

УДК 618.177-089.888.11-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD55264>

Основные характеристики протоколов ЭКО/ИКСИ у пациенток с субоптимальным ответом на контролируруемую овариальную стимуляцию

© К.Т. Нгуен¹, Л.Х. Джемлиханова^{1,2}, М.Р. Махмадалиева², И.Ю. Коган^{1,2}, Д.А. Ниаури^{1,2}, И.О. Крихели², К.В. Объедкова², Г.Х. Сафарян¹, И.Д. Мекина², Е.А. Лесик², М.А. Ищук², А.М. Гзгзян^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

² Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. По количеству полученных ооцитов в протоколах ЭКО/ИКСИ ответную реакцию яичников на контролируруемую овариальную стимуляцию принято разделять на слабый (0–3 ооцита), субоптимальный (4–9 ооцитов), нормальный (10–15 ооцитов) и избыточный (>15 ооцитов) ответ. Однако данные о результативности программ ЭКО/ИКСИ непосредственно у женщин с субоптимальным ответом изучены мало, поскольку эту когорту пациенток нередко рассматривают в одной группе с женщинами, имеющими нормальный ответ.

Цель — определить основные характеристики программ ЭКО/ИКСИ у пациенток с субоптимальным ответом при сравнительном анализе с аналогичными показателями у женщин с нормальным ответом на контролируруемую овариальную стимуляцию.

Материалы и методы исследования. В ретроспективное исследование вошли 568 пациенток: 470 женщин с субоптимальным ответом и 98 женщин с нормальным ответом на контролируруемую овариальную стимуляцию. Сравнительный анализ включал клинико-anamnestические данные и основные характеристики программ вспомогательных репродуктивных технологий в выделенных клинических группах.

Результаты исследования. В анамнезе у пациенток с субоптимальным ответом на контролируруемую овариальную стимуляцию достоверно чаще, чем в контрольной группе, встречались операции на органах малого таза (71,3 % vs 55,1 %; $p < 0,01$) и воспалительные заболевания органов малого таза (70,9 % vs 60,2 %; $p < 0,05$). Значения показателей овариального резерва (концентрация антимюллерова гормона в сыворотке крови и количество антральных фолликулов) у женщин с субоптимальным ответом были достоверно ниже ($p < 0,001$). Кроме того, у женщин с субоптимальным ответом на контролируруемую овариальную стимуляцию количество зрелых ооцитов, зигот 2PN, эмбрионов хорошего качества ($p < 0,001$) было достоверно меньше, а частота наступления клинической беременности ниже, чем у пациенток с нормальным ответом (27,2 % vs 41,7 %; $p < 0,01$). Сопутствующая миома матки негативно влияла на эффективность программ ЭКО/ИКСИ у женщин с субоптимальным ответом на контролируруемую овариальную стимуляцию (ОШ 0,5; 95 % ДИ 0,3–0,9; $p = 0,03$). При ROC-анализе были выделены предикторы субоптимального ответа яичников на контролируруемую овариальную стимуляцию, такие как концентрация антимюллерова гормона в сыворотке крови (AUC = 0,80) с пороговым значением $\leq 2,57$ нг/мл (чувствительность — 74 %, специфичность — 75 %) и количество антральных фолликулов (AUC = 0,90) с пороговым значением ≤ 10 фолликулов (чувствительность — 80 %, специфичность — 94 %).

Заключение. У женщин с субоптимальным ответом на контролируруемую овариальную стимуляцию результативность программ ЭКО/ИКСИ по сравнению с аналогичным показателем у женщин с нормальным ответом на контролируруемую овариальную стимуляцию достоверно снижена. Сопутствующая миома матки может дополнительно способствовать снижению эффективности протоколов ЭКО/ИКСИ у пациенток с субоптимальным ответом. К предикторам субоптимального ответа следует отнести уровень концентрации антимюллерова гормона в сыворотке крови и количество антральных фолликулов.

Ключевые слова: субоптимальный ответ; нормальный ответ; ЭКО/ИКСИ; контролируемая овариальная стимуляция; частота наступления клинической беременности.

Как цитировать:

Нгуен К.Т., Джемлиханова Л.Х., Махмадалиева М.Р., Коган И.Ю., Ниаури Д.А., Крихели И.О., Объедкова К.В., Сафарян Г.Х., Мекина И.Д., Лесик Е.А., Ищук М.А., Гзгзян А.М. Основные характеристики протоколов ЭКО/ИКСИ у пациенток с субоптимальным ответом на контролируемую овариальную стимуляцию // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 1. С. 109–118. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD55264>

Рукопись получена: 16.12.2020

Рукопись одобрена: 19.01.2021

Опубликована: 22.02.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD55264>

Main characteristics of IVF / ICSI protocols in patients with suboptimal response to controlled ovarian stimulation

© Cong Tuan Nguyen¹, Lyailya Kh. Dzhemlikhanova^{1, 2}, Manizha R. Makhmadaliyeva², Igor Yu. Kogan^{1, 2}, Dariko A. Niauri^{1, 2}, Inna O. Krikheli², Ksenia V. Obyedkova², Galina Kh. Safaryan¹, Irina D. Mekina², Elena A. Lesik², Maria A. Ishchuk², Alexander M. Ggzzyan^{1, 2}

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

HYPOTHESIS/AIMS OF STUDY: According to the number of oocytes retrieved in IVF/ICSI protocols, the ovarian response to controlled ovarian stimulation is divided into: poor (0–3 oocytes), suboptimal (4–9 oocytes), normal (10–15 oocytes) and excessive (>15 oocytes) response. However, the effectiveness of IVF / ICSI programs in women with a suboptimal response is poorly understood, since this cohort of patients is often fallen into the category of women with a normal response. The aim of this study was to determine the main characteristics of IVF / ICSI programs in patients with suboptimal response to be further compared to those in women with normal response to controlled ovarian stimulation.

