СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СНИЖЕННОМ ОВАРИАЛЬНОМ РЕЗЕРВЕ, ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ И ПЕРСПЕКТИВАХ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

Сафоева Саломат Мусаевна
PhD, акушер-гинеколог РСНПМЦЗМиР, Ташкент, Узбекистан
doi:https://doi.org/10.5281/zenodo.23029274

Актуальность. Снижение функционального потенциала яичников у женщин репродуктивного возраста является одной из наиболее сложных проблем современной репродуктивной медицины. В клинической практике используются взаимосвязанные, но не идентичные понятия: сниженный овариальный резерв (СОР), низкий ответ яичников на стимуляцию, преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) и гипергонадотропный гипогонадизм. Отсутствие единых диагностических критериев СОР и смешение его с ПНЯ затрудняют оценку распространённости, прогноза и эффективности лечебных вмешательств. В последние годы существенные изменения произошли в диагностике ПНЯ, генетическом обследовании, индивидуализации контролируемой стимуляции яичников и сохранении фертильности. Одновременно активно изучаются регенеративные подходы, включая внутриовариальное введение аутологичной богатой тромбоцитами плазмы (PRP), клеточную терапию и методы активации фолликулов.
Ключевые слова: сниженный овариальный резерв, преждевременная недостаточность яичников, гипергонадотропный гипогонадизм, ФСГ, АМГ, антральные фолликулы, бесплодие, ВРТ, PRP, регенеративная терапия.

Цель. Обобщить современные представления о приобретённой гипергонадотропной недостаточности яичников у женщин моложе 40 лет.

Материалы и методы. Проведён обзор современной научной литературы с приоритетным анализом публикаций последних пяти лет, рекомендаций ESHRE, ASRM и IMS, систематических обзоров, метаанализов и рандомизированных контролируемых исследований. Особое внимание уделено публикациям 2024–2026 гг., посвящённым диагностике ПНЯ, низкому овариальному ответу, СОР и PRP-терапии.

Результаты. Современная концепция ПНЯ основана на сочетании нарушения менструального цикла и биохимического подтверждения гипергонадотропной недостаточности до 40 лет. Согласно обновлённым рекомендациям, диагноз ПНЯ может быть установлен при нарушении менструального цикла в течение не менее четырёх месяцев и повышение ФСГ>25 МЕ/л. Повторное определение ФСГ требуется при диагностической неопределённости. АМГ не является первичным диагностическим тестом ПНЯ. В отличие от ПНЯ, СОР не имеет универсального международного диагностического определения и характеризуется преимущественно снижением количества фолликулов и ожидаемого ответа на стимуляцию при возможном сохранении регулярного цикла. Эффективных методов восстановления исходного запаса ооцитов в настоящее время не существует. Для женщин с ПНЯ установленной репродуктивной возможностью является использование донорских ооцитов. У части женщин с ПНЯ сохраняется периодическая овариальная активность и возможность спонтанной беременности. Для СОР основными подходами остаются индивидуализация лечения бесплодия и оптимизация стратегии вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Заключение. Основная нерешённая проблема современной репродуктивной медицины заключается не только в своевременном выявлении женщин с уменьшенным

фолликулярным пулом, но и в отсутствии доказанного способа восстановить количество и качество ооцитов. Перспективными направлениями являются более точная стратификация пациенток, генетическая и молекулярная диагностика, биомаркеры раннего истощения фолликулярного пула, персонализированные стратегии ВРТ и изучение регенеративных технологий. PRP представляет научный интерес, однако в настоящее время не может рассматриваться как доказанный метод восстановления фертильности.

Введение. В последние годы всё большее внимание уделяется женщинам моложе 40 лет, у которых отмечаются признаки ускоренного снижения овариального потенциала, низкий ответ на стимуляцию или преждевременное нарушение функции яичников. Однако различные клинические состояния нередко объединяются под термином «сниженный овариальный резерв», что создаёт существенную терминологическую и диагностическую проблему. Особенно важно различать СОР, низкий ответ яичников на стимуляцию и ПНЯ. Согласно позиции Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine - (ASRM), СОР означает уменьшение количества ооцитов относительно ожидаемого для данного возраста и прежде всего, характеризует количественный компонент репродуктивного потенциала. Тесты овариального резерва наиболее полезны для прогнозирования количества ооцитов, которое может быть получено при контролируемой стимуляции, но самостоятельно не являются точными предикторами вероятности рождения ребёнка [1,2]. ПНЯ представляет собой более выраженное нарушение функции яичников и относится к состояниям гипергонадотропного гипогонадизма [3,4].

