ ռիսկի գործոններ,
- նախկինում ՁԱՊ (3 և ավելի քիչ ծվաբջիջ՝ ընդունված կամ ստանդարտ սխեմաներով խթանման արդյունքում),
- ծվարանային պաշարի գնահատման թեսթերի ցածր արդյունքներ՝ անտրալ ֆոլիկուլների քանակը (ԱՖՔ)՝ 5-7-ից քիչ, կամ ՀՄՀ մակարդակը՝ ցածր 0.5-1.1նգ/մլ-ից [200]:

Հաշվի առնելով ծվարանային պաշարի վրա ազդող հիմնական գործոնները (կնոջ տարիքը, ծվարանների վրա կատարված վիրահատական միջամտությունները, ծվարանների աուտոֆունոն ախտահարումը, քիմիո և ռադիոթերապիան, ինչպես նաև

փոքր կոնքի խոռոչի բորբոքային հիվանդությունները և կպումային պրոցեսները), ՁՅՊ-ով կանանց հիմնական խումբը բաժանվել է 3 ենթախմբի՝

1. 35տ.-ից բարձր՝ ուշ վերարտադրողական տարիքի (տարիքային),
2. մինչև 35տ.՝ ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած (վիրահատված),
3. մինչև 35տ.՝ անհայտ ծագման ձվարանային ցածր պաշարով (անհայտ էթիոլոգիայի) (աղյուսակ 2):

Աղյուսակ 2

Հիմնական խմբի ենթախմբերի բնութագիրը

Ենթախումբ	Դեպքերի թիվ	%
Ուշ վերարտադրողական տարիքի կանայք	43	46,2
Ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանայք	34	36,6
Անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանայք	16	17,2

Հետազոտության մեջ ընդգրկման համար չափանիշ է հանդիսացել արտահայտված էքստրագենիտալ ախտաբանությունների և սեռական օրգանների զարգացման արատների, ինչպես նաև ԱՄԲ ծրագրին մասնակցելու համար հակացուցումների բացակայությունը:

ԱՄԲ ծրագրին նախապատրաստման փուլում հիվանդացելուները հետազոտվել են համաձայն ընդունված հետազոտությունների ցանկի:

Մանրամասն ուսումնասիրվել է կնոջ մենարխեի տարիքը, դաշտանային ֆունկցիան, վերհուշությունում հղիությունների առկայությունը և դրանց առկայության դեպքում՝ ընթացքն ու ելքը:

Ինչպես նաև ուսումնասիրվել է կնոջ վերհուշությունը, հատկապես կրած ինֆեկցիոն և աուտոիմուն հիվանդությունները, ուղեկցող սոմատիկ հիվանդությունները, ժառանգականությունը, կրած վիրահատությունները: Հատուկ ուշադրություն է դարձվել կրած գինեկոլոգիական հիվանդություններին և վիրահատություններին, մասնավորապես ձվարանների վրա կատարված վիրահատական միջամտություններին:

2.2. Հետազոտման մեթոդները

Օբյեկտիվ գննման ժամանակ որոշվել է հիվանդացելուների մարմնի զանգվածի ցուցիչը, որը մշակվել է բելգիացի սոցիոլոգ և ստատիստ Ադոլֆ Կետլի կողմից 1869թ.-ին՝

$$U_{23} = p_{աշ}(կգ)/h_{աասակ}^2(մ):$$

Համաձայն ԱՀԿ դասակարգման, U_{23} -ի արժեքը՝ 18,5-ից ցածր, համապատասխանում է նորմայից ցածր մարմնի զանգվածին, 18,5-24,9՝ նորմալ մարմնի զանգվածին, 25,0-29,9 արժեքի դեպքում առկա է մարմնի ավելցուկային զանգված, և ցուցիչը՝ բարձր 30-ից, խոսում է ճարպակալման մասին [106]:

Գերձայնային հետազոտությունն (ԳՁՀ) իրականացվել է General Electric ամերիկյան ֆիրմայի Voluson P8 սարքավորման միջոցով՝ 10 ՄՀց ներհեշտոցային և 5 ՄՀց որովայնային տվիչների օգտագործմամբ, ԱՄԲ ծրագրին նախապատրաստման փուլում և ԱՄԲ ցիկլի ընթացքում:

Ձվարանների ծավալը որոշվել է ընդունված բանաձևով՝

$$V = 0.532 \times \Gamma \times L \times <$$

կամ

$$V = 0.8 \times \Gamma \times L,$$

որտեղ Γ - ձվարանի երկարությունն է, L - լայնությունը, $<$ - հաստությունը:

Հորմոնային հետազոտությունները կատարվել են ԱՄԲ ծրագրին հիվանդայնացելուի նախապատրաստման փուլում: Դաշտանային ցիկլի 2-5-րդ օրերին արյան շիճուկում որոշվել են ՖԽՀ, LH , պրոլակտինի և էստրադիոլի (E_2) մակարդակներն իմունոֆերմենտային անալիզի (ԻՖԱ) մեթոդով՝ DRG ֆիրմայի հավաքածուներով (Գերմանիա): Ազատ թիրօքսինի մակարդակն արյան շիճուկում որոշվել է ԻՖԱ մեթոդով, DRG ֆիրմայի հավաքածուներով (Գերմանիա), թիրեոտրոպ հորմոնի ($ԹՏՀ$) մակարդակն՝ ԻՖԱ մեթոդով, NOVA TEC ֆիրմայի հավաքածուներով (Գերմանիա), $<U$ մակարդակն՝ ԻՖԱ մեթոդով, BECMAN ֆիրմայի հավաքածուներով (ԱՄՆ, Չեխիա):

ԱՄԲ ծրագրում արյան շիճուկում էստրադիոլի ելքային մակարդակը որոշվել է դաշտանային ցիկլի 2-3 օրերին, այնուհետև խթանման 5-7 օրերից մինչև ձվազատման տրիգերի ներարկումն՝ երկու օրը մեկ անգամ:

Ընդհանուր <2 մակարդակն արյան շիճուկում որոշվել է ԻՖԱ մեթոդով՝ DRG ֆիրմայի հավաքածուներով (Գերմանիա): Ընդհանուր <2 -ի նորմալ արժեքը կազմում է 0-10 ՄՄ/մլ:

Ամուսնական զույգի մոտ արյան շիճուկում որոշվել են ՄԻԱՎ I և II վարակի առկայությունն՝ ազյուտինացիայի մեթոդով, BioSystems ֆիրմայի հավաքածուներով

(Ռուսաստան), հեպատիտ B և C վիրուսների առկայությունն՝ իՖԱ մեթոդով, Бектор-Бест ֆիրմայի հավաքածուներով (Ռուսաստան):

Կնոջ մոտ արյան շիճուկում որոշվել է ցիտոմեգալովիրուսի նկատմամբ G և M դասի իմունոգլոբուլինների առկայությունն՝ իՖԱ մեթոդով, Nova Tec ֆիրմայի հավաքածուներով (Ռուսաստան), և տոքսոպլազմոզի նկատմամբ G և M դասի իմունոգլոբուլինների առկայությունն՝ իՖԱ մեթոդով, Бектор-Бест ֆիրմայի հավաքածուներով (Ռուսաստան):

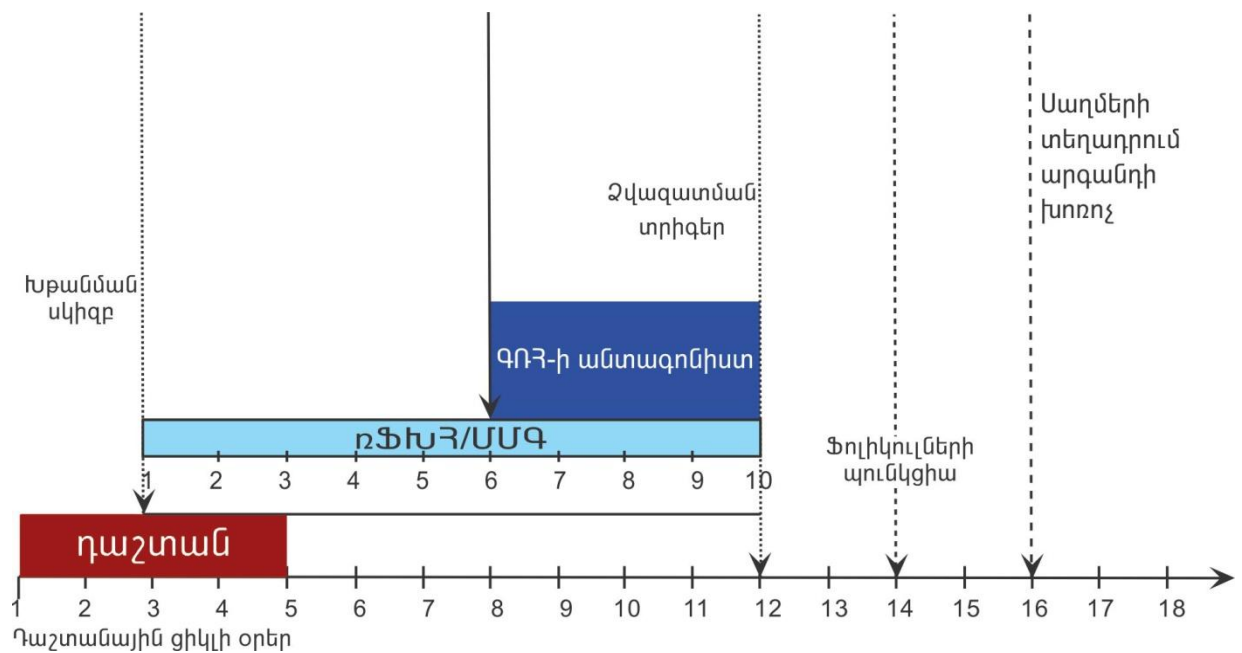
Պոլիմերազային շղթայական ռեակցիայի (ՊՇՌ) մեթոդով պարանոցային քսուքում որոշվել է խլամիդիա տրախոմատիսի, ուրեոպլազմայի, միկոպլազմա հոմինիսի, հերպես վիրուսի 1 և 2 տիպերի առկայությունը՝ ДНК-Технология ֆիրմայի հավաքածուներով (Ռուսաստան):

Որևէ ինֆեկցիայի հայտնաբերման դեպքում մինչև ԱՄԲ ծրագրի սկսելն իրականացվել է համապատասխան բուժում և ինֆեկցիայի կրկնակի հետազոտություն, որի բացասական արդյունքից հետո միայն հիվանդայցելուն մասնակցել է ԱՄԲ ծրագրին:

Հետազոտության մեջ ընդգրկված բոլոր կանանց մոտ ԱՄԲ ծրագում գերձվազատման խթանման նպատակով կիրառվել է գոնադոտրոպին-ռիլիզին հորմոնի (ԳՌՀ) անտագոնիստներով սխեման (նկար 1):

Խթանումը սկսվել է դաշտանային ցիկլի 2-3-րդ օրից գոնադոտրոպիններով՝ ռեկոմբինանտ ՖԽՀ-ի (ռՖԽՀ) դեղամիջոցով՝ Գոնալ Ֆ "Serono" ֆիրմայի (Շվեյցարիա) 150-300ՄՄ դեղաչափով, անհրաժեշտության դեպքում ավելացվել է մարդու մենոպաուզալ գոնադոտրոպինի (ՄՄԳ) դեղամիջոց՝ Մենոպուռ "Ferring" ֆիրմայի (Շվեյցարիա) կամ Մենոգոն "Ferring" ֆիրմայի (Շվեյցարիա) 150-300ՄՄ դեղաչափով:

Խթանումը շարունակվել է մինչև ձվազատման տրիգերի ներարկման օրը: Ֆոլիկուլների չափսերի 12-14մմ հասնելու դեպքում նշանակվել է ԳՌՀ-ի անտագոնիստ՝ Ցետրոտիդ "Serono" ֆիրմայի (Շվեյցարիա) 0.25մգ դեղաչափով, ամեն օր՝ մինչև ձվազատման տրիգերի ներարկման օրը ներառյալ:



Նկար 1. ԳՌՀ անտագոնիստներով և ռՖԽՀ/ՄՄԳ-ով գերձվազատման խթանման սխեման

Դոմինանտ ֆոլիկուլների տրամագծի 18-20մմ չափսերի դեպքում նշանակվել է ձվազատման տրիգեր համապատասխան դեղաչափով՝ Պրեգնիլ 5000-10000ՄՄ "Organon" ֆիրմայի (Նիդերլանդներ) միջմկանային կամ Օվիտրել 250մկգ/0.5մլ "Merck Serono" ֆիրմայի (Իտալիա) ենթամաշկային ներարկման համար: Ձվազատման տրիգերի ներարկումից 35-36 ժամ անց կատարվել է ֆոլիկուլների պոնկցիա և ձվաբջիջների հավաքում:

Ձվարանների ներհեշտոցային պոնկցիան իրականացվել է ն/ե անզգայացման և ասեպտիկ պայմաններում: ԳՁՀ սարքավորման հեշտոցային տվիչի վրա ամրացվել է հատուկ նշանաձող պոնկցիոն ասեղով, որի միջոցով հեշտոցի աջ և ձախ կամարներից համապատասխանաբար կատարվել է աջ և ձախ ձվարանների պոնկցիա և ֆոլիկուլային հեղուկի արտաձծում՝ Labotec ֆիրմայի սարքավորման միջոցով, 130մմ.ս.ս ճնշման տակ: Ֆոլիկուլային հեղուկը հավաքվել է հատուկ ապակե ստերիլ փորձանոթներում, որոնց պարունակությունը սաղմնաբանական լաբորատորիայում հետազոտվել է սաղմնաբանի կողմից՝ ձվաբջիջ-cumulus-corona radiata կոմպլեքսների հայտնաբերման նպատակով: Հայտնաբերված կոմպլեքսներում ձվաբջիջները գնահատվել են ըստ հասունության աստիճանի և համապատասխան լվացումից հետո տեղափոխվել են քառախորշ թասիկների մեջ (Nunc, Դանիա):

Ձվաբջիջների բեղմնավորումը և սաղմի հետագա տրոհումն իրականացվել է ISM 1 Culture Medium (Origio Medicult, Դանիա) կուլտուրալ միջավայրում, CO₂ ինկուբատորում:

Անհրաժեշտության դեպքում կիրառվել է ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection) մեթոդը:

Բեղմնավորումից 48-72 ժամ անց կատարվել է սաղմերի տեղափոխում արգանդի խոռոչ: Ասեպտիկ պայմաններում ԳՁՀ հսկողության տակ հատուկ կաթետերով (Laboratoire C.C.D.) սաղմերը պարանոցային խողովակով տեղափոխվել են արգանդի խոռոչ: Սաղմերի տեղափոխումն արգանդի խոռոչ կատարվել է լորձաթաղանթի 10 մմ և ավելի հաստության, եռաշերտության առկայության պայմաններում:

Սաղմերի տեղափոխումից հետո հետագա շրջանի վարումը որոշվել է անհատական՝ յուրաքանչյուր կնոջ համար, հաշվի առնելով վերարտադրողական համակարգի առանձնահատկությունները, ժառանգական թրոմբոֆիլիայի առկայությունը, արյան մակարդեղիության համակարգի առանձնահատկությունները, էնդոկրին կարգավիճակը, տարիքը, խթանման առանձնահատկությունները, տեղադրված սաղմերի որակը և քանակը, ծվարանների գերխթանման համախտանիշի զարգացման ռիսկը և այլն:

Լյուֆեինային փուլի աջակցումը սկսվել է ֆոլիկուլների պունկցիայի օրից «Besins-Iscovesco» ֆիրմայի Ուտրոժեստան դեղամիջոցով (Ֆրանսիա) և շարունակվել է մինչև արյան մեջ խորիոնային գոնադոտրոպինի մակարդակի որոշումը: Հիվանդայցելուի կողմից Ուտրոժեստանի անտանելիության դեպքում այն փոխարինվել է "Solvay Pharma" ֆիրմայի (Շվեյցարիա) Դյուֆաստոն դեղամիջոցով: Լյուֆեինային փուլի արտահայտված անբավարարության կամ «փոխնակ մայրության» ծրագրի իրականացման դեպքում նշանակվել են պրոգեստերոնի յուղային լուծույթի միջմկանային ներարկումներ՝ 2.5%-1մլ դեղաչափով, 7 օրը մեկ անգամ:

Արգանդի խոռոչ սաղմերի տեղադրումից 14 օր անց հիվանդայցելուի արյան շիճուկում որոշվել է խորիոնային գոնադոտրոպինի (ԽԳ) β ենթամիավորի մակարդակն իՖԱ մեթոդով, DRG ֆիրմայի հավաքածուներով (Գերմանիա):

Արյան մեջ ԽԳ դրական արդյունքից 7-10 օր հետո կատարվել է ԳՁՀ՝ պտղաձվի կամ պտղաձվերի հայտնաբերման նպատակով:

Լյութեինային փուլի աջակցումը շարունակվել է մինչև հղիության 14-16-րդ շաբաթը:

Տվյալների վիճակագրության վերլուծությունն իրականացնելու նպատակով կիրառվել է IBM® SPSS® Statistics, Version 22 ծրագիրը: Փոփոխականների նորմալ բաշխվածության պատկանելիությունը որոշվել է Շապիրո-Ուիլկի և Կոլմոգորով-Սմիրնովի թեստերով, և ընդունվել են Շապիրո-Ուիլկի թեստի արդյունքները, քանի որ ներկայացված խմբերում հիվանդայցեււոնների քանակը չի գերազանցում 50-ը (բացառությամբ ստուգիչ խմբի), ինչպես նաև նորմալ բաշխվածության պատկանելիությունը հաստատելու կամ ժխտելու նպատակով հիմք են ընդունվել փոփոխականների կվանտիլային պատկերների, ասիմետրիայի (skewness) և էքսցեսի (kurtosis) արժեքները: Նկարագրողական վիճակագրությունը քանակական տվյալների համար ներկայացվել է մեդիանայով (Me), 25% (Q1) և 75% (Q3) կվարտիլներով և միջկվարտիլային միջակայքով (IQR) [11]:

Խմբերի փոփոխականների համեմատությունն իրականացվել է ոչ պարամետրիկ թեստերի միջոցով: Քանակական փոփոխականների համեմատության համար կիրառվել է Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեսթը, և թեստի արդյունքները գնահատվել են հավաստի տարբեր $p < 0.05$ դեպքում, որից հետո կիրառվել է Մանն-Ուիթնի (Mann-Whitney U) թեսթը, որի արդյունքները գնահատվել են հավաստի՝ հիմք ընդունելով Բոնֆերոնիի շտկման գործակիցը, որը մեր վերլուծության ժամանակ կազմել է $p' = 0.00833$ [12, 13]:

Որակական փոփոխականների համեմատության համար կիրառվել է Պիրսոնի խի-քառակուսի թեսթը (Chi-square test), հիմք ընդունելով վստահելիության ճշգրտման (поправка на правдоподобие) արժեքները [9]:

Փոփոխականների միջև կորելացիոն վերլուծությունն իրականացվել է՝ հիմք ընդունելով Սպիրմանի կորելացիոն գործակցի արժեքը (r_s), որը համարվել է հավաստի $p < 0.05$ -ի դեպքում [10]:

ԳԼՈՒԽ 3. ՍԵՓԱԿԱՆ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅԱՆ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԸ

3.1. Հետազոտված կանանց վերհուշության ուսումնասիրությունը և միջխմբային համեմատական բնութագիրը

Հետազոտության մեջ ընդգրկված 150 կանանցից 57-ը կազմել են ստուգիչ խումբը: Հիմնական խումբը կազմած ՁՅՊ-ով 93 կանայք՝ կախված ձվարանային պաշարի նվազման հնարավոր պատճառից, բաժանվել են 3 ենթախմբի. ուշ վերարտադրողական տարիքի (տարիքային), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած (վիրահատված) և անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով (անհայտ էթիոլոգիայի) (աղյուսակ 3):

Աղյուսակ 3

Հետազոտված կանանց խմբային բաշխվածությունը

Խմբեր	Հիվանդայցեւումների քանակը	
	Բաց.	%
Ստուգիչ	57	38,0
Տարիքային	43	28,6
Վիրահատված	34	22,7
Անհայտ էթիոլոգիայի	16	10,7
Ընդհանուր	150	100,0

Ստուգիչ խմբի 57 կանանցից անպտղության տղամարդկային գործոն ախտորոշված է եղել 46 (80,7%) և փող-որովայնամզային/փողային գործոն՝ 11 (19,3%) կնոջ մոտ:

Հիվանդայցեւումների տարիքային բնութագիրն՝ ըստ խմբերի, ներկայացված է թիվ 4 աղյուսակում:

Աղյուսակ 4

Հիվանդայցեւումների տարիքային բնութագիրն ըստ խմբերի

Խմբեր	Median	Min	Max	Q1	Q3	IQR
Ստուգիչ	28,0	21	33	25,0	30,0	5
Տարիքային	39,0	36	49	38,0	43,0	5
Վիրահատված	33,0	24	35	29,0	34,0	5
Անհայտ էթիոլոգիայի	30,0	25	35	28,0	32,8	5

Ստուգիչ խմբի կանանց նվազագույն տարիքն եղել է 21, առավելագույնը՝ 33, տարիքի մեդիանան կազմել է 28,00 ($Q1=25,00$; $Q3=30,00$; $IQR=5$): Ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում նվազագույն տարիքն եղել է 36, առավելագույնը՝ 49, տարիքի մեդիանան կազմել է 39,00 ($Q1=38,00$; $Q3=43,00$; $IQR=5$): Ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում նվազագույն տարիքն եղել է 24, առավելագույնը՝ 35, տարիքի մեդիանան կազմել է 33,00 ($Q1=29,00$; $Q3=34,00$; $IQR=5$): Անհայտ ծագման ՅՁՊ-ով կանանց խմբում նվազագույն տարիքն եղել է 25, առավելագույնը՝ 35, տարիքի մեդիանան կազմել է 30,00 ($Q1=28,00$; $Q3=32,75$; $IQR=5$):

Հիվանդայցեղունների տարիքի միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեսթի արդյունքում ստացվել են վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ հետազոտվող խմբերի միջև ($p<0,001$): Այնուհետև կիրառվել է Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթը, որի արդյունքները ներկայացված են թիվ 5 աղյուսակում:

Աղյուսակ 5

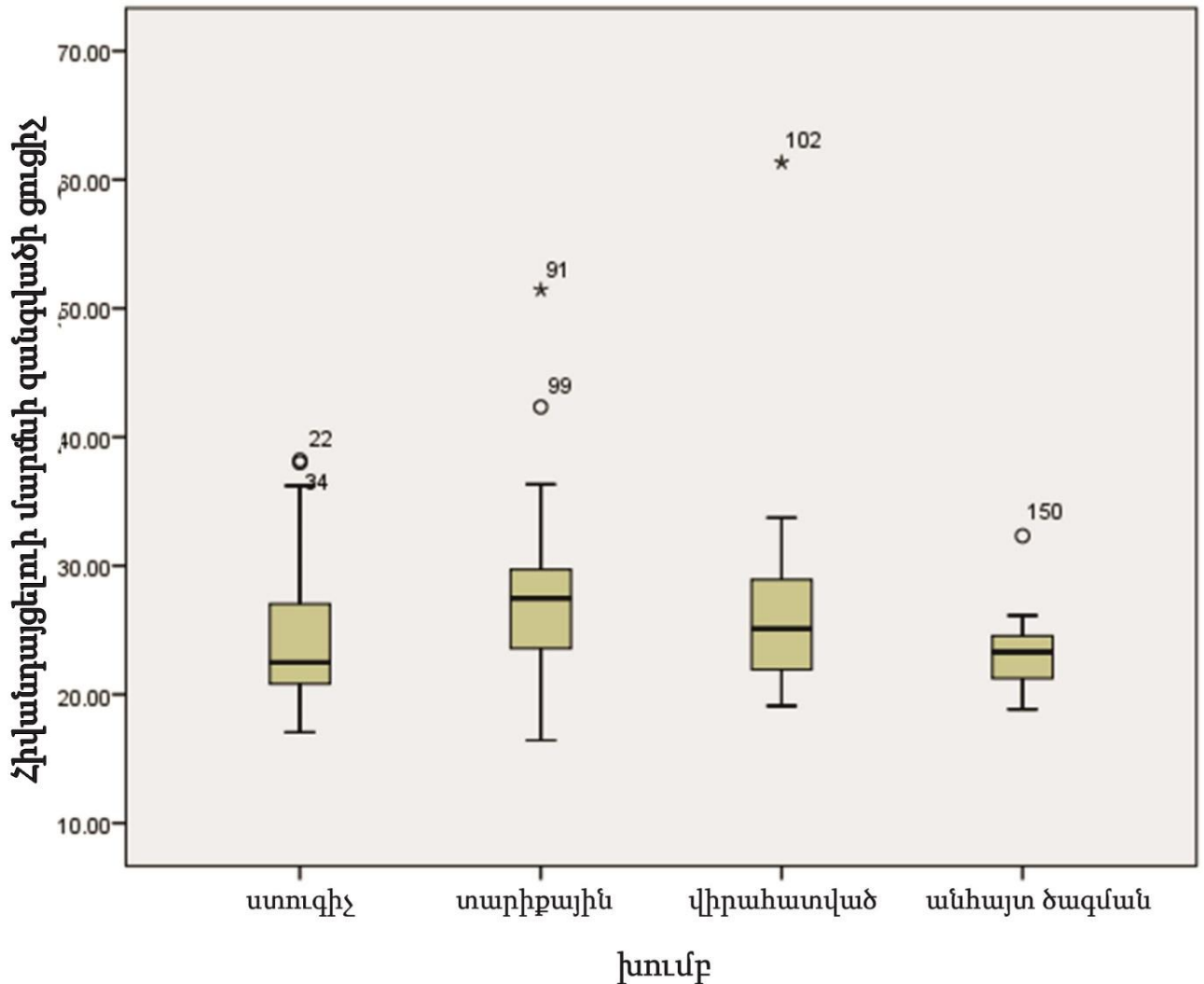
**Հիվանդայցեղունների տարիքի միջխմբային համեմատության Մանն-Ուիթնիի
(Mann-Whitney U) թեսթը**

Խմբեր	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ստուգիչ-Տարիքային	29,00 79,00	1653,00 3397,00	0,000	-8,547	0,000
Ստուգիչ-Վիրահատված	34,93 64,56	1991,00 2195,00	338,000	-5,200	0,000
Ստուգիչ-Անհայտ էթնոլոգիայի	33,77 48,50	1925,00 776,00	272,000	-2,466	0,014
Տարիքային-Վիրահատված	56,00 17,50	2408,00 595,00	0,000	-7,517	0,000
Տարիքային-Անհայտ էթնոլոգիայի	38,00 8,50	1634,00 136,00	0,000	-5,885	0,000
Վիրահատված-Անհայտ էթնոլոգիայի	28,34 19,47	963,50 311,50	175,500	-2,023	0,043

Ինչպես երևում է թիվ 5 աղյուսակի տվյալներից, հետազոտվող կանանց տարիքը վիճակագրորեն հավաստի բարձր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում ($Me=39,00$)՝ համեմատած ստուգիչ ($Me=28,00$; $p<0,001$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=33,00$; $p<0,001$) և անհայտ ծագման ՅՁՊ-ով ($Me=30,00$; $p<0,001$) կանանց խմբերի հետ: Ինչպես նաև կանանց տարիքը

վիճակագրորեն հավաստի բարձր է եղել ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում ($Me=33,00$)՝ համեմատած ստուգիչ խմբի հետ ($p<0,001$):

Հիվանդայցեղուների ՄՁՑ-ի խմբային բաշխվածությունը ներկայացված է թիվ 2 նկարում:



Նկար 2. Հիվանդայցեղուների ՄՁՑ-ի բնութագիրն ըստ խմբերի

Ստուգիչ խմբում հիվանդայցեղուների ՄՁՑ-ի մեդիանան կազմել է $22,49 \text{ կգ/մ}^2$ ($Q1=20,82$; $Q3=27,07$; $IQR=6,24$), ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում՝ $27,47 \text{ կգ/մ}^2$ ($Q1=23,58$; $Q3=30,04$; $IQR=6,46$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում՝ $25,11 \text{ կգ/մ}^2$ ($Q1=21,92$; $Q3=29,05$; $IQR=7,13$), անհայտ ծագման ՑՁՊ-ով կանանց խմբում՝ $23,28 \text{ կգ/մ}^2$ ($Q1=21,03$; $Q3=24,60$; $IQR=3,57$):

Հիվանդայցելուների ՄՁՑ-ի միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեսթի արդյունքում ստացվել են վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ հետազոտվող խմբերի միջև ($p=0,001$): Այնուհետև կիրառվել է Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթը, որի արդյունքում պարզվել է, որ ՄՁՑ-ը վիճակագրորեն հավաստի բարձր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում ($Me=27,47$)՝ համեմատած ստուգիչ ($Me=22,49$; $U=709,500$; $Z=-3,593$; $p<0,001$) և անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց ($Me=23,28$; $U=163,500$; $Z=-3,078$; $p=0,002$) խմբերի հետ: Հետազոտվող մյուս բոլոր խմբերի միջև ՄՁՑ-ի վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել:

ՄՁՑ-ի՝ ԱՀԿ-ի կողմից առաջարկված դասակարգման համաձայն, խմբերում բաշխվածությունը ներկայացված է աղյուսակ 6-ում:

Աղյուսակ 6

ՄՁՑ-ի խմբային բաշխվածությունն ըստ ԱՀԿ դասակարգման

Խմբեր	Մարմնի զանգվածի ցուցիչ							
	Նորմայից ցածր (18,5 կգ/մ ² -ից ցածր)		Նորմա (18,5-24,9 կգ/մ ²)		Ավելցուկային քաշ (25,0-29,9 կգ/մ ²)		Ճարպակալում (30 կգ/մ ² -ից բարձր)	
	Բաց.	%	Բաց.	%	Բաց.	%	Բաց.	%
Ստուգիչ	3	5,3	36	63,1	7	12,3	11	19,3
Տարիքային	1	2,3	15	34,9	16	37,2	11	25,6
Վիրահատված	0	0	16	47,1	13	38,2	5	14,7
Անհայտ էթնոլոգիայի	0	0	13	81,3	2	12,5	1	6,2

Ինչպես երևում է թիվ 6 աղյուսակի տվյալներից, ստուգիչ խմբում նորմայից ցածր քաշ ունեցել է 3 (5,3%), նորմալ քաշ՝ 36 (63,1%), ավելցուկային քաշ՝ 7 (12,3%) և ճարպակալում՝ 11 (19,3%) կին: Ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում նորմայից ցածր քաշ ունեցել է 1 (2,3%), նորմալ քաշ՝ 15 (34,9%), ավելցուկային քաշ՝ 16 (37,2%) և ճարպակալում՝ 11 (25,6%) կին: Ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում նորմայից ցածր քաշ չի ունեցել ոչ մի կին, նորմալ քաշ գրանցվել է 16 (47,1%), ավելցուկային քաշ՝ 13 (38,2%) և ճարպակալում՝ 5 (14,7%) կնոջ մոտ: Անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբում նորմայից ցածր քաշ չի

ունեցել ոչ մի կին, նորմալ քաշ գրանցվել է 13 (81,3%), ավելցուկային քաշ՝ 2 (12,5%) և ճարպակալում՝ 1 (6,2%) կնոջ մոտ:

Հիվանդայցեւունների մանկական հասակում կրած ինֆեկցիոն հիվանդությունների հաճախությունը ներկայացված է թիվ 7 աղյուսակում:

Աղյուսակ 7

Մանկական ինֆեկցիոն հիվանդությունների հաճախությունն ըստ խմբերի

Խմբեր	Մանկական հասակում կրած ինֆեկցիոն հիվանդություններ									
	Ջրծաղիկ		Կարմրուկ		Կարմրախտ		Էպիդեմիկ պարօտիտ		Հեպատիտ A	
	Բաց.	%	Բաց.	%	Բաց.	%	Բաց.	%	Բաց.	%
Ստուգիչ	18	31,6	5	8,8	4	7,0	14	24,6	4	7,0
Տարիքային	19	44,2	6	14,0	12	8,0	12	27,9	4	9,3
Վիրահատված	18	52,9	9	26,5	2	5,9	10	29,4	4	11,8
Անհայտ էթնոլոգիայի	8	50,0	2	12,5	2	12,5	4	25,0	1	6,3

Ինչպես երևում է թիվ 7 աղյուսակի տվյալներից, ստուգիչ խմբում մանկական հասակում ջրծաղիկ նշել է 18 (31,6%), կարմրուկ՝ 5 (8,8%), կարմրախտ՝ 4 (7,0%), էպիդեմիկ պարօտիտ՝ 14 (24,6%), հեպատիտ A՝ 4 (7,0%) կին:

Ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում մանկական հասակում ջրծաղիկ նշել է 19 (44,2%), կարմրուկ՝ 6 (14,0%), կարմրախտ՝ 12 (8,0%), էպիդեմիկ պարօտիտ՝ 12 (27,9%), հեպատիտ A՝ 4 (9,3%) կին:

Ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում մանկական հասակում ջրծաղիկ նշել է 18 (52,9%), կարմրուկ՝ 9 (26,5%), կարմրախտ՝ 2 (5,9%), էպիդեմիկ պարօտիտ՝ 10 (29,4%), հեպատիտ A՝ 4 (11,8%) կին:

Անհայտ ծագման ՅՁԴ-ով կանանց խմբում մանկական հասակում ջրծաղիկ նշել է 8 (50,0%), կարմրուկ՝ 2 (12,5%), կարմրախտ՝ 2 (12,5%), էպիդեմիկ պարօտիտ՝ 4 (25,0%), հեպատիտ A՝ 1 (6,3%) կին:

Հիվանդայցեւունների վերհուշությունում կրած այլ ինֆեկցիոն հիվանդությունների ուսումնասիրության արդյունքում պարզվել է, որ ստուգիչ խմբում թոքաբորբ նշել է 1 (1,8%), հաճախակի անգինաներ՝ 1 (1,8%), սեպսիս՝ 2 (3,5%) կին, հեպատիտ B և հեպատիտ C չի նշել ոչ մի կին:

Ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում թոքաբորբ նշել է 3 (7,0%), հաճախակի անգինաներ՝ 4 (9,3%) կին:

Ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում հաճախակի անգինաներ նշել է 1 (2,9 %) և հեպատիտ C՝ 1 (2,9%) կին:

Անհայտ ծագման ՑԶՊ-ով կանանց խմբում հաճախակի անգինաներ նշել է 1 (6,3%) և հեպատիտ B՝ 2 (12,5%) կին:

Վերհուշության մեջ հիվանդայցեւունների կրած վիրահատական միջամտությունների հաճախությունը ներկայացված է թիվ 8 աղյուսակում:

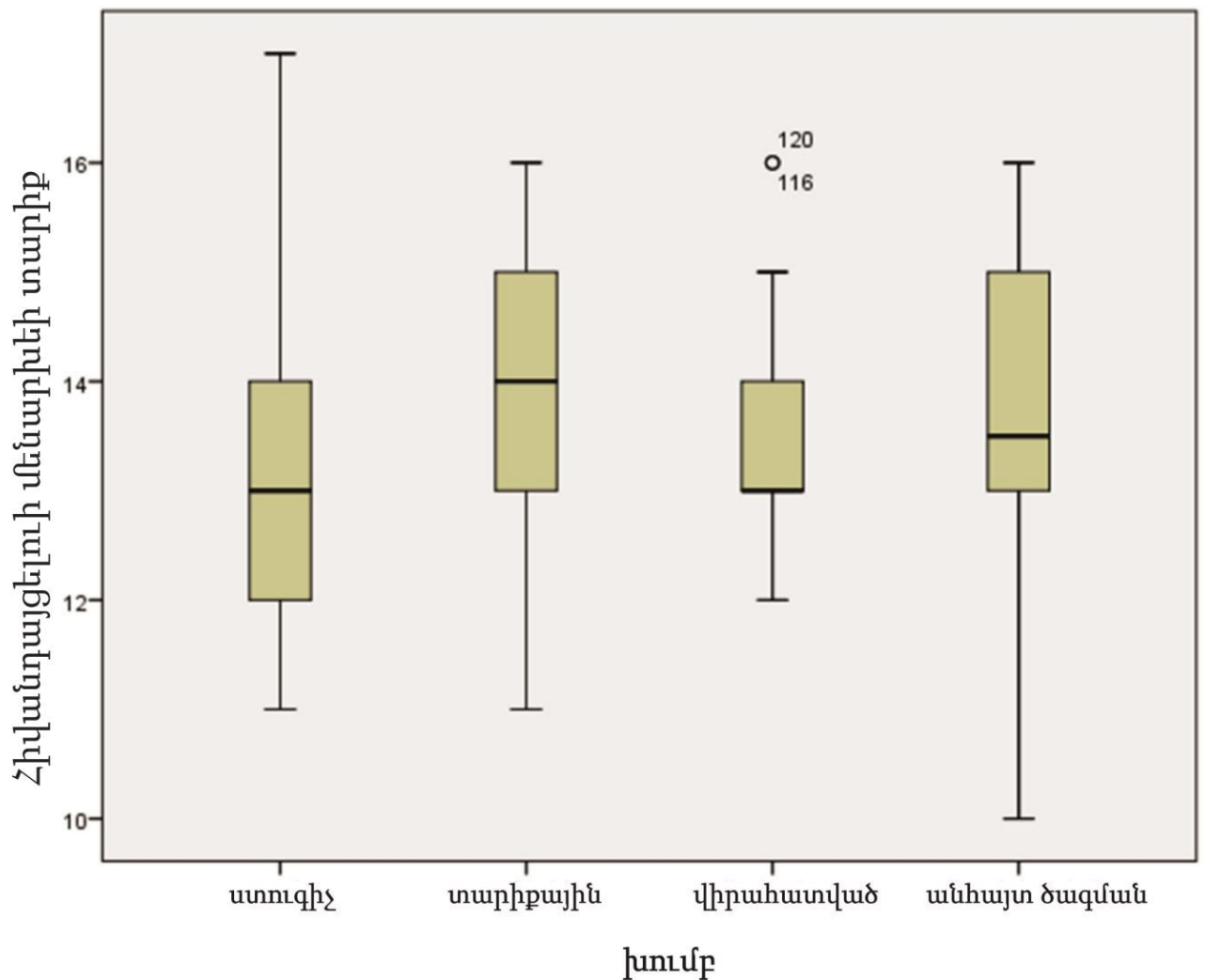
Աղյուսակ 8

Վերհուշությունում կրած վիրահատական միջամտությունների հաճախությունն ըստ խմբերի

Խմբեր	Կրած վիրահատական միջամտություններ					
	Ապենդեկտոմիա		Տոնզիլեկտոմիա		Խոլեցիստեկտոմիա	
	Բաց.	%	Բաց.	%	Բաց.	%
Ստուգիչ	11	19,3	2	3,5	0	0,0
Տարիքային	9	20,9	4	9,3	1	2,3
Վիրահատված	4	11,8	2	5,9	0	0,0
Անհայտ էթիոլոգիայի	2	12,5	4	25,0	1	6,3

Ինչպես երևում է թիվ 8 աղյուսակի տվյալներից, ստուգիչ, ուշ վերարտադրողական տարիքի և ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբերում առավել հաճախ հանդիպել է ապենդեկտոմիա՝ 11 (19,3%), 9 (20,9%) և 4 (11,8%) դեպքերում համապատասխանաբար: Բոլոր խմբերում առավել հազվադեպ հանդիպել են տոնզիլեկտոմիա և խոլեցիստեկտոմիա:

Հիվանդայցեւունների մենարխեի տարիքի խմբային բաշխվածությունը ներկայացված է թիվ 3 նկարում:



Նկար 3. Հիվանդայցելուների մենարխի տարիքն ըստ խմբերի

Ստուգիչ խմբում հիվանդայցելուների մենարխի տարիքի մեդիանն կազմել է 13,00 ($Q1=12,00$; $Q3=14,50$; $IQR=3$), ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում՝ 14,00 ($Q1=13,00$; $Q3=15,00$; $IQR=2$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում՝ 13,00 ($Q1=13,00$; $Q3=14,00$; $IQR=1$), անհայտ ծագման ՑԶՊ-ով կանանց խմբում՝ 13,50 ($Q1=13,00$; $Q3=15,00$; $IQR=2$):

Հետազոտվող կանանց մենարխի տարիքի միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեսթի արդյունքում հետազոտվող խմբերի միջև վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել ($p=0,705$):

Հետազոտության մեջ ընդգրկված կանանց դաշտանային ֆունկցիայի ուսումնասիրության արդյունքում պարզվել է, որ ստուգիչ խմբում դաշտանային ցիկլն եղել է կանոնավոր 54 (94,7%) կնոջ մոտ, օլիգոմենորեա նշել է 3 (5,3%) կին: Ուշ

վերարտադրողական տարիքի, ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած և անհայտ ծագման ՅՁՊ-ով կանանց խմբերում դաշտանային ցիկլն եղել է կանոնավոր՝ 36 (83,7%), 28 (82,4%) և 14 (87,5%) կնոջ մոտ համապատասխանաբար: Նշված խմբերում օլիգոմենորեա նշել է 7 (16,3%), 6 (17,6%) և 2 (12,5%) կին համապատասխանաբար:

Հիվանդայցեղիների անպտղության խմբային բաշխվածությունը ներկայացված է թիվ 9 աղյուսակում:

Աղյուսակ 9

Հիվանդայցեղիների անպտղության խմբային բաշխվածությունը

Խմբեր	Անպտղություն			
	Առաջնային		Երկրորդային	
	Բաց.	%	Բաց.	%
Ստուգիչ	48	84,2	9	15,8
Տարիքային	23	53,5	20	46,5
Վիրահատված	26	76,5	8	23,5
Անհայտ էթիոլոգիայի	13	81,2	3	18,8

Ինչպես երևում է թիվ 9 աղյուսակի տվյալներից, ստուգիչ խմբում առաջնային անպտղությամբ տառապել է 48 (84,2%), երկրորդային անպտղությամբ՝ 9 (15,8%) կին: Ուշ վերարտադրողական տարիքի, ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած և անհայտ ծագման ՅՁՊ-ով կանանց խմբերում անպտղությունն եղել է առաջնային՝ 23 (53,5%), 26 (76,5%) և 13 (81,2%) կնոջ մոտ համապատասխանաբար, երկրորդային՝ 20 (46,5%), 8 (23,5%) և 3 (18,8%) կնոջ մոտ համապատասխանաբար:

Հիվանդայցեղիների անպտղության միջխմբային համեմատության համար կիրառվել է Պիրսոնի խի-քառակուսի թեսթը (Chi-square test), որի արդյունքում հայտնաբերվել են վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ խմբերի միջև ($p=0,006$): Այսպես, առաջնային անպտղություն առավել հաճախ հանդիպել է ստուգիչ (84,2%) և անհայտ ծագման ՅՁՊ-ով կանանց (81,2%), իսկ երկրորդային՝ ուշ վերարտադրողական տարիքի (46,5%) և ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբերում (23,5%):

ԱՄԲ ծրագրին մասնակցելու պահին հաստատված գինեկոլոգիական հիվանդություններից առավել հաճախ հանդիպել են արգանդի միոմա՝ 15 (10,0%) կնոջ

մոտ, ՁՊՀ՝ 8 (4,7%), էմդոմետրիոզ՝ 4 (2,7%), այլ էնդոկրին խանգարումներ՝ 14 (9,3%) դեպքերում, որոնց խմբային բաշխվածությունը ներկայացված է թիվ 10 աղյուսակում:

Աղյուսակ 10

**Հետազոտված կանանց մոտ գինեկոլոգիական հիվանդությունների
հաճախությունն ըստ խմբերի**

Խմբեր	Գինեկոլոգիական հիվանդությունները							
	Արգանդի միոմա		ՁՊՀ		Էնդոմետ- րիոզ		Այլ էնդոկրին խանգարումներ	
	Բաց.	%	Բաց.	%	Բաց.	%	Բաց.	%
Ստուգիչ	2	3,5	0	0,0	1	1,8	3	5,3
Տարիքային	7	16,3	1	2,3	1	2,3	2	4,7
Վիրահատված	4	11,8	7	20,6	2	5,9	8	23,5
Անհայտ էթիոլոգիայի	2	12,5	0	0,0	0	0,0	1	6,3

Գինեկոլոգիական վերհուշությունում կրած ինֆեկցիաներից ուրեոպլազմոզի, խլամիդիոզի, տոքսոպլազմոզի, գենիտալ հերպեսի, ցիտոմեգալովիրուսի, միկոպլազմոզի հանդիպման հաճախությունն՝ ըստ խմբերի, ներկայացված է թիվ 11 աղյուսակում:

Գինեկոլոգիական վերհուշությունում կրած ինֆեկցիաների խմբային բաշխվածությունը

Խմբեր	Գինեկոլոգիական վերհուշությունում կրած ինֆեկցիաներ											
	Ուրեոպլազմոզ		Խլամիդիոզ		Տոքսոպլազմոզ		Գենիտալ հերպես		Ցիտոմեգալովիրուս		Միկոպլազմոզ	
	Բաց.	%	Բաց.	%	Բաց.	%	Բաց.	%	Բաց.	%	Բաց.	%
Ստուգիչ	8	14,0	5	8,8	1	1,8	3	5,3	6	10,5	1	1,8
Տարիքային	1	2,3	4	9,3	0	0	1	2,3	2	4,7	0	0
Վիրահատված	1	2,9	1	2,9	0	0	0	0	0	0	1	2,9
Անհայտ էթիոլոգիայի	1	6,3	1	6,3	0	0	0	0	0	0	0	0

Ստուգիչ խմբում կրած գինեկոլոգիական վիրահատություններից նշել է լապարոսկոպիկ կալումների անջատում՝ 8 (14,0%), միակողմանի տուբեկտոմիա՝ 1 (1,8%), երկկողմանի տուբեկտոմիա՝ 3 (5,3%), կոնսերվատիվ միոմէկտոմիա՝ 1 (1,8%) կին: Ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում կրած գինեկոլոգիական վիրահատություններից նշել է լապարոսկոպիկ կալումների անջատում՝ 9 (20,9%), միակողմանի տուբեկտոմիա՝ 1 (2,3%), երկկողմանի տուբեկտոմիա՝ 3 (7,0%), կոնսերվատիվ միոմէկտոմիա՝ 8 (18,6%) կին: Ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում կրած գինեկոլոգիական վիրահատություններից նշել է լապարոսկոպիկ կալումների անջատում՝ 7 (20,6%), միակողմանի տուբեկտոմիա՝ 7 (20,6%), երկկողմանի տուբեկտոմիա՝ 2 (5,9%), կոնսերվատիվ միոմէկտոմիա՝ 4 (11,8%) կին: Անհայտ ծագման ՅՁՊ-ով կանանց խմբում կրած գինեկոլոգիական վիրահատություններից հանդիպել է լապարոսկոպիկ կալումների անջատում՝ 2 (12,5%) և կոնսերվատիվ միոմէկտոմիա՝ 1 (6,3%) կնոջ մոտ:

Ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում 34 հիվանդայցեղուններից մեկ ձվարանի վրա վիրահատական միջամտություն նշում է 10 (29,4%), երկու ձվարանի վրա՝ 17 (50,0%) և միակողմանի օվարիէկտոմիա՝ 7 (20,6%) կին:

Ստուգիչ խմբում ներկա ԱՄԲ փորձն եղել է առաջինը 42 (73,7%) կնոջ մոտ, վերհուշությունում ԱՄԲ մեկ փորձ նշել է 11 (19,3%), երկու և ավելի՝ 4 (7,0%) կին: Ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում ներկա ԱՄԲ փորձն եղել է առաջինը 32 (74,4%) կնոջ մոտ, վերհուշությունում ԱՄԲ մեկ փորձ նշել է 4 (9,3%), երկու և ավելի՝ 7 (16,3%) կին: Ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում ներկա ԱՄԲ փորձն եղել է առաջինը 28 (82,4%) կնոջ մոտ, վերհուշությունում ԱՄԲ մեկ փորձ նշել է 4 (11,8%), երկու և ավելի՝ 2 (5,9%) կին: Անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանանց խմբում ներկա ԱՄԲ փորձն եղել է առաջինը 13 (81,3%) կնոջ մոտ, վերհուշությունում ԱՄԲ մեկ փորձ նշել է 2 (12,5%), երկու և ավելի՝ 1 (6,3%) կին:

Ստուգիչ խմբում առանց ԱՄԲ ձվազատման խթանման 2 փորձ նշել է 2 (3,5%), 3 և ավելի փորձեր՝ 8 կին (14,0%): Ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում վերհուշությունում ձվազատման խթանման 1 փորձ նշել է 1 (2,3%), 2 փորձ՝ 2 (4,7%), 3 և ավելի փորձ՝ 3 կին (7,0%): Ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ

կրած կանանց խմբում ձվազատման խթանման 3 և ավելի փորձ նշել է 4 կին (11,8%): Անհայտ ծագման ՅՁԴ-ով կանանց խմբում ձվազատման խթանման 1 փորձ նշել է 1 կին (6,3%), 3 և ավելի փորձ՝ 2 կին (12,5%):

Հետազոտության մեջ ընդգրկված կանանց մանկաբարձական վերհուշության վերլուծության արդյունքները ներկայացված են թիվ 12 աղյուսակում:

Աղյուսակ 12

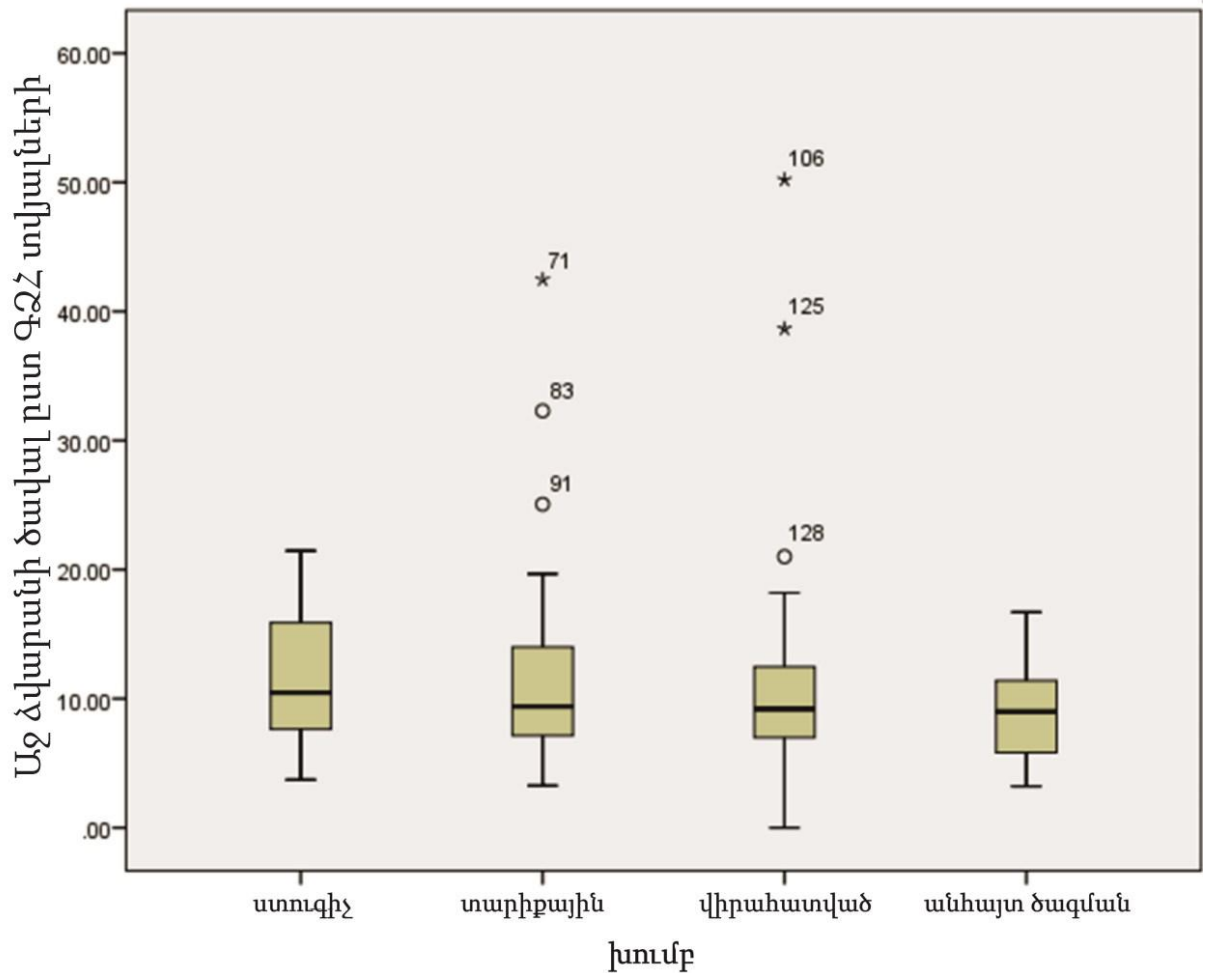
Հետազոտված կանանց վերհուշությունում կրած հղիությունների խմբային բաշխվածությունը

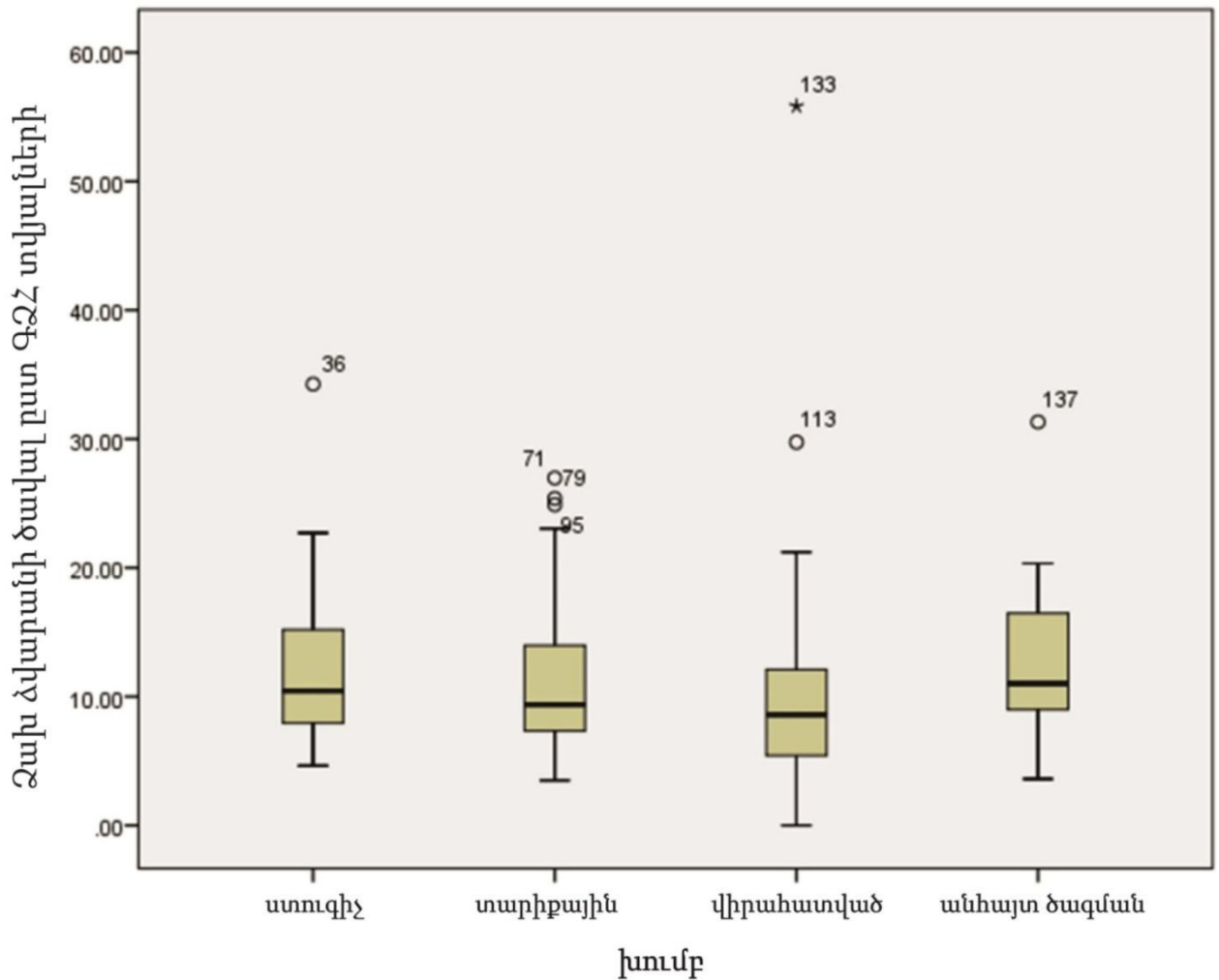
Խմբեր	Վերհուշությունում կրած հղիությունների թիվը					
	1		2		3 և ավելի	
	Բաց.	%	Բաց.	%	Բաց.	%
Ստուգիչ	6	10,5	4	7,0	0	0
Տարիքային	7	16,3	6	14,0	6	14,0
Վիրահատված	7	20,6	0	0	2	5,9
Անհայտ էթնոլոգիայի	4	25,0	0	0	0	0

Կրած հղիությունների ելքերի ուսումնասիրությունից պարզվեց, որ ստուգիչ խմբում ժամկետային ծննդաբերություն նշել է 3 (5,3%), վաղաժամ ծննդաբերություն՝ 1 (1,8%) կին: Ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում ժամկետային ծննդաբերություն նշել է 5 (11,6%), վաղաժամ ծննդաբերություն՝ 4 (9,3%) կին: Ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում ժամկետային ծննդաբերություն նշել է 2 (5,9%) կին: Անհայտ ծագման ՅՁԴ-ով կանանց խմբում ժամկետային ծննդաբերություն նշել է 1 (6,3%) կին: Ստուգիչ խմբում վերհուշությունում չզարգացող հղիություն նշել է 1 (1,8%), փողային հղիություն՝ 4 (7,0%) կին: Ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում ինքնաբեր վիժում նշել է 5 (11,6%), չզարգացող հղիություն՝ 5 (11,6%), փողային հղիություն՝ 4 (9,3%) կին: Ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում ինքնաբեր վիժում նշել է 1 (2,9%), չզարգացող հղիություն՝ 4 (11,8%), փողային հղիություն՝ 4 (11,8) կին: Անհայտ ծագման ՅՁԴ-ով կանանց խմբում չզարգացող հղիություն նշել է 2 (12,5%) կին:

3.2. Հետազոտված կանանց կլինիկական և գործիքային հետազոտության արդյունքները և միջխմբային համեմատական բնութագիրը

Ըստ ԳՁՀ տվյալների, հետազոտության մեջ ընդգրկված կանանց մոտ աջ և ձախ ձվարանների ծավալը ներկայացված է թիվ 4 նկարում:



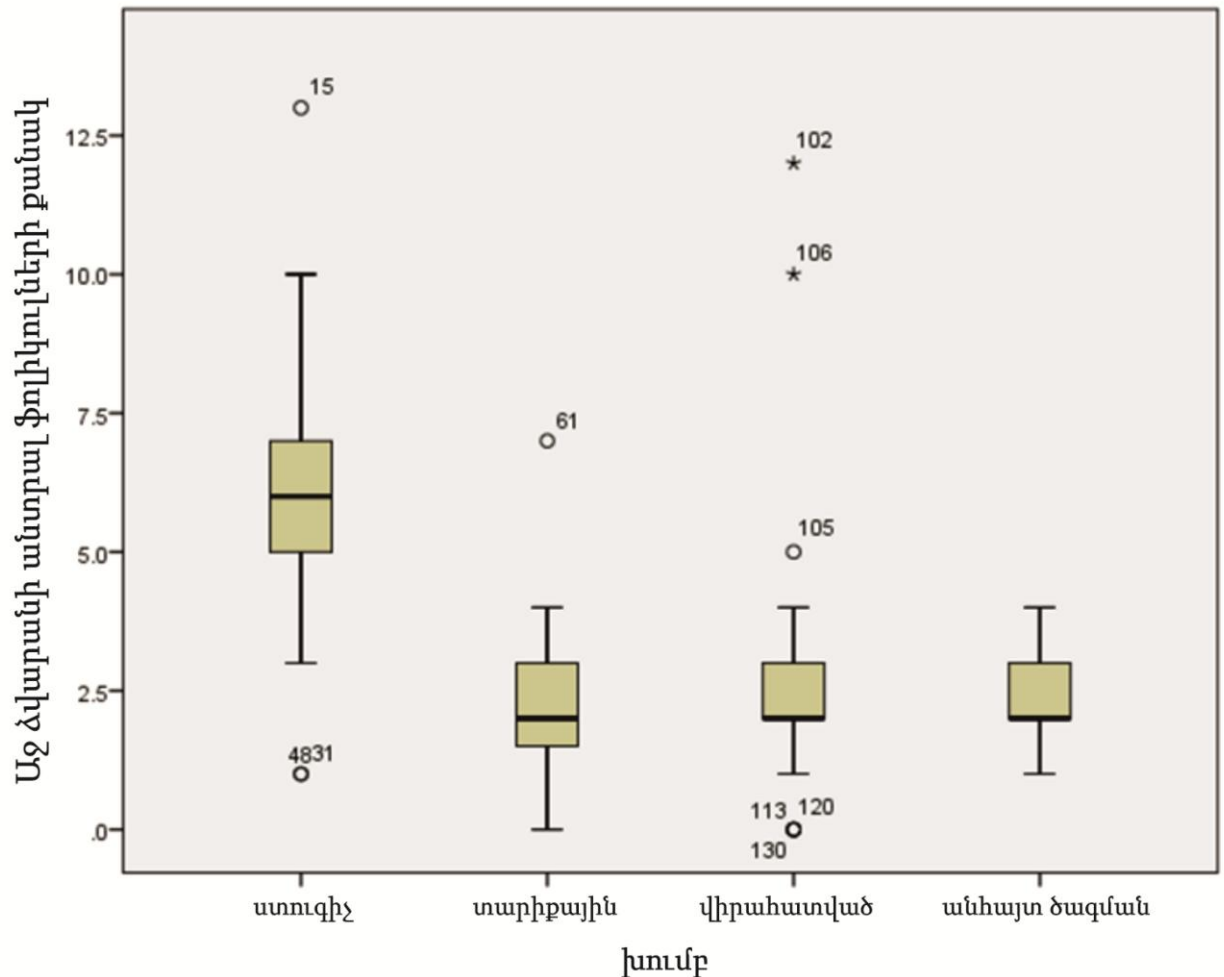


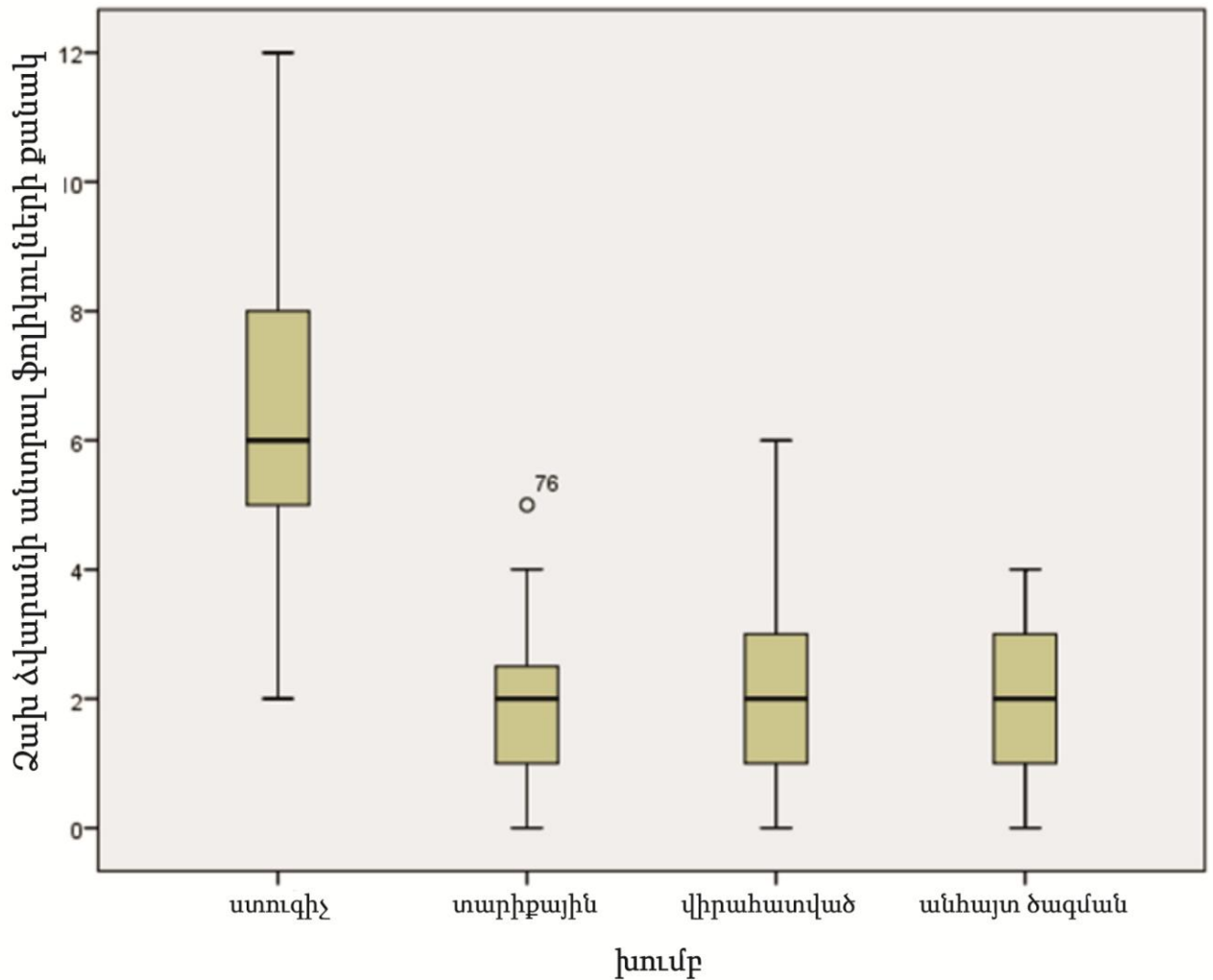
Նկար 4. Հետազոտության մեջ ընդգրկված կանանց մոտ աջ և ձախ ձվարանների ծավալն ըստ խմբերի

Ստուգիչ խմբի կանանց աջ ձվարանի ծավալի մեդիանան կազմել է 10,5սմ³ (Q1=7,6; Q3=16,0; IQR=8,4), ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում՝ 9,4սմ³ (Q1=7,0; Q3=14,6; IQR=7,5), ձվարանների վրա վիճակատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում՝ 9,2սմ³ (Q1=6,8; Q3=12,8; IQR=5,9), անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանանց խմբում՝ 9,0սմ³ (Q1=5,4; Q3=11,4; IQR=6,0): Ձախ ձվարանի ծավալի մեդիանան ստուգիչ խմբի կանանց մոտ կազմել է 10,4սմ³ (Q1=7,9; Q3=15,2; IQR=7,4), ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում՝ 9,4սմ³ (Q1=7,0; Q3=14,1; IQR=7,1), ձվարանների վրա վիճակատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում՝ 8,6սմ³ (Q1=5,2; Q3=12,2; IQR=7,0), անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանանց խմբում՝ 11,0սմ³ (Q1=8,8; Q3=16,6; IQR=7,8):

Հիվանդայցեղունների աջ և ձախ ձվարանների ծավալի միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեստի արդյունքում հետազոտվող խմբերի միջև վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել ($p=0,380$; $p=0,138$ համապատասխանաբար):

Աջ և ձախ ձվարանների ԱՖՔ-ի խմբային բաշխվածությունը ներկայացված է թիվ 5 նկարում:





Նկար 5. Աջ և ձախ ձվարանների անտրալ ֆոլիկուլների քանակն ըստ խմբերի

Ստուգիչ խմբի կանանց աջ ձվարանի ԱՖՔ-ի մեդիանան կազմել է 6,0 ($Q1=5,0$; $Q3=7,0$; $IQR=2$), ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում՝ 2,0 ($Q1=1,0$; $Q3=3,0$; $IQR=2$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում՝ 2,0 ($Q1=2,0$; $Q3=3,0$; $IQR=1$), անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբում՝ 2,0 ($Q1=2,0$; $Q3=3,0$; $IQR=1$): Ձախ ձվարանի ԱՖՔ-ի մեդիանան ստուգիչ խմբի կանանց մոտ կազմել է 6,0 ($Q1=5,0$; $Q3=8,0$; $IQR=3$), ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում՝ 2,0 ($Q1=1,0$; $Q3=3,0$; $IQR=2$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում՝ 2,0 ($Q1=1,0$; $Q3=3,0$; $IQR=2$), անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբում՝ 2,0 ($Q1=1,0$; $Q3=3,0$; $IQR=2$):

Հիվանդայցելուների աջ ձվարանի անտրալ ֆոլիկուլների քանակի միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեստի

արդյունքում ստացվել են վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ հետազոտվող խմբերի միջև ($p < 0,001$): Այնուհետև կիրառվել է Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթը, որի արդյունքները ներկայացված են թիվ 13 աղյուսակում:

Աղյուսակ 13

Աջ ձվարանի անտրալ ֆոլիկուլների քանակի միջխմբային համեմատության Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթի արդյունքները

Խմբեր	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ստուգիչ-Տարիքային	69,55 25,24	3964,50 1085,50	139,500	-7,626	0,000
Ստուգիչ-Վիրահատված	58,58 22,91	3339,00 756,00	195,000	-6,293	0,000
Ստուգիչ-Անհայտ էթիոլոգիայի	44,29 11,03	2524,50 176,50	40,500	-5,592	0,000
Տարիքային-Վիրահատված	38,17 38,92	1641,50 1284,50	695,500	-0,156	0,876
Տարիքային-Անհայտ էթիոլոգիայի	29,00 32,69	1247,00 523,00	301,000	-0,788	0,431
Վիրահատված-Անհայտ էթիոլոգիայի	24,20 26,66	798,50 426,50	237,500	-0,621	0,535

Ինչպես երևում է թիվ 13 աղյուսակի տվյալներից, աջ ձվարանի ԱՖՔ-ը վիճակագրորեն հավաստի ցածր է եղել հիմնական խմբի բոլոր ենթախմբերում՝ ուշ վերարտադրողական տարիքի (2,0), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած (2,0) և անհայտ ծագման ՁՅԴ-ով (2,0) կանանց խմբերում, համեմատած ստուգիչ խմբի (6,0; $p < 0,001$) հետ: Հիմնական խմբի ենթախմբերի միջև աջ ձվարանի ԱՖՔ-ի վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել ($p = 0,876$; $p = 0,431$; $p = 0,535$):

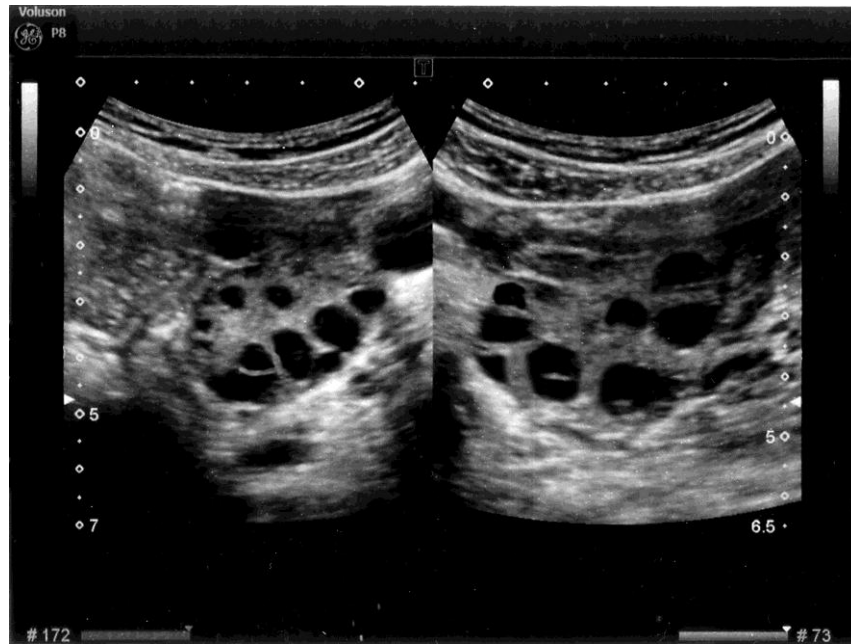
Ձախ ձվարանի ԱՖՔ-ի միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեսթի արդյունքում ստացվել են վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ հետազոտվող խմբերի միջև ($p < 0,001$): Այնուհետև կիրառվել է Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթը, որի արդյունքները ներկայացված են թիվ 14 աղյուսակում:

**Ճախ ձվարանի անտրալ ֆոլիկուլների քանակի միջխմբային համեմատության
Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթի արդյունքները**

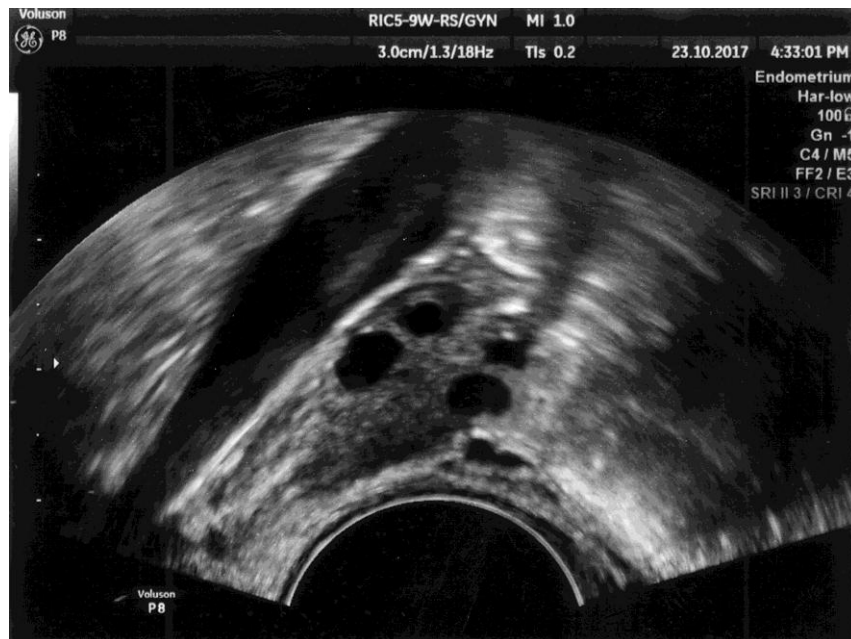
Խմբեր	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ստուգիչ-Տարիքային	71,36 22,85	4067,50 982,50	36,500	-8,330	0,000
Ստուգիչ-Վիրահատված	61,11 18,53	3483,50 611,50	50,500	-7,500	0,000
Ստուգիչ-Անհայտ էթիոլոգիայի	44,75 9,38	2551,00 150,00	14,000	-5,938	0,000
Տարիքային-Վիրահատված	37,01 40,44	1591,50 1334,50	645,500	-0,694	0,488
Տարիքային- Անհայտ էթիոլոգիայի	28,97 32,78	1245,50 524,50	299,500	-0,788	0,431
Վիրահատված-Անհայտ էթիոլոգիայի	24,76 25,50	817,00 408,00	256,000	-0,177	0,859

Ինչպես երևում է թիվ 14 աղյուսակի տվյալներից, ձախ ձվարանի ԱՖՔ-ը վիճակագրորեն հավաստի ցածր է եղել հիմնական խմբի բոլոր ենթախմբերում՝ ուշ վերարտադրողական տարիքի (2,0), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած (2,0) և անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով (2,0) կանանց խմբերում, համեմատած ստուգիչ խմբի (6,0; $p < 0,001$) հետ: Հիմնական խմբում ձախ ձվարանի ԱՖՔ-ի վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ ենթախմբերի միջև չեն հայտնաբերվել ($p = 0,488$; $p = 0,431$; $p = 0,859$):

Ստորև ներկայացված են ձվարանների նորմալ և ցածր պաշարի ԳՁՀ պատկերները (նկար 6):



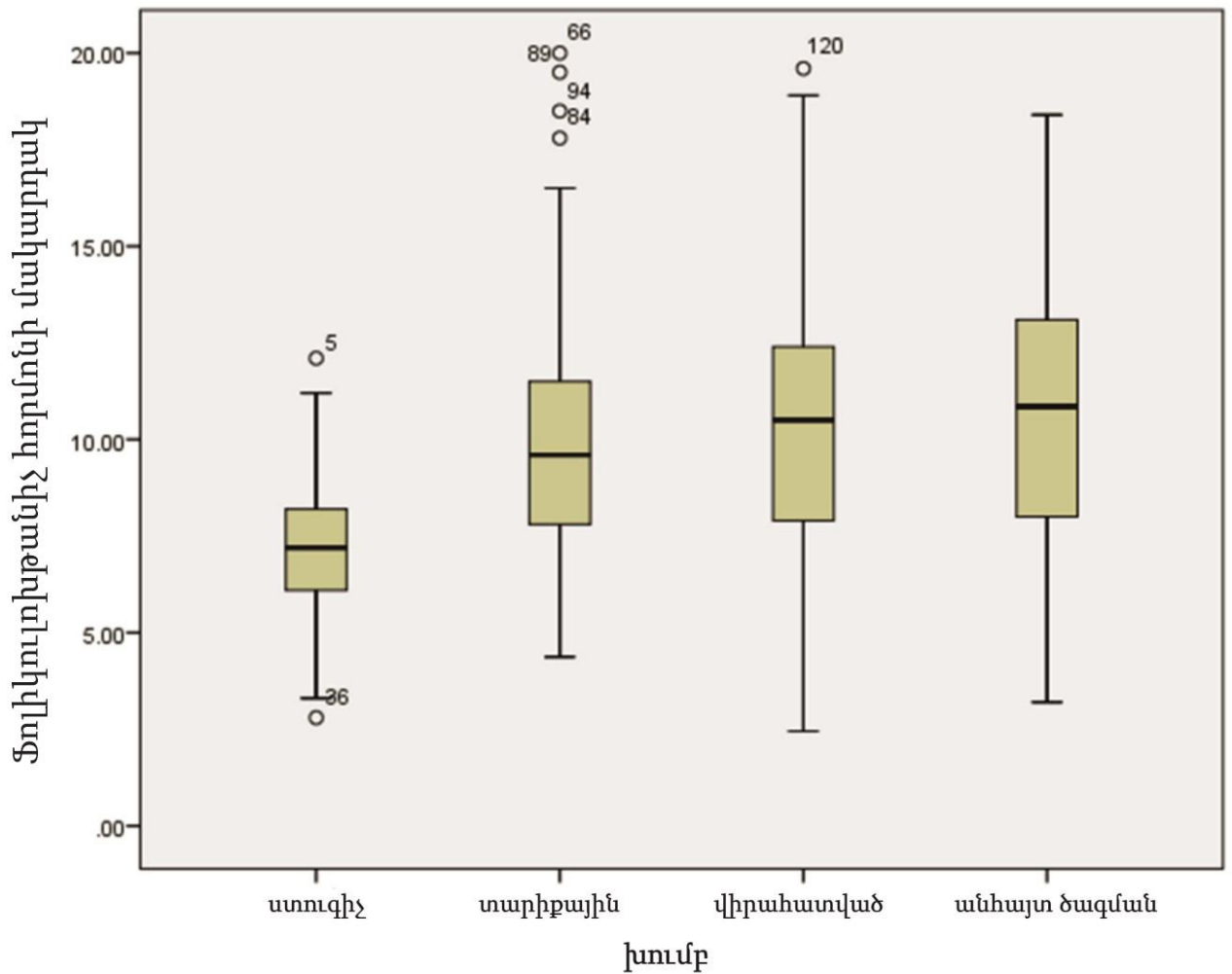
ա.



բ.

Նկար 6. Ձվարանների նորմալ (ա) և ցածր (բ) պաշարի ԳՁՀ պատկեր

Ձվարանային պաշարի գնահատման նպատակով դաշտանային ցիկլի 2-5 օրերին արյան շիճուկում որոշված ՖԽՀ-ի մակարդակի խմբային բաշխվածությունը ներկայացված է թիվ 7 նկարում:



Նկար 7. ՖԽՀ-ի մակարդակն ըստ խմբերի

Ստուգիչ խմբի կանանց արյան շիճուկում ՖԽՀ-ի մակարդակի մեդիանան կազմել է 7,2 ՄՄ/լ ($Q1=5,9$; $Q3=8,2$; $IQR=2,3$), ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում՝ 9,6 ՄՄ/լ ($Q1=7,8$; $Q3=11,6$; $IQR=3,8$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում՝ 10,5 ՄՄ/լ ($Q1=7,8$; $Q3=12,5$; $IQR=4,8$), անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբում՝ 10,9 ՄՄ/լ ($Q1=7,7$; $Q3=13,1$; $IQR=5,4$):

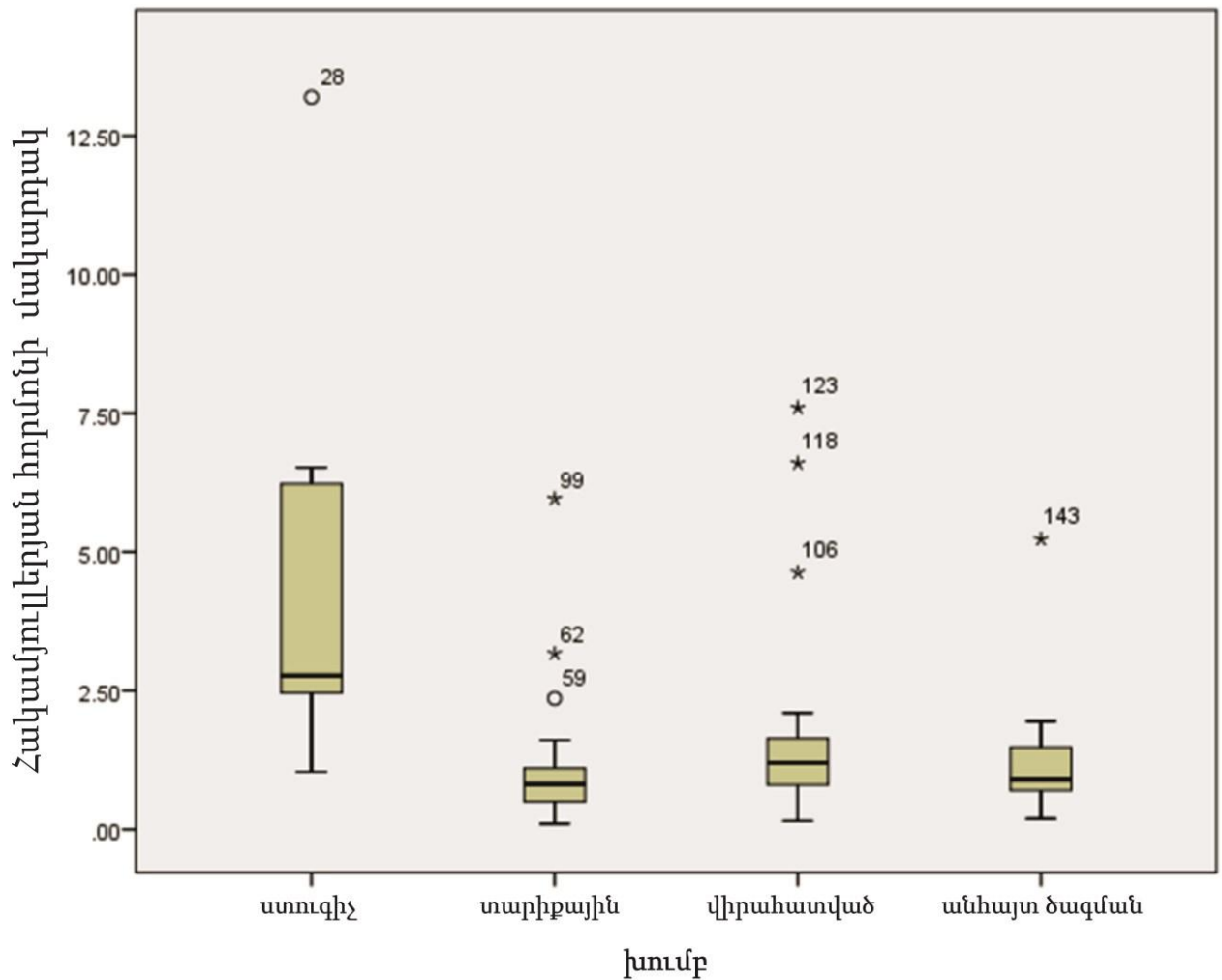
Հիվանդայցելուների արյան շիճուկում ՖԽՀ-ի մակարդակի միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեստի արդյունքում ստացվել են վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ հետազոտվող խմբերի միջև ($p<0,001$): Այնուհետև կիրառվել է Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեստը, որի արդյունքները ներկայացված են թիվ 15 աղյուսակում:

ՖԽՀ-ի մակարդակի միջխմբային համեմատության Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթի արդյունքները

Խմբեր	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ստուգիչ - Տարիքային	38,34 66,62	2185,50 2864,50	532,000	-4,827	0,000
Ստուգիչ - Վիրահատված	35,87 62,14	2044,50 2050,50	391,500	-4,599	0,000
Ստուգիչ - Անհայտ էթիոլոգիայի	32,41 53,34	1847,50 853,50	194,500	-3,489	0,000
Տարիքային - Վիրահատված	37,26 40,12	1602,00 1324,00	656,000	-0,561	0,575
Տարիքային - Անհայտ էթիոլոգիայի	29,16 32,25	1254,00 516,00	308,000	-0,614	0,539
Վիրահատված - Անհայտ էթիոլոգիայի	24,74 25,53	816,50 408,50	255,500	-0,181	0,856

Ինչպես երևում է թիվ 15 աղյուսակի տվյալներից, արյան շիճուկում ՖԽՀ-ի մակարդակը վիճակագրորեն հավաստի բարձր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի ($Me=9,6$ ՄՄ/լ), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=10,5$ ՄՄ/լ) և անհայտ ծագման ՁՅԴ-ով ($Me=10,9$ ՄՄ/լ) կանանց խմբերում՝ համեմատած ստուգիչ խմբի հետ ($Me=7,2$ ՄՄ/լ, $p<0,001$): Սակայն հիմնական խմբի ենթախմբերի միջև ՖԽՀ-ի մակարդակի վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել ($p=0,575$; $p=0,539$; $p=0,856$):

Ձվարանային պաշարի գնահատման նպատակով արյան շիճուկում որոշված ՀՄՀ-ի մակարդակի խմբային բաշխվածությունը ներկայացված է թիվ 8 նկարում:



Նկար 8. ՀՄՀ-ի մակարդակն ըստ խմբերի

Ստուգիչ խմբի կանանց արյան շիճուկում ՀՄՀ-ի մակարդակի մեդիանան կազմել է 2,8նգ/մլ ($Q1=2,5$; $Q3=6,4$; $IQR=3,9$), ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում՝ 1,1նգ/մլ ($Q1=0,5$; $Q3=1,1$; $IQR=0,6$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում՝ 1,2նգ/մլ ($Q1=0,8$; $Q3=1,7$; $IQR=0,9$), անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբում՝ 0,9նգ/մլ ($Q1=0,7$; $Q3=1,6$; $IQR=0,9$):

Հիվանդացելուների արյան շիճուկում ՀՄՀ-ի մակարդակի միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեսթի արդյունքում ստացվել են վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ հետազոտվող խմբերի միջև ($p<0,001$): Այնուհետև կիրառվել է Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթը, որի արդյունքները ներկայացված են թիվ 16 աղյուսակում:

**ՀՄՀ-ի մակարդակի միջխմբային համեմատության Մանն-Ուիթնիի
(Mann-Whitney U) թեստի արդյունքները**

Խմբեր	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ստուգիչ-Տարիքային	65,35 23,43	3202,00 984,00	81,000	-7,559	0,000
Ստուգիչ-Վիրահատված	50,06 19,64	2453,00 550,00	144,000	-5,753	0,000
Ստուգիչ-Անհայտ էթիոլոգիայի	40,22 10,88	1971,00 174,00	38,000	-5,413	0,000
Տարիքային-Վիրահատված	30,43 43,11	1278,00 1207,00	375,000	-2,554	0,011
Տարիքային-Անհայտ էթիոլոգիայի	28,57 31,94	1200,00 511,00	297,000	-0,679	0,497
Վիրահատված-Անհայտ էթիոլոգիայի	24,16 19,59	676,50 313,50	177,500	-1,135	0,256