STUDY DESIGN, MATERIALS AND METHODS: This retrospective study included 568 patients: 470 women with suboptimal response and 98 women with normal response to controlled ovarian stimulation. The comparative analysis comprised clinical and anamnestic data, as well as the main characteristics of assisted reproductive technology programs in the selected clinical groups.

RESULTS: It was found that patients with suboptimal response to controlled ovarian stimulation had significantly more frequent history of pelvic surgery (71.3 % vs. 55.1 %; $p < 0.01$) and pelvic inflammatory diseases (70.9% vs. 60.2%; $p < 0.05$). Parameters of ovarian reserve (serum anti-Müllerian hormone level and antral follicle count) in women with suboptimal response were significantly lower ($p < 0.001$). In addition, the number of mature oocytes, 2PN zygotes, good quality embryos ($p < 0.001$), as well as the clinical pregnancy rate in women with suboptimal response were found to be significantly lower than in patients with normal response to controlled ovarian stimulation (27.2% vs. 41.7%; $p < 0.01$). It was noted that concomitant uterine fibroids enhanced the negative impact on the effectiveness of IVF / ICSI programs in women with suboptimal response to controlled ovarian stimulation (OR = 0.5; 95% CI: 0.3–0.9; $p = 0.03$). ROC analysis identified predictors of suboptimal response to controlled ovarian stimulation, such as serum anti-Müllerian hormone level (AUC = 0.80) with the cut-off value of ≤ 2.57 ng / ml (sensitivity 74%, specificity 75%) and antral follicle count (AUC = 0.90) with the cut-off value of ≤ 10 follicles (sensitivity 80%, specificity 94%).

CONCLUSION: In women with suboptimal response to controlled ovarian stimulation, IVF / ICSI success rates are significantly reduced when compared to those in women with normal response. Concomitant uterine fibroids may further decrease the effectiveness of IVF / ICSI protocols in patients with suboptimal response. Predictors of suboptimal response include the serum anti-Müllerian hormone level and antral follicle count.

Keywords: suboptimal response; normal response; IVF / ICSI; controlled ovarian stimulation; clinical pregnancy rate.

To cite this article:

Nguyen CT, Dzhemlikhanova LKh, Makhmadaliyeva MR, Kogan IYu, Niauri DA, Krikheli IO, Obyedkova KV, Safaryan GK, Mekina ID, Lesik EA, Ishchuk MA, Ggzzyan AM. Main characteristics of IVF / ICSI protocols in patients with suboptimal response to controlled ovarian stimulation. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(1):109–118. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD55264>

Received: 16.12.2020

Accepted: 19.01.2021

Published: 22.02.2021

Прогрессивное развитие, разработанные компетенции и практики позволили репродуктологам достигнуть высокого уровня квалификации, и вспомогательные репродуктивные технологии заняли достойное место в современной медицине [1]. Вместе с тем возникают многочисленные проблемы, от решения которых зависит оптимальный целевой эффект ЭКО/ИКСИ [2]. Среди факторов, непосредственно влияющих на характеристики индуцированного репродуктивного цикла, особое клиническое значение имеет градация ответной реакции яичников на стимуляцию в протоколах ЭКО/ИКСИ. По количеству полученных ооцитов в протоколах ЭКО/ИКСИ ответную реакцию яичников на контролируемую овариальную стимуляцию (КОС) разделяют на слабый (0–3 ооцита), субоптимальный (4–9 ооцитов), нормальный (10–15 ооцитов) и избыточный (>15 ооцитов) ответ [3, 4]. По данным Human Fertilisation and Embryology Authority (Великобритания), частота субоптимального ответа на КОС оказалась сравнительно высокой и составила 43,3 %. Однако в отличие от пациенток со слабым и избыточным ответом характеристики программ ЭКО/ИКСИ у женщин с субоптимальным ответом на КОС малоизучены и обычно рассматриваются вместе с показателями у женщин, имеющих нормальный ответ. В ретроспективном когортном исследовании Panagiotis Dragkoroulos и соавт. (2016) опубликовали данные, свидетельствующие о том, что частота рождения живых детей у женщин с субоптимальным ответом достоверно ниже, чем у пациенток с нормальным ответом [5]. В недавнем исследовании Popovic – Todorovic и соавт. (2019) обнаружили корреляцию между концентрацией лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови и уровнем ответа яичников на стимуляцию, а именно чем ниже концентрация ЛГ в сыворотке крови, тем выше риск развития субоптимального ответа на КОС [6]. Следует подчеркнуть, что ранее S. Alviggi и соавт. (2011) выявили корреляционную связь между полиморфизмом ЛГ (LH-b variant: v-bLH) и субоптимальным ответом на КОС рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) (rhFSH) [7].

Фрагментарность данных об особенностях протоколов КОС у женщин с субоптимальным ответом яичников определяет необходимость последовательного сравнительного анализа факторов, влияющих на результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий, и детализации маркеров неудачного исхода.

Цель исследования — провести сравнительную оценку основных характеристик программ ЭКО/ИКСИ у женщин с субоптимальным ответом яичников и у женщин с нормальным ответом на КОС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование вошли 568 пациенток — 470 женщин с субоптимальным ответом на контролируемую овариальную стимуляцию (первая

группа) и 98 женщин с нормальным ответом (вторая группа), проходивших обследование и лечение в отделении вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУН «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Критерии включения:

- субоптимальный ответ яичников на КОС в протоколах ЭКО/ИКСИ (4–9 полученных ооцитов);
- нормальный ответ яичников на КОС в протоколах ЭКО/ИКСИ (10–15 полученных ооцитов).

