

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное медико-биологическое агентство
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ -
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ БИОФИЗИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ А.И. БУРНАЗЯНА»
Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования

На правах рукописи

ОСТРИНА

Сабина Ярославовна

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОВАРИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ У
ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО
ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Серова Ольга Федоровна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Актуальность темы исследования.....	4
Цель исследования.....	7
Практическая значимость работы	9
Личный вклад автора.....	10
Соответствие диссертации паспорту полученной специальности	11
Апробация работы	11
Внедрение результатов исследования в практику.....	11
Структура и объем диссертации	11
ГЛАВА 1. ПРОТОКОЛЫ ОВАРИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ И ТИПЫ ОВАРИАЛЬНОГО ОТВЕТА В ПРОГРАММАХ ЭКО	12
1.1. Основные протоколы овариальной стимуляции в зависимости от прогноза овариального ответа.	12
1.2. Непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ в программах ЭКО у пациенток с бесплодием.	17
1.3. Возможности молекулярно-генетического исследования гена FSHR в прогнозе типа овариального ответа.	19
1.4. Применение отечественного биоаналога фоллитропина альфа в протоколах овариальной стимуляции.	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	26
2.1. Материал исследования	26
2.2. Методы исследования	31
2.2.1. Программа ЭКО	34
2.2.2. Статистический анализ данных.....	37
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
3.1. Клинико-anamnestическая характеристика пациенток, включенных в исследование	39
3.1.2. Характеристика проведенных программ ЭКО в анамнезе	44
3.1.3. Непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ.....	48
3.2. Роль полиморфизма гена рецептора фолликулостимулирующего гормона в овариальной стимуляции	53
3.2.1. Клинико-anamnestические данные пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом.....	54

3.2.2. Исследование полиморфизм гена рецептора фолликулостимулирующего гормона	56
3.2.3. Сравнительная оценка овариальной стимуляции у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе с использованием оригинального рФСГ и его отечественного биоаналога	58
3.2.4. Ассоциация полиморфизма гена фолликулостимулирующего гормона с типом непрогнозируемого (парадоксального) ответа.....	64
3.3. Профилактика непрогнозируемого (парадоксального) ответа в овариальной стимуляции.....	72
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	78
ВЫВОДЫ	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	93

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема преодоления бесплодия продолжает оставаться одной из наиболее актуальных в современном мире, несмотря на активное развитие репродуктивной медицины в последнее десятилетие. Согласно современным данным, частота бесплодия среди женщин репродуктивного возраста составляет 8-12% [1]. В Российской Федерации по данным отечественных авторов распространенность бесплодия в некоторых регионах варьирует от 15,0 до 24% [2, 3]. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) считается одним из наиболее эффективных методов лечения бесплодия [4]. Согласно данным Национального регистра РАРЧ за 2022 год, частота наступления беременности при проведении программ ЭКО составила 26,4%, при расчете на трансвагинальную пункцию – 28,2%, а в циклах с переносом эмбрионов – 33,0% [5].

Задачи, стоящие на государственном уровне в области репродуктивной медицины, направлены на повышение эффективности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при снижении финансовых затрат [6].

Для успешного проведения программы ЭКО важно обеспечить правильный процесс фолликулогенеза, получить достаточное количество ооцитов, пригодных для оплодотворения, а также минимизировать риск возможных осложнений. С этой целью требуется выбрать оптимальный протокол овариальной стимуляции и подходящий гонадотропный препарат (мочевой или рекомбинантный гонадотропин) и его оптимальную стартовую дозу, которая необходима для формирования полноценного пула антральных фолликулов, синхронного роста, что в последующем должно приводить к адекватному ответу яичников на стимуляцию [7].

С 2016 года большинство программ ЭКО проводятся в плановом порядке за счет средств Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ОМС). Для определения необходимого количества квот на календарный год,

важно заранее учитывать, какое количество лекарственных препаратов потребуется.

Неоднородность пациенток с бесплодием требует выделения основных групп пациенток программ ЭКО для более точного прогнозирования эффективности программ ЭКО, определения необходимого количества препаратов для овариальной стимуляции и более точного расчета суммарных доз гонадотропинов [8].

В настоящее время установлено, что реакция яичников на овариальную стимуляцию является многофакторным процессом, зависящим от возраста, овариального резерва, гормонального фона, а также эндогенных и экзогенных факторов [9].

Ключевыми клинико-анамнестическими предикторами овариального ответа на стимуляцию являются возраст и овариальный резерв, который определяется уровнем антимюллера гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и количеством антральных фолликулов (КАФ).

Согласно литературным данным, индексы FORT (follicle out-put rate, скорость фолликулярного выхода) и FOI (follicle-to-oocyte index, фолликуло-ооцитарный индекс) являются маркерами «бедного» овариального ответа на ОС [8, 10, 11]. Однако, широкого распространения в настоящее время данные индексы пока не получили.

Выделяют несколько типов овариального ответа: гиперергический (более 16 ооцитов), оптимальный (10–15 ооцитов), субоптимальный (4–9 ооцитов) и «бедный» ответ (1–3 ооцита) [12, 13, 14]. Прогнозируется нормальный овариальный ответ, согласно данным литературы, прогнозируется при АМГ 1,2-3,5 нг/мл, ФСГ от 8 до 11 МЕ/л, КАФ 10-15. Бедный овариальный ответ прогнозируется при АМГ менее 1,2 нг/мл, ФСГ более 12 МЕ/л, КАФ менее 5-7. Гиперергический овариальный ответ при АМГ более 3,6 нг/мл, ФСГ менее 8 МЕ/л, КАФ более 16 [15, 16].

В ряде случаев низкая эффективность программ ЭКО связана с непрогнозируемым овариальным ответом. Согласно литературным данным, в

отечественной литературе чаще встречается термин «непрогнозируемый овариальный ответ», в англоязычных источниках используются такие термины, как «unexpected (неожиданный) ovarian response», «inadequate (неадекватный) ovarian response», «abnormal ovarian response» (ненормальный), paradoxical (парадоксальный) ovarian response [8, 16, 17, 19-22].

Непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ – это тип овариального ответа, при котором наблюдается неожиданно «бедный» (гипоергический) ответ яичников, в ряде случаев у некоторых пациенток встречается неожиданно гиперергический ответ яичников, который нередко приводит к развитию осложнений в программах ЭКО [17, 23, 18, 24].

Однако проблема непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа: причины, частота встречаемости, возможность повторения и методы коррекции – недостаточно освещены в литературных источниках. Пациенток с таким типом овариального ответа можно отнести к так называемым «трудным» пациенткам [7].

Одно из современных направлений изучения причин непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа – молекулярно-генетические исследования [18]. Гормональное влияние на ооциты может координироваться с учетом экспрессии генов рецепторов [25, 26]. Существует связь среди аллелей генов гонадотропинов, их рецепторами и результатами стимуляции суперовуляции [27]. Есть данные о возможности применения генетического исследования полиморфизма гена рецептора фолликулостимулирующего гормона *FSHR 2039 A>G (rs6166) (follicle-stimulating hormone receptor)*, с целью прогнозирования парадоксального овариального ответа [18]. Однако, эти данные разрозненные, немногочисленные и не систематизированы.

Длительное время для стимуляции роста и созревания фолликулов в программах ЭКО использовались оригинальные рекомбинантные гонадотропины, однако в связи со сроком окончания патентов, были разработаны и представлены их биоаналоги. Таким препаратом является отечественный биоаналог фоллитропина альфа, который перед регистрацией прошел все необходимые

исследования, соответствующие международным стандартам для биоаналогов. Ретроспективное исследование, проведенное с его использованием, подтвердило его эффективность и безопасность при овариальной стимуляции у женщин в циклах ЭКО [28]. Однако, не изучена возможность применения этих препаратов у «трудных» пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом [29].

Цель исследования

Повышение эффективности программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с бесплодием путем разработки дифференцированного подхода к овариальной стимуляции для профилактики непрогнозируемого ответа с использованием отечественного биоаналога фоллитропина альфа с учетом молекулярно-генетических предикторов и оптимизации расчета необходимых доз гонадотропинов при планировании программ.