В 2024 году была опубликована обновлённая международная рекомендация ESHRE/ASRM/CRE-WHiRL/IMS, содержащая 145 рекомендаций по диагностике, этиологии, последствиям и лечению ПНЯ. В ней существенно изменены диагностические подходы, расширено использование генетического тестирования и уточнены возможности репродуктивного лечения [3]. На этом фоне особый интерес представляет вопрос о том, возможно ли не только компенсировать последствия утраты овариальной функции, но и воздействовать непосредственно на яичник с целью восстановления фолликулярной активности. Одним из наиболее активно изучаемых методов стала внутриовариальная терапия аутологичной PRP. Овариальный резерв определяется, прежде всего количеством оставшихся ооцитов. В клинической практике он оценивается косвенно по АМГ и КАФ, а также с использованием ФСГ и других показателей. Принципиально важно, что СОР не является синонимом бесплодия. Женщина со сниженным овариальным резервом может иметь регулярный менструальный цикл, овуляцию и возможность самостоятельного наступления беременности. В современной литературе отсутствует единое универсальное определение СОР. Это одна из основных причин различий в показателях распространённости и результатов исследований.

Раньше в исследованиях низкого ответа использовались Болонские критерии ESHRE: наличие не менее двух из трёх признаков — возраст ≥40 лет или факторы риска низкого ответа, предшествующий низкий ответ с получением ≤3 ооцитов и патологический тест овариального резерва (КАФ <5–7 или АМГ примерно <0,5–1,1 нг/мл). Эти критерии относятся, прежде всего к плохому овариальному ответу, а не являются универсальными диагностическими критериями СОР. В обновлённых рекомендациях ESHRE 2025 года используется термин низкий ответ, подчёркивающий, что низкий ответ является характеристикой реакции на конкретную стимуляцию, а не самостоятельным диагнозом или утверждением о прогнозе пациентки [5].

ПНЯ определяется как нарушение овариальной функции до 40 лет. Обновлённые рекомендации 2024 года предлагают следующие диагностические критерии: нарушение менструального цикла — спонтанная аменорея или нерегулярные циклы в течение ≥4 месяцев, уровень ФСГ >25 МЕ/л. Повторное исследование ФСГ через 4–6 недель необходимо при диагностической неопределённости и можно определить в любой день цикла. АМГ не рекомендуется использовать как основной диагностический тест ПНЯ. Он может оказаться полезным в ситуациях, когда результаты ФСГ не позволяют однозначно установить диагноз. Низкий эстрадиол поддерживает наличие гипоэстрогении, но также не является самостоятельным диагностическим критерием [3]. Это важное изменение по сравнению с более старыми подходами, где использовалось обязательное повторное определение ФСГ.

Распространённость ПНЯ оценивалась приблизительно в 1%. Однако систематический обзор и метаанализ, опубликованный в 2023 году, показал глобальную распространённость около 3,5%. Эта оценка была учтена и в обновлённой международной рекомендации 2024 года [3,6]. Причины увеличения зарегистрированной распространённости могут включать изменение диагностических критериев, повышение выявляемости, расширение доступа к лабораторной диагностике, увеличение продолжительности жизни после онкологических заболеваний, рост числа пациенток после гонадотоксичной терапии, более широкое применение хирургических вмешательств на яичниках, улучшение генетической диагностики. Следовательно, современная научная проблема заключается не столько в доказанном увеличении истинной частоты ПНЯ, сколько в увеличении клинического выявления и необходимости раннего распознавания состояния. Для СОР ситуация ещё сложнее. Универсального определения нет, поэтому достоверной глобальной распространённости СОР среди женщин моложе 40 лет в настоящее время не существует.

Этиология ПНЯ многофакторна и основные категории это генетические причины, аномалии Х-хромосомы, синдром Тёрнера и мозаицизм, FMR1-премутация, патогенные варианты генов, участвующих в мейозе, репарации ДНК и фолликулогенезе. Современная рекомендация ESHRE/ASRM предусматривает хромосомный анализ и тестирование FMR1 у женщин с неятрогенной ПНЯ, при доступности и после генетического консультирования возможно расширенное NGS-тестирование [3].

Аутоиммунные причины. Особое значение имеют аутоиммунные полигландулярные синдромы. При ПНЯ неизвестной этиологии рекомендуется обследование на антитела к 21-гидроксилазе. Напротив, рутинное определение «антиовариальных антител» для диагностики аутоиммунной ПНЯ не рекомендуется из-за недостаточной валидности теста [3].

Ятрогенные причины - химиотерапия, лучевая терапия, операции на яичниках, двусторонняя овариэктомия, повторные хирургические вмешательства, некоторые методы лечения эндометриоза. Особенно актуальна проблема хирургического снижения овариального резерва после удаления эндометрием.