Критерии исключения:

- возраст пациенток старше 42 лет;
- уровень ФСГ более 15 МЕ/л;
- цикл ЭКО/ИКСИ с применением донорских яйцеклеток.

Определяли концентрацию ФСГ, ЛГ, эстрадиола и антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови на 3–5-й день менструального цикла; концентрацию прогестерона, пролактина на 19–22-й день цикла; концентрацию ТТГ, свободного T_4 в сыворотке крови независимо от дня менструального цикла. Методом трансвагинальной ультразвуковой диагностики оценивали количество антральных фолликулов (КАФ) в день вступления в протокол КОС, толщину эндометрия измеряли в день переноса эмбрионов. Использованы протоколы КОС с антагонистами или агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ); со 2-го или с 3-го дня менструального цикла начинали стимуляцию яичников препаратами ФСГ (рФСГ, чМГ) или комбинированными с ЛГ; при достижении тремя фолликулами диаметра >17 мм вводили триггер — препарат хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) или агонист ГнРГ; пункцию фолликулов проводили через 36 ч после введения триггера. По степени фрагментации и компактизации blastомеров определяли количество эмбрионов хорошего качества на стадиях культивирования. У женщин с положительным тестом на ХГЧ наступление клинической беременности подтверждали на основании результата ультразвуковой диагностики через 3–4 нед. после переноса эмбрионов по факту плодного яйца в полости матки и наличию сердцебиения плода.

Для сравнительного межгруппового анализа использованы клинико-анамнестические данные, показатели гормонального статуса и овариального резерва у женщин с субоптимальным и нормальным ответом. В параметрах протоколов контролируемой овариальной стимуляции оценивали эмбриологические данные и результативность программ ЭКО/ИКСИ, в том числе с учетом влияния исходного гинекологического статуса обследованных женщин. В каждой из выделенных клинических групп определяли корреляционные взаимосвязи между возрастом, показателями овариального резерва и параметрами циклов ЭКО/ИКСИ. Предикторы уровня ответной реакции яичников на контролируемую стимуляцию установлены с помощью ROC-анализа.

Применяли статистический пакет программ Stata Software, версия 14 (StataCorp, College Station, TX, США) для MacOS. Вычисляли среднее арифметическое значение (Me), стандартное отклонение (SD), квартили — нижний (LQ) и верхний (UQ), хи-квадрат (χ^2), U-критерий Манна – Уитни, критерий Колмогорова – Смирнова, логистическую регрессию, ROC-кривую, отношение шансов (ОШ), 95 % доверительный интервал (95 % ДИ), *p*-value, корреляцию по Спирмену (r_s). Критическим уровнем значимости был принят $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-anamnestические данные обследованных женщин представлены в табл. 1. Достоверные отличия по возрасту, индексу массы тела, возрасту менархе между группами обследованных женщин отсутствовали. Частота пациенток с родами и самопроизвольными абортми в анамнезе была сравнима, но при этом у женщин с субоптимальным ответом на КОС был более высокий показатель числа искусственных абортов. Количество неудачных попыток ЭКО оказалось примерно равным в сравниваемых клинических группах, но длительность бесплодия у женщин первой группы была достоверно больше. Среди пациенток с субоптимальным ответом на стимуляцию в анамнезе достоверно чаще встречались указания на перенесенные операции на органах малого таза и воспалительные заболевания органов малого таза. Значимой разницы по частоте сопутствующего генитального эндометриоза и миомы матки в сравниваемых группах не было. Миома матки была представлена миоматозными узлами, преимущественно интрамурального типа. Перенесенные оперативные вмешательства

по поводу миомы матки в объеме миомэктомии в анамнезе были у женщин с субоптимальным и нормальным ответом на КОС с сопоставимой частотой (30 % vs. 41 % соответственно; $p = 0,34$).

При оценке гормонального статуса обнаружено, что концентрация ФСГ и пролактина в сыворотке крови достоверно выше, а концентрация ЛГ в сыворотке крови и параметры овариального резерва (концентрация АМГ в сыворотке крови и КАФ) значительно ниже у женщин с субоптимальным ответом на КОС по сравнению с аналогичными показателями у женщин с нормальным ответом. Достоверного отличия по концентрации эстрадиола, прогестерона, ТТГ и свободного T_4 в сыворотке крови не выявлено (табл. 2).

В сравнительном анализе по основным характеристикам протоколов ЭКО/ИКСИ и эмбриологическим данным установлено, что количество полученных и зрелых ооцитов, двупронуклеарных зигот, эмбрионов хорошего качества на стадиях культивирования, криоконсервации достоверно меньше у женщин с субоптимальным ответом. При этом не обнаружено значительного отличия по длительности стимуляции, суммарной и средней дозам препаратов ФСГ. Более того, частота циклов с эмбриотрансфером и толщина эндометрия в день переноса эмбрионов у женщин с субоптимальным ответом были сопоставимы с аналогичными показателями у пациенток с нормальным ответом (табл. 3). Не имели статистически значимого отличия частота имплантации и наступления биохимической беременности. Однако частота наступления клинической беременности у женщин с субоптимальным ответом была достоверно ниже, чем у пациенток с нормальным ответом на КОС (27,2 % vs. 41,7 %, $p < 0,01$) (рис. 1).