Задачи исследования

1. Определить основные группы пациенток программ ЭКО на основании анализа их возраста, эффективности программ и суммарной дозы примененных гонадотропинов. Сравнить необходимую суммарную дозу гонадотропинов на овариальную стимуляцию при стандартном расчете и при расчете с учетом группы пациенток программ ЭКО.
2. Дать клинико-анамнестическую характеристику пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом на овариальную стимуляцию в основных группах программ ЭКО, определить частоту встречаемости, повторяемости и типы данного ответа.
3. Оценить эмбриологические характеристики и исходы программ ЭКО у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом.
4. Определить частоту встречаемости полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом на овариальную стимуляцию в анамнезе и его ассоциацию с типом парадоксального овариального ответа.

5. Провести сравнительный анализ эффективности овариальной стимуляции с применением оригинального фоллитропина альфа и его отечественного биоаналога у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе.

6. Разработать алгоритм дифференцированного ведения пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе с учетом полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* и оценить его эффективность.

Научная новизна исследования

Выделены основные группы пациенток программ ЭКО на основании анализа клинико-anamnestических данных, суммарной дозы гонадотропинов, затраченных в овариальной стимуляции, а также на эффективности проведенных программ. Определены типы непрогнозируемого (парадоксального) ответа на овариальную стимуляцию: гипоергический («бедный») и гиперергический. Представлены данные о частоте встречаемости и повторяемости непрогнозируемого (парадоксального) ответа у пациенток программ ЭКО. Показано его влияние на эмбриологические характеристики и исходы программ.

Выявлена предиктивная значимость клинико-anamnestических и лабораторных данных, а также полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* в формировании непрогнозируемого (парадоксального) ответа на овариальную стимуляцию у пациенток программ ЭКО. Определены факторы риска парадоксального ответа. Установлена ассоциация определенных полиморфизмов гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* с типом непрогнозируемого (парадоксального) ответа.

Обоснована целесообразность проведения овариальной стимуляции в программах ЭКО с использованием отечественного препарата биоаналога фоллитропина альфа у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе. Показана возможность снижения повторяемости непрогнозируемого (парадоксального) ответа при дифференцированном подходе к овариальной стимуляции.

Практическая значимость работы

На основании проведенного исследования выявлены факторы риска непрогнозируемого (парадоксального) ответа, ведущим из которых является тип полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*. Определены показания для проведения молекулярно-генетического исследования полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* у пациенток перед началом программы ЭКО наряду с основным клинико-лабораторным обследованием. Разработан алгоритм дифференцированного подхода к ведению пациенток в программах ЭКО, который позволяет проводить овариальную стимуляцию с учетом риска и типа непрогнозируемого (парадоксального) ответа с использованием отечественного фоллитропина альфа. Показано преимущество расчета требуемой суммарной дозы гонадотропинов с учетом группы пациенток программ ЭКО и типом непрогнозируемого (парадоксального) ответа по сравнению со стандартной схемой расчета.

Положения, выносимые на защиту

1. Основные группы пациенток программ ЭКО определяются возрастом, эффективностью проведенного лечения и количеством затраченных препаратов. Расчет суммарной дозы гонадотропинов оптимально проводить с учетом основных групп пациенток. В программах ЭКО в 42,8% случаев наблюдается непрогнозируемый (парадоксальный) ответ, который ассоциирован со снижением параметров эмбриогенеза и эффективности программ ЭКО. Максимальное количество непрогнозируемых (парадоксальных) ответов наблюдается в первой и третьей возрастной группах пациенток. Факторами риска непрогнозируемого (парадоксального) ответа являются: уровень ФСГ более 8,35 мЕд/мл; количество полученных ооцитов менее или равно 4 («бедный» овариальный ответ); количество полученных ооцитов более или равно 16 (гиперергический тип овариального ответа) в предыдущих программах ЭКО.
2. Пациентки с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе при повторной программе ЭКО дают непрогнозируемый ответ в 36,3%.

Повторный непрогнозируемый (парадоксальный) ответ ассоциирован с полиморфизмом гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*). Полиморфизм гена *FSHR* (2039 A>G, *rs6166*) оказывает значительное влияние на процесс овариальной стимуляции в рамках программ ЭКО. Генотип А/А коррелирует с «бедным» ответом на стимуляцию в 84,1% случаев, в то время как генотип G/G, напротив, предрасполагает к гиперергическому ответу на стимуляцию в 100% случаев, что ведет к снижению эффективности программ ЭКО и приводит к развитию СГЯ в 48,3% случаев. Носительство генотипа G/A – к оптимальному ответу в 63,2% случаев.

3. Протоколы овариальной стимуляции у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе с применением отечественного биоаналога фоллитропина альфа в сравнении с оригинальным препаратом сопоставимы по эмбриологическим характеристикам и исходам программ ЭКО. Предложенный алгоритм ведения пациенток в программах ЭКО, с дифференцированным проведением овариальной стимуляции (со снижением или повышением стартовой дозы гонадотропинов) и использованием отечественного фоллитропина альфа повышает эффективность программ ЭКО на 5,35% и снижает частоту непрогнозируемого (парадоксального) ответа на 24,0%.

Личный вклад автора

Автор был активно вовлечён в процесс определения вектора научного исследования, постановки целей и задач, а также в планирование и разработку дизайна. Он проводил клинико-лабораторные исследования, анализировал и интерпретировал полученные результаты, а также занимался статистической обработкой данных. Автор лично сопровождал пациенток на всех этапах лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ), собирал данные и анализировал их с использованием современных статистических методов.

Соответствие диссертации паспорту полученной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Апробация работы

Исследование было представлено на заседании апробационной комиссии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Федеральный медико-биологический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России 17 октября 2023 года.

Внедрение результатов исследования в практику

На основе полученных сведений был разработан алгоритм, предоставляющий возможность дифференцированного подхода к проведению программ ЭКО с учётом молекулярно-генетических маркеров. Этот алгоритм был успешно внедрён в практику отделения вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО «МОПЦ». По теме диссертации было опубликовано 12 научных работ, 4 из которых были опубликованы в рецензируемых журналах.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование включает в себя введение, четыре главы, заключение, практические рекомендации, список условных обозначений, список литературных источников и приложение. Общий объём диссертации составляет 103 страницы. В тексте содержится 17 иллюстраций и 29 таблиц. В списке литературы, составленном в процессе работы над исследованием, представлено 80 источников, из которых 19 – отечественных авторов, а 61 — зарубежных.

ГЛАВА 1. ПРОТОКОЛЫ ОВАРИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ И ТИПЫ ОВАРИАЛЬНОГО ОТВЕТА В ПРОГРАММАХ ЭКО

1.1. Основные протоколы овариальной стимуляции в зависимости от прогноза овариального ответ.

Репродуктивная медицина продолжает динамично развиваться, предлагая инновационные подходы к лечению бесплодия. Важными направлениями являются совершенствование существующих методик, разработка новых препаратов, а также внедрение индивидуализированных схем терапии, что способствует повышению эффективности и безопасности программ ЭКО. Оптимальным возрастом для проведения программы ЭКО с наибольшей эффективностью считается возраст до 35 лет. Однако, в связи с современными тенденциями общества, большая часть женщин откладывают деторождение на более поздний срок, и в клиники ЭКО обращаются пациентки, как молодого возраста, так и в возрасте старше 40 лет. По достижении данного возрастного порога пациентки сталкиваются с постепенным снижением овариального резерва, что сопровождается изменениями в гормональном статусе – снижением уровня антимюллерова гормона (АМГ) и повышением фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), по данным ультразвуковой диагностики наблюдается снижение КАФ, при этом значительно повышаются риски развития хромосомных аномалий плода и осложнений беременностей, и как следствие, снижается эффективность программы ЭКО. По данным группы исследователей POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualize Oocyte Number), для получения одного эуплоидного эмбриона в возрасте до 35 лет необходимо в среднем 6 ооцитов, в 36-40 лет – 10 ооцитов, а в возрасте старше 42 лет более 16 [30].

Возрастная категория пациенток программ ЭКО с «бедным» ответом достаточно обширна. Были разработаны рекомендации по ведению протоколов стимуляции яичников у женщин с «низким» овариальным ответом, учитывая их возраст и показатели овариального резерва. В 2016 году группа исследователей POSEIDON разработала обновлённые стандарты ведения и классификацию

пациенток с низким овариальным резервом, демонстрирующих «бедный» овариальный ответ при овариальной стимуляции. При этом, группу пациенток с низким овариальным резервом входили женщины, страдающие от различных форм бесплодия, а также неадекватным ответом на стимулирующую терапию, включались пациентки с различными причинами и механизмами развития бесплодия, это усложняло назначение адекватной терапии и не способствовало повышению эффективности программ ЭКО [30].

