

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

Արմինե Գագիկի Սայադյան

**ԱՐՏԱՄԱՐՄՆԱՅԻՆ ԲԵՂՄՆԱՎՈՐՄԱՆ ԾՐԱԳՐԻ
ԱՌԱՆՁՆԱՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ՏԱՐԲԵՐ ԾԱԳՄԱՆ
ՁՎԱՐԱՆԱՅԻՆ ՑԱԾՐ ՊԱՇԱՐՈՎ ԿԱՆԱՆՑ ՄՈՏ**

ԺԴ 00.01. - «Մանկաբարձություն և գինեկոլոգիա» մասնագիտությամբ
բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճանի հայցման
ատենախոսություն

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ - 2018

**ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГЕРАЦИ**

САЯДЯН АРМИНЕ ГАГИКОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО
ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С НИЗКИМ ОВАРИАЛЬНЫМ
РЕЗЕРВОМ РАЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.00.01 – “Акушерство и гинекология”

ЕРЕВАН – 2018

Ատենախոսության թեման հաստատված է Մոր և մանկան առողջության պահպանման գիտահետազոտական կենտրոնի գիտական խորհրդի նիստում:

Գիտական ղեկավար՝

**բժշկական գիտությունների դոկտոր,
պրոֆեսոր Գ.Գ.Օկոն**

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

**բժշկական գիտությունների դոկտոր
Կ.Հ.Թոխունց**

**բժշկական գիտությունների դոկտոր
Է.Մ.Համբարձումյան**

Առաջատար կազմակերպություն՝

**«Վերարտադրողական առողջության,
պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության
և գինեկոլոգիայի հանրապետական
ինստիտուտ»**

Ատենախոսության պաշտպանությունը կայանալու է 2018թ. դեկտեմբերի 21-ին, ժամը 15.00-ին՝ Մ. Հերացու անվան Երևանի պետական բժշկական համալսարանում գործող 061 «Մանկաբարձագինեկոլոգիայի և ուռուցքաբանության» մասնագիտական խորհրդի նիստում (հասցեն՝ ՀՀ, 0025, ք. Երևան, Կորյունի փ. 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Մ. Հերացու անվան ԵՊԲՀ գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքված է 09 նոյեմբերի 2018թ.:

**Մասնագիտական խորհրդի գիտական քարտուղար՝
բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր**



Տ.Գ. Ավագյան

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета Научно-исследовательского центра охраны здоровья матери и ребенка.

Научный руководитель:

**доктор медицинских наук,
профессор Окоев Г.Г.**

Официальные оппоненты:

**доктор медицинских наук
Тохунц К.А.**

**доктор медицинских наук
Амбарцумян Э.М.**

Ведущая организация:

**“Республиканский институт
репродуктивного здоровья,
перинатологии, акушерства и
гинекологии”**

Защита диссертации состоится 21 декабря 2018г. в 15:00 на заседании специализированного совета 061 по "Акушерству, гинекологии и онкологии", действующего в Ереванском государственном медицинском университете им. М. Гераци, по адресу: РА, 0025, г. Ереван, ул. Корюна 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕГМУ им. М. Гераци.

Автореферат разослан 09 ноября 2018г.

**Ученый секретарь специализированного совета,
доктор медицинских наук, профессор**



Авакян Т.Г.

ՆԵՐԱԾՈՒԹՅՈՒՆ

Թեմայի արդիականությունը: Անպտղությունն արդի բժշկության հիմնախնդիրներից մեկն է [Щербина Н.А., Градиль О.Г., 2013]:

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 [UNFPA, 2009]:

Չնայած անպտղության՝ նախորդ տարիներին գրանցված մակարդակի գրեթե 2 անգամ նվազմանն, 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:

Օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաների անընդմեջ զարգացման և այս ոլորտում առկա 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 [Ferraretti AP. et al., 2009], հասնելով՝ 34,5% և 32,9% համապատասխանաբար 2013թ.-ին [Calhaz-Jorge C. et al., 2013]: Համաձայն ESHRE-ի 2018թ.-ի հաշվետվության, Եվրոպայում 2014թ.-ին հղիությունների հաճախությունն, ըստ սաղմի տեղադրման, կազմել է 35% ԱՄԲ մեթոդի, 33%՝ Ի-ՔՍԻ մեթոդի, 30%՝ սառեցված սաղմերի տեղադրման և 59%՝ ձվաբջջի դոնացիայի դեպքում: Նշված ցուցանիշներն ավելի բարձր են երիտասարդ (35-ից ցածր տարիքի) կանանց մոտ [ART fact sheet. Updated 18 February 2018]:

Վերջին տարիներին բժիշկ-վերարտադրողաբանների գործնական աշխատանքում և գրականության մեջ լայնորեն քննարկվում է «ձվարանային պաշար» հասկացությունն, ինչպես նաև վերջինիս դերը և նշանակությունն ԱՄԲ-ի մեթոդով անպտղության բուժման արդյունավետության հարցում: Չնայած այս ուղղությամբ աշխատանքների զգալի քանակությանը, հստակեցված չէ այսօր հայտնի ձվարանային պաշարի գնահատման մարկերներից յուրաքանչյուրի ախտորոշիչ արժեքը [Боярский К.Ю., 2009, Щербина Н.А., Градиль О.Г., 2013]:

Համաձայն ESHRE-ի ձևակերպման, օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաների (ՕՎՏ) ցիկլերում ձվարանային ցածր պաշարով (ՁՅՊ) հիվանդացելուների մոտ ակնկալվում է խթանման հանդեպ «աղքատ» պատասխան [Younis JS, Ben-Ami M, Ben-Shlomo I., 2015]: ԱՄԲ ցիկլերի ընդհատումը կազմում է մոտ 15%, որոնցից 1/2 դեպքերում պատճառը ձվարանների «աղքատ» պատասխանն (ՁԱՊ) է [Ванян Р.Э., Долгушина Н.В., 2014]: Նույնիսկ սաղմի տեղադրման փուլին հասնելու դեպքում հղիությունների հաճախությունը տատանվում է 3-16%-ի սահմաններում [Pallicer A. et al., 1998, Veleva Z. et al., 2005]: ԱՄԲ ցիկլերի ընդհատումը հանդիսանում