Таблица 1. Клинико-anamnestические данные обследованных женщин

Показатель	Первая группа	Вторая группа	<i>p</i>
Возраст, лет	34,0 ± 4,5	33,7 ± 4,3	0,47 ^a
Индекс массы тела, кг/м ²	23,3 ± 3,9	22,9 ± 4,2	0,17 ^a
Возраст менархе, лет	13,2 ± 1,2	13,2 ± 1,3	0,9 ^a
Количество (%) пациенток, имевших роды в анамнезе	72 (15,3 %)	13 (13,3 %)	0,6 ^b
Количество (%) пациенток, перенесших самопроизвольный аборт в анамнезе	69 (14,7 %)	17 (17,3 %)	0,5 ^b
Количество (%) пациенток, перенесших искусственный аборт в анамнезе	103 (21,9 %)	6 (0,6 %)	<0,001 ^b
Количество неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения в анамнезе	0,91 ± 1,4	0,84 ± 1,6	0,27 ^a
Длительность бесплодия, лет	6,1 ± 3,9	5,0 ± 3,2	0,003 ^a
Количество (%) пациенток с миомой матки	108 (23,0 %)	17 (17,3 %)	0,22 ^b
Количество (%) пациенток с генитальным эндометриозом	147 (31,3 %)	32 (32,7 %)	0,79 ^b
Количество (%) пациенток с операцией на матке и придатках	335 (71,3 %)	54 (55,1 %)	0,002 ^b
Количество (%) пациенток с воспалительными заболеваниями матки и придатков	333 (70,9 %)	59 (60,2 %)	0,038 ^b

Примечание: ^a U-критерий Манна – Уитни; ^b хи-квадрат (χ^2). Полуужирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

Таблица 2. Характеристика гормонального статуса и овариального резерва обследованных женщин

Показатель	Первая группа			Вторая группа			p
	Me ± SD	LQ	UQ	Me ± SD	LQ	UQ	
ФСГ, МЕ/л	7,45 ± 2,58	5,63	9	6,75 ± 2,24	5,48	7,81	0,035 ^a
ЛГ, МЕ/л	5,22 ± 2,57	3,5	6,53	5,73 ± 2,57	3,8	7,14	0,041 ^a
E ₂ , пг/мл	156,8 ± 149,6	54,05	208	127,8 ± 100,9	45,7	194	0,33 ^a
ТТГ, МЕ/л	1,75 ± 0,87	1,1	2,2	1,83 ± 0,87	1,15	2,34	0,34 ^a
св. Т ₄ , пмоль/л	19,14 ± 19,62	12,31	15,9	14,13 ± 10,49	11,58	15,15	0,05 ^a
Пролактин, мкМЕ/мл	359,0 ± 207,1	213,1	453,3	255,0 ± 159,4	167,7	337,5	<0,0001 ^a
Прогестерон, нмоль/л	31,14 ± 28,26	6,14	49,28	24,16 ± 25,07	5,16	32	0,1 ^a
АМГ, нг/мл	1,94 ± 1,03	1,17	2,64	3,92 ± 2,54	2,38	4,99	<0,0001 ^a
КАФ, n	7,6 ± 2,4	6	9	12,3 ± 2,9	10	14	<0,0001 ^a

Примечание. ^a U-критерий Манн – Уитни; Me ± SD — среднее значение ± стандартное отклонение; LQ — нижний квартиль; UQ — верхний квартиль. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; св. Т₄ — свободный тироксин; E₂ — эстрадиол; ТТГ — тиреотропный гормон; АМГ — антимюллеров гормон; КАФ — количество антральных фолликулов. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

Таблица 3. Параметры циклов ЭКО/ИКСИ у обследованных женщин

Показатель	Первая группа	Вторая группа	p
Длительность стимуляции, дни	8,8 ± 1,6	8,9 ± 1,4	0,31 ^a
Суммарная доза препаратов ФСГ, МЕ	1939,5 ± 803,5	1980,3 ± 992,9	0,87 ^a
Средняя доза препаратов ФСГ, МЕ	218,2 ± 70,5	216,9 ± 77,6	0,45 ^a
Эффективная доза препаратов ФСГ, МЕ	329,6 ± 179,3	167,5 ± 90,9	<0,001 ^a
Количество пунктированных фолликулов	7,6 ± 2,4	14,0 ± 2,5	<0,001 ^a
Количество полученных ооцитов	6,4 ± 1,7	12,1 ± 1,7	<0,001 ^a
Количество зрелых ооцитов	5,7 ± 1,9	10,6 ± 2,4	<0,001 ^a
Количество двупрунуклеарных зигот	3,8 ± 1,9	6,8 ± 2,9	<0,001 ^a
Количество эмбрионов хорошего качества на 3-й день	2,1 ± 1,9	4,4 ± 2,6	<0,001 ^a
Количество эмбрионов хорошего качества на 4-й день	1,4 ± 1,6	3,1 ± 2,3	<0,001 ^a
Количество эмбрионов хорошего качества на 5-й день	1,3 ± 1,3	2,8 ± 2,1	<0,001 ^a
Количество (%) циклов с переносом эмбрионов	423 (90,0 %)	84 (85,7 %)	0,21 ^b
Количество переносимых эмбрионов	1,8 ± 0,5	1,6 ± 0,5	<0,001 ^a
Толщина эндометрия в день переноса, мм	9,9 ± 1,6	10,1 ± 1,7	0,59 ^a
Количество (%) циклов с криоконсервацией эмбрионов	179 (38,1 %)	79 (80,6 %)	<0,001 ^b
Количество эмбрионов на криоконсервации	2,7 ± 1,4	4,2 ± 1,9	<0,001 ^a

Примечание. ^a U-критерий Манна – Уитни; ^b хи-квадрат (χ^2). ФСГ — фолликулостимулирующий гормон. Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