Ինչպես երևում է թիվ 16 աղյուսակի տվյալներից, արյան շիճուկում ՀՄՀ-ի մակարդակը վիճակագրորեն հավաստի ցածր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի (1,1նգ/մլ), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած (1,2նգ/մլ) և անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով (0,9նգ/մլ) կանանց խմբերում՝ համեմատած ստուգիչ խմբի (2,8նգ/մլ, $p < 0,001$) հետ: Սակայն հիմնական խմբի ենթախմբերի միջև ՀՄՀ-ի մակարդակի վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել ($p = 0,011$; $p = 0,497$; $p = 0,256$):

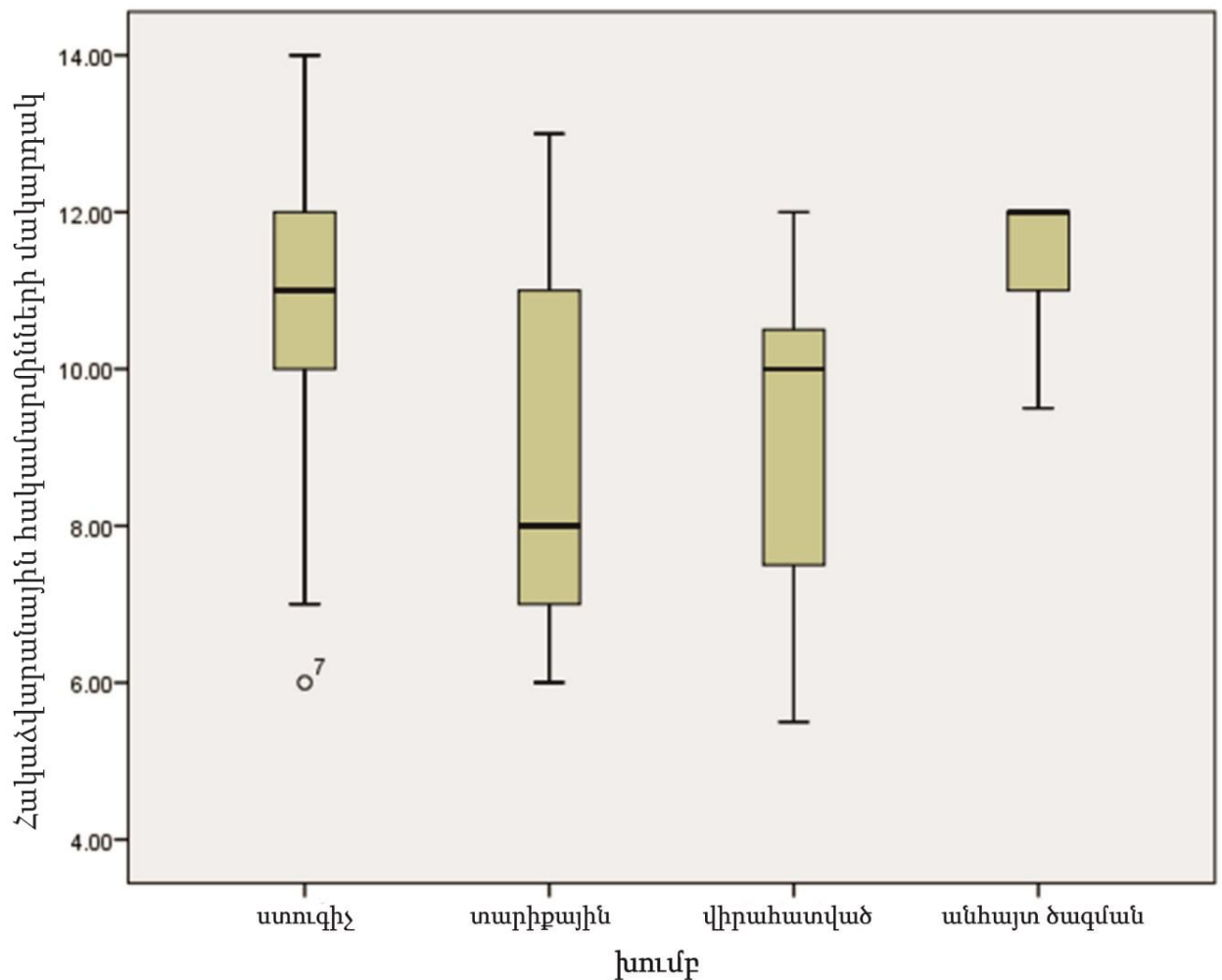
Արյան շիճուկում պրոլակտինի մակարդակի մեդիանան ստուգիչ խմբի կանանց մոտ կազմել է 374,4ՄՄ/լ ($Q1 = 297,6$; $Q3 = 485,6$; $IQR = 188,0$), ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում՝ 395,0ՄՄ/լ ($Q1 = 310,8$; $Q3 = 476,3$; $IQR = 165,6$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում՝ 366,2ՄՄ/լ ($Q1 = 281,0$; $Q3 = 456,3$; $IQR = 175,3$), անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբում՝ 327,4ՄՄ/լ ($Q1 = 280,2$; $Q3 = 430,1$; $IQR = 149,9$):

Արյան շիճուկում էստրադիոլի մակարդակի մեդիանան ստուգիչ խմբի կանանց մոտ կազմել է 48,5պգ/մլ ($Q1 = 36,1$; $Q3 = 58,5$; $IQR = 22,5$), ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում՝ 52,2պգ/մլ ($Q1 = 42,1$; $Q3 = 68,2$; $IQR = 26,1$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում՝ 45,9պգ/մլ ($Q1 = 37,9$;

Q3=52,4; IQR=14,5), անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբում՝ 50,1 պգ/մլ (Q1=37,8; Q3=56,4; IQR=18,6):

Հիվանդացելուների արյան շիճուկում պրոլակտինի և էստրադիոլի մակարդակների միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեսթի արդյունքում հետազոտվող խմբերի միջև վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել ($p=0,574$ և $p=0,238$ համապատասխանաբար):

ԱՄԲ ծրագրում մինչև գերծվազատման խթանումը կանանց արյան շիճուկում որոշվել է ՀՁՀ-ի մակարդակը, որի արդյունքները ներկայացված են թիվ 9 նկարում:



Նկար 9. ՀՁՀ-ի մակարդակն ըստ խմբերի

Ստուգիչ խմբում ՀՁՀ-ի մակարդակի մեդիանն 11,0ՄՄ/մլ (Q1=10,0; Q3=12,0; IQR=2,0), ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում՝ 8,0ՄՄ/մլ (Q1=6,9; Q3=11,5; IQR=4,6), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում՝ 10,0ՄՄ/մլ (Q1=7,3; Q3=10,8; IQR=3,5), անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբում՝ 12,0ՄՄ/մլ (Q1=10,5; Q3=12,0; IQR=1,5):

Հիվանդայցելուների արյան շիճուկում ՀՁՀ-ի մակարդակի միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեսթի արդյունքում հետազոտվող խմբերի միջև ստացվել են վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ ($p=0,033$): Այնուհետև կիրառվել է Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթը, որի արդյունքում պարզվել է, որ արյան շիճուկում ՀՁՀ մակարդակը վիճակագրորեն հավաստի բարձր է եղել անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանանց խմբում՝ համեմատած ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբի հետ ($U=14,000$; $Z=-2,522$; $p=0,012$): Ինչպես նաև ՀՁՀ-ի մակարդակը վիճակագրորեն հավաստի բարձր է եղել ստուգիչ խմբում՝ համեմատած ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբի հետ ($U=58,000$; $Z=-2,219$; $p=0,028$): Սակայն, հաշվի առնելով Բոնֆերոնիի շտկումը, որի դեպքում p -ի արժեքը հավասար է $0,00833$, հայտնաբերված տարբերությունը կարելի է համարել վիճակագրորեն ոչ հավաստի: Վիճակագրական տարբեր թեսթերի վիճահարույց արդյունքները դրդում են այս ուղղությամբ հետագա հետազոտությունների իրականացմանը՝ վերոհիշյալ խմբերի միջև ՀՁՀ-ի մակարդակի վիճակագրորեն հավաստի տարբերությունները հաստատելու նպատակով: Չնայած վիճակագրական վերլուծությանը, ստուգիչ և անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանանց խմբերում կլինիկորեն արձանագրվում է ՀՁՀ-ի նորմայից բարձր մակարդակ:

3.3. Արտամարմնային բեղմնավորման ծրագրի արդյունքները և դրանց համեմատական բնութագիրը

ԱՄԲ ծրագրում գերծվագատման խթանման ընթացքում օգտագործված ռՖԽՀ-ի և ՄՄԳ գումարային դեղաչափերը ներկայացված են թիվ 17 աղյուսակում:

Աղյուսակ 17

ԱՄԲ ծրագրում գերծվագատման խթանման ընթացքում օգտագործված ռՖԽՀ-ի և ՄՄԳ գումարային դեղաչափերն ըստ խմբերի

Խմբեր	Ռեկոմբինանտ ՖԽՀ-ի գումարային դեղաչափը				Մարդու մենոպաուզալ գոնադոտրոպինի գումարային դեղաչափը			
	Median	Q1	Q3	IQR	Median	Q1	Q3	IQR
Ստուգիչ	1350,0	1200,0	1500,0	300,0	600,0	450,0	937,5	487,5
Տարիքային	1350,0	956,3	1659,4	703,1	1050,0	600,0	1650,0	1050,0
Վիրահատված	1200,0	900,0	1650,0	750,0	562,5	300,0	1425,0	1125,0
Անհայտ էթիոլոգիայի	1125,0	731,3	1575,0	843,8	525,0	225,0	1762,5	1537,5

Հետազոտվող կանանց մոտ ԱՄԲ ծրագրում գերծվագատման խթանման ընթացքում օգտագործված ռՖԽՀ-ի գումարային դեղաչափերի միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեսթի արդյունքում հետազոտվող խմբերի միջև վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել ($p=0,269$): ԱՄԲ ծրագրում գերծվագատման խթանման ընթացքում օգտագործված ՄՄԳ գումարային դեղաչափերի միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեսթի արդյունքում հայտնաբերվել են վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ ($p=0,020$): Այնուհետև կիրառվել է Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթը, որի արդյունքում պարզվել է, որ ԱՄԲ ցիկլերի ընթացքում օգտագործված ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափը վիճակագրորեն հավաստի բարձր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում ($Me=1050,0\text{ՄՄ}$)՝ ստուգիչ խմբի ($Me=600,0\text{ՄՄ}$; $U=240,000$; $Z=-2,840$; $p=0,005$) համեմատ: Մյուս բոլոր խմբերի միջև համեմատական վերլուծության արդյունքում վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել:

Գերծվագատման խթանման ընթացքում ԳՁՀ մոնիթորինգի միջոցով հաշվարկվել է ֆոլիկուլների աճման միջին արագությունը, որը նորմայում միջինում կազմում է 2մմ/օր:

Աջ և ձախ ձվարանների ֆոլիկուլների աճման միջին արագությունները ներկայացված են թիվ 18 աղյուսակում:

Աղյուսակ 18

ԱՄԲ ցիկլում գերծվագատման խթանման ժամանակ աջ և ձախ ձվարանների ֆոլիկուլների աճման միջին արագություններն ըստ խմբերի

	Աջ ձվարանի ֆոլիկուլների աճման միջին արագությունը				Ձախ ձվարանի ֆոլիկուլների աճման միջին արագությունը			
Խմբեր	Median	Q1	Q3	IQR	Median	Q1	Q3	IQR
Ստուգիչ	2,0	1,4	2,3	0,9	1,7	1,3	2,7	1,3
Տարիքային	1,4	0,5	2,4	1,9	1,8	0,9	2,5	1,6
Վիրահատված	1,3	0,9	1,9	1,1	1,8	1,2	2,2	1,0
Անհայտ էթիոլոգիայի	1,7	1,3	2,4	1,1	1,9	1,2	2,5	1,3

ԱՄԲ ծրագրում գերծվագատման խթանման ընթացքում աջ ձվարանի ֆոլիկուլների աճման միջին արագության միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեսթի արդյունքում հայտնաբերվել են վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ ($p=0,041$): Այնուհետև կիրառվել է

Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթը, որի արդյունքում պարզվել է, որ աջ ձվարանի ֆոլիկուլների աճման միջին արագությունը վիճակագրորեն հավաստի ցածր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի ($U=857,000$; $Z=-2,244$; $p=0,025$) և ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($U=506,000$; $Z=-2,524$; $p=0,012$) կանանց խմբերում՝ համեմատած ստուգիչ խմբի հետ: Սակայն, հաշվի առնելով Բոնֆերոնիի շտկումը, վիճակագրական տարբերությունները կարելի է համարել ոչ հավաստի:

ԱՄԲ ծրագրում գերձվազատման խթանման ընթացքում ձախ ձվարանի ֆոլիկուլների աճման միջին արագության միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեսթի արդյունքում վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ հետազոտվող խմբերի միջև չեն հայտնաբերվել ($p=0,874$):

ԱՄԲ ցիկլում ձվազատման տրիգերի ներարկման օրն արգանդի լորձաթաղանթի հաստության մեդիանան ստուգիչ խմբում կազմել է 11,2մմ ($Q1=10,0$; $Q3=12,3$; $IQR=2,6$), ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում՝ 10,4մմ ($Q1=9,4$; $Q3=11,9$; $IQR=2,5$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում՝ 10,4մմ ($Q1=9,2$; $Q3=11,6$; $IQR=2,4$), անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանանց խմբում՝ 10,2մմ ($Q1=9,5$; $Q3=10,9$; $IQR=1,4$):

ԱՄԲ ծրագրում ձվազատման տրիգերի ներարկման օրն արգանդի լորձաթաղանթի հաստության միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեսթի արդյունքում հայտնաբերվել են վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ հետազոտվող խմբերի միջև ($p=0,030$): Այնուհետև կիրառվել է Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթը, որի արդյունքում պարզվել է, որ արգանդի լորձաթաղանթի հաստությունը վիճակագրորեն հավաստի ցածր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի ($U=849,500$; $Z=-2,298$; $p=0,022$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($U=612,500$; $Z=-2,166$; $p=0,030$) և անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով ($U=296,000$; $Z=-2,134$; $p=0,033$) կանանց խմբերում՝ համեմատած ստուգիչ խմբի հետ: Սակայն, հաշվի առնելով Բոնֆերոնիի շտկումը, վիճակագրական տարբերությունները կարելի է համարել ոչ հավաստի:

Արգանդի լորձաթաղանթի ԳՁՀ պատկերները ձվարանների նորմալ և «աղքատ» պատասխանի դեպքում ներկայացված են թիվ 10 և 11 նկարներում:



Նկար 10. ԱՄԲ ծրագրում արգանդի լորձաթաղանթի ԳՁՀ պատկերը ձվարանների նորմալ պատասխանի դեպքում



ա.



բ.

Նկար 11. ԱՄԲ ծրագրում արգանդի լորձաթաղանթի ԳՁՀ պատկերը ձվարանների «աղքատ» պատասխանի դեպքում

ա. դաշտանային ցիկլի 9-րդ օրը, բ. դաշտանային ցիկլի 15-րդ օրն՝ էստրոգենների կիրառումից հետո

ԱՄԲ մեթոդով անպտղության բուժման արդյունավետությունը գնահատվել է ստացված ֆոլիկուլների, ձվաբջիջների և սաղմերի քանակով, հղիությունների հաճախությամբ և դրանց ելքով: ԱՄԲ ցիկլում աջ և ձախ ձվարաններից ստացված ֆոլիկուլների քանակն՝ ըստ խմբերի, ներկայացված է թիվ 19 աղյուսակում:

Աղյուսակ 19

ԱՄԲ ցիկլում աջ և ձախ ձվարաններից ստացված ֆոլիկուլների քանակն ըստ խմբերի

Խմբեր	Աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակ				Ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակ			
	Median	Q1	Q3	IQR	Median	Q1	Q3	IQR
Ստուգիչ	9,0	7,0	15,0	8	11,0	6,0	14,0	8
Տարիքային	3,0	1,0	6,0	5	3,0	1,0	5,5	5
Վիրահատված	3,0	1,0	7,0	6	3,0	1,0	6,0	5
Անհայտ էթիոլոգիայի	2,5	2,0	4,8	3	3,0	2,0	6,8	5

ԱՄԲ ցիկլում գերծվագատման խթանման ընթացքում աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակի միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեսթի արդյունքում հայտնաբերվել են վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ հետազոտվող խմբերի միջև ($p < 0,001$): Այնուհետև կիրառվել է Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթը, որի արդյունքները ներկայացված են թիվ 20 աղյուսակում:

Ինչպես երևում է թիվ 20 աղյուսակի տվյալներից, ԱՄԲ ցիկլերում աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակը վիճակագրորեն հավաստի քիչ է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի ($Me=3,00$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=3,0$) և անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով ($Me=2,5$) կանանց խմբերում՝ համեմատած ստուգիչ խմբի ($Me=9,0$; $p < 0,001$) հետ: Հիմնական խմբի ենթախմբերի միջև վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել ($p=0,833$; $p=0,768$; $p=0,798$):

Աղյուսակ 20

Աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակի միջխմբային համեմատության Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթի արդյունքները

Խմբեր	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ստուգիչ - Տարիքային	65,84 26,78	3753,00 1098,00	237,000	-6,725	0,000
Ստուգիչ - Վիրահատված	54,60 23,87	3112,00 716,00	251,000	-5,406	0,000
Ստուգիչ - Անհայտ էթիոլոգիայի	42,99 15,66	2450,50 250,50	114,500	-4,562	0,000
Տարիքային - Վիրահատված	35,56 36,60	1458,00 1098,00	597,000	-0,211	0,833
Տարիքային - Անհայտ էթիոլոգիայի	29,40 27,97	1205,50 447,50	311,500	-0,295	0,768
Վիրահատված - Անհայտ էթիոլոգիայի	23,87 22,81	716,00 365,00	229,000	-0,256	0,798

Ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակի միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեսթի արդյունքում հայտնաբերվել են վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ հետազոտվող

խմբերի միջև ($p < 0,001$): Այնուհետև կիրառվել է Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթը, որի արդյունքները ներկայացված են թիվ 21 աղյուսակում:

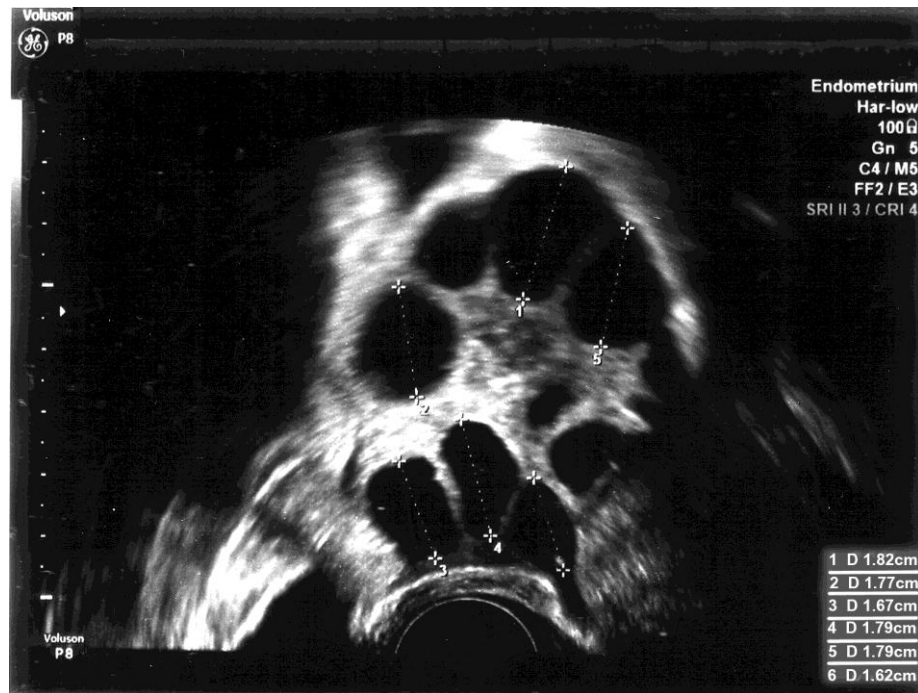
Ինչպես երևում է թիվ 21 աղյուսակի տվյալներից, ԱՄԲ ցիկլերում ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակը նույնպես վիճակագրորեն հավաստի քիչ է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի ($Me=3,0$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=3,0$) և անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով ($Me=3,0$) կանանց խմբերում՝ համեմատած ստուգիչ խմբի ($Me=11,00$; $p < 0,001$) հետ: Հիմնական խմբի ենթախմբերի միջև վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել ($p=0,925$; $p=0,400$; $p=0,500$):

Աղյուսակ 21

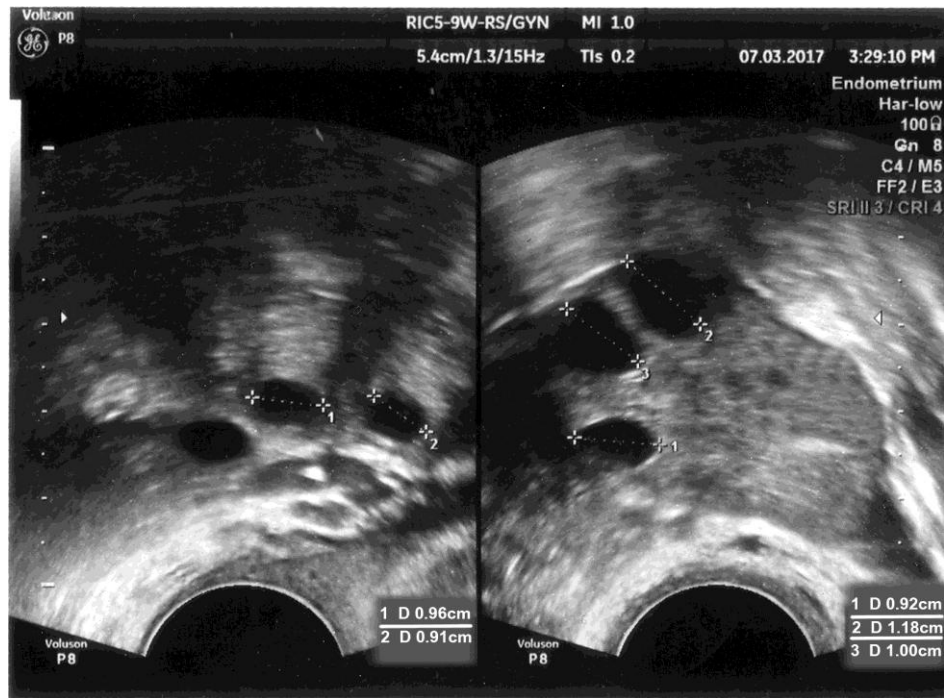
Ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակի միջխմբային համեմատության Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթի արդյունքները

Խմբեր	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ստուգիչ-Տարիքային	65,75 26,90	3748,00 1103,00	242,000	-6,688	0,000
Ստուգիչ-Վիրահատված	55,50 22,15	3163,50 664,50	199,500	-5,869	0,000
Ստուգիչ-Անհայտ էթիոլոգիայի	42,72 16,63	2435,00 266,00	130,000	-4,360	0,000
Տարիքային-Վիրահատված	35,80 36,27	1468,00 1088,00	607,000	-0,094	0,925
Տարիքային-Անհայտ էթիոլոգիայի	27,85 31,94	1142,00 511,00	281,000	-0,842	0,400
Վիրահատված-Անհայտ էթիոլոգիայի	22,53 25,31	676,00 405,00	211,00	-0,674	0,500

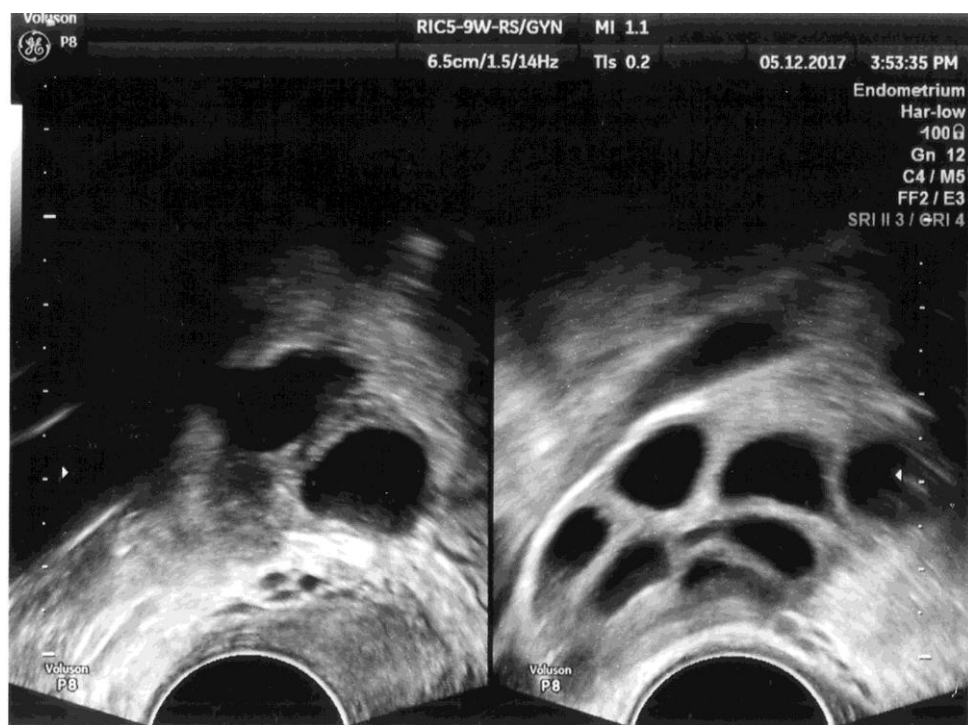
Ձվարանային նորմալ և ցածր պաշարի դեպքում ԱՄԲ ցիկլերում գոնադոտրոպիններով խթանման հանդեպ ձվարանների պատասխանի ԳՁՀ պատկերները ներկայացված են թիվ 12, 13 և 14 նկարներում:



Նկար 12. ԱՄԲ ցիկլում գոնադոտրոպիններով խթանման հանդեպ ձվարանների պատասխանի ԳՁՀ պատկերը ձվարանային նորմալ պաշարով կնոջ մոտ



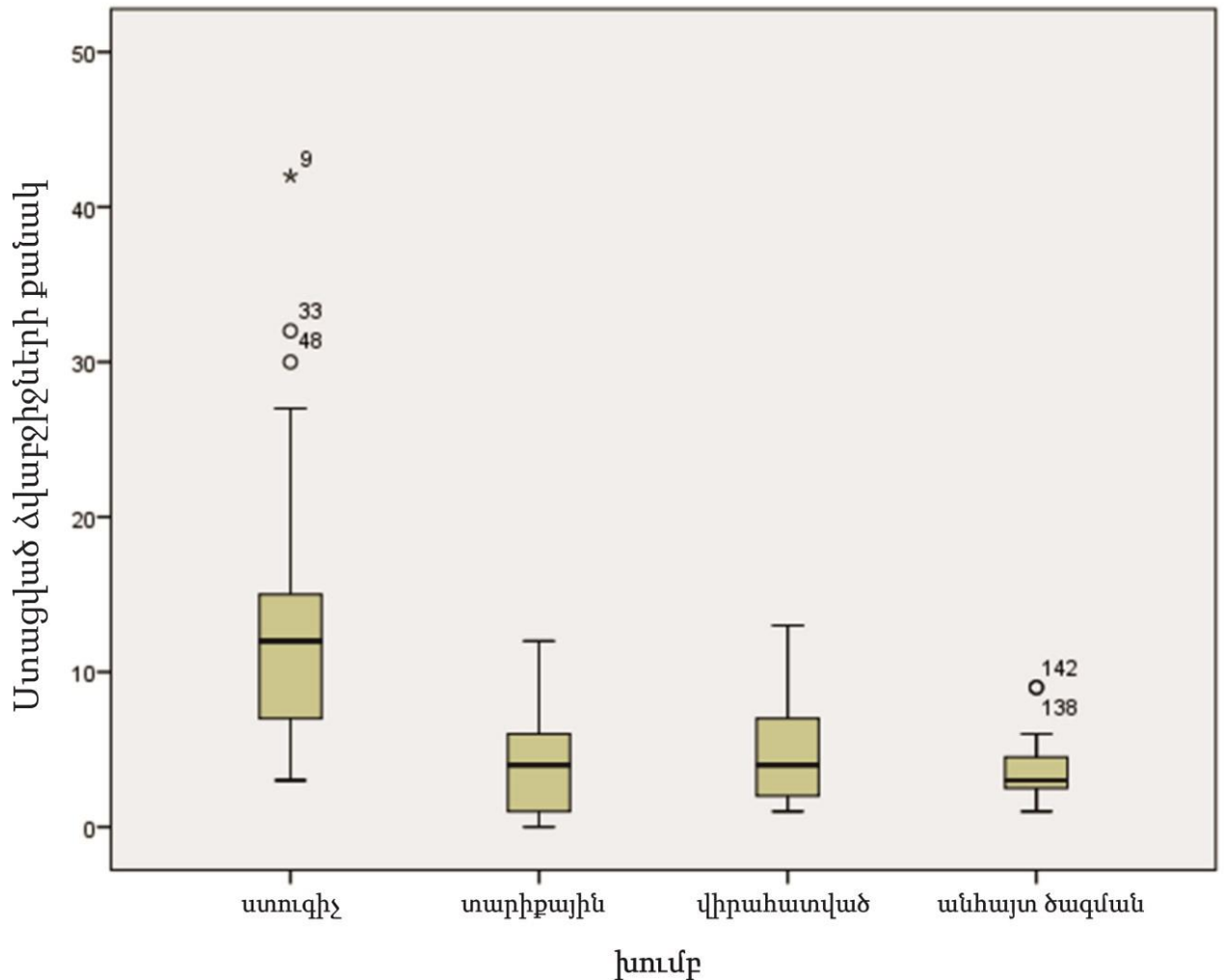
Նկար 13. ԱՄԲ ցիկլում գոնադոտրոպիններով խթանման հանդեպ ձվարանների պատասխանի ԳՁՀ պատկերն ուշ վերարտադրողական տարիքի ՁՑՊ-ով կնոջ մոտ