Далеко не всегда возможно спрогнозировать ответ яичников на овариальную стимуляцию, опираясь лишь на возраст, критерии овариального резерва и анамнестические данные пациенток. При овариальной стимуляции, у пациенток с ожидаемым оптимальным ответом, возможен гиперергический ответ яичников, и как следствие, развитие синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). И наоборот, во время трансвагинальной пункции в 9-24% протоколов ЭКО аспирировано меньшее количество ооцитов при ожидаемом нормальном ответе [31].

Подход к выбору эффективной схемы овариальной стимуляции должен быть персонифицирован, и необходимо принимать во внимание анамнестические данные и эмбриологические сведения пациенток. Протоколы контролируемой овариальной стимуляции включают в себя различные схемы назначения препаратов для одновременной стимуляции нескольких фолликулов в одном цикле ЭКО. Существуют различные варианты протоколов овариальной стимуляции, которые применяются в зависимости от клинической ситуации, индивидуальных показаний и противопоказаний.

В современной медицинской практике наиболее часто используются два основных протокола: стандартный длинный протокол, основанный на использовании агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ), и протокол, основанный на применении антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ). При проведении овариальной стимуляции стандартным длинным протоколом ответ яичников более предсказуемый, растущие фолликулы однокалиберного размера, что повышает вероятность получения зрелых ооцитов при пункции. Однако, «длинный» протокол имеет ряд значительных недостатков,

включая более длительное лечение, необходимость использования высоких доз гонадотропинов и риск формирования фолликулярных кист во время десенсилизации, что может задерживать начало овариальной стимуляции (ОС). Также возможно наступление беременности, а при риске развития СГЯ отсутствует возможность изменить триггер овуляции. В рамках «длинного» протокола а-ГнРГ могут применяться в пролонгированной дозе (3,75 мг) в лютеиновую фазу на 19–21 день или на 2–3 день менструального цикла перед циклом стимуляции, либо вводиться ежедневно в дозе 0,1 мг. В протоколах с антГн-РГ используются более низкие дозы гонадотропинов при относительно одинаковом овариальном резерве; по времени стимуляция более короткая; при риске развития СГЯ возможна смена триггера овуляции. Также, в таком протоколе необходимо помнить о риске разнокалиберного роста фолликулов, развития «паразитарного пика ЛГ» и тщательно выбирать время введения триггера овуляции. Учитывая разнокалиберный рост фолликулов, часто в «коротких» протоколах при пункции ооцитов получают меньше зрелых клеток, но по данным крупных исследований, частота наступления беременности не различается [32]. Во время стимуляции «коротким» протоколом с антГн-РГ происходит подавление эндогенных гонадотропинов без стимуляции гипофиза. Введение антГн-РГ начинают при достижении несколькими фолликулами размеров 13-14 мм в диаметре. Повышенный риск СГЯ не зависит от выбора протокола, по данным различных литературных источников не была доказана корреляция гиперстимуляции яичников и протоколов ОС. Необходимо индивидуально подходить к выбору протокола стимуляции и к выбору адекватной дозы гонадотропинов [33].

Для женщин, у которых предполагается гиперергическая и оптимальная реакция яичников, применяются стандартизированные протоколы ОС. В случае ожидаемой чрезмерной реакции яичников рекомендуется использовать протоколы овариальной стимуляции с использованием антГн-РГ и низких доз рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) с последующей коррективкой триггера. При этом перенос эмбриона в текущем цикле не осуществляется. В случае ожидаемой нормальном овариальном ответе

рекомендуется применять протоколы стимуляции с применением анТГНРГ или а-ТГНРГ, в зависимости от клинической ситуации. При этом используются средние дозы гонадотропинов. Начальная доза рекомбинантного ФСГ составляет 150–225 МЕ. В случае риска развития СГЯ дозировка снижается до 100–150 МЕ [34].

Пациентки с низким овариальным резервом и недостаточным ответом яичников на стимуляцию составляют значительную группу среди пациенток клиник ЭКО. В настоящее время не существует универсальных протоколов для применения вспомогательных репродуктивных технологий и препаратов гонадотропинов у пациенток, ожидающих «бедный» ответ яичников. Этот вопрос является предметом дискуссии в профессиональном сообществе. Выявить пациенток с прогнозируемым гипоответом яичников на овариальную стимуляцию возможно с помощью индекса выхода фолликулов (FORT) и ооцитарно-фолликулярного индекса (FOI) [35].

У пациенток старшего репродуктивного возраста снижение овариального резерва является физиологическим процессом, при этом наблюдается высокая частота анеуплоидии у эмбрионов. Наиболее выраженное снижение овариального резерва происходит в возрасте 37-38 лет. У женщин старше 40 лет прогнозируется низкая эффективность лечения бесплодия [14].

У пациенток репродуктивного возраста снижение овариального резерва и «бедный» ответ яичников на овариальную стимуляцию в программах ЭКО могут наблюдаться после оперативных вмешательств в области малого таза, а также при наличии таких гинекологических заболеваний, как наружный генитальный эндометриоз, воспалительные заболевания органов малого таза, преждевременная недостаточность яичников, а также при наличии сопутствующих заболеваний и прохождении курсов лучевой или химиотерапии. Кроме того, причиной могут быть «необъяснимые» факторы, включая полиморфизмы генов гонадотропинов и их рецепторов [36].

Нормативными документами, регламентирующими возможность применения ВРТ, являются:

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 803н от 31 июля 2020 года «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», вступивший в силу с 1 января 2021 года;

2. Клинические рекомендации «Женское бесплодие», утверждённые в 2024 году.

3. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 октября 2012 года № 556н был утверждён стандарт медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. В приложении №3 к приказу Минздрава России от 17 августа 2017 года приведён перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз. С 13 сентября 2024 года приказом Минздрава России от 30 июля 2024 года № 397Н данный документ признан утратившим силу. Диссертационное исследование проводилось в период с декабря 2021 года по май 2024 года.

По приказу Минздрава РФ №556н средняя суточная доза (ССД) фоллитропина альфа составляет 150 МЕ, средняя курсовая доза (СКД) фоллитропина альфа 2400. Однако, нет дифференциации пациенток по типу овариального ответа и требуемой дозы гонадотропинов в цикле ЭКО.

Согласно клиническим рекомендациям «Женское бесплодие» от 2024г. Не рекомендуется увеличивать дозу гонадотропинов более 300 МЕ при низком овариальном резерве. Пациенткам с избыточным овариальным резервом с целью профилактики СГЯ рекомендуются низкие стартовые дозы гонадотропинов. При этом, стартовая доза гонадотропинов определяется индивидуально на основе клинико-анамнестических данных пациенток.

Цели, стоящие на государственном уровне в области репродуктивной медицины, направлены на повышение эффективности программ ЭКО при снижении финансовых затрат. Неоднородность пациенток с бесплодием, которые обращаются в клиники ЭКО для получения лечения, представляет необходимость

выделения основных (однородных) групп пациенток программ ЭКО, с целью прогнозирования эффективности программ ЭКО и определять количество необходимых препаратов для овариальной стимуляции для более точного расчета суммарных доз гонадотропинов.

1.2. Непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ в программах ЭКО у пациенток с бесплодием.

Овариальный ответ в протоколе стимуляции является важнейшим фактором эффективности программы ЭКО и зависит от овариального резерва, выбранной схемы стимуляции и применяемых гонадотропинов [7]. Протоколы овариальной стимуляции стандартизированы, и прогнозирование овариального ответа на гонадотропные препараты часто можно предсказать уже на этапе предварительного обследования пациентки и подготовки программы ЭКО [37].

Однако, у ряда пациенток наблюдается непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ, который характеризуется неожиданно «бедным» или неожиданно гиперергическим ответом яичников [18, 38].

В настоящее время, активно изучается неожиданно «бедный» овариальный ответ, его возможности прогнозирования и профилактики, так как все больше пациенток обращаются в клиники ЭКО в старшем репродуктивном возрасте и/или со сниженными параметрами овариального резерва в молодом репродуктивном возрасте [39]. Возраст пациенток влияет на репродуктивный потенциал [39-42].

В различных литературных источниках встречаются данные, что у некоторых пациенток наблюдается неожиданный гиперергический овариальный ответ на стимуляцию, и как следствие повышенный риск развития СГЯ [24, 43, 44]. Однако, эти данные разрозненные, противоречивы и не имеют четкой систематизации.