Идиопатическая ПНЯ. Несмотря на расширение генетической диагностики, значительная часть случаев остаётся без установленной причины.

Диагностический алгоритм должен начинаться не с АМГ, а с клинической картины. При нарушении цикла у женщины <40 лет необходимо исключить беременность, оценить характер нарушения цикла, определить ФСГ, определить эстрадиол как дополнительный показатель, при неопределённости повторить ФСГ, после подтверждения ПНЯ провести поиск причины, при необходимости оценить АМГ и КАФ для характеристики остаточного фолликулярного пула и репродуктивного

прогноза. АМГ является чувствительным маркером количества растущих фолликулов, а КАФ представляет собой суммарное количество антральных фолликулов в обоих яичниках. Однако ни АМГ, ни КАФ не следует использовать как самостоятельные критерии ПНЯ [1,3].

Одним из наиболее значимых достижений последних лет является переход от диагноза «идиопатическая ПНЯ» к попытке молекулярной стратификации пациенток. В будущем диагностический алгоритм может включать расширенное генетическое секвенирование, оценку вариантов генов мейоза и фолликулогенеза, маркеры окислительного стресса, митохондриальные биомаркеры, молекулярные профили гранулёзных клеток, эпигенетические маркеры, интеграцию геномных, гормональных и ультразвуковых данных. Однако пока ни один из этих подходов не заменяет клинические критерии ПНЯ.

Современные подходы к лечению. Гормональная терапия является фундаментом ведения пациенток с ПНЯ при отсутствии противопоказаний. Её основная задача — не восстановление овариального резерва, а замещение дефицита эстрогенов и профилактика долгосрочных последствий гипоэстрогении. Рекомендации предполагают проведение гормональной терапии до обычного возраста естественной менопаузы, если нет противопоказаний. Это связано с профилактикой неблагоприятных последствий для костной ткани, сердечно-сосудистой системы и общего состояния здоровья [3].

Репродуктивная тактика. У пациенток с неятрогенной ПНЯ овариальная активность может периодически восстанавливаться. Поэтому диагноз не следует представлять как абсолютную невозможность естественного зачатия. Однако международная рекомендация подчёркивает отсутствие методов, которые достоверно увеличивают овариальную активность и вероятность естественного зачатия [3]. Установленным методом достижения беременности является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с использованием донорских ооцитов. Для пациенток с сохранённой остаточной овариальной активностью в отдельных случаях возможно индивидуальное использование собственных ооцитов, однако прогноз существенно зависит от возраста, остаточной функции яичников и конкретной клинической ситуации.

При бесплодии у женщин с СОР целью является не потерять время, определить другие причины бесплодия, оценить мужской фактор, оценить овуляцию, учитывать возраст, прогнозировать ответ на стимуляцию по АМГ/КАФ, индивидуализировать протокол ВРТ, при наличии показаний рассмотреть сохранение фертильности. АМГ и КАФ хорошо прогнозируют количество получаемых ооцитов, но значительно хуже — вероятность рождения ребёнка, которая в большей степени определяется возрастом и качеством ооцитов. [1,5]

Современная доказательная база не подтверждает восстановление исходного количества ооцитов с помощью дегидроэпиандростерона (ДЭАС), тестостерона, гормона роста, различных схем «активации» яичников, стандартных витаминных комплексов, PRP терапии, стволовых клеток, других методов «омоложения яичников». Особенно показательно обновление ESHRE по стимуляции 2025 года: ДЭАС не рекомендуется женщинам с низким ответом, тестостерон перед стимуляцией вероятнее всего не рекомендуется, а применение гормона роста также не рекомендуется рутинно из-за недостаточной доказательности и вопросов безопасности [5].

PRP-терапия яичников: современное состояние проблемы. Внутриовариальное введение аутологичной PRP является одним из наиболее активно исследуемых методов. Предполагаемый механизм включает воздействие факторов роста и цитокинов, потенциальное влияние на ангиогенез, микроциркуляцию, воспалительные процессы,

окислительный стресс, митохондриальную функцию, клетки гранулёзного слоя, активацию отдельных популяций фолликулов. Однако биологическая правдоподобность механизма не является доказательством клинической эффективности.