Նկար 14. ԱՄԲ ցիկլում գոնադոտրոպիններով խթանման հանդեպ ձվարանների պատասխանի ԳՁՀ պատկերը ձախ ձվարանի վրա վիրահատական միջամտություն կրած ՁՑՊ-ով կնոջ մոտ

ԱՄԲ ցիկլում խթանման արդյունքում ստացված ձվաբջիջների քանակն՝ ըստ խմբերի, ներկայացված է թիվ 15 նկարում:

Այսպես, ստացված ձվաբջիջների քանակի մեդիանան ստուգիչ խմբում կազմել է 12,0 ($Q1=7,0$; $Q3=15,0$; $IQR=8$), ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում՝ 4,0 ($Q1=1,0$; $Q3=6,0$; $IQR=5$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում՝ 4,0 ($Q1=2,0$; $Q3=7,0$; $IQR=5$), անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբում՝ 3,0 ($Q1=2,3$; $Q3=4,8$; $IQR=3$):



Նկար 15. ԱՄԲ ցիկլում ստացված ձվաբջիջների քանակն ըստ խմբերի

Ստացված ձվաբջիջների քանակի միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեսթի արդյունքում հայտնաբերվել են վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ հետազոտվող խմբերի միջև ($p<0,001$): Այնուհետև կիրառվել է Մանն-Ուիթնի (Mann-Whitney U) թեսթը, որի արդյունքները ներկայացված են թիվ 22 աղյուսակում:

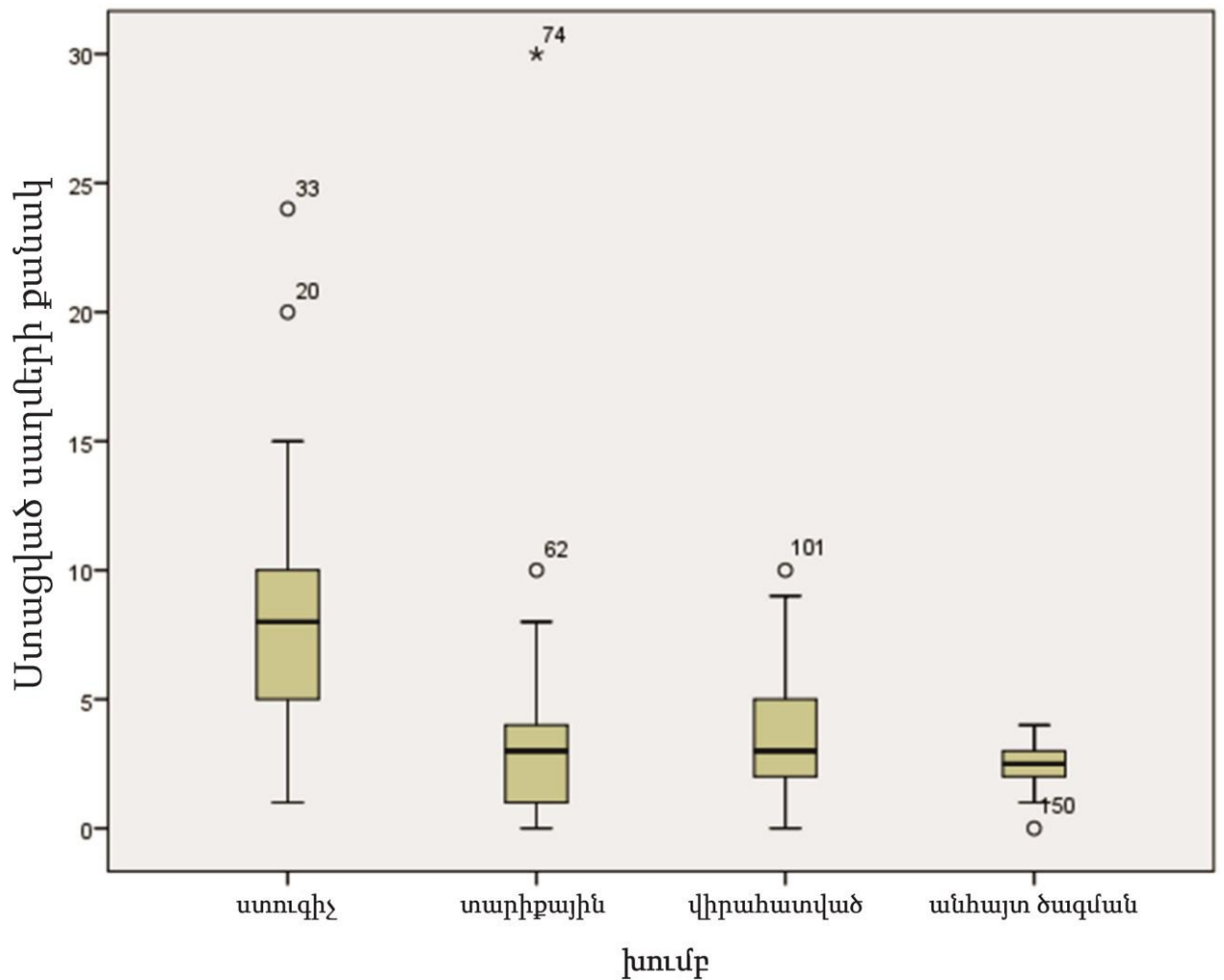
**ԱՄԲ ցիկլում ստացված ձվաբջիջների քանակի միջխմբային համեմատության
Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթի արդյունքները**

Խմբեր	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ստուգիչ-Տարիքային	65,75 26,90	3748,00 1103,00	242,000	-6,688	0,000
Ստուգիչ-Վիրահատված	55,54 22,08	3165,50 662,50	197,500	-5,885	0,000
Ստուգիչ-Անհայտ էթիոլոգիայի	43,85 12,59	2499,50 201,50	65,500	-5,219	0,000
Տարիքային-Վիրահատված	33,91 38,85	1390,50 1165,50	529,500	-1,001	0,317
Տարիքային-Անհայտ էթիոլոգիայի	28,68 29,81	1176,00 477,00	315,000	-0,232	0,816
Վիրահատված-Անհայտ էթիոլոգիայի	24,35 21,91	730,50 350,50	214,500	-0,596	0,551

Ինչպես երևում է թիվ 22 աղյուսակի տվյալներից, հետազոտված կանանց մոտ ԱՄԲ ցիկլում ստացված ձվաբջիջների քանակը վիճակագրորեն հավաստի քիչ է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի ($Me=4,0$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=4,0$) և անհայտ ծագման ՅՁՊ-ով ($Me=3,0$) կանանց խմբերում՝ համեմատած ստուգիչ ($Me=12,0$) խմբի հետ ($p<0,001$): Հիմնական խմբի ենթախմբերի միջև վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել ($p=0,317$; $p=0,816$; $p=0,551$):

ԱՄԲ ցիկլում ստացված սաղմերի քանակն՝ ըստ խմբերի, ներկայացված է թիվ 16 նկարում:

Այսպես, ստացված սաղմերի քանակի մեդիանան ստուգիչ խմբում կազմել է 8,0 ($Q1=4,5$; $Q3=10,0$; $IQR=6$), ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում՝ 3,0 ($Q1=1,0$; $Q3=4,0$; $IQR=3$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում՝ 3,0 ($Q1=1,8$; $Q3=5,0$; $IQR=3$), անհայտ ծագման ՅՁՊ-ով կանանց խմբում՝ 2,5 ($Q1=2,0$; $Q3=3,0$; $IQR=1$):



Նկար 16. ԱՄԲ ցիկլում ստացված սաղմերի քանակն ըստ խմբերի

ԱՄԲ ցիկլերի արդյունքում ստացված սաղմերի քանակի միջխմբային համեմատության նպատակով կատարված Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) թեստի արդյունքում հայտնաբերվել են վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ հետազոտվող խմբերի միջև ($p < 0,001$): Այնուհետև կիրառվել է Մանն-Ուիթնի (Mann-Whitney U) թեստը, որի արդյունքները ներկայացված են թիվ 23 աղյուսակում:

**ԱՄԲ ցիկլում ստացված սաղմերի քանակի միջխմբային համեմատության
Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեսթի արդյունքները**

Խմբեր	Mean Rank	Sum of Ranks	Mann-Whitney U	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
Ստուգիչ-Տարիքային	63,30 30,32	3608,00 1243,00	382,000	-5,686	0,000
Ստուգիչ-Վիրահատված	53,25 26,43	3035,00 793,00	328,00	-4,726	0,000
Ստուգիչ-Անհայտ էթիոլոգիայի	43,45 14,03	2476,50 224,50	88,500	-4,923	0,000
Տարիքային-Վիրահատված	33,07 40,00	1356,00 1200,00	495,000	-1,412	0,158
Տարիքային-Անհայտ էթիոլոգիայի	29,09 28,78	1192,50 460,50	324,500	-0,063	0,950
Վիրահատված-Անհայտ էթիոլոգիայի	25,73 19,31	772,00 309,00	173,000	-1,570	0,116

Ինչպես երևում է թիվ 23 աղյուսակի տվյալներից, հետազոտված կանանց մոտ ԱՄԲ ցիկլում ստացված սաղմերի քանակը վիճակագրորեն հավաստի քիչ է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի ($Me=3,0$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=3,0$) և անհայտ ծագման ՁՁՊ-ով ($Me=2,5$) կանանց խմբերում՝ համեմատած ստուգիչ ($Me=8,0$) խմբի հետ ($p<0,001$): Հիմնական խմբի ենթախմբերի միջև վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել ($p=0,158$; $p=0,950$; $p=0,116$):

ԱՄԲ մեթոդով բուժման արդյունքում ստացված հղիությունների հաճախությունն՝ ըստ խմբերի, ներկայացված է թիվ 24 աղյուսակում:

Ինչպես երևում է թիվ 24 աղյուսակի տվյալներից, հղիությունների հաճախությունը զգալիորեն ցածր է եղել ՁՁՊ-ով հիմնական խմբի բոլոր կանանց մոտ՝ ի համեմատ նորմալ ձվարանային պաշարով ստուգիչ խմբի (57,9%): Ընդ որում, հիմնական խմբում հղիությունների հաճախությունն առավել ցածր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի (15,2%) և անհայտ ծագման ՁՁՊ-ով կանանց խմբերում (13,3%)՝ համեմատած ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած (31,0%) կանանց խմբի հետ:

ԱՄԲ մեթոդով բուժման արդյունքում ստացված հղիությունների հաճախությունն ըստ խմբերի

Խմբեր	Հղիությունների թիվը			
	Բացարձակ թիվը	Ըստ դեպքերի % (n)	Ըստ պունկցիայի % (n)	Ըստ տեղադրման % (n)
Ստուգիչ	33	57,9 (57)	57,9 (57)	57,9 (57)
Տարիքային	5	11,6 (43)	12,5 (40)	15,2 (33)
Վիրահատված	9	26,5 (34)	30,0 (30)	31,0 (29)
Անհայտ էթիոլոգիայի	2	12,5 (16)	13,3 (15)	13,3 (15)

Հետազոտված 150-ից 3 դեպքում ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում սաղմերը տեղադրվել են փոխնակ մոր արգանդի խոռոչ: Ճվարանների «աղքատ» պատասխանի պատճառով գերծվազատման խթանումը դադարեցվել է ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբից 3 կնոջ, ճվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբից 4-ի և անհայտ ծագման ՑՁՊ-ով կանանց խմբից 1-ի մոտ: Սաղմեր չստանալու պատճառով տեղադրում չի կատարվել ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում՝ 10, ճվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում՝ 5, անհայտ ծագման ՑՁՊ-ով կանանց խմբում՝ 1 դեպքում:

Արգանդի խոռոչում պտղաձվերի ԳՁՀ պատկերները ներկայացված են թիվ 17 նկարում:



W.



P.



գ.

Նկար 17. Արգանդի խոռոչում պտղաձվերի ԳՁՀ պատկերները սաղմի տեղադրումից 21 օր հետո

ա. մեկ պտղաձու, բ. երկու պտղաձու, գ. երեք պտղաձու

Հղիությունների ելքերն՝ ըստ խմբերի, ներկայացված են թիվ 25 և 26 աղյուսակներում:

Աղյուսակ 25

Հղիությունների ելքերն ըստ խմբերի

Խմբեր	Հղիությունների ելքը					
	Կենսաքիմիական		Զգարգացող		Ինքնաբեր վիժում	
	Բաց.	Ըստ հղիությունների %	Բաց.	Ըստ հղիությունների %	Բաց.	Ըստ հղիությունների %
Ստուգիչ	1	3,0	9	27,3	1	3,0
Տարիքային	-	-	2	40,0	-	-
Վիրահատված	1	11,1	4	44,4	1	11,1
Անհայտ էթնոլոգիայի	-	-	-	-	-	-

Հղիությունների ելքերն ըստ խմբերի

Խմբեր	Հղիությունների ելքը					
	Ժամկետային ծննդաբերություն		Վաղաժամ ծննդաբերություն		Շարունակվող հղիություն	
	Բաց.	Ըստ հղիությու նների* %	Բաց.	Ըստ հղիությու նների* %	Բաց.	Ըստ հղիությու նների* %
Ստուգիչ	18	54,5	4	12,1	-	-
Տարիքային	2	40,0	-	-	1	20,0
Վիրահատված	-	-	1	11,1	2	22,2
Անհայտ էթիոլոգիայի	2	100,0	-	-	-	-

* Ծննդաբերությունների հաճախությունն ըստ հղիությունների (Take home baby).

Ստուգիչ խմբում մեկ պտղով ծննդաբերություն եղել է 13 (39,4%), երկու պտղով՝ 9 (27,3%) կնոջ մոտ: Նորածինների ընդհանուր թիվն այս խմբում եղել է 31: Ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում մեկ պտղով ծննդաբերություն եղել է 2 (40,0%) կնոջ մոտ: Անհայտ ծագման ՅՁԴ-ով կանանց խմբում մեկ պտղով ծննդաբերություն եղել է 2 (100,0%) կնոջ մոտ: Ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում 1 կնոջ մոտ ախտորոշվել է բշտիկային զանգված (11,1%), հետազոտության պահին հղիությունը շարունակվել է 2 կնոջ մոտ (22,2%):

Ուսումնասիրվել է հետազոտվող կանանց ՄՁՑ-ի, արյան շիճուկում ՖԽՀ-ի, ՀՄՀ-ի, աջ և ձախ ձվարանների անտրալ ֆոլիկուլների քանակի և ԱՄԲ ծրագրի առանձին ցուցանիշների՝ օգտագործված գոնադոտրոպիկների գումարային դեղաչափերի, ստացված ֆոլիկուլների, ձվաբջիջների և սաղմերի քանակի, ինչպես նաև հղիությունների հաճախության միջև կորելացիոն կապերի առկայությունը (աղյուսակներ 27, 28, 29, 30, 31, 32):

ՄՁՑ-ի և ԱՄԲ ծրագրի առանձին ցուցանիշների միջև կորելացիոն կապը

Ցուցանիշը	Սպիրմենի կորելացիոն գործակիցը	p
ռՖԽՀ-ի գումարային դեղաչափ (ՄՄ)	0,109	0,187
ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափ (ՄՄ)	0,215	0,041
Աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակ	-0,087	0,299
Ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակ	-0,091	0,279
Ստացված ձվաբջիջների քանակ	-0,052	0,533
Ստացված սաղմերի քանակ	-0,075	0,370
Հղիությունների հաճախություն	-0,185	0,024

Ինչպես երևում է թիվ 27 աղյուսակի տվյալներից, հայտնաբերվել է դրական կորելացիոն հետազոտվող կանանց ՄՁՑ-ի և ԱՄԲ ծրագրում գերծվագատման խթանման սխեմաներում օգտագործված ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափի ($r_s=0,215$; $p=0,041$), և բացասական՝ հղիությունների հաճախության ($r_s=-0,185$; $p=0,024$) միջև: Հետազոտված կանանց մոտ ՄՁՑ-ն չի կորելացվում ռՖԽՀ-ի գումարային դեղաչափի ($r_s=0,109$; $p=0,187$), աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակի ($r_s=-0,087$; $p=0,299$), ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակի ($r_s=-0,091$; $p=0,279$), ստացված ձվաբջիջների ($r_s=-0,052$; $p=0,533$) և սաղմերի ($r_s=-0,075$; $p=0,370$) քանակի հետ:

Արձանագրվել է բացասական կորելացիոն ձվարանային պաշարը գնահատող կարևորագույն մարկերներից մեկի՝ ՖԽՀ-ի մակարդակի և ԱՄԲ մեթոդով բուժման արդյունավետության չափանիշ հանդիսացող գրեթե բոլոր ցուցանիշների՝ աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակ ($r_s=-0,342$; $p<0,001$), ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակ ($r_s=-0,351$; $p<0,001$), ստացված ձվաբջիջների քանակ ($r_s=-0,346$; $p<0,001$), ստացված սաղմերի քանակ ($r_s=-0,327$; $p<0,001$), միջև: Սակայն ՖԽՀ-ի մակարդակը չի կորելացվում հղիությունների հաճախության ($r_s=-0,149$; $p=0,070$), ինչպես նաև գերծվագատման խթանման նպատակով օգտագործված գոնադոտրոպիկների գումարային դեղաչափերի հետ (աղյուսակ 28):

ՖԽՀ-ի և ԱՄԲ ծրագրի առանձին ցուցանիշների միջև կորելացիոն կապը

Ցուցանիշը	Սպիրմենի կորելացիոն գործակիցը	p
ռֆԽՀ-ի գումարային դեղաչափ (ՄՄ)	-0,07	0,933
ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափ (ՄՄ)	0,173	0,102
Աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակ	-0,342	0,000
Ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակ	-0,351	0,000
Ստացված ձվաբջիջների քանակ	-0,346	0,000
Ստացված սաղմերի քանակ	-0,327	0,000
Հղիությունների հաճախություն	-0,149	0,070

ՀՄՀ-ի և ԱՄԲ ծրագրի առանձին ցուցանիշների միջև կորելացիոն կապը

Ցուցանիշը	Սպիրմենի կորելացիոն գործակիցը	p
ռֆԽՀ-ի գումարային դեղաչափ ՄՄ	0,171	0,049
ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափ ՄՄ	-0,243	0,026
Աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակ	0,594	0,000
Ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակ	0,554	0,000
Ստացված ձվաբջիջների քանակ	0,589	0,000
Ստացված սաղմերի քանակ	0,535	0,000
Հղիությունների հաճախություն	0,437	0,000

Մյուս կարևորագույն մարկերը՝ ՀՄՀ-ի մակարդակը, կորելացվում է աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների ($r_s=0,594$; $p<0,001$), ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների ($r_s=0,554$; $p<0,001$), ստացված ձվաբջիջների ($r_s=0,589$; $p<0,001$), սաղմերի քանակների ($r_s=0,535$; $p<0,001$) հետ: Ինչպես նաև արձանագրվել է բացասական կորելացիոն ԱՄԲ ծրագրում գերծվազատման խթանման սխեմաներում օգտագործված ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափի ($r_s=-0,243$; $p=0,026$) հետ: Այն կորելացվում է նաև հղիությունների հաճախության ($r_s=0,437$; $p<0,001$) հետ (աղյուսակ 29):

**Աջ ձվարանի անտրալ ֆոլիկուլների քանակի և ԱՄԲ ծրագրի առանձին
ցուցանիշների միջև կորելացիոն կապը**

Ցուցանիշը	Սպիրմենի կորելացիոն գործակիցը	p
ռֆԽՀ-ի գումարային դեղաչափ (ՄՄ)	0,121	0,144
ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափ (ՄՄ)	-0,108	0,309
Աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակ	0,605	0,000
Ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակ	0,501	0,000
Ստացված ձվաբջիջների քանակ	0,629	0,000
Ստացված սաղմերի քանակ	0,508	0,000
Հղիությունների հաճախություն	0,347	0,000

Ինչպես երևում է թիվ 30 աղյուսակի տվյալներից, աջ ձվարանի ԱՖԲ-ը կորելացվում է աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների ($r_s=0,605$; $p<0,001$), ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների ($r_s=0,501$; $p<0,001$), ստացված ձվաբջիջների ($r_s=0,629$; $p<0,001$), սաղմերի քանակների ($r_s=0,508$; $p<0,001$) և հղիությունների հաճախության ($r_s=0,347$; $p<0,001$) հետ: Սակայն աջ ձվարանի ԱՖԲ-ը չի կորելացվում ռֆԽՀ-ի ($r_s=0,121$; $p=0,144$) և ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափերի ($r_s=-0,108$; $p=0,309$) հետ:

**Ձախ ձվարանի անտրալ ֆոլիկուլների քանակի և ԱՄԲ ծրագրի առանձին
ցուցանիշների միջև կորելացիոն կապը**

Ցուցանիշը	Սպիրմենի կորելացիոն գործակիցը	p
ռֆԽՀ-ի գումարային դեղաչափ (ՄՄ)	0,170	0,039
ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափ (ՄՄ)	-0,268	0,011
Աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակ	0,462	0,000
Ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների քանակ	0,642	0,000
Ստացված ձվաբջիջների քանակ	0,556	0,000
Ստացված սաղմերի քանակ	0,453	0,000
Հղիությունների հաճախություն	0,354	0,000

Ձախ ձվարանի ԱՖՔ-ը կորելացվում է աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների ($r_s=0,462$; $p<0,001$), ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների ($r_s=0,642$; $p<0,001$), ստացված ձվաբջիջների ($r_s=0,556$; $p<0,001$), սաղմերի քանակների ($r_s=0,453$; $p<0,001$) և հղիությունների հաճախության ($r_s=0,354$; $p<0,001$) հետ: Ինչպես նաև արձանագրվել է բացասական կորելացում ԱՄԲ ծրագրում գերձվազատման խթանման սխեմաներում օգտագործված ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափի հետ ($r_s=-0,268$; $p=0,011$) (աղյուսակ 31):

Ուսումնասիրվել է նաև կորելացիոն կապը ՀՁՀ և ձվարանային պաշարի գնահատման հիմնական ցուցանիշների միջև:

Աղյուսակ 32

Կորելացիոն կապը ՀՁՀ-ի և ձվարանային պաշարի գնահատման հիմնական ցուցանիշների միջև

Ցուցանիշը	Սպիրմենի կորելացիոն գործակիցը	p
ՖԽՀ	-0,040	0,790
ՀՄՀ	0,070	0,657
Աջ ձվարանի անտրալ ֆոլիկուլների քանակ	0,199	0,200
Ձախ ձվարանի անտրալ ֆոլիկուլների քանակ	0,155	0,321

Մեր աշխատանքի վիճակագրական վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ հետազոտվող կանանց մոտ ՀՁՀ-ի մակարդակը չի կորելացվում ՖԽՀ-ի ($r_s=-0,040$; $p=0,790$), ՀՄՀ-ի մակարդակների ($r_s=0,070$; $p=0,657$), աջ ձվարանի ԱՖՔ-ի ($r_s=0,199$; $p=0,200$) և ձախ ձվարանի ԱՖՔ-ի ($r_s=0,155$; $p=0,321$) հետ (աղյուսակ 32):

Կորելացիոն կապ չի հայտնաբերվել նաև ՀՁՀ-ի և ԱՄԲ փորձերի թվերի միջև ($r_s=0,148$; $p=0,321$):

ՍՏԱՑՎԱԾ ԱՐԴՅՈՒՆՔՆԵՐԻ ՔՆՆԱՐԿՈՒՄ

Անպտղության բուժումը վերարտադրողաբանների հիմնական խնդիրն է: ՁՅՊ-ով կանանց մոտ ԱՄԲ ցիկլերում ակնկալվում է գերձվազատման խթանման նկատմամբ ձվարանների «աղքատ» պատասխան:

ՁՅՊ-ով կանանց վարման ընթացքում հիմնական անհանգստությունը կայանում է նրանում, որ կանանց այս խմբում սեփական ձվաբջիջներով հղիանալու հնարավորությունը խիստ սահմանափակ է: Այսօր ՁՅՊ-ով կանանց բուժման առավել արդյունավետ մեթոդ է համարվում ԱՄԲ [121, 128, 163]:

Հաշվի առնելով, որ ՁՅՊ-ի ախտորոշումն ամուսնական զույգերի համար հանդիսանում է ոչ միայն վերարտադրողական, այլ նաև ֆինանսական և հոգեբանական խնդիր, նրանց վարումը պետք է լինի մուլտիդիսցիպլինար:

ՁՅՊ-ը հանդիսանում է կնոջ ձվարաններում առկա ֆոլիկուլային պուլի մեծության նվազման և մնացած ձվաբջիջների ցածր որակի ցուցանիշ: Նշված խմբի կանանց մոտ անպտղության բուժման ԱՄԲ մեթոդի վաղ կիրառումը հանդիսանում է հղիության հասնելու հավանական միակ տարբերակը [115]:

ՁՅՊ-ով կանայք կարիք ունեն խորհրդատվության՝ վերարտադրողական կյանքի սահմանափակ տևողության, բուժական միջոցառումների բարձր արժեքի և բուժման առավել ցածր արդյունավետության վերաբերյալ:

Ներկայումս գոյություն չունի ֆոլիկուլային ատրեզիան նվազեցնող և պտղաբերությունը բարձրացնող հայտնի մեխանիզմ: Ձվաբջիջների սառցապահպանումը քայլ է դեպի պտղաբերության երկարաձգման, սակայն ոչ միշտ է ապահովում հղիություն և ծննդաբերություն:

Վերջին տարիներին կանանց մեծամասնության կողմից մանկաձնման ֆունկցիայի իրականացման հետաձգումը, ՁՅՊ-ի տարածվածության աճի հետ միասին, լուրջ մտահոգության առարկա է հանդիսանում հետազոտողների, անպտղության բուժմամբ զբաղվող մասնագետների համար [115]:

ՁՅՊ-ով կանանց մոտ ԱՄԲ ցիկլերը հաճախ դադարեցվում են ֆոլիկուլների աճի բացակայության, ցածր որակի ձվաբջիջների ստացման կամ սաղմերի աճի զարգացման բացակայության պատճառով [115]:

Հոգեբանական սթրեսի առկայությունը գրականության մեջ հայտնի փաստ է: Հղիանալու անկարողությունը ստեղծում է խորը հոգեբանական անհարմարություն կանանց մոտ, և այդ վիճակն ազդում է նրանց ինքնագնահատականի և այլ անձանց հետ փոխհարաբերությունների վրա: Այդ պատճառով նման պացիենտների վարման ընթացքում շատ կարևոր է հոգեբանական աջակցությունը [173, 198]:

Մեր աշխատանքում հետազոտվել է ՁՅՊ-ով 93 կին, որոնք խմբավորվել են ըստ ձվարանների պաշարի նվազման հնարավոր պատճառի: Հետազոտվող կանանցից 16-ի մոտ չի հայտնաբերվել ձվարանային պաշարի նվազման հիմնական գործոնը, որի պատճառով նրանց մոտ ՁՅՊ-ը համարվել է անհայտ ծագման:

Ըստ գրականության տվյալների, ՁՎԱ բնութագրվում է կանանց մինչև 40 տարեկանը ձվարանային ֆունկցայի նվազմամբ՝ հանդիպելով կանանց 1%-ի մոտ: ՁՎԱ-ն հիմնականում ունի ժառանգական, ֆերմենտային, ինֆեկցիոն և յատրոգեն ծագումնաբանություն, թեև որոշ դեպքերում հստակ պատճառ չի հայտնաբերվում, և այդ ձևերը դիտվում են որպես իդիոպաթիկ [80]:

Անհայտ ծագման անպտղությունն ախտորոշվում է անպտուղ զույգերի 15-25%-ի մոտ [124]:

Այսպիսի խմբավորումը թույլ է տվել հասկանալ տարբեր գործոնների՝ տարիքի և ձվարանների վրա վիրաբուժական տրավմայի, ազդեցության առանձնահատկություններն ԱՄԲ ծրագրում գերձվազատման խթանման, ձվարանների պատասխանի և ԱՄԲ արդյունավետության վրա:

Հետազոտված կանանց տարիքի մեդիանան հավաստի բարձր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում ($Me=39,0$), քանի որ տարիքը՝ 35տ.-ից բարձր, եղել է այս խմբում հիվանդայցելուի ընդգրկման չափանիշ: Վիրահատված և անհայտ էթիոլոգիայի խմբերում այն եղել է համադրելի ($Me=33,0$ և $Me=30,0$ համապատասխանաբար):