СГЯ потенциально угрожающее жизни состояние, которое является осложнением овариальной стимуляции и наиболее часто наблюдается у пациенток с гиперергическим овариальным ответом. Несмотря на многолетний клинический опыт профилактики СГЯ и выявлении пациентов с высоким риском развития

данного осложнения, патофизиология СГЯ изучена недостаточно, и не было выявлено надежных прогностических факторов риска, в том числе молекулярно-генетических [45].

По данным национального регистра РАРЧ в 2022 году частота СГЯ на цикл составила 0,2% [5]. Риск развития СГЯ повышается при получении более 15 ооцитов в овариальной стимуляции, при этом частота живорождения не увеличивается [46].

В исследовании, проведенном Boudjena et al., описаны данные непрогнозируемого (парадоксального) гиперергического ответа у пациенток с ожидаемым нормальным овариальным ответом [47]. В отечественной литературе показана корреляция гиперергического ответа с полиморфизмом гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* [43, 44]. Есть противоречивые данные, которые подтверждают связь полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* и СГЯ, поскольку исследования подтверждают только связь между некоторыми вариантами генов гонадотропинов и их рецепторов с ответом яичников на овариальную стимуляцию [27, 48 - 50].

В 2016 году группа исследователей разработала систему классификации POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number), которая учитывает индивидуальные особенности пациентов, количество используемых ооцитов и разделяет пациенток с «бедным» овариальным ответом на 4 группы. В рамках этой классификации выделены подгруппы с непрогнозируемым (парадоксальным) «бедным» ответом — POSEIDON 1 и 2 [10, 30, 31]. У пациенток с гипоответом в овариальной стимуляции, чаще наблюдается снижение уровня АМГ менее 1,2 нг/мл и КАФ, а также повышение базального уровня ФСГ более 12 МЕ/л, однако эти данные не всегда могут быть использованы, как прогностические критерии бедного ответа [8], в связи с тем, что причины непрогнозируемого (парадоксального) «бедного» ответа до конца не изучены [19].

Существует взаимосвязь типа овариального ответа с полиморфизмами гонадотропинов и их рецепторами, что может приводить к неадекватному ответу на стимуляцию у пациенток с сохраненным овариальным резервом [30, 51, 52].

В литературных источниках показано, что частота встречаемости непрогнозируемого «бедного» ответа в программах ЭКО достигает 40%, однако нет единого подхода о том, как определять таких пациенток в популяции [53].

Проблема парадоксального (непрогнозируемого) овариального ответа, его этиология, распространенность, частота повторений, методы профилактики, недостаточно изучены и освещены по литературным данным. Появляется все больше данных об исследовании новых диагностических критериев овариального ответа, помимо общепринятых, в группе «трудных» пациенток, что говорит о необходимости дальнейшего изучения непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа и его предикторов.

1.3. Возможности молекулярно-генетического исследования гена *FSHR* в прогнозе типа овариального ответа.

Овариальный ответ на стимуляцию может варьироваться в зависимости от множества факторов, таких как возраст, количество попыток ЭКО в анамнезе, причина бесплодия, гормональный профиль пациентки, овариальный резерв, протокол стимуляции, тип и дозировка используемых препаратов, а также генетический вариант полиморфизм гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*.

Однако ни один из этих факторов не может служить надёжным предиктором [54], что оставляет неопределённость в отношении возможности прогнозирования реакции яичников на стимуляцию в программах ЭКО. В связи с этим активно изучается взаимосвязь между ответом яичников и полиморфизмами определённых генов [43].

Полиморфизм генов рецепторов гонадотропинов является объектом активных исследований, начавшихся в 2011 году и продолжающихся до настоящего времени. В настоящее время его рассматривают как один из ключевых факторов, определяющих реакцию ооцитов на гормональное воздействие. Эта реакция может изменяться в зависимости от экспрессии генов рецепторов, что, в свою очередь, влияет на овариальный ответ [55].

В репродуктивной медицине примерно в 10–15% случаев у женщин, у которых ожидался нормальный ответ на стимуляцию яичников, наблюдается «бедный» ответ [48]. В то же время у пациенток, ожидающих оптимального ответа, может развиваться гиперергический ответ яичников, что сопряжено с риском возникновения СГЯ. Это может быть обусловлено влиянием полиморфизмов генов рецепторов гонадотропинов [56].

Рецептор фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) *FSHR 2039 A>G (rs6166)* – трансмембранный рецептор, который взаимодействуя с гормоном ФСГ, влияет фолликулогенез и оогенез, стимулирует гормональный синтез в гранулезных и тека-клетках [57]. Ген рецептора *FSHR 2039 A>G (rs6166)* находится на хромосоме и состоит из примерно 2080 нуклеотидов [58-60]. Наибольшее внимание уделено полиморфизмам rs6165 и rs6166 [61]. Однонуклеотидный полиморфизм rs6166 вызывает аминокислотную замену аспаргина (Asn) на серин (Ser) в позиции 680 (p.Asn680Ser) [61, 62].

Полиморфизм гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* представляет собой один из наиболее изученных генетических маркеров, имеющих существенное значение для овариальной стимуляции в рамках программ ЭКО [61]. В результате проведенных исследований было установлено, что полиморфизм гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* может служить объяснением индивидуальных различий в реакции яичников на стимуляцию. Генетический скрининг представляет собой однократное исследование, которое не зависит от эндогенных и экзогенных факторов. Он позволяет вносить коррективы в дозировку гонадотропинов в протоколах овариальной стимуляции [44].

В большинстве клинических исследований изучается полиморфизм Asn680Ser [56]. Наличие аллеля 680Ser приводит к снижению активности рецепторов, а в гомозиготном состоянии (G/G) рецепторы *FSHR 2039 A>G (rs6166)* становятся более устойчивыми к воздействию ФСГ, даже при нормальном менструальном цикле [63]. Изоформы рецептора *FSHR 2039 A>G (rs6166)* демонстрируют различные уровни чувствительности к ФСГ в процессе овариальной стимуляции в контексте программ ЭКО. Эти вариации могут влиять

на характер овариального ответа, что делает учёт данного полиморфизма значимым при выборе дозировки препарата ФСГ в протоколах стимуляции [64].

Пациентки, имеющие гомозиготный генотип по аллелю G гена рецептора *FSHR 2039 A>G (rs6166)*, демонстрируют большее количество фолликулов и ооцитов в сравнении с гомозиготами по аллелю A. Это свидетельствует о предрасположенности к гиперергическому овариальному ответу в рамках программ ЭКО [43, 47].

В соответствии с консенсусом Delphi, у пациентов, несущих гомозиготный аллель G гена рецептора *FSHR 2039 A>G (rs6166)*, базальный уровень ФСГ выше, чем у пациенток, имеющих гомозиготный аллель A. У женщин, которые являются носителями гомозиготного аллеля G гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*, наблюдается уменьшение количества яйцеклеток по сравнению с теми, у кого есть гомозиготный аллель A или гетерозиготный генотип G/A. Для носителей гомозиготного аллеля G в процессе овариальной стимуляции требуются повышенные дозы гонадотропинов. Тем не менее, существуют противоречивые данные, касающиеся связи этого варианта с развитием СГЯ [65].

Имеются данные, что носительницы гомозиготного аллеля G гена рецептора *FSHR 2039 A>G (rs6166)* обладают сниженной чувствительностью рецептора *FSHR 2039 A>G (rs6166)* к экзогенному ФСГ и чаще встречается у пациенток с бедным овариальным ответом [66].

Представлены ограниченные данные по этническим группам, которые позволяют предположить, что носителям гомозиготного аллеля A рецептора *FSHR 2039 A>G (rs6166)* может потребоваться большее количество гонадотропинов в протоколе ЭКО и такие пациентки могут продуцировать меньше ооцитов, чем носители гомозиготного аллеля G [65, 67, 68].

В зарубежных источниках сообщается, что более высокий уровень ФСГ в сыворотке крови на третий день менструального цикла может быть связан с наличием аллеля G гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* в гомозиготном состоянии. Данное увеличение уровня ФСГ на третий день менструального цикла может быть связано с возрастом, так как с возрастом уровень ФСГ также обычно повышается.

Эти данные указывают на то, что полиморфизм может не оказывать влияния на молодых пациентов, но может активироваться, в старшем репродуктивном возрасте [47].

Пациентки гомозиготные по аллелю G гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*, с меньшей вероятностью имели бедный овариальный ответ и с большей вероятностью – гиперергический [47].