В 2024 году был опубликован крупный систематический обзор и метаанализ, включивший 38 исследований и 2256 женщин с СОР. В преимущественно наблюдательных исследованиях после PRP отмечались повышение АМГ и КАФ, снижение ФСГ, а также увеличение количества полученных ооцитов и эмбрионов. Однако авторы подчёркивали необходимость крупных рандомизированных исследований [7]. Ключевым событием стало исследование PROVA, многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование. В него вошли 83 пациентки моложе 38 лет с подтверждённым низким ответом на стимуляцию. После рандомизации 41 женщина получила внутриовариальную PRP, 42 — контрольное ведение. Результаты показали 2,8 зрелые ооциты против 3,1. 1,0 бластоцисты против 1,3. 0,8 эуплоидные бластоцисты против 0,9, устойчивое имплантационное развитие 31% против 29%. Статистически значимых различий между группами выявлено не было [8]. Это исследование существенно изменило интерпретацию PRP. Последующие исследования не дали окончательного ответа.

Систематический обзор 2025 года включал 19 исследований и 1794 пациентки, однако только два исследования были рандомизированными. В неконтролируемых исследованиях наблюдалось улучшение АМГ, КАФ и ФСГ, однако контролируемые исследования не демонстрировали устойчивого увеличения числа зрелых ооцитов. Авторы подчёркивают отсутствие доказанного улучшения частоты беременности и живорождения [9]. Особенно интересны результаты метаанализа семи РКИ, опубликованного в 2026 году, по результатам которого PRP ассоциировалась с увеличением КАФ, повышением АМГ, снижением ФСГ, увеличением эстрадиола. Однако статистически значимого увеличения частоты беременности по сравнению с контролем получено не было [10]. Таким образом PRP может влиять на отдельные маркеры овариальной функции, однако доказательства улучшения клинических репродуктивных исходов остаются недостаточными. На сегодняшний день отсутствует стандартизация концентрации тромбоцитов, способа получения PRP, наличия/отсутствия лейкоцитов, объёма вводимого препарата, количества инъекций, интервала между процедурами, метода внутриовариального введения, критериев отбора пациенток, определения СОР или ПНЯ, времени оценки результата. Это делает прямое сравнение исследований затруднительным. Следовательно, улучшение АМГ после PRP ещё не означает восстановление истинного фолликулярного пула. Наиболее перспективными являются персонализированная репродуктивная медицина. Необходимо разделять пациенток с изолированным СОР, с ПНЯ, с низким ответом на стимуляцию, с эндометриоз-ассоциированным снижением резерва, после хирургии яичников, после химиотерапии, с генетически обусловленной ПНЯ.

Расширенное генетическое тестирование может позволить определить различные механизмы потери фолликулов и сформировать группы с различным прогнозом. Одна из фундаментальных проблем заключается в том, что увеличение количества фолликулов не обязательно означает улучшение качества ооцитов.

Исследуются митохондриальная дисфункция, окислительный стресс и энергетический метаболизм ооцита, мезенхимальные стволовые клетки, экзосомы, микроРНК, сигнальные пути PI3K/AKT, механизмы активации примордиальных фолликулов. На сегодняшний день эти подходы относятся преимущественно к экспериментальной медицине [11,12].

Несмотря на существенный прогресс, остаются принципиальные проблемы. На сегодняшний день не существует универсального определения СОР. АМГ отражает

преимущественно количество растущих фолликулов, но не является прямым измерением числа оставшихся примордиальных фолликулов. Не существует надёжного теста, который позволял бы определить истинный репродуктивный потенциал женщины независимо от возраста. Не существует доказанного метода восстановления первоначального количества ооцитов. Нет утверждённой регенеративной терапии ПНЯ. Большинство исследований PRP оценивают суррогатные маркеры, а не живорождение. Не установлены оптимальные параметры PRP. Не определены группы пациенток, которые потенциально могут получить наибольшую пользу от PRP.

Для дальнейшего изучения приобретённой гипергонадотропной недостаточности яичников и СОР наиболее научно обоснованным представляется переход к проспективным контролируемым исследованиям. Оптимальный дизайн исследования PRP должен предусматривать чёткие критерии СОР/ПНЯ, стратификацию по возрасту, разделение пациенток по этиологии, стандартизированную PRP, контрольную группу, единый протокол стимуляции, стандартизированные сроки оценки, АМГ, ФСГ, КАФ, число полученных ооцитов, число MII-ооцитов, число зрелых эмбрионов, число эуплоидных эмбрионов, клиническую беременность, продолжающуюся беременность, живорождение, осложнения, длительность эффекта.

Заключение. Снижение овариального потенциала у женщин моложе 40 лет представляет собой гетерогенную группу состояний, включающую СОР, низкий ответ на стимуляцию и преждевременную недостаточность яичников.