Որոշ հեղինակներ գտնում են, որ ճարպակալմամբ «աղքատ» պատասխանով կանանց մոտ հղիության հաճախությունն ավելի ցածր է՝ համեմատած ճարպակալում չունեցող «աղքատ» պատասխանով կանանց հետ [125, 152]:

Մեր աշխատանքի արդյունքում պարզվել է, որ ՄՁՑ-ը հավաստի բարձր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում ($Me=27,4$; $p=0,001$), և այն կորելացվել է ԱՄԲ ծրագրում գերծվազատման խթանման ընթացքում օգտագործված ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափի հետ ($r_s=0,215$; $p=0,041$): Այսինքն, կնոջ ՄՁՑ-ի աճին զուգահեռ, մեծանում է օգտագործված ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափը: Արձանագրվել է բացասական կորելացում ՄՁՑ-ի և հղիությունների հաճախության միջև ($r_s=-0,185$; $p=0,024$), այսինքն, ՄՁՑ-ի աճին զուգահեռ, հղիության հաճախությունը նվազում է:

Հայտնի է, ֆոլիկուլների նորմալ զարգացման համար էնդոգեն LH -ի արտադրությունը կարող է բավարար չլինել 35-ից բարձր տարիքի կանանց մոտ: Այս խմբի կանանց մոտ գերծվազատման խթանման սխեմայում LH -ի պարունակությամբ դեղամիջոցների ավելացումը բարձրացնում է խթանման արդյունավետությունը [26]:

Մեր աշխատանքի արդյունքում պարզվել է, որ ուշ վերարտադրողական տարիքում LH -ի պարունակությամբ դեղամիջոցների օգտագործման անհրաժեշտությունը պայմանավորված է ոչ միայն LH -ի արտադրության տարիք-կախյալ անբավարարությամբ, այլ նաև այս խմբի կանանց մարմնի ավելցուկային քաշով, ինչը դրականորեն կորելացվել է խթանման նպատակով օգտագործված ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափի հետ:

Հետազոտվող կանանց վերհուշությունում կրած ինֆեկցիոն հիվանդությունների մանրակրկիտ վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ ջրծաղիկ առավել հաճախ հանդիպել է ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած և անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբերում (52,9% և 50,0% համապատասխանաբար)՝ ստուգիչ և ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբերի համեմատ: Էպիդեմիկ պարօտիտը նույնպես ավելի հաճախ է հանդիպել ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած և անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբերում (29,4% և 25,0% համապատասխանաբար)՝ ստուգիչ և ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբերի համեմատ: Վերհուշությունում կարմրախտի առավել հաճախ դեպքեր նշել են

անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանայք (12,5%)՝ ի համեմատ մնացած բոլոր խմբերի (ստուգիչ խմբում՝ 7,0%, ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում՝ 8,0% և ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում՝ 5,9%):

Որոշ հետազոտություններում հաստատվել է, որ ձվարանների նորագոյացությունների կապակցությամբ վիրահատված կանանց գրեթե բոլորի մոտ առկա է եղել անբարենպաստ պրեմորբիտ ֆոն, որը կարող է անուղղակի ազդեցություն ունենալ հիպոթալամո-հիպոֆիզ-ձվարանային համակարգի վրա: Հետաքրքրություն է ներկայացնում այն փաստը, որ այդ կանանց մոտ կարմրուկի, կարմրախտի, ջրծաղիկի, էպիդեմիկ պարօտիտի, հաճախակի անգինաների և ՍԴՎՀ-ի հանդիպման հաճախությունն եղել է ավելի բարձր [21]:

Մեր հետազոտության արդյունքները հաստատում են տարբեր նորագոյացությունների կապակցությամբ ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում վերը նշված ինֆեկցիոն հիվանդությունների հանդիպման բարձր հաճախականությունը: Այս տվյալները թույլ են տալիս ենթադրել, որ նշված խմբում մանկական հասակում կրած ինֆեկցիոն հիվանդությունների հանդիպման բարձր հաճախությունը ստեղծում է անբարենպաստ պրեմորբիտ ֆոն, որը, հնարավոր է, դեր ունի այն պաթոլոգիաների ախտածագման հարցում, որոնց կապակցությամբ կատարվել են վիրահատական միջամտությունները:

Առանձնահատուկ հետաքրքրություն է ներկայացնում ինֆեկցիոն հիվանդությունների, հատկապես ջրծաղիկի, կարմրախտի և էպիդեմիկ պարօտիտի առավել բարձր հանդիպման հաճախությունն անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանանց խմբում: Կարելի է ենթադրել, որ այս խմբի կանանց մոտ ինֆեկցիոն հիվանդությունների առավել բարձր հանդիպման հաճախությունը խոսում է ձվարանային պաշարի վրա հնարավոր իմունային գործընթացների ազդեցության մասին:

Որոշ հեղինակներ նշում են, որ ՁՎԱ-ն ասոցիացվում է այլ օրգան-սպեցիֆիկ հիվանդությունների՝ միաստենիայի, համակարգային կարմիր գայլախտի, ռևմատոիդ արթրիտի, վիտիլիգոյի, պերնիցիոզ անեմիայի և Կրոնի հիվանդության հետ: Դա հիպոթետիկ բացատրվում է նրանով, որ օրգան-սպեցիֆիկ աուտոիմուն

հիվանդությունները կարող են առաջանալ երկրորդային աուտոիմուն խանգարումների ֆոնի վրա, որոնք անմիջականորեն ազդում են ՕՎՏ-ի արդյունքների վրա [80]: Շատ կանանց համար, որոնց ձվարանային անբավարարության պատճառը հայտնի չէ, պաթոգենետիկ մեխանիզմը կարող է լինել աուտոիմունիզացիան, որպես ձվարանների հանդեպ առաջնային կամ երկրորդային իմուն դիսֆունկցիոնալ պրոցես [124, 130]:

Հետազոտվող կանանց մոտ մենարխեի տարիքն եղել է համադրելի բոլոր խմբերում, վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել ($p=0,705$):

Չնայած նրան, որ վիճակագրական վերլուծության արդյունքում հետազոտվող խմբերի միջև դաշտանային ֆունկցիայի հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել ($p=0,202$), այնուամենայնիվ, դաշտանային ֆունկցիայի խանգարումների՝ օլիգոմենորեայի տեսակով, հանդիպման հաճախությունն առավել բարձր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի, ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած և անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանանց խմբերում՝ 16,3%, 17,6% և 12,5% համապատասխանաբար՝ ի համեմատ ստուգիչ խմբի (5,3%):

Գրականության տվյալները հաստատում են, որ ՁԱՊ կարող է հանդիպել 40-ից ցածր տարիքի երիտասարդ կանանց մոտ՝ ռիսկի գործոնների բացակայության պայմաններում: Նման դեպքերում ՁԱՊ-ը կարող է լինել ՁՎԱ կլինիկական արտահայտված ձևի դրսևորում ձվարանային պաշարի նվազման և դաշտանային ֆունկցիայի խանգարման ֆոնի վրա, կամ ՁՎԱ-ի գաղտնի ձևի դրսևորում, երբ ՁԱՊ-ը զարգանում է պահպանված ձվարանային պաշարի և դաշտանային ֆունկցիայի ֆոնի վրա [6]: ՁԱՊ-ը կարելի է համարել ՁՎԱ աուտոիմուն ձևի զարգացման վաղ շրջան՝ ենթակլինիկական ձև [102]:

Վերարտադրողական վերհուշության վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ առաջնային անպտղությամբ տառապել է ստուգիչ և անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով խմբի կանանց մեծ մասը՝ 84,2% և 81,2% համապատասխանաբար: Ուշ վերարտադրողական տարիքի և ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբերում անպտղությունն եղել է հիմնականում երկրորդային՝ 46,5% և 23,5% համապատասխանաբար:

Անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանանց խմբում առաջնային անպտղության բարձր հաճախությունը, հնարավոր է, խոսում է ենթադրվող իմունային գործոնի առաջնային ընույթի մասին:

Գինեկոլոգիական հիվանդությունների մանրամասն վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ ՁՊՀ և էնդոմետրիոզ առավել հաճախ հանդիպել են ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում՝ 20,6% և 5,9% համապատասխանաբար, ինչպես նաև այլ էնդոկրին խանգարումներ՝ 23,5%, ինչն էլ, հնարավոր է, պայմանավորել է այս խմբի կանանց մոտ ձվարանների վրա վիրահատական միջամտությունները: Մեկ ձվարանի վրա վիրահատական միջամտություն նշել է 10 (29,4%), երկու ձվարանի վրա՝ 17 (50,0%) և միակողմանի օվարիէկտոմիա՝ 7 (20,6%) կին:

Մանկաբարձական վերհուշության ուսումնասիրությունից պարզվել է, որ անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանանց խմբում մեկ հղիություն նշել է կանանց 25,0%-ը: Այս խմբում 2, ինչպես նաև 3 և ավելի հղիություններ չի նշել ոչ մի կին: Վերհուշությունում 2, ինչպես նաև 3 և ավելի հղիություններ առավել հաճախ հանդիպել են ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում՝ 14,0% և 14,0% համապատասխանաբար:

ԱՄԲ ծրագրում ձվարանների ֆունկցիայի խթանման նպատակն է մեծ քանակի ֆոլիկուլների և բավարար քանակի բարձրորակ ձվաբջիջների ստացումը՝ տեղադրման համար լավագույն սաղմերի ընտրման հնարավորության համար [4]:

Հետաքրքրություն է ներկայացնում անպտուղ կանանց ձվարանային պաշարի ցուցանիշների և գոնադոտրոպինային խթանման հանդեպ ձվարանների պատասխանի, ստացված ձվաբջիջների և սաղմերի քանակի միջև հավաստի կապի հայտնաբերումը [15]:

ԱՄԲ-ն նախապատրաստման փուլում ձվարանային պաշարի ճիշտ գնահատումը բավականին մեծ ճշտությամբ թույլ է տալիս կանխատեսել գերձվազատման խթանման սխեմաներում գոնադոտրոպինների նկատմամբ ձվարանների պատասխանը: Այդ նպատակով մեր աշխատանքում կարևոր ենք համարել ուսումնասիրել այսօր հայտնի ձվարանային պաշարի թեսթերից (ձվարանների ծավալի, անտրալ ֆոլիկուլների քանակի, արյան շիճուկում ՖԽՀ-ի և ՀՄՀ-ի մակարդակների) յուրաքանչյուրի

արժեքականությունը և ներկայացնում հետազոտվող խմբերի միջև դրանց համեմատական բնութագիրը: Ինչպես նաև փորձել ենք գտնել կորելացիոն կապեր վերը նշված թեստերի և ԱՄԲ առանձին ցուցանիշների՝ օգտագործված գոնադոտրոպինների գումարային դեղաչափերի, ստացված ֆոլիկուլների, ձվաբջիջների, սաղմերի քանակների և հղիությունների հաճախության միջև:

Ըստ Щербина Н.А. և Градиль О.Г.-ի տվյալների, ձվարանային նորմալ պաշար գրանցվում է կնոջ մոտ ձվարանների ծավալը 5սմ^3 -ից ոչ պակաս և յուրաքանչյուր ձվարանում ԱՖՔ-ը՝ 5-ից ոչ պակաս ցուցանիշների դեպքում: Ձվարանային պաշարի նվազումը բնորոշվում է ձվարանների ծավալը՝ $3\text{-}5\text{սմ}^3$ և յուրաքանչյուր ձվարանում 3-ից ոչ ավել ԱՖՔ-ով [27]:

Հորմոնային խթանման նկատմամբ ձվարանների պատասխանի առավել կարևոր կանխատեսիչների թվին են պատկանում ձվարանի մորֆոլոգիական բնութագրերն՝ ԱՖՔ և ձվարանների ծավալը [73]:

Մեր հետազոտության տվյալների վիճակագրական վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ բոլոր խմբերի կանանց մոտ աջ և ձախ ձվարանների ծավալն եղել է 5սմ^3 -ից մեծ, և հետազոտվող խմբերի միջև վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել: Այսպես, աջ ձվարանի ծավալի մեդիանան վիճակագրորեն հավաստի չի տարբերվել ստուգիչ ($Me=10,5$), ուշ վերարտադրողական տարիքի ($Me=9,4$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=9,2$) և անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով ($Me=9,0$; $p=0,380$) կանանց խմբերում: Ձախ ձվարանի ծավալի մեդիանան նույնպես վիճակագրորեն հավաստի չի տարբերվել ստուգիչ ($Me=10,4$), ուշ վերարտադրողական տարիքի ($Me=9,4$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=8,6$) և անհայտ անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով ($Me=11,0$; $p=0,138$) կանանց խմբերում: Ուստի մենք գտնում ենք, որ ձվարանների ծավալը չի կարող հանդիսանալ ձվարանային պաշարն արտահայտող և հետևաբար գոնադոտրոպինային խթանման հանդեպ ձվարանների պատասխանը կանխատեսող արժեքավոր ցուցանիշ, քանի որ այն վիճակագրորեն հավաստի չի տարբերվել ձվարանային ցածր և նորմալ պաշարով կանանց խմբերում:

Այլ պատկեր է ստացվել աջ և ձախ ձվարանների ԱՖՔ-ի վիճակագրական վերլուծության արդյունքում: Այսպես, աջ ձվարանի ԱՖՔ-ը վիճակագրորեն հավաստի ցածր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի ($Me=2,0$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=2,0$) և անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով ($Me=2,0$) կանանց խմբերում՝ համեմատած ստուգիչ խմբի ($Me=6,0$; $p<0,001$) հետ: Ձախ ձվարանի ԱՖՔ-ը նույնպես վիճակագրորեն հավաստի ցածր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի ($Me=2,0$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=2,0$) և անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով ($Me=2,0$) կանանց խմբերում՝ ստուգիչ խմբի ($Me=6,0$; $p<0,001$) համեմատ: Հիմնական խմբի ենթախմբերի միջև ԱՖՔ-ի վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել: Ստացված արդյունքները վկայում են այն մասին, որ ձվարանների ԱՖՔ-ը բավականին մեծ ճշտությամբ արտահայտում է ձվարանային պաշարի վիճակը: ԱՖՔ-ի նվազումը ցույց է տալիս ձվարանային պաշարի կրճատումը: Մեր կողմից ստացված արդյունքները համընկնում են մի շարք հեղինակների տվյալների, ինչպես նաև ձվարանային պաշարի գնահատման Բոլոնյան չափանիշների հետ [27, 73, 74, 206]:

Մեր հետազոտության ընթացքում կատարված միջխմբային համեմատության վիճակագրական վերլուծության արդյունքներից պարզվել է, որ ԱՖՔ-ի նվազումը խոսում է ձվարանային պաշարի կրճատման մասին և կախված չէ ձվարանային պաշարի նվազման պատճառից:

Եթե La Marca A. և Sunkara S.K. կարծիքով, ԱՖՔ և ՀՄՀ-ը հանդիսանում են այսօր հայտնի ձվարանային պաշարի առավել զգայուն թեստեր և իդեալական են համարվում գերծվազատման խթանման սխեմայի անհատական ընտրության համար, ապա Broer S.L. և համահեղինակների կողմից կատարված մետա-անալիզի արդյունքներն ընդգծում են, որ ԱՖՔ և ՀՄՀ առանձին կամ միասին չեն հանդիսանում հղիությունների հաճախության կանխատեսման համար մարկերներ, և կնոջ տարիքն է հանդիսանում առավել կարևոր գործոն հղիության հաճախության կանխատեսման առումով [46, 129]: Ձվարանային պաշարի վերը նշված ցուցանիշները (ՖԽՀ, ՀՄՀ և ԱՖՔ) կարող են կորելացվել ձվաբջիջների քանակի կամ խթանման հանդեպ ձվարանների պատասխանի, բայց ոչ ձվաբջջի որակի հետ [15]:

Մեր աշխատանքում կորելացիոն կապերի հայտնաբերման նպատակով վիճակագրական վերլուծության արդյունքները վկայում են, որ աջ ձվարանի անտրալ ֆոլիկուլների քանակը կորելացվում է աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների ($r_s=0,605$; $p<0,001$), ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների ($r_s=0,501$; $p<0,001$), ստացված ձվաբջիջների ($r_s=0,629$; $p<0,001$), սաղմերի քանակների ($r_s=0,508$; $p<0,001$) և հղիությունների հաճախության ($r_s=0,347$; $p<0,001$) հետ: Ձախ ձվարանի անտրալ ֆոլիկուլների քանակը նույնպես կորելացվում է վերը նշված բոլոր ցուցանիշների՝ աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների ($r_s=0,462$; $p<0,001$), ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների ($r_s=0,642$; $p<0,001$), ստացված ձվաբջիջների ($r_s=0,556$; $p<0,001$), սաղմերի քանակների ($r_s=0,453$; $p<0,001$) և հղիությունների հաճախության ($r_s=0,354$; $p<0,001$) հետ: Այն կորելացվում է նաև ԱՄԲ ցիկլում գերձվազատման խթանման նպատակով օգտագործված ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափի հետ ($r_s=-0,268$; $p=0,011$):

Հետևաբար ձվարանների ԱՖՔ-ը կարելի է համարել ձվարանային պաշարի գնահատման և գոնադոտրոպինային խթանման նկատմամբ ձվարանների պատասխանի կանխատեսման արժեքավոր ցուցանիշ, որը կորելացվում է ԱՄԲ ցիկլերում ոչ միայն գերձվազատման խթանման արդյունքում ստացված ֆոլիկուլների, ձվաբջիջների և սաղմերի, այլ նաև հղիությունների հաճախության հետ:

Ըստ Щербина Н.А. և Градиль О.Г.-ի, ձվարանային պաշարի նվազումը բնորոշվում է 15ՄՄ/լ-ից ՖԽՀ-ի մակարդակի բարձրացման էպիզոդներով, իսկ ձվարանային ծայրահեղ ցածր պաշարի դեպքում գրանցվում է ՖԽՀ-ի մակարդակի 15ՄՄ/լ-ից կայուն բարձրացում [27]:

Մեր աշխատանքում հիմնական խմբում ընդգրկվել են կանայք, որոնց մոտ ՖԽՀ-ի մակարդակն եղել է 9,5ՄՄ/լ-ից բարձր: Հետազոտված կանանց մոտ ՖԽՀ-ի մակարդակի վերաբերյալ վիճակագրական վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ արյան շիճուկում ՖԽՀ-ի մակարդակը հավաստի բարձր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի ($Me=9,6ՄՄ/լ$, $p<0,001$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=10,5ՄՄ/լ$, $p<0,001$) և անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով ($Me=10,9ՄՄ/լ$, $p<0,001$) կանանց խմբերում՝ ստուգիչ խմբի ($Me=7,2ՄՄ/լ$) համեմատ: ՖԽՀ-ի մակարդակը վիճակագրորեն հավաստի չի տարբերվել հիմնական

խմբի ենթախմբերի միջև: Ինչպես նաև ՖԽՀ-ի մակարդակը կորելացվել է աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների ($r_s=-0,342$; $p<0,001$), ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների ($r_s=-0,351$; $p<0,001$), ստացված ձվաբջիջների ($r_s=-0,346$; $p<0,001$), սաղմերի քանակների ($r_s=-0,327$; $p<0,001$) հետ: Սակայն ՖԽՀ-ի մակարդակը չի կորելացվել հղիությունների հաճախության հետ ($r_s=-0,149$; $p=0,070$): Այն չի կորելացվել նաև գերծվազատման խթանման ժամանակ օգտագործված գոնադոտրոպիկների գումարային դեղաչափերի հետ:

Ըստ Jirge PR.-ի՝ բազալ ՖԽՀ-ի մակարդակի բարձրացումը ձվարանային պաշարի որոշման լավագույն թեստերից է և ասոցացվում է «աղքատ» պատասխանի հետ, այնուամենայնիվ, ՖԽՀ-ի նորմալ մակարդակը չի բացառում «աղքատ» պատասխանը, և բարձրացումը լինում է համեմատաբար ուշ՝ ձվարանային պաշարի նվազման ընթացքում: Հետևաբար միայն ՖԽՀ-ն չի կարող հանդիսանալ իդեալական թեստ խթանիչների հանդեպ ձվարանների «աղքատ» պատասխանը կանխատեսելու համար [115]: Այնուամենայնիվ, ըստ մեր հետազոտության արդյունքների, կարելի է ասել, որ ՖԽՀ-ի 9,5ՄՄ/լ-ից բարձր մակարդակը հանդիսանում է ցուցանիշ ՁԱՊ-ի կանխատեսման համար, քանի որ այն կորելացվում է ԱՄԲ ցիկլերում գերծվազատման խթանման ժամանակ ստացված ֆոլիկուլների, ձվաբջիջների և սաղմերի քանակի հետ: Սակայն այն չի կորելացվում հղիությունների հաճախության հետ: Այդ պատճառով մենք գտնում ենք, որ ՖԽՀ-ի մակարդակը չի հանդիսանում իդեալական ցուցանիշ ԱՄԲ մեթոդով անպտղության բուժման արդյունավետության կանխատեսման համար: Ինչպես նաև ՖԽՀ-ի մակարդակը թույլ չի տալիս գնահատել ԱՄԲ ծրագրի ֆինանսական ասպեկտները, քանի որ չի կորելացվում խթանման նպատակով օգտագործված գոնադոտրոպիկների գումարային դեղաչափերի հետ:

Ըստ Мишинева Н.Г.-ի՝ արյան շիճուկում ՀՄՀ-ի մակարդակը համարվում է ձվարանային պաշարի վիճակն արտահայտող և վերարտադրողական համակարգի ֆունկցիայի նվազումը կանխատեսող բոլոր կենսաքիմիական ցուցանիշներից առավել ճշգրիտ մարկերը [22]: Այն կորելացվում է ձվարաններում մնացած ԱՖԲ-ի հետ, քանի որ սինթեզվում է անմիջականորեն ֆոլիկուլների գրանուլյոզ բջիջների կողմից [149]:

Մեր հետազոտության արդյունքները վկայում են, որ ՀՄՀ-ի մակարդակը վիճակագրորեն հավաստի ցածր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի ($Me=1,1նգ/մլ$, $p<0,001$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=1,2նգ/մլ$, $p<0,001$) և անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով ($Me=0,9նգ/մլ$, $p<0,001$) կանանց խմբերում՝ ի համեմատ ստուգիչ խմբի ($Me=2,8նգ/մլ$): ՀՄՀ-ի մակարդակը վիճակագրորեն հավաստի չի տարբերվել հիմնական խմբի ենթախմբերի միջև: Կորելացիոն կապերի ուսումնասիրության արդյունքում հայտնաբերվել է, որ ՀՄՀ-ի մակարդակը կորելացվում է աջ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների ($r_s=0,594$; $p<0,001$), ձախ ձվարանից ստացված ֆոլիկուլների ($r_s=0,554$; $p<0,001$), ստացված ձվաբջիջների ($r_s=0,589$; $p<0,001$), սաղմերի քանակների ($r_s=0,535$; $p<0,001$) հետ: Ինչպես նաև արձանագրվել է բացասական կորելացում ԱՄԲ ծրագրում գերձվազատման խթանման սխեմաներում օգտագործված ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափի հետ ($r_s=-0,243$; $p=0,026$): Այն կորելացվում է նաև հղիությունների հաճախության հետ ($r_s=0,437$; $p<0,001$): Հետևաբար մեր աշխատանքի արդյունքները հաստատում են, որ ՀՄՀ-ն հանդիսանում է իդեալական թեսթ ինչպես ձվարանների պաշարի գնահատման, գոնադոտրոպինային խթանման հանդեպ ձվարանային պատասխանի կանխատեսման, այնպես էլ ԱՄԲ ծրագրերում հղիությունների կանխատեսման համար: Այն հնարավոր է նաև կիրառել որպես ԱՄԲ ցիկլի ֆինանսական ծանրաբեռնվածության կանխատեսման ցուցանիշ:

Ներկայումս լայնորեն քննարկվում է՝ արդյոք անհրաժեշտ է առաջարկել ձվարանային պաշարի թեսթերն այն կանանց, ովքեր ցանկանում են հետաձգել մանկածնման ֆունկցիայի իրականացումը, ճիշտ տեղեկացված որոշում ընդունելու հարցում օգնելու նպատակով: Մեր կատարած աշխատանքի արդյունքները թույլ են տալիս եզրակացնել, որ ՖԽՀ-ի և ՀՄՀ-ի մակարդակների, ինչպես նաև ԳՁՀ միջոցով ձվարանների ԱՖԲ-ի որոշումը կարելի է օգտագործել որպես ցուցանիշ կանանց պտղաբերության հնարավորությունները գնահատելու նպատակով:

Ճիշտ գնահատումից հետո կանայք ունեն հնարավորություն փոխել որոշումը և չհետաձգել մանկածնման ֆունկցիայի իրականացումը կամ դիմել ԱՄԲ մեթոդին՝

ծվաբջիջների կամ սաղմերի սառցապահպանման համար, դրանց հետագա օգտագործման նպատակով:

Առտոհմուն հակամարմինները կարող են ախտահարել կնոջ վերարտադրողական համակարգի օրգանները և բերել ՁՎԱ և ՕՎՏ ծրագրերում ՁԱՊ-ի [6]:

ՀՀ-ը կարող են ազդել ծվաբջիջների հասունացման և ֆունկցիայի վրա, ընկճել բեղմնավորման և իմպլանտացիայի գործընթացները: ՀՀ-ի հայտնաբերումը բեղմնավորման և իմպլանտացիայի անհաջողություններով կանանց մոտ հաստատում է դրանց նշանակալի դերն անպտղության մեջ [54]:

Ըստ մեր ստացած տվյալների, ՀՀ-ի մակարդակի մեդիանայի առավել բարձր արժեք գրանցվել է անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով ($Me=12,0$ ՄՄ/մլ) կանանց խմբում՝ համեմատած ստուգիչ ($Me=11,0$ ՄՄ/մլ), ուշ վերարտադրողական տարիքի ($Me=8,0$ ՄՄ/մլ) և ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=10,0$ ՄՄ/մլ) կանանց խմբերի հետ:

Մեր կողմից հետազոտված կանանց մոտ ՀՀ-ի մակարդակի միջխմբային համեմատության վիճակագրական վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ այն վիճակագրորեն հավաստի տարբերվել է հիմնական խմբի երկու ենթախմբերի միջև, լինելով բարձր անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբում ($Me=12,0$ ՄՄ/մլ; $p=0,012$)՝ համեմատած ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբի հետ ($Me=8,0$ ՄՄ/մլ): ՀՀ-ի բարձր մակարդակը, հնարավոր է, հանդիսանում է ձվարանային պաշարի նվազման պատճառ անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց մոտ: Ինչպես նաև ՀՀ-ի մակարդակը վիճակագրորեն հավաստի բարձր է եղել ստուգիչ խմբում ($Me=11,0$ ՄՄ/մլ; $p=0,028$)՝ ի համեմատ ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբի ($Me=8,0$ ՄՄ/մլ): Ստուգիչ խմբում ՀՀ-ի նորմայից բարձր մակարդակը կարելի է բացատրել նրանով, որ վերհուշությունում, առանց ԱՄԲ ձվազատման խթանման 3 և ավելի փորձերի հաճախությունն առավել բարձր է եղել այս խմբում (14,0%), ինչը և պայմանավորել է կանանց մոտ ՀՀ-ի նորմայից բարձր մակարդակը: Ըստ Kadioglu N. և համահեղ. տվյալների, ՀՀ-ի հայտնաբերումը կախված է հիվանդայնությունի մոտ անպտղության տևողությունից և առանց ԱՄԲ-ի ձվազատման խթանումների քանակից [116]: Ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում ՀՀ-ի նորմալ մակարդակը վկայում է այն մասին, որ ձվարանների տրավման չի հանդիսանում այս

հակամարմինների մակարդակի բարձրացման պատճառ, ինչը համընկնում է այլ հեղինակների տվյալների հետ [31, 52]:

Որոշ դեպքերում ՀՁՀ-ն ի հայտ են գալիս ֆուլիկուլների ասպիրացիայից հետո, ինչպես նաև նախապես առկա ՀՁՀ-ի մակարդակն աճում է ԱՄԲ-ի փորձերին զուգահեռ [81]:

Մեր հետազոտության տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը ցույց չի տվել կորելացիոն կապ ՀՁՀ-ի և նախկինում ԱՄԲ փորձերի թվի միջև, ինչը համադրելի է Kadioglu N. և համահեղ. տվյալների հետ [116]:

Ըստ Luborsky J. և Pong R.-ի տվյալների, ՀՁՀ-ը չեն կորելացվում ՖԽՀ-ի և ինհիբրին B-ի մակարդակի հետ, հետևաբար դրանք կարող են դիտարկվել որպես ձվարանների աուտոիմուն ախտահարման անկախ մարկերներ՝ կանխատեսելով անբացատրելի անպտղությամբ տառապող կանանց մոտ ձվարանների ֆունկցիայի հետագա մարումը [136]:

Մեր կողմից նույնպես չի հայտնաբերվել կորելացիոն կապ ՀՁՀ-ի և ՖԽՀ-ի, ՀՄՀ-ի, աջ և ձախ ձվարանների ԱՖԲ-ի միջև: Հետևաբար այս հակամարմինները կարելի է համարել ձվարանային աուտոիմուն ախտահարման անկախ մարկերներ:

Հետազոտության արդյունքների ոչ միանշանակ լինելը, հնարավոր է, պայմանավորված է նրանով, որ ՁՎԱ-ի դեպքերի միայն 30%-ն է հանդիսանում աուտոիմուն խանգարումների հետևանք և հիմնականում պայմանավորված է ձվարանների հյուսվածքի վրա ոչ միայն ՀՁՀ-ի, նաև այլ հակամարմինների վնասող ազդեցությամբ [5]:

Այսօր առկա բուժական միջամտություններից ոչ մեկը ՁՖՊ-ով կանանց ձվաբջիջների ցածր քանակի և որակի խնդիրը հաղթահարելու հնարավորություն չունի [115]:

Հնարավոր է, որ հաստատված իմունաբանական գործոնների ընկճումը կարող է կարևոր դեր ունենալ անհայտ ծագման անպտղության և ոչ քրոմոսոմային պատճառներով հղիությունների կրկնվող ընդհատումների բուժման մեջ [124]:

ՁՎԱ-ով հիվանդացելուների մոտ կորտիկոստերոիդներով իմունոսուպրեսիայի հնարավոր ազդեցությունը ձվարանային ֆունկցիայի վերականգնման վրա

առաջարկվել է որոշ հեղինակների կողմից և դիտվում է որպես, այս դեպքերում, աուտոիմուն էթիոլոգիայի ապացույց [80]:

Դեռևս 1986թ. Kemeter և Feichtinger-ը հաղորդել են հղիությունների հաճախությունների վրա կորտիկոստերոիդների դրական ազդեցության վերաբերյալ տվյալներ:

Տարբեր հեղինակների կողմից առաջարկվել են իմունոսուպրեսիվ թերապիայի տարբեր սխեմաներ: Pires ES և համահեղ. առաջարկում են որոշել անպտղության կապակցությամբ հետազոտվող բոլոր կանանց ՀՁՀ-ի մակարդակը՝ սքրինինգի նպատակով: ՀՁՀ-ի հայտնաբերման դեպքում հեղինակներն առաջարկում են անցկացնել կորտիկոստերոիդային թերապիա՝ 3 ամիսների ընթացքում: Այնուհետև, կրկնակի հետազոտության արդյունքում ՀՁՀ-բացասական արդյունքով կանանց սկսել ձվարանների վերահսկվող խթանում ԱՄԲ ծրագրում [160]:

Forges T. և համահեղ. ցույց են տվել, որ կորտիկոստերոիդների իմունոսուպրեսիվ դեղաչափերի նշանակումն ԱՄԲ-ից առաջ կարճ ժամանակահատվածում նշանակալիորեն բարձրացնում է իմպլանտացիայի և հղիությունների հաճախությունը: Նշված տվյալները վերաբերում են օրգան-սպեցիֆիկ՝ ՀՁՀ-դրական հիվանդայցելուներին [81]:

Որոշ խումբ հետազոտողների կողմից առաջարկվում է սկսել իմունոսուպրեսիվ բուժումը դեքսամեթազոնով խթանումից 10 օր առաջ և շարունակել մինչև հղիության ախտորոշումը: Մեկ այլ խումբ հետազոտողներ առաջարկում են հետևյալ սխեման. ՀՁՀ-ի բարձր մակարդակ ունեցող կանանց նշանակվում է դեքսամեթազոն՝ 0,5մգ, օրը 2 անգամ, 3 ամիսների ընթացքում: Կրկնակի քննությամբ ՀՁՀ-ի մակարդակի նվազման դեպքում միայն կինը կարող է մասնակցել ԱՄԲ ծրագրին [160]:

Որոշ հեղինակների կողմից ներկայացված ԱՄԲ արդյունավետության վրա կորտիկոստերոիդների անարդյունավետության վերաբերյալ տվյալները բացատրվում են նրանով, որ կանայք ենթարկվել են իմունոսուպրեսիվ բուժման՝ առանց ձվարանային աուտոիմունիզացիայի սքրինինգի [160]:

Կանանց մոտ անպտղության ախտորոշման և նրանց հետագա վարման համար առաջնահերթ հետազոտությունների ցանկում պետք է ընդգրկել ՀՁՀ-ի մակարդակի

որոշումը: Այն հնարավորություն կտա կլինիցիստներին՝ կանխատեսել ՁԱԴ-ը, ինչպես նաև որոշել կորտիկոստերոիդային թերապիայի անհրաժեշտությունը և տևողությունը: Անպտուղ կանանց ՀՁՀ կարգավիճակի գնահատումը և, հետևաբար, իմունոսուպրեսիվ թերապիայի պլանավորումը ոչ միայն կապահովի ԱՄԲ մեթոդի առավել բարձր արդյունավետություն, այլ նաև կկրճատի հետազոտությունների տևողությունը, բուժման արժեքը և հնարավորություն կտա վերականգնել պտղաբերությունը:

ԱՄԲ ծրագրում գերձվագատման խթանման առանձնահատկությունների վիճակագրական վերլուծությունը ցույց է տվել, որ օգտագործված ռՖԽՀ-գումարային դեղաչափերը վիճակագրորեն հավաստի չեն տարբերվել ստուգիչ և հիմնական խմբերի, ինչպես նաև հիմնական խմբերի ենթախմբերի միջև: Խթանման նպատակով օգտագործված ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափը վիճակագրորեն հավաստի բարձր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում ($Me=1050,00\text{ՄՄ}$)՝ համեմատած ստուգիչ խմբի ($Me=450,00\text{ՄՄ}$; $p=0,005$) հետ:

Подзлокова Н.М. և Колода Ю.А.-ի կարծիքով, գերձվագատման խթանման սխեմայում ԼՀ-ի պարունակությամբ դեղամիջոցների ավելացումը բարձրացնում է ձվարանների զգայունությունը ՖԽՀ-ի նկատմամբ, նպաստում նախաօվուլյատոր ֆոլիկուլների կողմից էստրադիոլի արտազատմանը՝ դրանով իսկ բարելավելով էնդոմետրիումի աճը, պաշտպանելով կոմուլյուսի բջիջներն ապոպտոզից [26]:

Այդ պատճառով ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում օգտագործված ՄՄԳ-ի առավել բարձր դեղաչափերը համարում ենք արդարացված:

Հետազոտվող խմբերի միջև խթանման տևողության վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել: Սակայն խթանման ընթացքում աջ ձվարանի ֆոլիկուլների աճման միջին արագությունը վիճակագրորեն հավաստի ցածր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի ($Me=1,4\text{մմ/օր}$; $p=0,025$) և ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=1,3\text{մմ/օր}$; $p=0,012$) կանանց խմբերում՝ համեմատած ստուգիչ խմբի ($Me=2,0\text{մմ/օր}$) հետ: Սակայն, հաշվի առնելով Բոնֆերոնիի շտկումը, վիճակագրական տարբերությունները կարելի է համարել ոչ հավաստի:

Ձվագատման տրիգերի ներարկման օրն արգանդի լորձաթաղանթի հաստությունը վիճակագրորեն հավաստի քիչ է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի

($Me=10,4$ մմ; $p=0,022$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=10,4$ մմ; $p=0,030$) և անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով ($Me=10,2$ մմ; $p=0,033$) կանանց խմբերում՝ ստուգիչ խմբի ($Me=11,2$ մմ) հետ համեմատած: Սակայն, հաշվի առնելով Բոնֆերոնիի շտկումը, վիճակագրական տարբերությունները կարելի է համարել ոչ հավաստի:

Աջ և ձախ ձվարանների պունկցիայի ժամանակ ստացված ֆոլիկուլների, ձվաբջիջների և սաղմերի քանակները վիճակագրորեն հավաստի ցածր են եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի, ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած և անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանանց խմբերում՝ ստուգիչ խմբի համեմատ:

Գրականության տվյալների համաձայն, նույնիսկ ԱՄԲ մեթոդի կիրառման դեպքում ՁՅՊ-ով կանանց մոտ հղիությունների և կենդանածնությունների հաճախությունն ավելի ցածր է՝ համեմատած ձվարանային նորմալ պաշարով կանանց հետ՝ անկախ տարիքից [121, 128, 162, 163]: 35-ից ցածր տարիքի կանանց մոտ հղիությունների գումարային հաճախությունը հասնում է 64,6%-ի [26]:

Այսպես, ըստ մեր հետազոտության արդյունքների, հղիությունների հաճախությունը զգալիորեն ցածր է եղել ՁՅՊ-ով հիմնական խմբի բոլոր կանանց մոտ՝ ի համեմատ ձվարանային նորմալ պաշարով ստուգիչ խմբի (57,9%): Ընդ որում, հիմնական խմբում հղիությունների հաճախությունն առավել ցածր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի (15,2%) և անհայտ անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով (13,3%) կանանց խմբերում՝ ի համեմատ ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց (31,0%) խմբի:

Ըստ Крстич Е.В.-ի տվյալների, 38-ից բարձր տարիքի հիվանդայցեւումների մոտ վաղ վերարտադրողական կորուստների հաճախությունը վիճակագրորեն հավաստի ցածր է դոնորական ձվաբջջի օգտագործմամբ ԱՄԲ ցիկլերում [20]:

Մեր հետազոտության արդյունքները ցույց են տվել, որ չգարգացող հղիությունների հաճախությունն ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում կազմել է 40,0% (ըստ հղիությունների թվի):

Կենդանածնության հաճախությունն ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում կազմել է 40,0%, անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանանց խմբում՝ 100,0%, իսկ

ստուգիչ խմբում՝ 66,7%: Ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում 1 կնոջ մոտ ախտորոշվել է բշտիկային զանգված (11,1%), հղիացած կանանցից հետազոտության պահին հղիությունը շարունակվել է 2 կնոջ մոտ (22,2%):

Ստուգիչ խմբում մեկ պտղով ծննդաբերություն եղել է 13 (39,4%), երկու պտղով՝ 9 (27,3%) կնոջ մոտ: Նորածինների ընդհանուր թիվն այս խմբում եղել է 31: Ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում մեկ պտղով ծննդաբերություն եղել է 2 (40,0%) կնոջ մոտ: Անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբում մեկ պտղով ծննդաբերություն եղել է 2 (100,0%) կնոջ մոտ:

ՁՑՊ-ով կանանց մոտ ԱՄԲ-ի ցիկլերը հաճախ դադարեցվում են ֆոլիկուլների աճի բացակայության, ցածր որակի ձվաբջիջների ստացման կամ սաղմերի աճի զարգացման բացակայության պատճառով [115]:

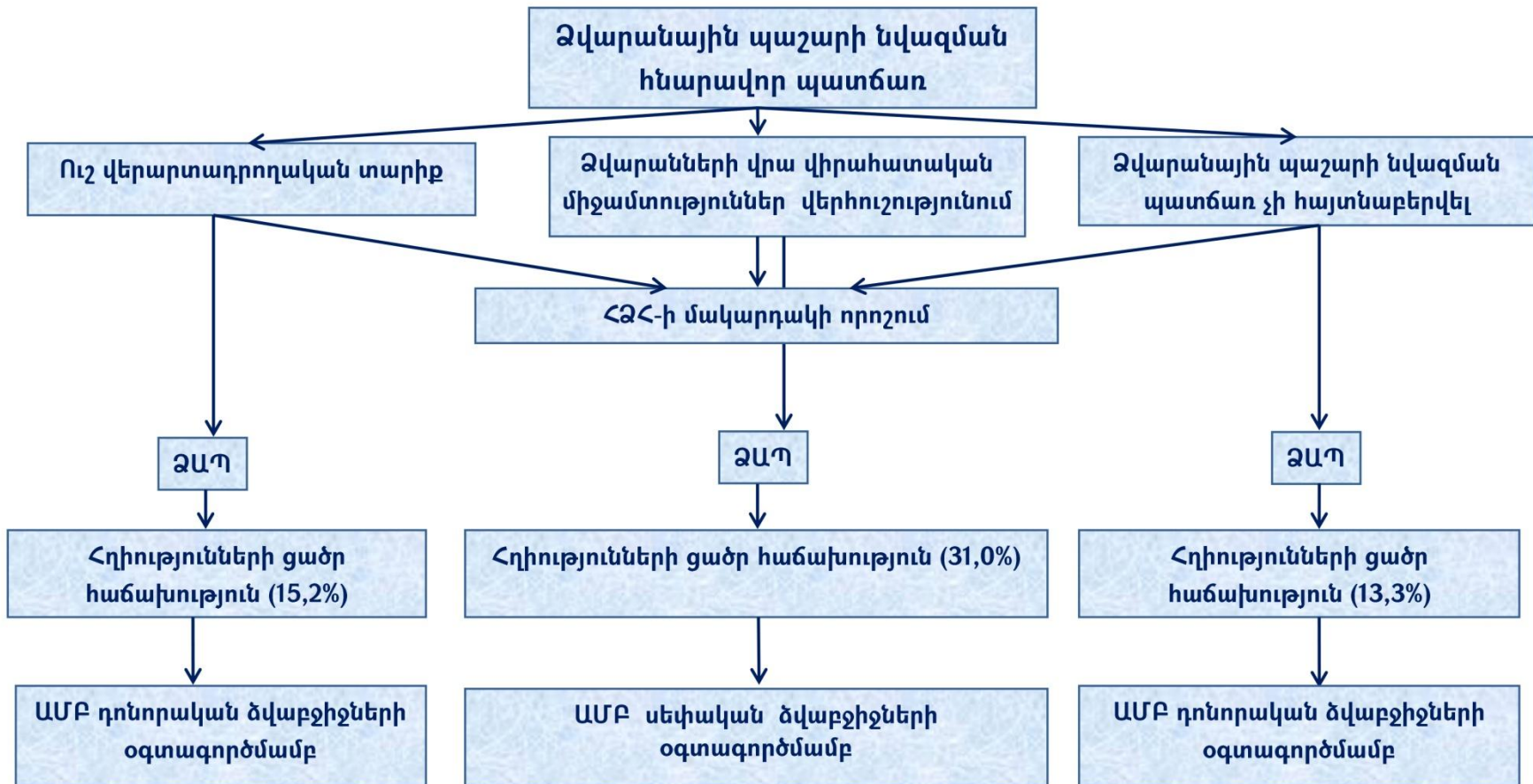
Սույն աշխատանքում ընդգրկված 150 դեպքերից ձվարանների «աղքատ» պատասխանի պատճառով գերծվագատման խթանումը դադարեցվել է ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբից 3 կնոջ, ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբից 4-ի և անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբից 1-ի մոտ:

Չնայած վերարտադրողական բժշկության հաջողություններին, որոշ կանանց համար միակ հնարավոր տարբերակը մնում է ձվաբջիջների դոնացիան:

Անկասկած ՁՑՊ-ով կանանց մոտ նույնիսկ ԱՄԲ մեթոդի դեպքում անպտղության բուժման արդյունավետությունը զգալիորեն ցածր է՝ ի համեմատ ձվարանային նորմալ պաշարով կանանց: Մինչդեռ ձվարանային պաշարի ճիշտ գնահատումը, նվազման պատճառի հայտնաբերումը, ՀՁՀ-ի բարձր մակարդակով կանանց խմբի առանձնացումը և ՁԱՊ-ի կանխատեսումը թույլ կտան բարձրացնել նշված խմբի կանանց մոտ ԱՄԲ արդյունավետությունը:

Ստացված արդյունքների հիման վրա մշակվել է ԱՄԲ ծրագրում ՁՑՊ-ով կանանց վարման ալգորիթմ (նկար 18):

ՁՎԱՐԱՆԱՅԻՆ ՑԱԾԻ ՊԱՇԱՐՈՎ ԿԱՆԱՆՑ ՎԱՐՈՒՄԸ ԱՄԲ ԾՐԱԳՐՈՒՄ



Նկար. 18. Ձվարանային ցածր պաշարով կանանց վարման ալգորիթմ ԱՄԲ ծրագրում

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ձվարանների անտրալ ֆոլիկուլների քանակը, առանձին վերցրած, հանդիսանում է ձվարանային պաշարի գնահատման և գոնադոտրոպինային խթանման նկատմամբ ձվարանների պատասխանի կանխատեսման արժեքավոր ցուցանիշ: Արձանագրվել է դրական կորելացում ձվարանների անտրալ ֆոլիկուլների քանակի և ԱՄԲ ցիկլերում ստացված ֆոլիկուլների, ձվաբջիջների, սաղմերի քանակների և հղիությունների հաճախության միջև ($r_s=0,605$; $r_s=0,629$; $r_s=0,508$; $r_s=0,347$; $p<0,001$):
2. ՖԽՀ-ի 9,5ՄՄ/մլ-ից բարձր մակարդակն ուղեկցվում է ձվարանների «աղքատ» պատասխանով: ՖԽՀ-ի մակարդակի և ԱՄԲ ցիկլերում ստացված ֆոլիկուլների, ձվաբջիջների և սաղմերի քանակների միջև արձանագրվել է բացասական կորելացում ($r_s=-0,342$; $r_s=-0,346$; $r_s=-0,327$; $p<0,001$): Մինչդեռ ՖԽՀ-ի մակարդակի և ԱՄԲ ցիկլերում հղիությունների հաճախության միջև կորելացում չի դիտվել ($r_s=-0,149$; $p=0,070$):
3. ՀՄՀ-ն, առանձին վերցրած, ձվարանային պաշարի գնահատման և ԱՄԲ ցիկլերում խթանման նկատմամբ ձվարանների պատասխանի կանխատեսման արժեքավոր ցուցանիշ է: Ինչպես նաև բացահայտվել է դրական կորելացում ՀՄՀ-ի մակարդակի և հղիությունների հաճախության ($r_s=0,437$; $p<0,001$) և բացասական՝ ԱՄԲ ցիկլերում խթանման սխեմաներում օգտագործված ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափի միջև ($r_s=-0,243$; $p=0,026$):
4. ԱՄԲ ցիկլերում ստացած ֆոլիկուլների, ձվաբջիջների և սաղմերի քանակները վիճակագրորեն հավաստի չեն տարբերվել ուշ վերարտադրողական տարիքի, ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած և անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբերում: Արձանագրվել է հղիությունների զգալի բարձր հաճախություն ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում (31,0%՝ ուշ վերարտադրողական տարիքի (15,2%) և անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով (13,3%) կանանց խմբերի համեմատ):
5. ՀՀՀ-ի մակարդակի մեդիանան վիճակագրորեն հավաստի բարձր է եղել ստուգիչ ($Me=11,0$ ՄՄ/մլ; $p=0,028$) և անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով ($Me=12,0$ ՄՄ/մլ; $p=0,012$) կանանց խմբերում:

ԳՈՐԾՆԱԿԱՆ ԱՌԱՋԱՐԿՆԵՐ

1. Ձվարանների անտրալ ֆոլիկուլների քանակը կարող է օգտագործվել որպես ձվարանային պաշարի գնահատման և գոնադոտրոպինային խթանման նկատմամբ ձվարանների պատասխանի, ինչպես նաև ԱՄԲ արդյունավետության կանխատեսման արժեքավոր ցուցանիշ:
2. ՖԽՀ-ի 9,5ՄՄ/լ-ից բարձր մակարդակն ԱՄԲ ցիկլերում պետք է կիրառել որպես ձվարանների «աղքատ» պատասխանի, բայց ոչ ԱՄԲ արդյունավետության կանխատեսման ցուցանիշ:
3. ՀՄՀ-ի մակարդակը պետք է օգտագործվել որպես ձվարանային պաշարի գնահատման, ԱՄԲ ցիկլերում խթանման նկատմամբ ձվարանների պատասխանի, ինչպես նաև բուժման արդյունավետության կանխատեսման ցուցանիշ: Միաժամանակ հնարավոր է այն կիրառել որպես ԱՄԲ ցիկլի ֆինանսական ծանրաբեռնվածության կանխատեսման ցուցանիշ:
4. Ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ՁՅՊ-ով կանանց մոտ հնարավոր է կիրառել ԱՄԲ ծրագիր՝ սեփական ձվաբջիջների օգտագործմամբ:
5. Անպտղության բուժման ԱՄԲ մեթոդին դիմած կանանց մոտ նպատակահարմար է որոշել ՀՁՀ-ի մակարդակը՝ հետագա կորտիկոստերոիդային բուժման անհրաժեշտության որոշման և ԱՄԲ արդյունավետության բարձրացման նպատակով:

ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

1. ՄԱԿ-ի բնակչության հիմնադրամ: Անպտուղ ամուսնության տարածվածության և պատճառագիտության կլինիկահամաճարակաբանական ուսումնասիրություն: Երևան, 2009, 98 էջ:
2. Àäàìŷí Ě.Â., Êóëàëíâ Â.È., Àíäðãããà Æ.Í. Ýíäîïäòðëíçû: ðóëîäîäîäîäî äëŷ äðà÷âé. //Ì., Ìääëöëíà, 2006. – 416 ñ.
3. Амирова А.А. Назаренко Т.А. Факторы, влияющие на исходы ЭКО. //Проблемы репродукции. - 2010. - № 1. - с. 68-74.
4. Ванян Р.Э., Долгушина Н.В. Клинико-анамнестические факторы риска развития «бедного» овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий. //Акушерство и гинекология. 2014. - № 5. – с. 73-77.
5. Ванян Р.Э. Клинико-диагностическое значение аутоиммунных и генетических факторов при бедном овариальном ответе на стимуляцию суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий. //Автореф. дисс... док. мед. наук. – Москва. - 2015. - 27 с.
6. Ванян Р.Э., Менжинская И.В., Долгушина Н.В. Роль аутоиммунных антител в развитии "бедного" овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). //Проблемы репродукции. – 2014. - № 3. – с. 53-57.
7. Габибуллаева З.Г. Клинико-генетическая характеристика больных с преждевременной недостаточностью яичников. // Дисс. ... канд. мед. наук. - 2008. – с. 156.
8. Гомел В., Брилл Э.И. Лечение эндометриоза, осоцированного бесплодием хирургическая деструкция. // Книга «Реконструктивная и репродуктивная хирургия в гинекологии», пер. с англ. - М.: Лаборатория знаний, 2016. - 440 с.

9. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Анализ номинальных и ранговых переменных с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS. //Наука и Здравоохранение. 2016. - № 6. - с. 5-39.
10. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Корреляционный анализ с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS. //Наука и Здравоохранение. 2016. - № 7. - с. 8-36.
11. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS. //Наука и Здравоохранение. - 2016. - № 1. - с. 7-23.
12. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии. //Наука и Здравоохранение. - 2016. - № 2. - с. 5-28.
13. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии. //Наука и Здравоохранение. - 2016. - № 4. - с. 5-37.
14. Жахур Н.А. Дифференцированные подходы в ведении больных с преждевременной недостаточностью яичников. //Дисс. ... канд. мед. наук. - 2011. - с. 202.
15. Жорданидзе Д.О., Назаренко Т.А., Фанченко Н.Д. Влияние овариального резерва на параметры индуцированного цикла. //Проблемы репродукции. - 2011. - № 2. - с. 63-68.
16. Калинина Е.А. Резервы повышения эффективности экстракорпорального оплодотворения при лечении бесплодия у женщин с гинекологическими заболеваниями. // Автореф. дисс... док. мед. наук. – Москва. - 2005. - 44 с.
17. Êîðíàê Å.Ñ. Ýéññáððåéç è ÅÐÐ. //Ïññáåááñ ðáéðñä. 2006; 13:3. - ñ. 41-46.

18. Краснопольский В.И., Горский С.Л. Влияние хирургического лечения двусторонних эндометриоидных кист яичников на фолликулярный резерв при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. //Журнал Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9. – № 5. – с. 60-63.
19. Краснопольский В.И., Горский С.Л., Кабанова Д.И. Состояние фолликулярного резерва и андрогенсекретирующей функции яичников после хирургического лечения бесплодия при синдроме поликистозных яичников. //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 5. – с. 26-29.
20. Крстич Е.В. Новые подходы к лечению бесплодия с использованием экстракорпорального оплодотворения у женщин позднего репродуктивного возраста. // Дисс. ... док. мед. наук. – 2010. – 118 с.
21. Матевосян А.А. Экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов у бесплодных пациенток с оперированными яичниками.// Дисс. канд. мед. наук. – Ереван, 2011. – 132 с.
22. Мишиева Н.Г. Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва. //Дисс. ... док. мед. наук. – 2008. – 272 с.
23. Назаренко Т. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. //М: Медпресс-информ: 2005; 208 с.
24. Назаренко Т.А., Краснопольская К.В., Попов А.А. и соавт. ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях. //Кн. под ред. Т.А. Назаренко, М.; ГЭОТАР-Медиа, 2016, 169 с.
25. Íàçàðäàéíî Ò.À., Ìåøàààà Í.Ã., Ñèéíàóààà Í.Ã. è ñíààò. Ëíäåäéí Æ èàê ìàðåàð ïààðåàëóííàé äàçàðäàà ó æåíóèí ñ äàçåè÷óèè ôèäíàèè áàñíèéàëü. //Íèéàëü äàíðää. 2005; 11: 3 - ñ. 15-19.
26. Подзлокова Н.М., Колода Ю.А. Преодоление "Бедного" ответа в программах ВРТ: новые возможности терапии. //Проблемы репродукции. – 2012. – Т. 8. – № 2. – с. 77-82.

27. Щербина Н.А., Градиль О.Г. Оценка возрастных изменений овариального резерва у женщин с бесплодием. //Таврический медико-биологический вестник. - 2013.- Т.16, №2(2). - с. 140-144.
28. Abbott J., Hawe J., Hunter D. et al. Laparoscopic excision of endometriosis: A randomized, placebo controlled trial. // Fertl. Steril. – 2004. – Vol. 82. – pp. 878-884.
29. Abu Hashim H. Predictors of success of laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome: an evidence-based approach. //Archives of Gynecology and Obstetrics. 2015; Vol. 291: 1: pp. 11–18.
30. Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C, Vail A, Vandekerckhove P, Watson A, Wiseman D. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. //Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD000475. doi: 10.1002/14651858.CD000475.pub2.
31. Alborzi S, Tavazoo F, Dehaghani AS, Ghaderi A, Alborzi S, Alborzi M. Determination of antiovarian antibodies after laparoscopic ovarian electrocauterization in patients with polycystic ovary syndrome. //Fertil Steril. 2009 Apr;91(4):1159-63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.038. Epub 2008 Apr 25.
32. Amer SA, Shamy TTE, James C. et al. The impact of laparoscopic ovarian drilling on AMH and ovarian reserve: a meta-analysis. //Reproduction. 2017;154(1): 13-21. doi: 10.1530/REP-17-0063. Epub 2017 Apr 18.
33. Anderson J. R., Goudie R. B., Gray K.G. et al. Immunological features of idiopathic Addison's disease: an antibody to cells producing steroid hormones. //Clin Exp Immunol. 1968; 3(2): pp. 107-117.
34. ART fact sheet Updated 18 February 2018 // https://www.eshre.eu/Eshre/NotFound.aspx?item=%2f...files%2f...%2fart-factsheet_vfebr18_vg...&user=extranet%5cAnonymous &site =website
35. Artini P.G., Ruggiero M., Uccelli A. et al. Fertility Management of Patients with Reduced Ovarian Reserve. // Reproductive System & Sexual Disorders: Current Research. – 2013.
36. Artini PG, Simi G, Ruggiero M. et al. DHEA supplementation improves follicular microenvironment in poor responder patients. //Gynecol Endocrinol, 2012; 28: 669-673.

37. Ata B, Tan SL, Shehata F et al. A systematic review of intravenous immunoglobulin for treatment of unexplained recurrent miscarriage.//Fertil Steril.2011;95(3):1080-1085.e1-2.
38. Badawy A., Wageah A., El Gharib M., Osman E.E. Prediction and Diagnosis of Poor Ovarian Response: The Dilemma. // J Reprod Infertil. 2011;12(4):241-248.
39. Bala J, Seth S, Dhankhar R. et al. Ghalaut VS. Chemotherapy: Impact on anti-Müllerian hormone levels in breast carcinoma. //J Clin Diagn Res. 2016; 10: BC19–21.
40. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW et al. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis.// Fertil Steril. 2003 May;79(5):1091-1100.
41. Benaglia I., Arnoldi M., Somigliana E. et al. Ovarian responsiveness to hyperstimulation during IVF-ICSI cycles in women operated on for bilateral endometriomas. //Hum Reprod 2007; 22:1: 0-143; 57.
42. Berkkanoglu M., Ozgur K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders? //Fertil Steril, 2010; vol. 94, № 2, pp. 662–665.
43. Bianca S, Barrano B, Cutuli N. et al. Unexplained Infertility and Inherited Thrombophilia. //Fertil Steril. 2009; 92:e4-e5.
44. Bosdou JK, Venetis CA, Dafopoulos K. et al. Transdermal testosterone pretreatment in poor responders undergoing ICSI: A randomized clinical trial. //Hum Reprod. 2016; 31: 977-985.
45. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. //Endocr Rev. 2009; 30:465–93.
46. Broer SL., Dolleman M., van Disseldorp J. et al. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. //Fertil Steril, 2013; vol. 100, №. 2, pp. 420-429. e7.