Миома матки независимо от локализации негативно влияла на эффективность программ ЭКО/ИКСИ у женщин с субоптимальным ответом на КОС. В то же время у пациенток с нормальным ответом на КОС отрицательное влияние миомы матки на частоту наступления клинической беременности не подтвердилось (табл. 4). Потребность в препаратах ФСГ при проведении КОС достоверно и сопоставимо коррелировала с показателями овариального резерва (концентрация АМГ в сыворотке крови и КАФ) и возрастом пациенток. Была также обнаружена достоверная и сопоставимая внутрigrupповая корреляция между количеством полученных ооцитов и показателями резерва яичников (концентрация АМГ в сыворотке крови и КАФ) у обследованных женщин (табл. 5). При ROC-анализе были выделены предикторы субоптимального ответа яичников на КОС, такие как концентрация АМГ в сыворотке крови (AUC = 0,80; 95 % ДИ

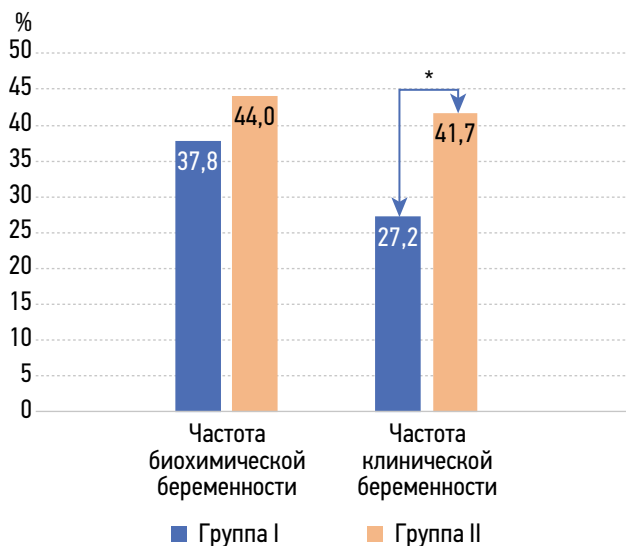
**Рис. 1.** Результативность программ ЭКО/ИКСИ. * p < 0,01

Таблица 4. Влияние показателей гинекологического статуса на эффективность программ ЭКО/ИКСИ у женщин с субоптимальным и нормальным ответом

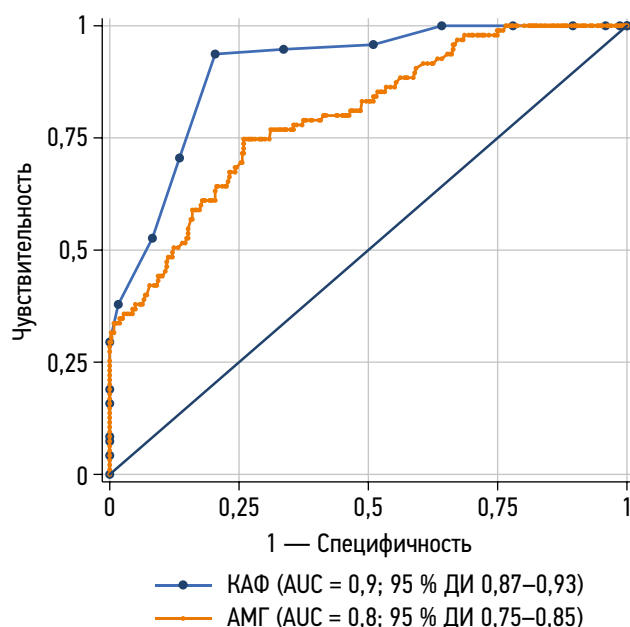
Гинекологический статус	Клиническая беременность			
	первая группа		вторая группа	
	ОШ (95 % ДИ)	p-value	ОШ (95 % ДИ)	p-value
Миома матки	0,5 (0,3–0,9)	0,03*	0,8 (0,3–2,5)	0,71
Воспаление матки и придатков	0,9 (0,5–1,4)	0,52	0,6 (0,3–1,5)	0,31
Генитальный эндометриоз	1,4 (0,9–2,2)	0,12	1,3 (0,5–3,3)	0,53
Операции на яичниках	1,4 (0,8–2,3)	0,19	1,0 (0,4–2,5)	0,94

Примечание. ОШ — отношение шансов; 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал. * Статистически значимый результат.

Таблица 5. Характеристика взаимосвязи между возрастом, показателями овариального резерва и параметрами циклов ЭКО/ИКСИ обследованных женщин

Показатель	Первая группа, корреляция Спирмена (r)			Вторая группа, корреляция Спирмена (r)		
	возраст, лет	АМГ, нг/мл	КАФ	возраст, лет	АМГ, нг/мл	КАФ
АМГ, нг/мл	–0,27*			–0,09		
КАФ (n)	–0,31*	0,49*		–0,14	0,51*	
Количество полученных ооцитов	–0,17*	0,29*	0,42*	–0,15	0,32**	0,44*
Количество зрелых ооцитов	–0,08	0,25*	0,32*	–0,12	0,30**	0,37*
Количество двупронулярных зигот	–0,08	0,17**	0,23*	–0,02	0,21***	0,26**
Суммарная доза препаратов ФСГ, МЕ	0,42*	–0,30*	–0,27*	0,41*	–0,31**	–0,32**
Средняя доза препаратов ФСГ, МЕ	0,49*	–0,36*	–0,35*	0,45*	–0,38*	–0,39*
Эффективная доза препаратов ФСГ, МЕ	0,41*	–0,41*	–0,45*	0,44*	–0,41*	–0,44*

Примечание. * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; АМГ — антимюллеров гормон; КАФ — количество антральных фолликулов.