В литературных источниках содержатся сведения, которые указывают на существование корреляции между генетическим полиморфизмом гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* и пониженным уровнем эстрадиола при овариальной стимуляции. Было обнаружено, что пациентки, имеющие гомозиготный аллель G гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*, нуждаются в большем количестве экзогенного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) по сравнению с теми, кто является носителем гомозиготного аллеля A этого гена [69-71].

Однако существуют данные, что женщины, у которых в гене *FSHR* в позиции 2039 (*rs6166*), присутствует аллель A, испытывают потребность в большем количестве препаратов гонадотропинов и, как правило, нуждаются в более длительной стимуляции [72].

В зарубежных научных публикациях можно найти информацию о том, что у женщин, которые являются носителями гомозиготного варианта G гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*, вероятность развития СГЯ и возникновения гиперергического овариального ответа выше [73,74]. Показана корреляция СГЯ умеренной степени тяжести с гомозиготным аллелем G гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* [74, 47]. Предполагается, что СГЯ может быть с повышенной восприимчивостью к ФСГ у женщин, которые являются носителями гомозиготного аллеля G гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* [47, 69].

По результатам масштабных исследований, изменения в гене рецептора *FSHR 2039 A>G (rs6166)*, может служить маркером, который поможет определить, как яичники отреагируют на овариальную стимуляцию. Это позволяет индивидуально подбирать методы стимуляции суперовуляции [62, 75, 76].

Этот полиморфизм также является важным фактором, который помогает прогнозировать результаты стимуляции функции яичников и оптимизировать протоколы ЭКО с учетом индивидуальных особенностей пациенток [43].

Таким образом, полиморфизм гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* является перспективным маркером овариального ответа на стимуляцию, что позволяет скорректировать дозу гонадотропинов в протоколах ЭКО. В связи с этим целесообразно определять частоту встречаемости полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*, как предиктора эффективности овариальной стимуляции в группах пациенток, требующих дифференцированный подход к овариальной стимуляции.

1.4. Применение отечественного биоаналога фоллитропина альфа в протоколах овариальной стимуляции.

В наше время наблюдается интенсивное развитие производства биоаналогов — лекарственных средств, которые по своим свойствам и характеристикам не уступают оригинальным биологическим препаратам по эффективности и безопасности. Современные биоаналоги позволяют обеспечить более доступное лечение для большего числа пациентов, а также способствуют оптимизации затрат на лекарственные средства. Длительное время для стимуляции роста и созревания фолликулов в программах ЭКО использовались оригинальные рекомбинантные гонадотропины, однако в связи со сроком окончания патентов, были разработаны и представлены их биоаналоги.

Согласно постановлению правительства Российской Федерации от 25.07.2024 №1009, лекарственными препаратами выбора в лечении являются отечественные препараты. Этот препарат представляет собой российский биоаналог фоллитропина альфа (рФСГ), который был тщательно протестирован в клинических условиях и соответствует всем международным требованиям, предъявляемым к биоаналогам.

В ходе анализа результатов, полученных при ретроспективном исследовании, было установлено, что отечественный биоаналог фоллитропина альфа (рФСГ) демонстрирует высокую результативность и безопасность при

использовании в качестве средства для стимуляции овуляции у женщин с диагнозом «бесплодие» в рамках программ ЭКО. Практические данные подтверждают, что использование данного препарата способствует активному фолликулогенезу и увеличивает вероятность наступления клинической беременности у пациентов, не отобранных по строгим критериям [77].

По результатам исследования, отечественный биоаналог фоллитропина альфа в сравнении с оригинальным препаратом не показал различий по показателям клинической эффективности. При этом суммарная доза введенного препарата на один цикл не отличалась от дозы оригинального фоллитропина альфа [78].

Согласно исследованиям зарубежных авторов, при сравнении оригинального фоллитропина альфа с отечественным биоаналогом не были установлены значимые различия по частоте наступления клинической беременности (32,7% против 26,5% соответственно) и частоте рождения детей на дому (26,5% и 28,6% соответственно). СГЯ наблюдался у 3,64% и 7,27% пациентов [79].

Однако в исследованиях не проводилось сравнение эффективности оригинального фоллитропина альфа и его российского биоаналога у пациенток, участвующих в программах ЭКО. При этом важно учитывать необходимость индивидуального подхода, который подразумевает тщательный анализ клинических данных и гормонального статуса для выбора оптимального протокола стимуляции яичников.

Таким образом, современное развитие репродуктивной медицины с точки зрения персонифицированной медицины, требует учитывать не только клиничко-анамнестические и клиничко-лабораторные данные пациенток при выборе протокола овариальной стимуляции, но также молекулярно-генетические предикторы, в связи с тем, что исход овариальной стимуляции не всегда возможно спрогнозировать.

Неоднородность пациенток с бесплодием исключает применение стандартизированного подхода к ОС в программах ЭКО, что диктует необходимость более точного прогнозирования овариального ответа и разработки

дифференцированного подхода к овариальной стимуляции и представляется необходимым продолжить дальнейшие исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

В период с октября 2021 года по август 2024 года на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО «МОПЦ» и кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А. И. Бурназяна проводилось данное исследование, которое состояло из трёх этапов.

В ходе настоящего исследования было выделено три этапа:

- Ретроспективный анализ (1 этап)
- Проспективное когортное исследование (2 этап)
- Проспективное когортное исследование (3 этап)

На первом этапе в данной работе, в котором было проанализировано 920 циклов ЭКО, пациентки отличаются по возрасту, эффективности программ ЭКО и количеству затрачиваемых препаратов, были сформированы три основные группы (Рисунок 1):

В ходе первого этапа исследования, в рамках которого были подвергнуты анализу 920 циклов ЭКО, были выделены три группы пациенток. Эти группы характеризуются различиями по таким параметрам, как возраст, результаты программ ЭКО и количество используемых лекарственных средств (Рисунок 1):

- I группа – пациентки до 35 лет (n=509);
- II группа – пациентки в возрасте 36-39 лет (n=268);
- III группа – пациентки 40 лет и старше (n=143).

В исследовании были сформированы подгруппы пациенток в зависимости от типа ответа яичников на овариальную стимуляцию (Коган И. Ю. и соавторы 2021). В первую подгруппу вошли пациентки с «бедным» ответом, во вторую — с оптимальным, а в третью — с гиперергическим. На первом этапе работы «бедным» ответом считалась реакция яичников с получением 1–3 ооцитов или субоптимальная реакция с получением 4–9 ооцитов. Гиперергической реакцией считался ответ с получением 16 и более ооцитов. Оптимальным считался ответ с получением 10–15 ооцитов.

В исследовании анализировалось число пациенток в трех возрастных категориях, у которых овариальный ответ на стимуляцию яичников был непрогнозируемым (парадоксальным) и не соответствовала прогнозируемой. Были выделены следующие группы:

- I-n группа – пациентки до 35 лет (n=231);
- II-n группа – пациентки в возрасте 36-39 лет (n=98);
- III-n группа – пациентки 40 лет и старше (n=65).



Рисунок 1 – Дизайн исследования первого этапа исследования

На второй этап исследования (2а) с целью определения ассоциации полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) с типом овариального ответа и возможности применения отечественного фоллитропина альфа, были включены 203 пациентки с бесплодием, имеющие в предыдущих программах ЭКО неудачу на фоне непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа при ожидаемом нормальном овариальном ответе согласно критериям ESHRE (Болонские критерии, 2011) из основных групп и проспективно поделены три группы (Рисунок 2):

- Группа N1 – пациентки до 35 лет (n=103);
- Группа N2 – пациентки в возрасте 36-39 лет (n=55);

- Группа N3 – пациентки 40 лет и старше (n=45).