է սոցիալ-տնտեսական կարևոր խնդիր: Բացի բուժման արդյունավետության նվազումից, այն բերում է հիվանդայցելուների ֆինանսական ծանրաբեռնվածության և հոգեբանական հյուծման [Ваняя Р.Э., Долгушина Н.В., 2014]:

ԱՄԲ-ին նախապատրաստման փուլում ՁԱՊ-ի կանխատեսումն ունի կարևոր նշանակություն հիվանդայցելուների ադեկվատ վարման և հետևաբար բուժման արդյունավետության բարձրացման համար [Ваняя Р.Э., Долгушина Н.В., 2014]:

Հետաքրքրություն է ներկայացնում անպտուղ կանանց մոտ ձվարանային պաշարի ցուցանիշների և գոնադոտրոպինային խթանման հանդեպ ձվարանների պատասխանի, ստացված ձվաբջիջների և սաղմերի քանակի ու որակի միջև հավաստի կապի հայտնաբերումը [Жорданидзе Д.О. и соавт., 2011]:

ՁՏՊ-ի վաղ հայտնաբերումը և այդ կանանց ակտիվ վարումը կարևոր նշանակություն ունի նրանց մոտ դոնորական ձվաբջջի օգտագործման կարիքը նվազեցնելու համար [Elter K. et al., 2005]:

Կանանց մոտ պտղաբերության նվազումը կարող է պայմանավորված լինել ոչ միայն սեռական օրգանների և նյարդաէնդոկրին համակարգի հիվանդություններով, այլ նաև իմունային խանգարումներով [Heller-Kikkatalo K. et al., 2012]:

Աուտոիմուն հակամարմինները կարող են ախտահարել կնոջ վերարտադրողական համակարգի օրգանները և բերել ձվարանների վաղաժամ անբավարարության (ՁՎԱ) և ՕՎՏ ծրագրերում ՁԱՊ-ի [Ваняя Р.Э. и соавт., 2014]: ՁՎԱ դեպքերի մինչև 30%-ը հանդիսանում է աուտոիմուն խանգարումների հետևանք և հիմնականում պայմանավորված է ձվարանների հյուսվածքի վրա տարբեր հակամարմինների վնասող ազդեցությամբ [Ваняя Р.Э., 2015]: Հակաձվարանային հակամարմինների (<ՁՀ) հայտնաբերումը բեղմնավորման և իմպլանտացիայի անհաջողություններով կանանց մոտ հաստատում է դրանց նշանակալի դերն անպտղության մեջ [Cline AM, Kutteh WH, 2009]:

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 մոտ ձվարանների ֆունկցիայի հետագա մարումը [Luborsky J., Pong R., 2000]: Վերջին տարիներին գրականության մեջ լայնորեն քննարկվում է կնոջ պտղաբերության վրա իմունային մեխանիզմների հնարավոր ազդեցությունը: Սակայն դեռևս հստակեցված չէ ձվարանային պաշարի վրա <ՁՀ-ի ազդեցությունը:

ՁՏՊ-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:

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 ՁՅՊ-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 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:

Արդյունքների գործնական կիրառումը: Հետազոտության ստացված արդյունքները ներդրվել են ՄՄԱՊԳՀԿ-ի ԱՄԲ բաժանմունքի գործնական աշխատանքում: Ատենախոսության հիմնական դրույթները զեկուցվել են «Բնակչության առողջության պահպանման հրատապ հարցեր» 21-րդ և 22-րդ վրաց-հայկական գիտագործնական սիմպոզիումներին (Բակուրիանի, 2017, 2018):

Աշխատանքի նախնական փորձաքննությունը անցկացվել է 2018թ. սեպտեմբերի 27-ին, ՄՄԱՊԳՀԿ-ի գիտական խորհրդի նիստում (արձանագրություն թիվ 5):

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:

ԱՇԽԱՏԱՆՔԻ ԲՈՎԱՆԴԱԿՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հետազոտության նյութը և մեթոդները: Սույն աշխատանքի իրականացման համար 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՝ ձվարանային նորմալ պաշարով, որոնց մոտ ախտորոշված են եղել անպտղության փոդ-որովայնամզային, փողային (46 կին) կամ տղամարդկային (11 կին) գործոններ: Հիմնական խումբը կազմել են 93 հիվանդացելուներ՝ ձվարանային ցածր պաշարով: Կանայք ընդգրկվել են հիմնական խմբի կազմում՝ համաձայն ձվարանային պաշարի Բոլոնյան չափանիշների (2011թ.):

ՁՑՊ-ով կանանց հիմնական խումբը՝ կախված ձվարանային պաշարի նվազման հնարավոր պատճառից, բաժանվել է 3 ենթախմբերի.