СОР и ПНЯ не следует рассматривать как синонимы. СОР преимущественно отражает количественное снижение овариального резерва при возможном сохранении регулярного цикла и овуляции, тогда как ПНЯ является клинико-эндокринным синдромом недостаточности овариальной функции с гипергонадотропным профилем.

Современная диагностика ПНЯ значительно упростилась благодаря пересмотру критериев, нарушение менструального цикла в течение ≥4 месяцев в сочетании с ФСГ >25 МЕ/л является достаточным основанием для постановки диагноза, тогда как АМГ не используется в качестве основного диагностического критерия.

На сегодняшний день отсутствуют доказанные методы восстановления исходного количества ооцитов. Основные достижения заключаются в раннем выявлении состояния, генетической диагностике, профилактике ятрогенного повреждения яичников, сохранении фертильности до наступления повреждения и совершенствовании ВРТ. PRP представляет значительный научный интерес как потенциальная регенеративная технология. Однако накопленные данные демонстрируют существенное расхождение между улучшением показателей овариального резерва и доказательством улучшения репродуктивных исходов. Результаты РКИ пока не подтверждают увеличение количества зрелых ооцитов или частоты беременности. Поэтому PRP на современном этапе следует рассматривать как экспериментальное направление, а не стандарт лечения СОР или ПНЯ. Перспектива развития данного направления связана не с поиском универсального метода, а с созданием персонализированной стратегии, основанной на возрасте, этиологии снижения овариального потенциала, генетическом профиле, гормональных и ультразвуковых характеристиках, ответе на стимуляцию и объективных репродуктивных исходах.

ESHRE — Европейское общество репродукции человека и эмбриологии.

ASRM — Американское общество репродуктивной медицины.

CRE-WHiRL — Центр исследований женского здоровья и репродуктивной медицины (Centre for Research Excellence in Women's Health in Reproductive Life).

IMS — Международное общество по менопаузе (International Menopause Society).

PROVA — Platelet-Rich Plasma for Ovarian rejuvenation (исследование применения обогащённой тромбоцитами плазмы для восстановления функции яичников).

FMR1 (Fragile X Messenger Ribonucleoprotein 1) — ген, связанный с синдромом ломкой Х-хромосомы.

PI3K/AKT — фосфатидилинозитол-3-киназа / протеинкиназа B (сигнальный путь).

Число MII-ооцитов — количество ооцитов, достигших стадии метафазы II (MII), то есть зрелых яйцеклеток, готовых к оплодотворению методом ЭКО/ИКСИ.

Список использованной литературы:

1. American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion // Fertility and Sterility. — 2020. — Vol. 114, № 6. — P. 1151–1157.
2. American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion // Fertility and Sterility. — 2021.
3. ESHRE, ASRM, CRE-WHiRL, IMS. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency // Human Reproduction Open. — 2024. — Vol. 2024. — Article hoae065.
4. European Society of Human Reproduction and Embryology. Guideline on premature ovarian insufficiency. — 2024.
5. European Society of Human Reproduction and Embryology. Guideline on ovarian stimulation for IVF/ICSI: update 2025. — 2025.
6. The global prevalence of premature ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis // Climacteric. — 2023. — Vol. 26. — P. 95–102.
7. Éliás M., et al. Platelet-rich plasma treatment of the ovaries significantly improves fertility parameters and reproductive outcomes in diminished ovarian reserve patients: a systematic review and meta-analysis // Journal of Ovarian Research. — 2024. — Vol. 17. — Article 104.
8. Herlihy N. S., et al. Effect of intraovarian platelet-rich plasma injection on IVF outcomes in women with poor ovarian response: the PROVA randomized controlled trial // Human Reproduction. — 2024.
9. Intraovarian platelet-rich plasma for women with diminished ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. — 2026.
10. Efficacy of intraovarian autologous platelet-rich plasma in women with poor ovarian reserve or ovarian insufficiency: a meta-analysis of randomized controlled trials. — 2026.
11. Biological therapies for premature ovarian insufficiency: what is the evidence? — 2023.
12. Gemayel J., et al. Mesenchymal stem cells and platelet rich plasma in the treatment of premature ovarian insufficiency: a scoping review // Contraception and Reproductive Medicine. — 2025.
13. Diminished ovarian reserve: a narrative review of etiologies and possible therapeutic approaches. — 2025.
14. The impact of platelet-rich plasma (PRP) on ovarian function and oocyte quality: a comprehensive review // Journal of Reproductive Immunology. — 2025.
15. Evaluation of intraovarian injection of platelet-rich plasma for enhanced ovarian function and reproductive success in women with premature ovarian insufficiency and poor ovarian response: a systematic review and meta-analysis // European Journal of Medical Research. — 2025.