47. Busacca M, Riparini J, Somigliana E. et al. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas.// Am J Obstet Gynecol. 2006 Aug;195(2):421-5.
48. Byersdorfer CA, Schweitzer GG, Unanue ER. Diabetes is predicted by the beta cell level of autoantigen.// J Immunol. 2005 Oct 1;175(7):4347-54.
49. Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Wyns C, Goossens V. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. //European IVF-monitoring Consortium (EIM); European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). 2013.
50. Carp HJ, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. //J Autoimmun. 2012; 38(2-3): 266-274.
51. Chang HJ, Han SH, Lee JR. et al. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Müllerian hormone. //Fertil Steril. 2010 Jun; 94(1):343-349.
52. Chiodo I, Somigliana E, Riboldi P, Cecchini G, Di Blasio AM, Viganò P. Laparoscopic excision of ovarian cysts does not result in antiovarian humoral autoimmunity. // Fertility and Sterility Vol. 84, No. 6, December 2005, p. 1772-1774.
53. Chiu WW, Chamley LW. Clinical associations and mechanisms of action of antisperm antibodies. //Fertil Steril. 2004; 82(3):529-35.
54. Cline AM, Kutteh WH. Is there a role of autoimmunity in implantation failure after in-vitro fertilization? //Curr Opin Obstet Gynecol. 2009; 21(3):291-295.
55. Dal Pra C, Chen S, Furmaniak J et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in patients with premature ovarian failure with and without Addison's disease. //Eur J Endocrinol. 2003 May;148(5):565-570.
56. Dam P, Shirazee HH, Goswami SK. et al. Role of latent genital tuberculosis in repeated IVF failure in the Indian clinical setting. //Gynecol Obstet Invest. 2006; 61: 223-227.

57. De Hondt A, Meuleman C, Tomassetti C. et al. Endometriosis and assisted reproduction: the role for reproductive surgery? //Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2006; 18(4):374–379.
58. Dean J. Oocyte-specific genes regulate follicle formation, fertility and early mouse development. //J Reprod Immunol. 2002; 53(1-2):171-80.
59. Demiroglu A, Guven S, Baykal C. et al. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. //Reprod Biomed Online. 2006; 12(5):639-643
60. Desai SS, Roy BS, Mahale SD. Mutations and polymorphisms in FSH receptor: Functional implications in human reproduction. //Reproduction. 2013;146: 235–248.
61. Dimitrova D, Kalaydjiev S, Hristov L. Antichlamydial and antisperm antibodies in Patients with Chlamydial Infections. //Am J Reprod Immunol, Vol 52, N 5: 330-336.
62. Dragojević-Dikić S, Marisavljević D, Mitrović A, Dikić S, Jovanović T, Janković-Raznatović S. An immunological insight into premature ovarian failure (POF). //Autoimmun Rev. 2010 Sep;9(11):771-4. doi: 10.1016/j.autrev.2010.06.008. Epub 2010 Jun 26.
63. Dragojevic-Dikic S. Marisavljevic D, Mitrovic A et al. An immunological insight into premature ovarian failure (POF). //Autoimmun. 2010; Rev 9: 771-774.
64. Duffy JM, Ahmad G, Mohiyiddeen L. et al. Growth hormone for in vitro fertilization. //Cochrane Database Syst Rev. 2010; 20(1): CD000099.
65. Dutta B., Mukhopadhyay D., Roy N. et al. Cloning, expression, purification, and immunocharacterization of placental protein 14. //Protein Expr. Purif. - 1998.1. V.14, №3. p.327-334.
66. Edassery SL, Shatavi SV, Kunkel JP. Et al. Autoantigens in ovarian autoimmunity associated with unexplained infertility and premature ovarian failure. //Fertil Steril. 2010; 94: 2636-2641.
67. Egbert R.te Velde, Peter L. Pearson. The variability of female reproductive ageing. Hum Reprod Update. 2002; 8: 141-154.

68. El-Sahwi K., El-Faham M., Ei-Sahwi S. Laparoscopic management of ovarian endometriomas: incision peeling versus coagulation. Proceedings of XIX Word Congress on Fertility & Sterility. Durban, South Africa, 2007; FC1502: 78.
69. Elter K, Kavak ZN, Gokaslan H. et al. Antral follicle assessment after down-regulation may be a useful tool for predicting pregnancy loss in *in vitro* fertilization pregnancies. //Gynecol Endrocrinol 2005; 21: 33-37.
70. ESHRE 2009 Assisted reproductive technology in Europe, 2009: results generated from European registers by ESHRE.
71. Esinler I, Bozdog G, Aybar F. et al. Outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection after laparoscopic cystectomy for endometriomas. // Fertil Steril, 2006; Vol. 85: №. 6: 1730–1735.
72. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). 2014 ART fact sheet.//<https://www.eshre.eu/~media/sitecore-files/Annual-meeting/Munich/ARTfactsheet-201120062014.pdf>
73. F.J. Broekmans J. Kwee D.J. Hendriks B.W. Mol C.B. Lambalk. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. //Human Reproduction Update, 2006; Vol. 12, № 6: 685–718.
74. Farraretti AP, La Marca A, Fauser BS. et al. Working Group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the Definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria. //Hum Reprod. 2011; 26: 1616-1624.
75. Farzadi L, Nouri M, Ghojzadeh M. et al. Evaluation of ovarian reserve after laparoscopic surgery in patients with polycystic ovary syndrome. // BiolImpacts, 2012; 2(3), 167-170.
76. Ferraretti AP, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: Is there a need for revision? //Hum Reprod. 2014; 29: 1842-1845.
77. Ferraretti AP, Goossens V, Kupka M, Bhattacharya S, de Mouzon J, Castilla JA, Erb K, Korsak V, Nyboe Andersen A. Assisted reproductive technology in Europe, 2009:

- results generated from European registers by ESHRE. // European IVF-Monitoring (EIM) Consortium for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).
78. Firns S, Cruzat VF, Keane KN. et al. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: A review and presentation of original data. //Reprod Biol Endocrinol. 2015; 13:134.
 79. Fontenot JD, Rudensky AY. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. //Nat Immunol. 2005; 6(4):331-7.
 80. Forges T., Monnier-Barbarino P., Faure G.C. et al. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. //Hum Reprod Update 2004; 10: 2: p. 163-175.
 81. Forges T., Monnier-Barbarino P., Gullet-May F. et al. Corticosteroids in patients with antiovarian antibodies undergoing in vitro fertilization: a prospective pilot study. // Eur. J Clin Pharmacol. – 2006; 62: 699-705.
 82. Frattarelli JL, McWilliams GD, Hill MJ. et al. Jr Low-dose aspirin use does not improve in vitro fertilization outcomes in poor responders. //Fertil Steril. 2008; 89: p. 1113–1117.
 83. Gajbhiye R., Suryawanshi A., Khan S. et al. Multiple endometrial antigens are targeted in autoimmune endometriosis. //Reprod Biomed Online. 2008; 16: p. 817-824.
 84. Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G. Jr Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: Phase II, 1981. //Fertil Steril. 1983; 39: p.174–179.
 85. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J. et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. //Fertil Steril. 2004 May; 81(5):1194-7.
 86. Gelbaya TA., Gordts S, D’Hooghe TM., Gergolet M, Nardo LG. Management of endometrioma prior to IVF: compliance with ESHRE guidelines//Reprod Biomed Online. 2010 Sep;21(3):325-30. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.04.023. Epub 2010 Apr 27.
 87. Geva E., Vardinon N., Lessing JB. et al. Organ-specific autoantibodies are possible markers for reproductive failure: a prospective study in an in-vitro fertilization-embryo transfer programme. //Hum Reprod. , 1996. - Vol. 11. - № 8. - p. 1627-1631.

88. Gleicher N, Barad DH. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR). //Reprod Biol Endocrinol. 2011; 9: 67.
89. Gleicher N, Weghofer A, Oktay K. et al. Is the immunological noise of abnormal autoimmunity an independent risk factor for premature ovarian aging? //Menopause. 2009;16(4):760-764.
90. Gleicher N, Kim A, Weghofer A, Kushnir VA, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, Lee HJ & Barad DH. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve. //Human Reproduction. 2013 28 1084–1091. (doi:10.1093/humrep/det033).
91. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment? //Reproductive Biology and Endocrinology 2011b; 9:116. (doi:10.1186/1477-7827-9-116).
92. Gobert B, Barbarino-Monnier P, Guillet-May F, Béné MC, Faure GC. Anti-ovary antibodies after attempts at human in vitro fertilization induced by follicular puncture rather than hormonal stimulation. //J Reprod Fertil. 1992 Sep;96(1):213-8.
93. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. //Hum Reprod Update. 2005; 11(4):391-410.
94. Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC. et al. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: A meta-analysis. //Reprod Biomed Online. 2006; 13: 628–638.
95. Gunby J, Bissonnette F, Librach C. et al. IVF Directors Group of the Canadian Fertility and Andrology Society. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2006 results from the Canadian ART. Register. //Fertil Steril. 2010; 93(7):2189–201.
96. Gunby J, Bissonnette F, Librach C. et al. IVF Directors Group of the Canadian Fertility and Andrology Society. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2007 results from the Canadian ART. Register. //Fertil Steril. 2011; 95(2):542-547.

97. Haller K, Sarapik A., Talja I. et al. Controlled ovarian hyperstimulation changes the prevalence of serum autoantibodies in in vitro fertilization patients. //Am J Reprod Immunol. 2006; 56: 5-6: 364-370.
98. Haller K, Salumets A, Grigorova M. et al. Putative predictors of antibodies against follicle-stimulating hormone in female infertility: a study based on in vitro fertilization patients.// Am J Reprod Immunol. 2007; 57(3):193-200.
99. Haller K, Salumets A., Uibo R. Anti-FSH antibodies associate with poor outcome of ovarian stimulation in IVF. // Reproductive BioMedicine Online. 2008; Vol 16. No 3. 350-355.
100. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC. et al. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. //Hum Reprod. 2008; 23:699–708.
101. Hauzman EE, Zapata A, Bermejo A. et al. Cycle scheduling for in vitro fertilization with oral contraceptive pills versus oral estradiol valerate: A randomized, controlled trial. //Reprod Biol Endocrinol. 2013; 11: 96.
102. Heller-Kikkatalo K., Salumets A., Uibo R. Review on Autoimmune Reactions in Female Infertility: Antibodies to Follicle Stimulating Hormone. //Clin Dev Immunol 2012; Article ID 76541:15.
103. Hirano Y, Shibahara H, Koriyama J. et al. Incidence of sperm-immobilizing antibodies in infertile women with past Chlamydia trachomatis infection. // Am J Reprod Immunol. 2011; 65(2): 127-132.
104. Ho H.Y., Lee R.K., Hwu Y.M. et al. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. //J. Assist. Reprod. Genet., 2002; 19, 507-511.
105. Horejsi J., Martinek J., Novakova D. et al. Autoimmune antiovarian antibodies and their impact on the success of an in IVF/ET program. //Ann NY Acad Sci 2000; 900: 351-356.
106. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>

107. Hurwitz JM, Jindal S, Greeneid K, Berger D, Brooks A, Santoro N & Pal L. Reproductive aging is associated with altered gene expression in human luteinized granulosa cells. *Reproductive Sciences*. 2010; 17 56–67. (doi:10.1177/1933719109348028).
108. Iborra A, Palacio JR, Ulcova-Gallova Z. et al. Autoimmune response in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2000; 44: 236-241.
109. Iglesias C, Banker M, Mahajan N. et al. Ethnicity as a determinant of ovarian reserve: Differences in ovarian aging between Spanish and Indian women. *Fertil Steril*. 2014; 102: 244–249.
110. Inagaki J, Hao L, Nakatsuka M. et al. A possible mechanism of autoimmune-mediated infertility in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 66: 90-99.
111. Irvine W.J., Chan M.M.W., Scarth L. et al. Immunological aspects of premature ovarian failure associated with idiopathic Addison's disease. *Lancet*. 1968; 2: 883-887.
112. Iwase A, Nakamura T, Nakahara T. et al. Anti-Müllerian hormone and assessment of ovarian reserve after ovarian toxic treatment: A systematic narrative review. *Reprod Sci*. 2015; 22: 519–526.
113. Jayaprakasan K, Pandian D, Hopkisson J. et al. Effect of ethnicity on live birth rates after in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection treatment. *BJOG*. 2014;121: 300–306.
114. Jirge PR, Chougule SM, Gavali VG. et al. Impact of dehydroepiandrosterone on clinical outcome in poor responders: A pilot study in women undergoing *in vitro* fertilization, using bologna criteria. *J Hum Reprod Sci*. 2014; 7:175-180.
115. Jirge PR. Poor ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci*. 2016; 9(2): 63–69.
116. Kadioğlu N, Güler B, Özler S, Kiliç S, Çiçek MN, Batioğlu AS. Ovulation Induction is a More Effective Stimulant on Antiovarian Antibody Production than In Vitro

Fertilization.// Adv Ther. 2016 Aug;33(8):1408-16. doi: 10.1007/s12325-016-0356-z. Epub 2016 Jun 21.

117. Kallen CB, Arici A. Immune testing in fertility practice: truth or deception? //Curr Opin Obstet Gynecol. 2003;15(3):225-31.
118. Kansal Kalra S, Ratcliffe S, Gracia CR. et al. Randomized controlled pilot trial of luteal phase recombinant FSH stimulation in poor responders. //Reprod Biomed Online. 2008; 17:745-750.
119. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS. et al. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. //Br J Obstet Gynaecol. 1997;104: 521–527.
120. Kedem A, Tsur A, Haas J. et al. Is the modified natural in vitro fertilization cycle justified in patients with “genuine” poor response to controlled ovarian hyperstimulation? //Fertil Steril. 2014; 101:1624–1628.
121. Khader A, Lloyd SM, McConnachie A. et al. External validation of anti-Müllerian hormone based prediction of live birth in assisted conception. //J Ovarian Res. 2013; 6: 3.
122. Kim NY, Cho HJ, Kim HY et al. Thyroid autoimmunity and its association with cellular and humoral immunity in women with reproductive failures. //Am J Reprod Immunol. 2011; 65(1):78-87.
123. Kokcu A. Premature ovarian failure from current perspective. //Gynecol Endocrinol. 2010; 26: 555-562.
124. Kokcu A., Yavuz E., Celik H. et al. A panoramic view to relationships between reproductive failure and immunological factors.// Reproductive medicine. Arch Gynecol Obstet. 2012. 286:1283-1289.
125. Koning AMH, Kuchenbecker WKH, Groen H. et al. Economic consequences of overweight and obesity in infertility: a framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care,” Human Reproduction Update, 2010; vol. 16, № 3, pp. 246–254.
126. Koyama K, Hasegawa A, Mochida N. et al. Follicular dysfunction induced by autoimmunity to zona pellucida. //Reprod Biol. 2005; 5(3):269-278.

127. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Schoemaker J, Lambalk CB. The clomiphene citrate challenge test versus the exogenous follicle-stimulating hormone ovarian reserve test as a single test for identification of low responders and hyperresponders to in vitro fertilization. // *Fertil Steril*. 2006 Jun;85(6):1714-22. Epub 2006 May 2.
128. La Marca A, Nelson SM, Sighinolfi G. et al. Anti-Müllerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction. // *Reprod Biomed Online*. 2011; 22: 341-349.
129. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: From theory to practice. // *Hum Reprod Update*. 2014; 20:124-40.
130. La Marca A, Brozzetti A, Sighinolfi G. et al. Primary ovarian insufficiency: autoimmune causes. // *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010; 22(4): 277-82.
131. Li CZ, Liu B, Wen ZQ et al. The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patients. // *Fertil Steril*. 2009 Oct; 92(4):1428-1435.
132. Lili Ni, Saima Sadiq, Yundong Mao et al. Influence of various tubal surgeries to serum antimullerian hormone level and outcome of the subsequent IVF-ET treatment. // *Gynecological Endocrinology*. 2013. – Vol. 29. - Pages 345-349.
133. Liu K, Case A. Advanced reproductive age and fertility. // *J Obstet Gynaecol Can*. 2011; Nov; 33(11):1165-1175. doi: 10.1016/S1701-2163(16)35087-3.
134. Loncar D. Anticardiolipin antibodies in pathogenesis of infertility. // *Vojnosant Pregl*. 2010; 67: 216-219.
135. Loutradis D, Drakakis P, Vomvolaki E. et al. Different ovarian stimulation protocols for women with diminished ovarian reserve.// *J Assist Reprod Genet*. 2007; 24: 597–611.
136. Luborsky J, Pong R. Pregnancy outcome and ovarian antibodies in infertility patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation. // *Am J Reprod Immunol*. 2000. -44, 261-265.

137. Luborsky J. Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies. // J Womens Health Gend Based Med. 2002 Sep;11(7):585-99.
138. Luborsky JL, Thiruppathi P, Rivnay B, Roussev R, Coulam C, Radwanska E. Evidence for different aetiologies of low estradiol response to FSH: age-related accelerated luteinization of follicles or presence of ovarian autoantibodies. Human Reproduction 2002 17 2641–2649. (doi:10.1093/humrep/17.10.2641).
139. Madani T, Mohammadi Yeganeh L, Khodabakhshi S. et al. Efficacy of low dose hCG on oocyte maturity for ovarian stimulation in poor responder women undergoing intracytoplasmic sperm injection cycle: A randomized controlled trial. //J Assist Reprod Genet. 2012; 29:1213–1220.
140. Malhotra N, Sharma V, Bahadur A. et al. The effect of tuberculosis on ovarian reserve among women undergoing IVF in India. //Int J Gynaecol Obstet. 2012; 117: 40–44.
141. Maneschi F, Marasá L, Incandela S, Mazzaresse M, Zupi E. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. //Am J Obstet Gynecol. 1993 Aug;169(2 Pt 1):388-393.
142. Martinez F, Barri PN, Coroleu B. et al. Women with poor response to IVF have lowered circulating gonadotrophin surge-attenuating factor (GnSAF) bioactivity during spontaneous and stimulated cycles. //Hum Reprod. 2002; 17: 634–640.
143. Mathur S, Peress MR, Williamson HO, Youmans CD, Maney SA, Garvin AJ, Rust PF and Fudenberg HH (1982) Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis. //Clin Exp Immunol. 1982; 50: 259-266.
144. McReynolds S, Dzieciatkowska M, McCallie BR, Mitchell SD, Stevens J, Hansen K, Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG. Impact of maternal aging on the molecular signature of human cumulus cells. //Fertil. Steril. 2012 Dec;98(6):1574-80.e5. doi: 10.1016 /j.fertnstert.2012.08.012. Epub 2012 Sep 8.
145. Moncayo H, Moncayo R, Benz R, Wolf A and Lauritzen C. Ovarian failure and autoimmunity. Detection of autoantibodies directed against both the unoccupied

luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor and the hormone-receptor complex of bovine corpus luteum. //J Clin Invest. 1989; 84:1857-1865.

146. Moy V, Jindal S, Lieman H. et al. Obesity adversely affects serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in Caucasian women. //J Assist Reprod Genet. 2015; 32: 1305–1311.
147. Muzii, L., Bianchi, A., Croce, C. et al. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissuesparing procedure? //Fertil Steril, 2002; 77: 609-614.
148. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS. et al. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. //Cochrane Database Syst Rev. 2015; 11: CD009749.
149. Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, Mitchell P, Ambrose P, Fleming R. Anti-Müllerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. //Hum Reprod. 2009 Apr;24(4):867-75. doi: 10.1093/humrep/den480.
150. Nimz M, Spitschak M, Schneider F, Furbass R, Vanselow J. Down-regulation of genes encoding steroidogenic enzymes and hormone receptors in late preovulatory follicles of the cow coincides with an accumulation of intrafollicular steroids. //Domestic Animal Endocrinology. 2009; 37: 45–54. (doi:10.1016/j.domaniend.2009.02.002).
151. Olovsson M. Immunological aspects of endometriosis: an update. //Am J Reprod Immunol. 2011; 66(Suppl 1): 101-104.
152. Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJC. et al. The poor responder in IVF: Is the prognosis always poor? A systematic review. //Human Reproduction Update, 2012; vol. 18, № 1, pp. 1-11. Article ID dmr037.
153. Ozcakir HT, Levi R, Tavmergen E., Goker EN. Premature luteinization defined as progesterone estradiol ratio >1 on hCG administration day seems to adversely affect clinical outcome in long gonadotropin-releasing hormone agonist cycles. //Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2004; 30: 100–104. (doi:10.1111/j.1447-0756.2003.00166.x).

154. Ozkan S, Arici A. Advances in treatment options of endometriosis. //Gynecol Obstet Invest. 2009; 67(2): 81-91.
155. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. //Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2009; 23: 129-140.
156. Pellestor F, Andreo B, Arnal F. et al. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. //Hum Genet. 2003; 112:195–203.
157. Pellicer A, Lightman A, Diamond MP. et al. Outcome of in vitro fertilization in women with low response to ovarian stimulation. //Fertil Steril. 1987;47:812–815.
158. Pellicer A., Ardiles G., Neuspiller F. et al. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. //Fertil. Steril. – 1998. – Vol. 70, № 4. – p. 671–675.
159. Persani L, Rossetti R, Cacciatore C. et al. Primary Ovarian Insufficiency: X chromosome defects and autoimmunity. //J Autoimmun 2009; 33(1): 35-41.
160. Pires ES, Parikh FR, Mande PV, Uttamchandani SA, Savkar S, Khole VV. Can anti-ovarian antibody testing be useful in an IVF-ET clinic? Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2011;28(1):55-64. doi:10.1007/s10815-010-9488-2.
161. Polyzos NP, Blockeel C, Verpoest W. et al. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria. //Hum Reprod. 2012; 27:3481-3486.
162. Polyzos NP, De Vos M, Corona R. et al. Addition of highly purified HMG after corifollitropin alfa in antagonist-treated poor ovarian responders: A pilot study. //Hum Reprod. 2013; 28:12541260.
163. Polyzos NP, Nwoye M, Corona R. et al. Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI. //Reprod Biomed Online. 2014; 28: 469–474.
164. Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. //Hum Reprod. 2011; 26:2742–2749.
165. Putowski L1, Darmochwal-Kolarz D, Rolinski J, Oleszczuk J, Jakowicki J. The immunological profile of infertile women after repeated IVF failure (preliminary study). //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004 Feb 10;112(2):192-6.

166. Ragni G, et al. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: a quantitative rather than a qualitative injury. //Am J Obstet Gynecol. 2005; 195; 1874-1875.
167. Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection.// Fertil Steril. 2001 Aug; 76(2):358-65.
168. Reznik Y, Benhaim A., Morello R. et al. High frequency of IgG antagonizing follicle-stimulating hormone-stimulated steroidogenesis in infertile women with a good response to exogenous gonadotropins.// Fertil Steril. 1998; 69: 1: 46-52.
169. Rodgers AK, Wang J, ZhangY. et al. Association of tubal factor infertility with elevated antibodies to Chlamydia trachomatis caseinolytic protease P. //Am J Obstet Gynecol. 2010; 203(5): 494.e7–494.e14.
170. Rushworth FH, Backos M, Rai R. et al. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. //Hum Reprod. 2000; 15: 1637-1639.
171. Sauer R, Roussev R, Jeyendran RS. et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. //2010; 93: 2441-2443.
172. Schimberni M, Morgia F, Colabianchi J. et al. Natural-cycle in vitro fertilization in poor responder patients: A survey of 500 consecutive cycles. //Fertil Steril. 2009; 92:1297–1301.
173. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, Haq N, Rubinow DR, et al. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. //JAMA 2006; 295: 1374-1376.
174. Serour G, Mansour R, Serour A, Aboulghar M, Amin Y, Kamal O. et al. Analysis of 2,386 consecutive cycles of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection using autologous oocytes in women aged 40 years and above. //Fertil Steril. 2010;94:1707–12.

175. Seyhan A, Ata B, Uncu G. The impact of endometriosis and its treatment on ovarian reserve. //Semin Reprod Med. 2015; 33: 422–428.
176. Shatavi SV, Llanes B, Luborsky JL. Association of unexplained infertility with gonadotropin and ovarian antibodies. //Am J Reprod Immunol. 2006; 56(5-6):286-91.
177. Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women. //J Clin Endocrinol Metab. 1976;42:629–36.
178. Shibahara H., Koriyama J., Shiraishi Y. et al. Diagnosis and treatment of immunologically infertile women with sperm-immobilizing antibodies in their sera. //J Reprod Immunol. 2009; 83: 139-144.
179. Siedentopf F, Tariverdian N, Rütke M. et al. Immune status, psychosocial distress and reduced quality of life in infertile patients with endometriosis. //Am J Reprod Immunol. 2008; 60(5): 449-61.
180. Sinha P, Kuruba N. Premature ovarian failure. // J Obstet Gynecol. 2007; 27: 16-19.
181. Skiadas CC, Duan S, Correll M, Rubio R, Karaca N, Ginsburg ES, Quackenbus J, Racowsky C. Ovarian reserve status in young women is associated with altered gene expression in membrana granulosa cells. //Molecular Human Reproduction. 2012; 18: 362–371. (doi:10.1093/molehr/gas008).
182. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F. et al. The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. //Fertil steril, 2006; 86 192-196:
183. Somigliana E, Vercellini P, Viganó P. et al. Should endometriomas be treated before IVF–ICSI cycles? //Human Reproduction Update, 2006; Vol 12: 1: 57-64, **Error! Hyperlink reference not valid..**
184. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F. et al. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. //Hum Reprod. 2003 Nov; 18(11): 2450-2453.

185. Sonigo C, Seroka A, Cédric-Durnerin I. et al. History of ABVD alters the number of oocytes vitrified after in vitro maturation in fertility preservation candidates. //Future Oncol. 2016; 12(14):1713-1719.
186. Takashima A, Takeshita N, Otaka K. et al. Effects of bipolar electrocoagulation versus suture after laparoscopic excision of ovarian endometrioma on the ovarian reserve and outcome of in vitro fertilization. //J Obstet Gynaecol Res. 2013 Jul; 39(7):1246-52.
187. Tannus S, Son WY, Dahan MH. Elective single blastocyst transfer in advanced maternal age. //J Assist Reprod Genet. 2017 Jun;34(6):741-748.
188. Tariverdian N, Theoharides TC, Siedentopf F. et al. Neuroendocrine-immune disequilibrium and endometriosis: an interdisciplinary approach. //Semin Immunopathol. 2007; 29(2): 193–210.
189. Tatone C. Oocyte senescence: a firm link to age-related female subfertility. //Gynecological Endocrinology. 2008; 24 59–63. (doi:10.1080/09513590701733504)
190. Tomassetti C, Meuleman C, Pexsters A. et al. Endometriosis, recurrent miscarriage and implantation failure: is there an immunological link? //Reprod Biomed Online. 2006;13(1): 58-64.
191. Tremellen K, Savulescu J. Ovarian reserve screening: A scientific and ethical analysis. //Hum Reprod. 2014; 29: 2606–2614.
192. Tropeano G, Di Stasi C, Amoroso S. et al. Long-term effects of uterine fibroid embolization on ovarian reserve: A prospective cohort study. //Fertil Steril. 2010; 94: 2296–2300.
193. Tsoumpou I., Kyrgio M., Gelbaya T.A. et al. The effect of surgery for endometriomas on ovarian response to gonadotropin stimulation and pregnancy outcome: a systematic review and meta-analysis. //Hum Reprod 2008; 23: Suppl 1: Abstract Book:0-206: 83-84.
194. Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: Is there anything new? //Biomed Res Int 2014; 10 pages.

195. Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S. et al. Management of poor responders in IVF. //Reprod Biomed Online. 2005; 10: 235–246.
196. Ulcova-Gallova Z. Immunological and physicochemical properties of cervical ovulatory mucus. //J Reprod Immunol. 2010; 86(2):115-121.
197. United States Centers for Disease Control and Prevention. 2005 assisted reproductive technology report. Available at: <http://www.cdc.gov/ART/.ART2005/section4.htm>. Accessed April 23, 2010.
198. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ. et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. //Menopause. 2008; 15: 23-31.
199. Veleva Z., Ilkka Y. Järvelä, Nuojua-Huttunen S. et al. An initial low response predicts poor outcome in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection despite improved ovarian response in consecutive cycles // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 83. – p. 1384–1390.
200. Venetis CA. The Bologna criteria for poor ovarian response: The good, the bad and the way forward. //Hum Reprod. 2014; 29: 1839-1841.
201. Welt C.K., Falorni A., Taylor A.E. et al. Selective theca cell dysfunction in autoimmune oophoritis results in multifollicular development, decreased estradiol, and elevated inhibin B levels. //J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(5):3069-3076.
202. Witsenburg C, Dieben S, Van der Westerlaken L, Verburg H, Naaktgeboren N. Cumulative live birth rates in cohorts of patients treated with in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. //Fertil Steril. 2005 Jul;84(1):99-107.
203. Wong BC, Gillman NC, Oehninger S, Gibbons WE, Stadtmauer LA. Results of in vitro fertilization in patients with endometriomas: is surgical removal beneficial? //Am J Obstet Gynecol. 2004 Aug; 191(2):597-606; discussion 606-7.
204. Wyns, C. and Donnez, J. Laser vaporization of ovarian endometriomas: the impact on the response to gonadotrophin stimulation. //Gynecol. Obstet. Fertil., 2003; 31, 337-342.

205. Yan-Guang Wu, David H Barad, Vitaly A Kushnir et al. Aging-related premature luteinization of granulosa cells is avoided by early oocyte retrieval. //J Endocrinol, 2015. 226). – p. 167-180.
206. Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal. // Journal of Ovarian Research. 2015; 8:76.
207. Younis JS. Ovarian aging and implications for fertility female health. //Minerva Endocrinologica 2012. 37 41–57.
208. Zhou P, Baumgarten SC, Wu Y, Bennett J, Winston N, Hirshfeld-Cytron J & Stocco C. IGF-I signaling is essential for FSH stimulation of AKT and steroidogenic genes in granulosa cells. //Molecular Endocrinology. 2013; 27: 511–523. (doi:10.1210/me.2012-1307).
209. Zhou P, Wu YG, Wei DL, Li Q, Wang G, Zhang J, Luo MJ, Tan JH. Mouse cumulus-denuded oocytes restore developmental capacity completely when matured with optimal supplementation of cysteamine, cystine, and cumulus cells. //Biology of Reproduction 2010. 82 759–768. (doi:10.1095/biolreprod.109.082206).