1. ուշ վերարտադրողական տարիքի՝ 35-ից բարձր, 43 կին (տարիքային),
2. մինչև 35տ.՝ ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած 34 կին (վիրահատված),
3. մինչև 35տ.՝ անհայտ ծագման ձվարանային ցածր պաշարով 16 կին (անհայտ էթիոլոգիայի):

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

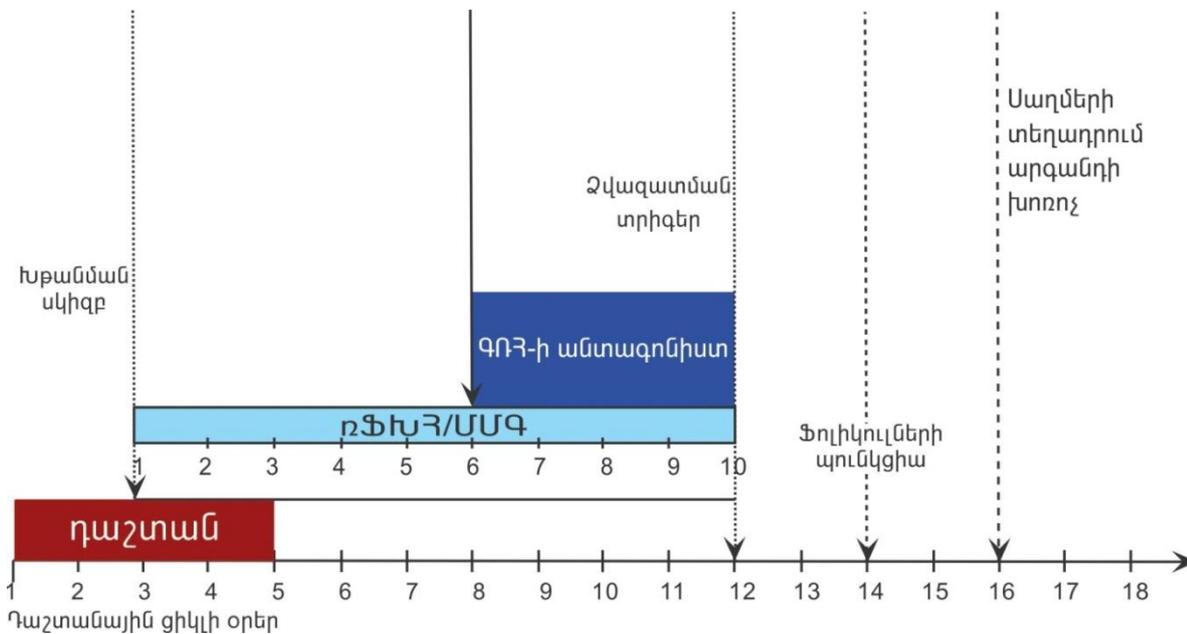
Ինչպես նաև ուսումնասիրվել է կնոջ վերիուշությունը, հատկապես կրած ինֆեկցիոն և աուտոիմուն հիվանդությունները, ուղեկցող սոմատիկ հիվանդությունները, ժառանգականությունը, կրած վիրահատությունները: Հատուկ ուշադրություն է դարձվել կրած գինեկոլոգիական հիվանդություններին և վիրահատություններին, մասնավորապես ձվարանների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

Օբյեկտիվ զննման ժամանակ որոշվել է հիվանդացելուների մարմնի զանգվածի ցուցիչն ըստ Ադոլֆ Կետլիի բանաձևի՝

$$ՄՁՑ = \frac{\text{քաշ(կգ)}}{\text{հասակ}^2(\text{մ})}$$

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

Սաղմերի տեղադրումից 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, ձվարանների գերխթանման համախտանիշի զարգացման ռիսկը և այլն:



Նկար 1. ԳՌՀ անտագոնիստներով և ճՖԽՀ/ՄՄԳ-ով գերծվագատման խթանման սխեման

Տվյալների վիճակագրության վերլուծությունն իրականացնելու նպատակով կիրառվել է IBM® SPSS® Statistics, Version 22 ծրագիրը: Փոփոխականների նորմալ բաշխվածության պատկանելիությունը որոշվել է Շապիրո-Ուիլկի թեստով: Նկարագրողական վիճակագրությունը քանակական տվյալների համար ներկայացվել է մեդիանայով (Me), 25% (Q1) և 75% (Q3) կվարտիլներով և միջկվարտիլային միջակայքով (IQR): Խմբերի փոփոխականների համեմատությունն իրականացվել է ոչ պարամետրիկ թեստերի միջոցով: Քանակական փոփոխականների համեմատության համար կիրառվել են Կրուսկալ-Ուոլիսի (Kruskal-Wallis H) և Մանն-Ուիթնիի (Mann-Whitney U) թեստերը, որոնց արդյունքները գնահատվել են հավաստի տարբեր $p < 0.05$ դեպքում: Որակական փոփոխականների համեմատության համար կիրառվել է Պիրսոնի խի-քառակուսի թեստը (Chi-square test), հիմք ընդունելով վստահելիության ճշգրտման (поправка на правдоподобие) արժեքները:

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

Ստացված արդյունքները և դրանց քննարկումը

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):

Մեր աշխատանքի արդյունքում պարզվել է, որ ՄՁՑ-ը հավաստի բարձր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում ($Me=27,4$; $p=0,001$) և կորելացվել է ԱՄԲ ծրագրում գերծվագատման 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, ինչը համապատասխանում է այլ հեղինակների տվյալներին [Oudendijk JF. et al., 2012, Koning AMH. et al., 2010]:

Մեր աշխատանքի արդյունքում պարզվել է, որ ուշ վերարտադրողական տարիքում ԼՀ-ի պարունակությամբ դեղամիջոցների օգտագործման անհրաժեշտությունը պայմանավորված է ոչ միայն ԼՀ-ի արտադրության տարիք-կախյալ անբավարարությամբ, այլ նաև այս խմբի կանանց մոտ 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): 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): Վերհուշությունում կարմրախտի առավել հաճախ դեպքեր նշել են անհայտ ծագման ՁՑՊ-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%):

Մեր հետազոտության արդյունքները հաստատում են տարբեր նորագոյացությունների կապակցությամբ ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում վերը նշված ինֆեկցիոն հիվանդությունների հանդիպման բարձր հաճախությունն, ինչը համադրելի է այլ հեղինակների տվյալների հետ [Матевосян А.А., 2011]: Այս տվյալները թույլ են տալիս ենթադրել, որ նշված խմբում մանկական հասակում կրած ինֆեկցիոն հիվանդությունների հանդիպման բարձր հաճախությունը ստեղծում է անբարենպաստ պրեմորբիդ 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 հանդիպման առավել բարձր հաճախությունն անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբում: Կարելի է ենթադրել, որ այս խմբի կանանց մոտ ինֆեկցիոն հիվանդությունների հանդիպման առավել բարձր հաճախությունը խոսում է ձվարանային պաշարի վրա հնարավոր իմունային գործընթացների ազդեցության մասին:

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

Դաշտանային ֆունկցիայի խանգարումների՝ օլիգոմենորեայի տիպով, հանդիպման հաճախությունն առավել բարձր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի, ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած և անհայտ ծագման ՁՑՊ-

ով կանանց խմբերում՝ 16,3%, 17,6% և 12,5% համապատասխանաբար՝ ի համեմատ ստուգիչ խմբի (5,3%):

Առաջնային անպտղությամբ տառապել է ստուգիչ և անհայտ ծագման ՁՑՊ-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 ՁՑՊ-ով կանանց խմբում առաջնային անպտղության բարձր հաճախությունը, հնարավոր է, խոսում է ենթադրվող իմունային գործոնի առաջնային բնույթի մասին:

Գինեկոլոգիական հիվանդությունների մանրամասն վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ ձվարանների պոլիկիստոզ համախտանիշ (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:

ԱՄԲ ներկա փորձն եղել է առաջինը կանանց մեծամասնության մոտ բոլոր խմբերում: Վերհուշությունում ԱՄԲ մեկ փորձ նշել է ստուգիչ խմբի կանանց 19,3%-ը, ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց 9,3%-ը, ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց 11,8%-ը, անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց 12,5%-ը: ԱՄԲ երկու և ավելի փորձ նշել է համապատասխանաբար կանանց 7,0%-ը, 16,3%-ը, 5,9%-ը և 6,3%-ը:

Ստուգիչ խմբում վերհուշությունում առանց ԱՄԲ-ի ձվազատման խթանման 2 փորձ նշել է կանանց 3,5%-ը, 3 և ավելի փորձ՝ 14,0%-ը: Ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում ձվազատման խթանման 1 փորձ նշել է կանանց 2,3%-ը, 2 փորձ՝ 4,7%-ը, 3 և ավելի փորձ՝ 7,0%-ը: Ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում ձվազատման խթանման 3 և ավելի փորձ նշել է կանանց 11,8%-ը: Անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբում ձվազատման խթանման 1 փորձ նշել է կանանց 6,3%-ը, 3 և ավելի փորձ՝ 12,5%-ը:

Այսպիսով, վերհուշությունում առանց ԱՄԲ-ի 3 և ավելի ձվազատման խթանումների հանդիպման հաճախությունն եղել է ամենաբարձրը ստուգիչ խմբում:

Հետաքրքրություն է ներկայացնում անպտուղ կանանց մոտ ձվարանային պաշարի ցուցանիշների և գոնադոտրոպինային խթանման հանդեպ ձվարանների պատասխանի, ստացված ձվաբջիջների և սաղմերի քանակի միջև հավաստի կապի հայտնաբերումը [Жорданидзе Д.О. и соавт., 2011]:

Ձվարանային պաշարի գնահատման հիմնական մարկերների տվյալներն՝ ըստ խմբերի, ներկայացված են աղյուսակ 1-ում:

Ձվարանային պաշարի գնահատման հիմնական մարկերներն ըստ խմբերի

Խմբեր	Ձվարանային պաշարի գնահատման մարկեր			
	ԱՖՔ		ՖԽՀ	ՀՄՀ
	Աջ ձվարան	Ձախ ձվարան		
Ստուգիչ	6,0	6,0	7,2	2,8
Տարիքային	2,0	2,0	9,6	1,1
Վիրահատված	2,0	2,0	10,5	1,2
Անհայտ էթիոլոգիայի	2,0	2,0	10,9	0,9

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: 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 (աղյուսակ 1):

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 [Broekmans F.J., 2006, Щербина Н.А., Градиль О.Г., 2013], ինչպես նաև ձվարանային պաշարի գնահատման Բոլոնյան չափանիշների հետ [Younis JS. et al, 2015, Farraretti AP. et al., 2011]:

Միջխմբային համեմատության վիճակագրական վերլուծության արդյունքներից պարզվել է, որ ԱՖՔ-ի նվազումը խոսում է ձվարանային պաշարի կրճատման մասին և կախված չէ ձվարանային պաշարի նվազման պատճառից:

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 գերձվագատման խթանման նպատակով օգտագործված ՄՄԳ-ի գումարային դեղաչափի հետ ($r_s=-0,268$; $p=0,011$):

Հետևաբար ձվարանների ԱՖԲ-ը կարելի է համարել ձվարանային պաշարի գնահատման և գոնադոտրոպինային խթանման նկատմամբ ձվարանների պատասխանի և ԱՄԲ արդյունավետության կանխատեսման արժեքավոր ցուցանիշ:

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 ($Me=9,6\text{ՄՄ/լ}$, $p<0,001$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=10,5\text{ՄՄ/լ}$, $p<0,001$) և անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով ($Me=10,9\text{ՄՄ/լ}$, $p<0,001$) կանանց խմբերում՝ ի համեմատ ստուգիչ խմբի ($Me=7,2\text{ՄՄ/լ}$) (աղյուսակ 1): 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 գերձվագատման խթանման ժամանակ օգտագործված գոնադոտրոպինների գումարային դեղաչափերի հետ:

Այնուամենայնիվ, ըստ մեր հետազոտության արդյունքների, կարելի է եզրակացնել, որ ՖԽՀ-ի $9,5\text{ՄՄ/լ}$ -ից բարձր մակարդակը հանդիսանում է ցուցանիշ ՁԱՊ-ի կանխատեսման համար, քանի որ այն կորելացվում է ԱՄԲ ցիկլերում գերձվագատման 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 թույլ չի տալիս գնահատել ԱՄԲ ծրագրի ֆինանսական ասպեկտները:

Մեր հետազոտության արդյունքները վկայում են, որ ՀՄՀ-ի մակարդակը վիճակագրորեն հավաստի ցածր է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի ($Me=1,1\text{նգ/մլ}$, $p<0,001$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=1,2\text{նգ/մլ}$, $p<0,001$) և անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով ($Me=0,9\text{նգ/մլ}$, $p<0,001$) կանանց խմբերում՝ ի համեմատ ստուգիչ խմբի ($Me=2,78\text{նգ/մլ}$) (աղյուսակ 1): 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 գերձվագատման 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 ձվարանային պաշարի գնահատման, գոնադոտրոպինային խթանման հանդեպ ձվարանների պատասխանի, 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 թեսթերը այն կանանց, որոնք ցանկանում են հետաձգել մանկածնման ֆունկցիայի իրականացումը, ճիշտ ինֆորմացված 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 փոխելու որոշումը և չհետաձգելու մանկածնման ֆունկցիայի իրականացումը կամ դիմելու ԱՄԲ մեթոդին՝ ձվաբջիջների կամ սաղմերի սառցապահպանման համար, դրանց հետագա օգտագործման նպատակով:

Աղյուսակ 2

Հակաձվարանային հակամարմինների մակարդակն ըստ խմբերի

Խմբեր	Հակաձվարանային հակամարմինների մակարդակը			
	Median	Q1	Q3	IQR
Ստուգիչ	11,0	10,0	12,0	2,0
Տարիքային	8,0	6,9	11,5	4,6
Վիրահատված	10,0	7,3	10,8	3,5
Անհայտ էթիոլոգիայի	12,0	10,5	12,0	1,5

Ըստ մեր ստացած տվյալների, ՀՁՀ-ի մակարդակի մեդիանայի առավել բարձր արժեք գրանցվել է անհայտ ծագման ՁՑՊ-ով կանանց խմբում ($Me = 12,0$ ՄՄ/մլ)՝ ի համեմատ 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 (աղյուսակ 2):

Մեր կողմից հետազոտված կանանց արյան շիճուկում ՀՁՀ-ի մակարդակի միջխմբային համեմատության վիճակագրական վերլուծության արդյունքում պարզվել է, որ այն վիճակագրորեն հավաստի տարբերվել է հիմնական խմբի երկու ենթախմբերի

միջև, լինելով բարձր անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանանց խմբում ($Me=12,0$ ՄՄ/մլ; $p=0,012$)՝ համեմատած ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբի ($Me=8,0$ ՄՄ/մլ) հետ: Ինչպես նաև ՀՁՀ-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):

ՀՁՀ-ի բարձր մակարդակը, հնարավոր է, հանդիսանում է ձվարանային պաշարի նվազման պատճառ անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանանց մոտ: Ստուգիչ խմբում ՀՁՀ-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 ՀՁՀ-ի նորմայից բարձր մակարդակը: Ըստ Kadioğlu N. և համահեղ. (2016թ.) տվյալների, ՀՁՀ-ի հայտնաբերումը կախված է հիվանդայցելուի մոտ անպտղության տևողությունից և առանց ԱՄԲ-ի ձվազատման խթանումների քանակից [Kadioğlu N. et al., 2016]: Ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբում ՀՁՀ-ի նորմալ մակարդակը վկայում է այն մասին, որ ձվարանների տրավման չի հանդիսանում այս հակամարմինների մակարդակի բարձրացման պատճառ, ինչը համընկնում է այլ հեղինակների տվյալների հետ [Alborzi S. et al, 2008; Chiodo I. et al., 2005]:

Մեր հետազոտության տվյալների վիճակագրական վերլուծությունը ցույց չի տվել կորելացիոն կապ ՀՁՀ-ի և նախկինում ԱՄԲ փորձերի թվի միջև, ինչը համադրելի է Kadioğlu N. և համահեղ. (2016թ.) տվյալների:

Մեր կողմից չի հայտնաբերվել կորելացիոն կապ ՀՁՀ-ի և ՖԽՀ-ի, ՀՄՀ-ի, աջ և ձախ ձվարանների ԱՖԲ-ի միջև: Հետևաբար այս հակամարմինները կարելի է համարել ձվարանների աուտոիմուն ախտահարման անկախ մարկերներ, ինչը համընկնում է Luborsky J.-ի և Pong R.-ի տվյալների հետ [Luborsky J., Pong R., 2000]:

Կանանց մոտ անպտղության ախտորոշման և նրանց հետագա վարման համար առաջնահերթ հետազոտությունների ցանկում պետք է ընդգրկել ՀՁՀ-ի մակարդակի որոշումը: Այն հնարավորություն կտա կլինիցիստներին՝ կանխատեսել ՁԱՊ-ը, ինչպես նաև որոշել կորտիկոստերոիդային թերապիայի անհրաժեշտությունը և տևողությունը: Անպտուղ կանանց մոտ 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:

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 ($Me=1,4$ մմ/օր; $p=0,025$) և ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած ($Me=1,3$ մմ/օր; $p=0,012$) կանանց խմբերում՝ համեմատած ստուգիչ խմբի ($Me=2,0$ մմ/օր) հետ:

Ձվազատման տրիգերի ներարկման օրը արգանդի լորձաթաղանթի հաստությունը վիճակագրորեն հավաստի քիչ է եղել ուշ վերարտադրողական տարիքի ($Me=10,4$ մմ; $p=0,022$), ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած

(Me=10,4մմ; p=0,030) և անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով (Me=10,2մմ; p=0,033) կանանց խմբերում՝ ստուգիչ խմբի (Me=11,2մմ) համեմատ:

ԱՄԲ ցիկլում ստացված ֆոլիկուլների, ձվաբջիջների և սաղմերի քանակներն՝ ըստ խմբերի, ներկայացված են աղյուսակ 3-ում:

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:

Աղյուսակ 3

ԱՄԲ ցիկլում ստացված ֆոլիկուլների, ձվաբջիջների և սաղմերի քանակներն՝ ըստ խմբերի

Խմբեր	Ֆոլիկուլներ		Ձվաբջիջներ	Սաղմեր
	Աջ ձվարան	Ձախ ձվարան		
Ստուգիչ	9,0	11,0	12,0	8,0
Տարիքային	3,0	3,0	4,0	3,0
Վիրահատված	3,0	3,0	4,0	3,0
Անհայտ էթիոլոգիայի	2,5	3,0	3,0	2,5

Հիմնական խմբի ենթախմբերի միջև ստացված ֆոլիկուլների, ձվաբջիջների և սաղմերի քանակների վիճակագրորեն հավաստի տարբերություններ չեն հայտնաբերվել:

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 [La Marca A. et al., 2011, Khader A. et al., 2013, Polyzos NP. et al., 2014]: 35-ից ցածր տարիքի կանանց մոտ հղիությունների գումարային հաճախությունը հասնում է 64,6%-ի [Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., 2012]:

ԱՄԲ արդյունավետությունն՝ ըստ խմբերի, ներկայացված է աղյուսակ 4-ում:

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 ծագման ՁՅՊ-ով կանանց (13,3%) խմբերում՝ ի համեմատ ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց խմբի (31,0%) (աղյուսակ 4):

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)	31,03 (29)
Անհայտ էթիոլոգիայի	2	12,5 (16)	13,3 (15)	13,3 (15)

Ըստ Крстич Е.В.-ի տվյալների, 38-ից բարձր տարիքի հիվանդայցելուների մոտ վաղ վերարտադրողական կորուստների հաճախությունը վիճակագրորեն հավաստի ցածր է դոնորական ձվաբջջի օգտագործմամբ ԱՄԲ ցիկլերում [Крстич Е.В., 2010]:

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

Ստուգիչ խմբում կենդանածնության հաճախությունը կազմել է 66,7%: Կենդանածնության հաճախությունն ուշ վերարտադրողական տարիքի կանանց խմբում կազմել է 40,0%, անհայտ ծագման ՁՅՊ-ով կանանց խմբում՝ 100,0%: 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 ՁՅՊ-ով կանանց խմբում մեկ պտղով ծննդաբերություն եղել է 2 (100,0%) կնոջ մոտ:

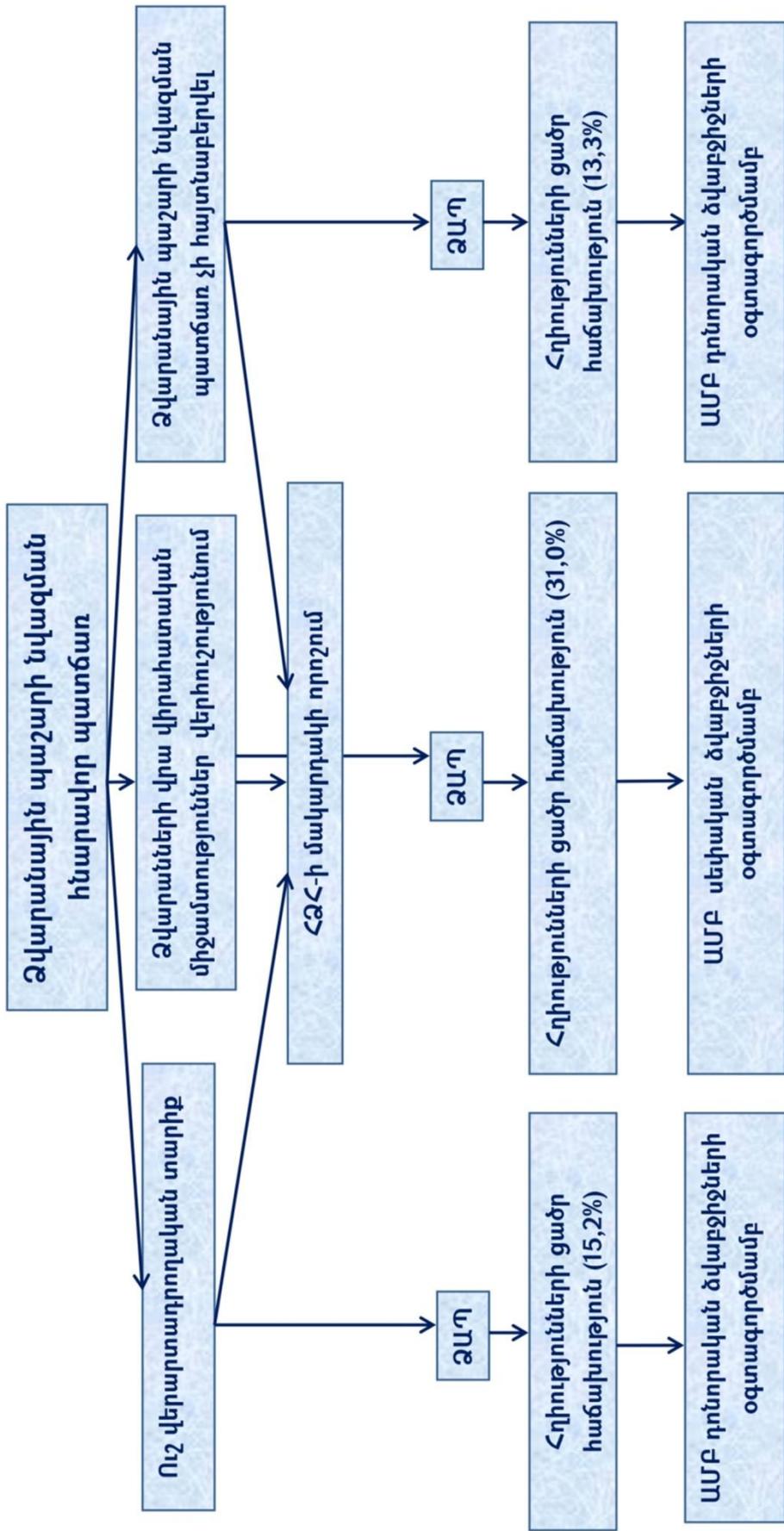
ՑՁՊ-ով կանանց մոտ ԱՄԲ-ի ցիկլերը հաճախ դադարեցվում են ֆոլիկուլների աճի բացակայության, ցածր որակի ձվաբջջիների ստացման կամ սաղմերի աճի զարգացման բացակայության պատճառով [Jirge PR., 2016]:

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

Անկասկած ՁՅՊ-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 ՁՅՊ-ով կանանց վարման ալգորիթմ (նկար 2):

ՁԿԱՐԱՆՅԻՆ ՑԱԾԻ ՊԱՇՇԱՐՈՎ ԿԱՆԱՆՑ ԿԱՐՈՒՄԸ ԱՄԲ ԾՐԱԳՐՈՒՄ



Նկար 2. Ձվարանային ցածր պաշարով կանանց վարման այգորիթմ ԱՄԲ ծրագրում

ԵԶՐԱԿԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

1. Ձվարանների անտրալ ֆոլիկուլների քանակն, 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 ($r_s=-0,243$; $p=0,026$) միջև:
4. ԱՄԲ ցիկլերում ստացված ֆոլիկուլների, ձվաբջիջների և սաղմերի քանակները վիճակագրորեն հավաստի չեն տարբերվել ուշ վերարտադրողական տարիքի, ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած և անհայտ ծագման ՁՅՊ-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 ՁՅՊ-ով (13,3%) կանանց խմբերի համեմատ):
5. ՀՁՀ-ի մակարդակի մեդիանան վիճակագրորեն հավաստի բարձր է եղել ստուգիչ ($Me=11,0$ ՄՄ/մլ; $p=0,028$) և անհայտ ծագման ՁՅՊ-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 օգտագործել 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 ՁՑՊ-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:

Ատենախոսության թեմայով հրատարակված աշխատանքների ցուցակ

1. Саядян А.Г., Тотоян Э.С. Овариальный резерв и эффективность экстракорпорального оплодотворения у женщин различных возрастных групп. //Ежемесячный научный журнал “Медицинские новости Грузии”, №7-8 (268-269), Июль-август, Тбилиси-Нью-Йорк, 2017, с. 67-72.

2. Окоев Г.Г., Саядян А.Г., Гаспарян А.А. Особенности экстракорпорального оплодотворения у женщин с низким овариальным резервом в зависимости от причины снижения овариального резерва. // Актуальные вопросы женского здоровья, № 10-2018, Тбилиси, Грузия, ст. 5-15.

3. Սայադյան Ա.Գ. Արտամարմնային բեղմնավորման ցիկլերում գոնադոտրոպինային խթանման նկատմամբ ձվարանների պատասխանի և բուժման արդյունավետության վրա կնոջ տարիքի ազդեցությունը: //Տեսական և կլինիկական բժշկության հարցեր, Գիտագործնական հանդես, հատոր 21, N 3 (120), 2018, Երևան, էջ 19-23:

4. Սայադյան Ա.Գ., Օկոն Գ.Գ., Գասպարյան Ա.Ա. Արտամարմնային բեղմնավորման առանձնահատկությունները ձվարանների վրա վիրահատական միջամտություններ կրած կանանց մոտ: Մանկաբարձություն, գինեկոլոգիա և նեոնատալոգիա, Գիտագործնական հանդես, հատոր 12, N 1, 2018, էջ 6-14:

5. Սայադյան Ա.Գ. Աուտոիմուն գործընթացների դերը ԱՄԲ ծրագրում ձվարանների աղքատ պատասխանի զարգացման մեջ: Մանկաբարձություն, գինեկոլոգիա և նեոնատալոգիա, Գիտագործնական հանդես, հատոր 12, N 1, 2018, էջ 38-44:

ОСОБЕННОСТИ ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ЖЕНЩИН С НИЗКИМ ОВАРИАЛЬНЫМ РЕЗЕРВОМ РАЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Целью данной работы является разработка оптимальной тактики ведения женщин с низким овариальным резервом в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Для выполнения настоящей работы ретроспективно исследовались данные 150 женщин, которые участвовали в программах ЭКО в НИЦОЗМР в период с 2013-2017гг.

Контрольную группу составили 57 женщин с нормальным овариальным резервом, у которых был диагностирован трубно-перитонеальный или мужской фактор бесплодия. Основную группу составили 93 женщины с низким овариальным резервом (НОР). Овариальный резерв оценивался согласно Болонским критериям. Основными маркерами для оценки овариального резерва явились число антральных фолликулов (ЧАФ), уровень фолликулостимулирующего (ФСГ) и антимюллерового (АМГ) гормонов.

В зависимости от причины снижения овариального резерва, основная группа была разделена на 3 подгруппы: I - 43 женщины позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет), II – 34 женщины до 35 лет, перенесших оперативные вмешательства на яичниках, III – 16 женщин до 35 лет с НОР неясной этиологии.

Согласно полученным данным, ЧАФ правого и левого яичников было статистически достоверно ниже во всех подгруппах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Установлена положительная корреляция между ЧАФ и числом полученных фолликулов, яйцеклеток, эмбрионов, а также частотой беременностей в программах ЭКО ($r_s = 0,605$; $r_s = 0,629$; $r_s = 0,508$; $r_s = 0,347$; $p < 0,001$). Уровень ФСГ был статистически достоверно выше во всех подгруппах основной группы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Выявлена отрицательная корреляция между уровнем ФСГ и числом полученных фолликулов, яйцеклеток, эмбрионов в программах ЭКО ($r_s = -0,342$; $r_s = -0,346$; $r_s = -0,327$; $p < 0,001$). Однако уровень ФСГ не коррелирует с частотой беременностей. Уровень АМГ был статистически достоверно ниже во всех подгруппах основной группы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Уровень АМГ коррелирует не только с числом полученных фолликулов, яйцеклеток, эмбрионов, но и с частотой беременностей ($r_s = 0,437$; $p < 0,001$) и суммарными дозами гонадотропинов, использованных для стимуляции в программах ЭКО ($r_s = -0,243$; $p = 0,026$).