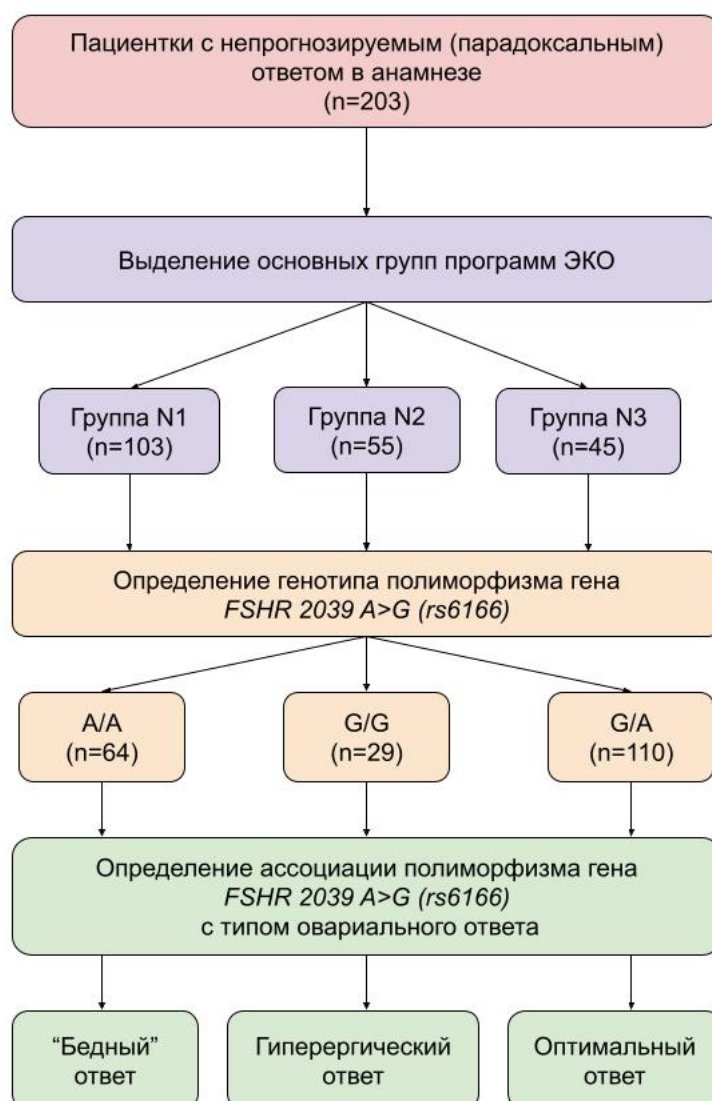


Рисунок 2 – Дизайн исследования второго этапа (2а)

Отобранным для второго этапа (2б) пациенткам с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в анамнезе, были проведены повторные программы ЭКО с применением оригинального фоллитропина альфа и его отечественного биоаналога по стандартному протоколу с ант-ГнРГ со 2-3 дня менструального цикла. Проведено 197 повторные программы ЭКО у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в анамнезе; 6 пациенток, из 203 из-за наличия противопоказаний на момент вступления в протокол, согласно приказу приказу МЗ РФ № 803н от 31.07. 2020г. были исключены из данного этапа работы.

У 96 пациентки проведена овариальная стимуляции оригинальным фоллитропином альфа. У 101 пациентки проведена овариальная стимуляции отечественным биоаналогом фоллитропина альфа с целью провести сравнительную оценку и определить эффективность гонадотропинов у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в анамнезе (Рисунок 3).

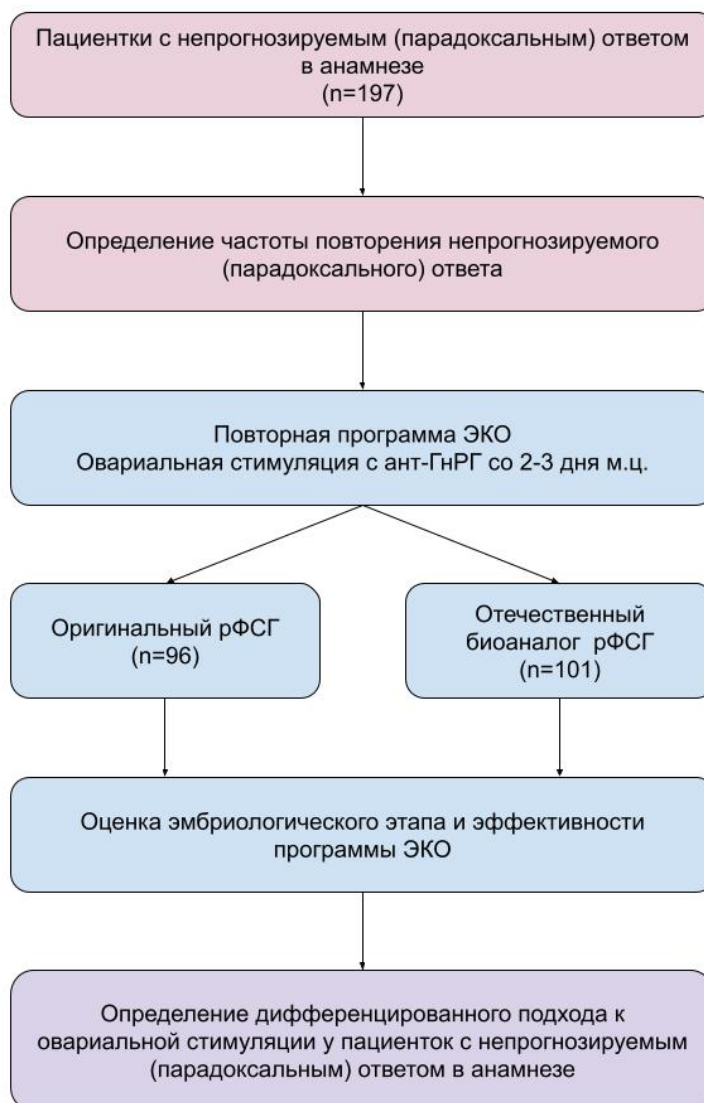


Рисунок 3 – Дизайн второго этапа исследования (2б)

На третьем этапе исследования была проведена апробация дифференцированного подхода к овариальной стимуляции алгоритма. Было отобрано 36 пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в анамнезе. Были проведены повторные программы ЭКО у пациенток,

носительниц гомозиготного аллеля G/G (n=17) и A/A (n=19) полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*. Овариальная стимуляция проводилась со 2-3 дня менструального цикла по стандартному протоколу с ант-ГнРГ с применением отечественного фоллитропина альфа (Рисунок 4).

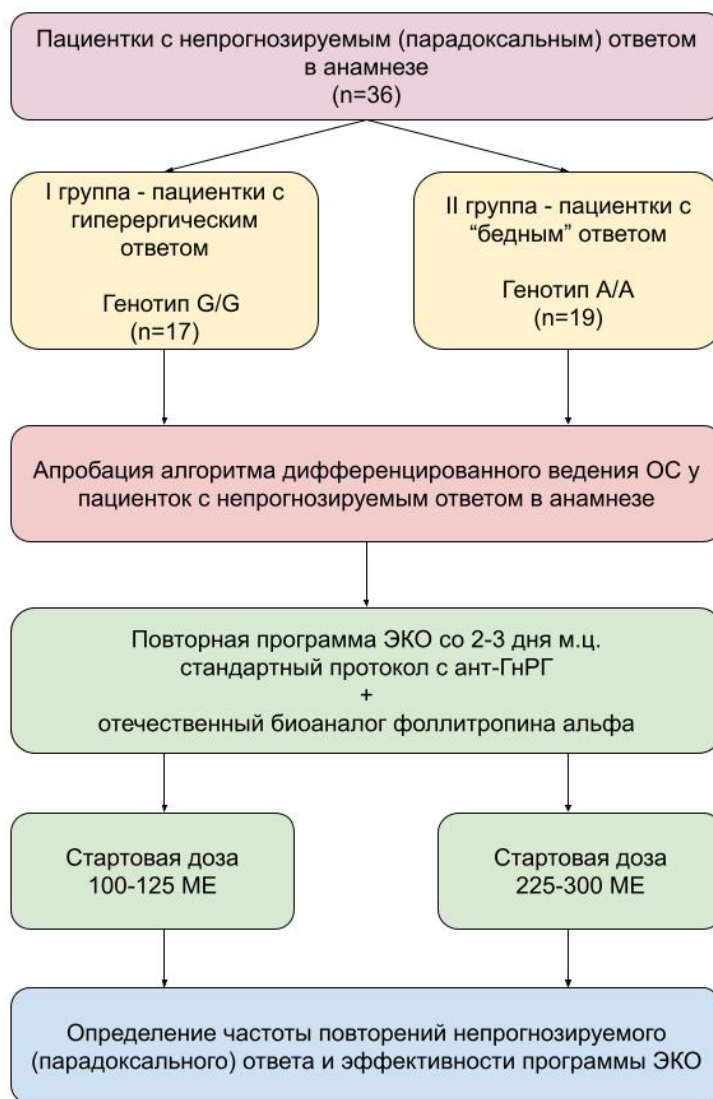


Рисунок 4 – Дизайн третьего этапа исследования

Все пациентки, включенные в исследование, соответствовали установленным строгим критериям включения и исключения из исследования.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст пациенток от 18 до 49 лет;
- программа ЭКО в анамнезе 1 и более;

- женское бесплодие трубного происхождения и/или мужской фактор бесплодия, без выраженной патозооспермии.
- Информированное согласие на участие в исследовании

Критерии невключения пациентов:

- наличие противопоказаний для проведения программы ЭКО по приказу Минздрава РФ от 31.07.2020 N 803Н, а также с экстрагенитальной патологией и онкологическими заболеваниями;
- тяжелые формы мужского бесплодия;
- применение донорских ооцитов;
- проведенное оперативное лечение на яичниках;
- хромосомные аномалии;
- пороки развития половых органов;
- генетические аномалии;
- иммунодефицитные состояния, включая ВИЧ-инфекцию.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Все пациентки, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие.