**Рис. 2.** ROC-кривая зависимости ответа яичников на контролируемую овариальную стимуляцию от концентрации антимюллерова гормона в сыворотке крови и количества антральных фолликулов. АМГ — антимюллеров гормон; КАФ — количество антральных фолликулов

0,75–0,85) с пороговым значением $\leq 2,57$ нг/мл (чувствительность — 74 % и специфичность — 75 %) и количество антральных фолликулов (AUC = 0,90; 95 % ДИ 0,87–0,93) с пороговым значением ≤ 10 фолликулов (чувствительность — 80 % и специфичность — 94 %) (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что наряду с увеличением возраста женщин к негативным факторам, влияющим на овариальный резерв, относятся оперативные вмешательства на матке и придатках матки различного объема, в том числе малоинвазивные, выполненные с применением современных технологий: цистэктомия, резекция яичника, иссечение и коагуляция очагов эндометриоза, овариоэктомия, аднексэктомия, сальпингэктомия, миомэктомия и т. д. Результатом операционной травмы, особенно при использовании хирургических энергий, является уменьшение объема коркового слоя яичников, нарушается васкуляризация яичниковой ткани с исходом в склероз и фиброз, снижается овариальный резерв и функциональная активность [8, 9]. Закономерно в создавшихся условиях (уменьшение КАФ, низкая концентрация АМГ и высокая концентрация ФСГ

в сыворотке крови) формируется неадекватный ответ яичников на КОС.

По результатам исследования установлено, что грация ответной реакции яичников (количество полученных ооцитов) на КОС коррелирует с показателями овариального резерва (концентрация АМГ в сыворотке крови и КАФ), и эти результаты согласуются с сообщениями других авторов [10, 11]. Таким образом, показатели овариального резерва при комплексной оценке перед стимуляцией в циклах ЭКО/ИКСИ можно рассматривать в качестве возможных персонализированных предикторов количества полученных ооцитов. При ROC-анализе было установлено предиктивное значение концентрации АМГ в сыворотке крови (AUC = 0,80) с пороговым значением $\leq 2,57$ нг/мл (чувствительность — 74 % и специфичность — 75 %) и КАФ (AUC = 0,90) с пороговым значением ≤ 10 фолликулов (чувствительность — 80 % и специфичность — 94 %) относительно развития субоптимального ответа на КОС. В некоторых сообщениях также встречались указания на предиктивную роль АМГ и КАФ, но, в отличие от результатов, полученных в настоящем исследовании, авторы уделяли основное внимание прогнозируемому риску развития слабого ответа или гиперстимуляции [11–13]. В соответствии с полученными нами данными дозы (эффективная, средняя и суммарная) препаратов рФСГ/чМГ для КОС достоверно коррелируют с показателями резерва яичников (концентрация АМГ в сыворотке крови и КАФ) и возрастом пациенток. При этом низкий овариальный резерв у пациенток с субоптимальным ответом на КОС определяет достоверное повышение потребности в препаратах ФСГ для получения одного ооцита. Очевидно, возраст и показатели овариального резерва пациенток могут ориентировать клиницистов и на персонализированный выбор оптимальной дозы препаратов рФСГ/чМГ, позволяющей получить достаточное количество ооцитов. Наряду с показателем сниженного овариального резерва у пациенток с субоптимальным ответом выявлено значительное снижение базальной концентрации ЛГ в сыворотке крови, что согласуется с сообщениями в литературе об отрицательной корреляции между концентрацией ЛГ в сыворотке крови и прогнозируемым высоким риском субоптимального ответа яичников на КОС [6].

Несмотря на перенос значительно большего количества эмбрионов, эффективность программ ЭКО/ИКСИ у пациенток с субоптимальным ответом на КОС была достоверно ниже, чем у женщин с нормальным ответом. Так, частота наступления клинической беременности составила 27,2 % vs. 41,7 % соответственно ($p < 0,01$). Эти показатели у пациенток с субоптимальным ответом

на КОС прежде всего следует объяснить неадекватным количеством полученных и зрелых ооцитов, двупро- нуклеарных зигот и развившихся в последующем эмбрионов хорошего качества. Вместе с тем необходимо учитывать, что хронические воспалительные заболевания матки и придатков, в том числе последствия искусственного и самопроизвольного аборта, которые чаще встречались в анамнезе у женщин с субоптимальным ответом, также отрицательно влияют на результативность программ ЭКО/ИКСИ. Известно, что длительный хронический воспалительный процесс изменяет рецептивность и имплантационную активность эндометрия. Более того, воспалительные медиаторы и цитокины могут оказывать непосредственный негативный эффект на эмбрионы в процессе имплантации, что, безусловно, может вызвать снижение частоты наступления беременности у женщин с субоптимальным ответом, у которых исходно ограничено количество эмбрионов хорошего качества [14, 15].