При статистическом анализе данных антиовариальных антител (АОА) было выявлено, что уровень АОА был достоверно выше в подгруппе женщин с НОР неясной этиологии ($Me = 12,0$ МЕ/мл; $p = 0,012$), а так же в контрольной группе ($Me = 11,0$ МЕ/мл; $p = 0,028$). Высокий уровень АОА в контрольной группе можно объяснить тем, что у этих женщин была высокая частота 3-х и более попыток стимуляции овуляции без ЭКО (14,0%) по сравнению с остальными группами. Нами не выявлена корреляционная связь между уровнем АОА и ФСГ, АМГ, ЧАФ. Следовательно, АОА можно считать независимым маркером аутоиммунного поражения яичников.

Установлено, что число полученных фолликулов, яйцеклеток и эмбрионов статистически достоверно было ниже у женщин позднего репродуктивного возраста (I подгруппа), перенесших оперативные вмешательства на яичниках (II подгруппа) и с НОР неясной этиологии (III подгруппа) по сравнению с контрольной группой

($p < 0,001$). В подгруппах основной группы достоверные различия числа полученных фолликулов, яйцеклеток и эмбрионов не выявлены. Частота беременностей была значительно ниже у всех женщин с НОР по сравнению с контрольной группой (57,9%). Однако, частота беременностей была значительно выше в подгруппе женщин, перенесших оперативные вмешательства на яичниках (31,0%) по сравнению с подгруппой женщин позднего репродуктивного возраста (15,2%) и с НОР неясной этиологии (13,3%).

Правильная оценка овариального резерва, выявление причин его снижения, выделение группы женщин с высоким уровнем АОА и предикция бедного овариального ответа позволят увеличить эффективность ЭКО у женщин с НОР.

На основании полученных данных разработан алгоритм ведения женщин с НОР различной этиологии в программах ЭКО.

Sayadyan Armine

PECULIARITIES OF THE PROGRAM OF IN VITRO FERTILIZATION IN WOMEN WITH DIMINISHED OVARIAN RESERVE OF DIFFERENT ETIOLOGY

The purpose of this research is to develop the optimal management tactics for women with diminished ovarian reserve in in vitro fertilization (IVF) programs.

To perform this work, data of 150 women who participated in IVF programs at the Research Center of Maternal and Child Health Protection from 2013-2017 were retrospectively investigated.

The control group consisted of 57 women with normal ovarian reserve who were diagnosed with tuboperitoneal or male factor infertility. The main group consisted of 93 women with diminished ovarian reserve (DOR). Ovarian reserve was assessed according to the Bologna criteria. The main markers for the assessment of ovarian reserve were the antral follicle count (AFC), the level of follicle-stimulating (FSH) and antimullerian (AMH) hormones.

The main group of women with DOR, depending on the reason for the decline in ovarian reserve, was divided into 3 subgroups: I - 43 women of late reproductive age (over 35 years), II - 34 women under 35 years old who underwent surgery on the ovaries, III - 16 women under 35 years of age with DOR unexplained etiology.

According to the data obtained, the AFC of the right and left ovaries were statistically significantly lower in all subgroups compared with the control group ($p < 0.001$).

A positive correlation was found between the AFC and the number of follicles, eggs, embryos as well as frequent pregnancies in IVF programs. The level of FSH was statistically significantly higher in all subgroups of the main group compared to the control group ($p < 0.001$). A negative correlation was found between the level of FSH and the number of follicles, eggs, embryos obtained in IVF programs. However, FSH levels do not correlate with frequent pregnancies. The level of AMH was statistically significantly lower in all subgroups of the main group compared with the control group ($p < 0.001$). The level of AMH correlates not only with the number of follicles, eggs, embryos but also with frequent pregnancies and the total doses of gonadotropins used for stimulation in IVF programs. A statistical analysis of antiovarian antibodies (AOA) revealed that the AOA level was significantly higher in the subgroup of women with DOR of unexplained etiology ($Me = 12.0$ IU / ml; $p = 0.012$) as well as in the control group ($Me = 11.0$ IU / ml; $p = 0.028$). The high level of AOA in the control group can be explained by the fact that women in this group had a

high frequency of 3 or more attempts to stimulate ovulation without IVF (14.0%) compared with the other groups. We have not identified a correlation relationship between the level of AOA and FSH, AMH, AFC. Therefore, the AOA can be considered an independent marker of autoimmune damage of ovaries.

It was established that the number of received follicles, eggs and embryos was statistically significantly lower in women of late reproductive age (subgroup I) who underwent surgery on the ovaries (subgroup II) and with DOR of unexplained etiology (subgroup III) compared with the control group ($p < 0,001$).

In the subgroups of the main group, no significant differences in the numbers of follicles, eggs and embryos obtained were found. The frequency of pregnancies was significantly lower in all women with DOR of the main group compared with the control group (57.9%). However, the frequency of pregnancies was significantly higher in the subgroup of women who underwent surgery on the ovaries (31.0%) compared with the subgroup of women of late reproductive age (15.2%) and with DOR of unexplained etiology (13.3%).

Proper assessment of the ovarian reserve, identifying the causes of its decline, the selection of women with high levels of AOA and prediction of poor ovarian response will increase the effectiveness of IVF in women with DOR.

Based on the data obtained, an algorithm has been developed for the management of women with DOR of various etiologies in IVF programs.