2.2. Методы исследования

В рамках первого этапа исследования были проанализированы данные 920 женщин, которые прошли хотя бы одну процедуру ЭКО, а также были проанализированы их анамнестические данные и результаты клинико-лабораторных исследований. Все участницы были распределены на три возрастные группы. Особое внимание было уделено анализу проведенных протоколов овариальной стимуляции, их длительности, выбору препаратов гонадотропинов, их дозы и исходам программ ЭКО с оценкой их эффективности. Сравнение расчета суммарной дозы гонадотропинов, затраченных в протоколах ЭКО по стандартной схеме и по результатам данного исследования, проводились согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 30 октября 2012 г. N 556н «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием

вспомогательных репродуктивных технологий. Стандарт медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий от 17 августа 2017г., приложение №3 «Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз». Приказом Минздрава России от 30 июля 2024 г. N 397Н настоящий документ признан утратившим силу с 13 сентября 2024 г. Данное исследование проводилось в период с декабря 2021 года по май 2024 года.

Для второго этапа работы проведено клинико-лабораторное обследование пациенток согласно приказу МЗ РФ № 803Н от 31.07. 2020г., которое проводилось в амбулаторных условиях ГБУЗ МО «МОПЦ» или по месту жительства.

В рамках исследования был собран анамнез пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в анамнезе. Были подвергнуты анализу акушерско-гинекологические показатели. В частности, были рассмотрены такие параметры, как возраст начала менструального цикла, его характеристики и регулярность. Также учитывалась информация о репродуктивном анамнезе, включая количество беременностей и родов. Кроме того, были приняты во внимание сведения о наличии хронических заболеваний, инфекционных и воспалительных процессов, а также о наследственной предрасположенности к определённым заболеваниям. Наибольший акцент был направлен на изучение этиологии бесплодия, анализ проведенных программ ЭКО, их количества, изучены протоколы овариальной стимуляции: дозы гонадотропинов, количество дней, и исходы программ ЭКО.

Далее проводилось обследование наружных и внутренних органов малого таза: осмотр шейки матки в зеркалах, влагалищное исследование.

Клинико-лабораторное обследование включало:

- определение группы крови и резус-фактора;
- общий анализ крови (ОАК);
- общий анализ мочи (ОАМ);
- коагулограмма;

- определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, сифилису;
- гормональные исследования, включающие АМГ, ФСГ;
- мазок на степень чистоты влагалища и цервикального канала;
- молекулярно-биологические исследования на возбудителей инфекций, передаваемых половым путем – *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*;
- выявление антител к вирусу краснухи;
- цитологическое исследование мазков с шейки матки;
- УЗИ органов малого таза;
- УЗИ молочных желез для пациентов младше 40 лет, маммография и УЗИ для пациенток старше 40 лет;
- заключение маммолога об отсутствии противопоказаний для проведения программы ЭКО и вынашивания беременности при выявлении патологии;
- ЭКГ;
- флюорография;
- заключение терапевта об отсутствии противопоказаний для проведения программы ЭКО и вынашивания беременности;
- заключение специалистов (по показаниям);
- спермограмма;
- консультация андролога.

Далее у 203 пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в анамнезе проведен специальный метод исследования, который включал проведение молекулярно-генетического исследования полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*).

Забор венозной крови проводился на этапе планирования повторной программы ЭКО наряду с основным клинико-лабораторным обследованием.

Анализ полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) в генотипе пациенток проводился в лаборатории ООО «ДНКМ», лицензия № Л041-01137-77/00363245.

Для проведения данного анализа из образцов периферической крови выделяли дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) с целью определения замен однонуклеотидных последовательностей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Через две недели после переноса эмбриона у пациенток проводился анализ уровня β -ХГЧ. На двадцать первый день после процедуры переноса эмбриона факт беременности подтверждался с помощью ультразвукового исследования.

Для третьего этапа исследования проведено клинико-лабораторное обследование пациенток ($n=36$) согласно приказу МЗ РФ № 803Н от 31.07. 2020г., которое проводилось в амбулаторных условиях ГБУЗ МО «МОПЦ» или по месту жительства.

Проведен тщательный сбор анамнеза и анализ проведенных программ ЭКО в анамнезе, изучены протоколы овариальной стимуляции: дозы применяемых препаратов, количество дней, и исходы программ ЭКО.

Концентрация β -ХГЧ у пациенток после переноса эмбриона определялась на 10-14 день после ТВП.

2.2.1. Программа ЭКО

На базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО «МОПЦ» было реализовано 197 программ ЭКО.

Для стимуляции функции яичников у пациенток был использован стандартный протокол, который включал в себя применение антагонист гонадотропин-рилизинг гормона (ант-ГнРГ) в сочетании с препаратами гонадотропинов. В зависимости от группы, пациентки получали либо оригинальный фоллитропин альфа, либо его биоаналог отечественного производства. В I группе овариальная стимуляция проводилась оригинальным фоллитропином альфа; во II группе – отечественным биоаналогом фоллитропина альфа. Овариальную стимуляцию начинали со 2–3-го дня менструального цикла в раннюю фолликулярную фазу. Дозировка подбиралась индивидуально, исходя из уровня АМГ, ФСГ и параметров овариального резерва. Доза гонадотропинов

варьировалась от 125 до 300 МЕ в сутки. Дозу препаратов рФСГ корректировали в процессе овариальной стимуляции в зависимости от овариального ответа, который оценивался с помощью УЗИ мониторинга.

Ультразвуковое исследование методом 2D проводилось всем 197 пациенткам. В раннюю фолликулярную фазу на этапе вступления в программу ЭКО, затем дважды: для определения дня начала введения ант-ГнРГ и дня введения триггера овуляции. В процессе проведения ультразвукового мониторинга применялся аппарат «ВК–modical» flexFocus 400, оснащённый трансвагинальным датчиком, обладающим высоким разрешением и функционирующим на частоте 3,5 МГц.

Для предотвращения преждевременного пика ЛГ, пациенткам с достижением лидирующего фолликула диаметром 14 мм ежедневно вводился препарат ант-ГнРГ в дозе 0,25 мг (цетрореликс) до дня введения триггера овуляции. Триггер овуляции (хориогонадотропин альфа 250 мкг) вводился однократно, когда на УЗИ наблюдались растущие фолликулы, а лидирующий фолликул достигал 19 мм. В случае наличия более 16 фолликулов и достижения лидирующим фолликулом 19 мм для профилактики СГЯ проводилась замена триггера овуляции на трипторелин 0,3 мг.

Через 36 часов после того, как был введён триггер овуляции, была проведена трансвагинальная пункция фолликулов (ТВП). Процедура проводилась под контролем УЗИ (Рисунок 5).

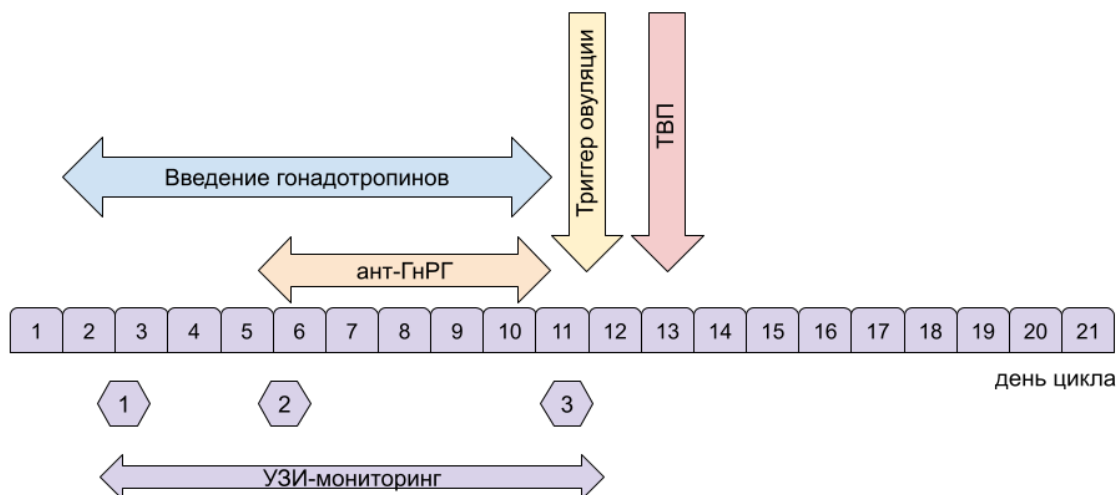


Рисунок 5 – Схема проведения овариальной стимуляции у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в анамнезе.