Среди факторов отрицательного влияния на результативность программ ЭКО/ИКСИ у женщин с субоптимальным ответом необходимо рассматривать и высокую базальную концентрацию пролактина в сыворотке крови, и продолжительность бесплодия. При оценке роли сопутствующих органических заболеваний органов малого таза установлено, что у женщин с субоптимальным ответом на КОС миома матки является дополнительным фактором, приводящим к снижению частоты наступления клинической беременности. Нельзя не согласиться с мнением, что у женщин с ограниченным количеством эмбрионов хорошего качества перед переносом миомы матки независимо от типа локализации миоматозного узла может отрицательно сказаться на процессе имплантации и пролонгировании беременности за счет различных ассоциированных факторов: деформации миометрия и полости матки, изменения структуры эндометрия и миометрия, изменения соотношения между прогестероновыми и эстрогеновыми рецепторами в зоне миомы и прилегающего эндометрия [16–18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин с субоптимальным ответом на КОС результативность программ ЭКО/ИКСИ по сравнению с женщинами, имеющими нормальный ответ, достоверно снижена. К предикторам, определяющим персонализированный риск субоптимального ответа, следует отнести концентрацию АМГ в сыворотке крови и КАФ. Миому матки у пациенток с субоптимальным ответом правомерно рассматривать как фактор, способствующий снижению эффективности протоколов ЭКО/ИКСИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Centers for Disease Control and Prevention. Assisted Reproductive Technology National Summary Report. 2016 [дата обращения: 4.03.2019]. Доступ по ссылке: <https://www.cdc.gov/art/reports/2016/national-summary-figures.html>
- Van Loendersloot L.L., van Wely M., Limpens J. et al. Predictive factors in *in vitro* fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update*. 2010. Vol. 16. No. 6. P. 577–589. doi: 10.1093/humupd/dmq015
- Polyzos N.P., Sunkara S.K. Sub-optimal responders following controlled ovarian stimulation: an overlooked group? // *Hum. Reprod*. 2015. Vol. 30. No. 9. P. 2005–2008. doi: 10.1093/humrep/dev149
- Broekmans F.J. The sub-optimal response to controlled ovarian stimulation: manageable or inevitable? // *Hum. Reprod*. 2015. Vol. 30. No. 9. P. 2009–2010. doi: 10.1093/humrep/dev150
- Drakopoulos P., Blockeel C., Stoop D. et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? // *Hum. Reprod*. 2016. Vol. 31. No. 2. P. 370–376. doi: 10.1093/humrep/dev316
- Popovic-Todorovic B., Santos-Ribeiro S., Drakopoulos P. et al. Predicting suboptimal oocyte yield following GnRH agonist trigger by measuring serum LH at the start of ovarian stimulation // *Hum. Reprod*. 2019. Vol. 34. No. 10. P. 2027–2035. doi: 10.1093/humrep/dez132
- Alviggi C., Clarizia R., Pettersson K. et al. Suboptimal response to GnRHa long protocol is associated with a common LH polymorphism // *Reprod. Biomed. Online*. 2011. Vol. 22. Suppl. 1. P. S67–S72. doi: 10.1016/S1472-6483(11)60011-4
- Henes M., Engler T., Taran F.A. et al. Ovarian cyst removal influences ovarian reserve dependent on histology, size and type of operation // *Womens Health (Lond)*. 2018. Vol. 14. P. 1745506518778992. doi: 10.1177/1745506518778992
- Raffi F., Metwally M., Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012. Vol. 97. No. 9. P. 3146–3154. doi: 10.1210/jc.2012-1558
- Kotaniadis L., Nikolettos K., Petousis S., et al. The use of serum anti-Mullerian hormone (AMH) levels and antral follicle count (AFC) to predict the number of oocytes collected and availability of embryos for cryopreservation in IVF // *J. Endocrinol. Invest*. 2016. Vol. 39. No. 12. 1459–1464. doi: 10.1007/s40618-016-0521-x
- La Marca A., Sighinolfi G., Radi D. et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART) // *Hum. Reprod. Update*. 2010. Vol. 16. No. 2. P. 113–130. doi: 10.1093/humupd/dmp036
- Li R., Gong F., Zhu Y. et al. Anti-Müllerian hormone for prediction of ovarian response in Chinese infertile women undergoing IVF/ICSI cycles: a prospective, multi-centre, observational study // *Reprod. Biomed. Online*. 2016. Vol. 33. No. 4. P. 506–512. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.07.003
- Xu H., Zeng L., Yang R. et al. Retrospective cohort study: AMH is the best ovarian reserve markers in predicting ovarian response but has unfavorable value in predicting clinical pregnancy in GnRH antagonist protocol // *Arch. Gynecol. Obstet*. 2017. Vol. 295. No. 3. P. 763–770. doi: 10.1007/s00404-016-4274-8
- Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy // *Hum. Reprod*. 2015. Vol. 30. No. 2. P. 323–330. doi: 10.1093/humrep/deu292
- Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction // *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2019. Vol. 45. No. 5. P. 951–960. doi: 10.1111/jog.13937
- Yan L., Yu Q., Zhang Y.N. et al. Effect of type 3 intramural fibroids on *in vitro* fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study // *Fertil. Steril*. 2018. Vol. 109. No. 5. P. 817–822.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.007
- Rikhraj K., Tan J., Taskin O., Albert A.Y., Yong P., Bedaiwy M.A. The impact of noncavity-distorting intramural fibroids on live birth rate in *in vitro* fertilization cycles: A systematic review and meta-analysis // *J. Womens Health (Larchmt)*. 2020. Vol. 29. No. 2. P. 210–219. doi: 10.1089/jwh.2019.7813
- Christopoulos G., Vlismas A., Salim R. et al. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria // *BJOG*. 2017. Vol. 124. No. 4. P. 615–621. doi: 10.1111/1471-0528.14362

REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention. Assisted Reproductive Technology National Summary Report. 2016 [cited 2019 Mar. 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/art/reports/2016/national-summary-figures.html>
- van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, et al. Predictive factors in *in vitro* fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):577–589. doi: 10.1093/humupd/dmq015
- Polyzos NP, Sunkara SK. Sub-optimal responders following controlled ovarian stimulation: an overlooked group? *Hum Reprod*. 2015;30(9):2005–2008. doi: 10.1093/humrep/dev149
- Broekmans FJ. The sub-optimal response to controlled ovarian stimulation: manageable or inevitable? *Hum Reprod*. 2015;30(9):2009–2010. doi: 10.1093/humrep/dev150
- Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Hum Reprod*. 2016;31(2):370–376. doi: 10.1093/humrep/dev316
- Popovic-Todorovic B, Santos-Ribeiro S, Drakopoulos P, et al. Predicting suboptimal oocyte yield following GnRH agonist trigger by measuring serum LH at the start of ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 2019;34(10):2027–2035. doi: 10.1093/humrep/dez132
- Alviggi C, Clarizia R, Pettersson K, et al. Suboptimal response to GnRHa long protocol is associated with a common LH polymorphism. *Reprod Biomed Online*. 2011;22 Suppl 1:S67–S72. doi: 10.1016/S1472-6483(11)60011-4
- Henes M, Engler T, Taran FA, et al. Ovarian cyst removal influences ovarian reserve dependent on histology, size and type of operation. *Womens Health (Lond)*. 2018;14:1745506518778992. doi: 10.1177/1745506518778992

9. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3146–3154. doi: 10.1210/jc.2012-1558
10. Kotanidis L, Nikolettos K, Petousis S, et al. The use of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels and antral follicle count (AFC) to predict the number of oocytes collected and availability of embryos for cryopreservation in IVF. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(12):1459–1464. doi: 10.1007/s40618-016-0521-x
11. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update.* 2010;16(2):113–130. doi: 10.1093/humupd/dmp036
12. Li R, Gong F, Zhu Y, et al. Anti-Müllerian hormone for prediction of ovarian response in Chinese infertile women undergoing IVF/ICSI cycles: a prospective, multi-centre, observational study. *Reprod Biomed Online.* 2016;33(4):506–512. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.07.003
13. Xu H, Zeng L, Yang R, et al. Retrospective cohort study: AMH is the best ovarian reserve markers in predicting ovarian response but has unfavorable value in predicting clinical pregnancy in GnRH

- antagonist protocol. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(3):763–770. doi: 10.1007/s00404-016-4274-8
14. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015;30(2):323–330. doi: 10.1093/humrep/deu292
15. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951–960. doi: 10.1111/jog.13937
16. Yan L, Yu Q, Zhang YN, et al. Effect of type 3 intramural fibroids on *in vitro* fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study. *Fertil Steril.* 2018;109(5):817–822.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.007
17. Rikhray K, Tan J, Taskin O, Albert AY, Yong P, Bedaiwy MA. The impact of noncavity-distorting intramural fibroids on live birth rate in *in vitro* fertilization cycles: A systematic review and meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2020;29(2):210–219. doi: 10.1089/jwh.2019.7813
18. Christopoulos G, Vlismas A, Salim R, et al. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria. *BJOG.* 2017;124(4):615–621. doi: 10.1111/1471-0528.14362

ОБ АВТОРАХ

***Нгуен Конг Туан**, аспирант;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Университетская наб., д. 7–9;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4665-9025>;
dr.tuan99999@gmail.com

Ляйля Харрясовна Джемликханова, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6842-4430>;
eLibrary SPIN: 1691-6559; e-mail: dzhemlikhanova_l@mail.ru

Манижа Раджабовна Махмадалиева;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9578-8931>;
e-mail: 2563737@mail.ru

Игорь Юрьевич Коган, д-р мед. наук,
профессор, член-корр. РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>;
Scopus Author ID: 56895765600; eLibrary SPIN: 6572-6450;
e-mail: ikogan@mail.ru

Дарико Александровна Ниаури, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1556-248X>;
eLibrary SPIN: 4384-9785; e-mail: d.niauri@mail.ru

Инна Отаровна Крихели, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5439-1727>;
eLibrary SPIN: 7356-6189; e-mail: ikrikheli@gmail.com

Ксения Владимировна Обьедкова, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2056-7907>;
e-mail: obedkova_ks@mail.ru

Галина Хачиковна Сафарян, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-323X>;
e-mail: Galasaf07@gmail.com

AUTHORS INFO

***Nguyen Cong Tuan**, MD, Postgraduate Student;
address: 7-9, Universitetskaya nab.,
Saint Petersburg, 199034, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4665-9025>;
dr.tuan99999@gmail.com

Lyailya Kh. Dzhemlikhanova, MD, PhD, Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6842-4430>;
eLibrary SPIN: 1691-6559; e-mail: dzhemlikhanova_l@mail.ru

Manizha R. Makhmadaliyeva, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9578-8931>;
e-mail: 2563737@mail.ru

Igor Yu. Kogan, MD, PhD, DSci (Medicine), Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>;
Scopus Author ID: 56895765600; eLibrary SPIN: 6572-6450;
e-mail: ikogan@mail.ru

Dariko A. Niauri, MD, PhD, DSci (Medicine), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1556-248X>;
eLibrary SPIN: 4384-9785; e-mail: d.niauri@mail.ru

Inna O. Krikheli, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5439-1727>;
eLibrary SPIN: 7356-6189; e-mail: ikrikheli@gmail.com

Ksenia V. Obyedkova, MD, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2056-7907>;
e-mail: obedkova_ks@mail.ru

Galina Kh. Safaryan, MD, Post-Graduate Student; ;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5988-323X>;
e-mail: Galasaf07@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

Ирина Дмитриевна Мекина, канд. биол. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5845>;
eLibrary SPIN: 4682-8590; e-mail: iagmail@ott.ru

Елена Александровна Лесик, канд. биол. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1611-6318>;
e-mail: lesike@yandex.ru

Мария Алексеевна Ищук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4443-4287>;
e-mail: mashamazilina@gmail.com

Александр Мкртичевич Гэгзян, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3917-9493>;
eLibrary SPIN: 6412-4801; e-mail: aggzzyan@gmail.com

AUTHORS INFO

Irina D. Mekina, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5845>;
eLibrary SPIN: 4682-8590; e-mail: iagmail@ott.ru

Elena A. Lesik, PhD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1611-6318>;
e-mail: lesike@yandex.ru

Maria A. Ishchuk, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4443-4287>;
e-mail: mashamazilina@gmail.com

Alexander M. Ggzzyan, MD, PhD, DSci (Medicine), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3917-9493>;
eLibrary SPIN: 6412-4801; e-mail: aggzzyan@gmail.com