В день ТВП, полученный аспират фолликулярной жидкости, оценивался эмбриологом под контролем стереомикроскопом с целью определения количества полученных ооцит-кумулюсных комплексов и степени зрелости полученных ооцитов.

Метод оплодотворения зависел от показателей спермограммы партнера пациентки. Каждый образец спермы подвергался центрифугированию, флотированию и обработке. Если при оценке эякулята наблюдалась нормозооспермия применялся метод ЭКО. При сниженных показателях спермограммы применялся метод интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ), согласно Приказу Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 31.07.2020 № 803Н.

Через 16-18 часов после оплодотворения проводили оценку зрелости. При нормальном оплодотворении в цитоплазме клетки наблюдались два симметричных пронуклеусов. Затем зиготы переносились в культуральную среду. По прошествии 120–122 часов, что соответствует 5-м суткам культивирования, эмбрионы были подвергнуты анализу с использованием шкалы Гарднера. Проведена морфологическая оценка таких параметров, как объём внутриклеточной массы, качество трофобластической оболочки и степень зрелости бластоцист.

На пяте сутки после оплодотворения ооцитов, производился перенос эмбрионов. В полость матки переносили не более двух эмбрионов, что

соответствует установленным стандартам и позволяет минимизировать риск многоплодной беременности при сохранении высокой эффективности лечения. С целью поддержки организма после переноса эмбрионов в рамках программы ЭКО, пациенткам назначался микронизированный прогестерон в суточной дозировке 600 мг, который вводился вагинально. Это обеспечивало нормальное функционирование желтого тела, способствовало секреторным изменениям в эндометрии и его подготовке к имплантации, а также предоставляло гормональную поддержку на ранних сроках беременности.

У пациенток с риском развития СГЯ на 5-е сутки после оплодотворения *in vitro* придерживались стратегии «Freeze all».

Беременность диагностировалась на 10–14-й день после переноса эмбриона в полость матки. Для этого проводился анализ уровня бета-ХГЧ в крови, и если его значение превышало 20 МЕ/л, то это служило подтверждением беременности. Если на 21-й день после переноса эмбриона при УЗИ в полости матки визуализировалось плодное яйцо, то это служило дополнительным подтверждением наличия клинической беременности.

2.2.2. Статистический анализ данных

Для анализа данных и их статистической обработки были использованы программы Excel 2019 («Microsoft», США) и JMP Pro 17 («SAS», США). Для проверки нормальности распределения количественных данных использовался критерий Колмогорова-Смирнова с коррекцией Лиллиефорса. Также выполнялась визуальная проверка соответствия данных теоретическому распределению с использованием диаграмм Q-Q plot. Показатели, соответствующие нормальному распределению или близкому к нему, описывались средней и стандартным отклонением в формате « $M \pm SD$ ». Качественные данные представлялись в виде абсолютного и относительного значения – n (%). Сопоставление двух групп по количественным переменным проводилось с использованием непараметрического критерия U-Манна-Уитни, для сравнения трех и более групп применялся критерий Краскела-Уоллеса. Для оценки значимости различий между исследуемыми

группами по бинарным и номинальным данным использовался критерий Хи-квадрат Пирсона.

Изучение связи между различными факторами и наличием признаков проводилось с использованием модели бинарной логистической регрессии, в которой определялись отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ). В многофакторный регрессионный анализ включались показатели, которые показали статистическую значимость различий на уровне 0,1.

Для оценки диагностической эффективности показателей использовался ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC). Точка отсечения определялась на основе наивысшего значения индекса Юдена, что обеспечивало оптимальное соотношение между чувствительностью (Se) и специфичностью (Sp).

Значение статистической значимости было установлено на уровне 0,05. Для корректировки уровня ошибки I рода при проведении множественных попарных сравнений применялась поправка Бонферрони.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток, включенных в исследование

В ходе ретроспективного анализа (1 этап) было включено 920 пациенток, с ранее проведенными программами ЭКО, которые были разделены на следующие группы (Рисунок 6):

- I группа (n=509) – пациентки в возрасте до 35 лет;
- II группа (n=268) – пациентки в возрасте 36-39 лет;
- III группа (n=143) – пациентки 40 лет и старше.

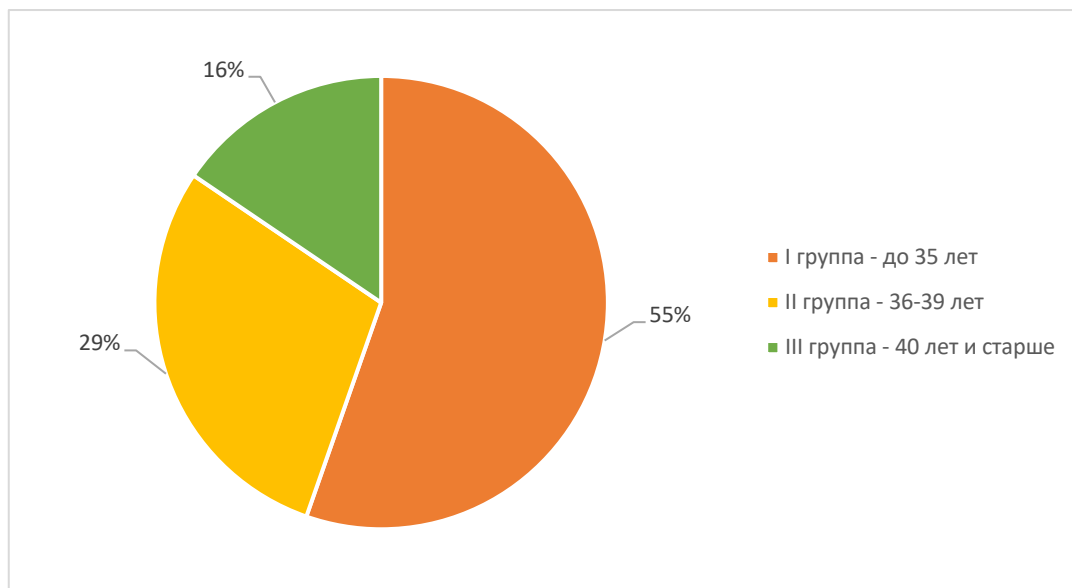


Рисунок 6 - Распределение пациенток по возрастным группам

При распределении пациенток учитывался возраст на момент вступления в программу ЭКО, клинико-анамнестические данные, этиологический фактор бесплодия, гормональный профиль, овариальный резерв, продолжительность бесплодия и число попыток ЭКО в анамнезе.

Были проанализированы клинико-анамнестические и клинико-лабораторные данные пациенток, с проведенными программами ЭКО в анамнезе. Результаты представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Клинико-анамнестические данные пациенток, включенных в исследование.

Исследуемые параметры	I группа до 35 лет (n=509)	II группа 36-39 лет (n=268)	III группа 40 лет и старше (n=143)	P
Возраст, лет*	32 (30; 34)	37 (36; 38)	41 (40; 43)	<0,0001
Рост, см*	165 (162; 168)	165 (162; 170)	167 (162; 170)	0,2333
Вес, кг*	62 (56; 70)	65 (58; 80)	66,7 (60; 76)	<0,0001
ИМТ, кг/м ² *	22,49 (20,2; 40,39)	23,5 (21,28; 28,3)	24 (21,3; 27,15)	<0,0001
КАФ, шт*	9 (7; 11)	7 (6; 10)	7 (5; 9)	<0,0001
Бесплодие первичное**	310 (60,9%)	145 (54,1%)	64 (44,7%)	0,0018
Бесплодие вторичное**	199 (31,9%)	123 (45,9%)	79 (55,3%)	
Число попыток ЭКО в анамнезе*	2 (1; 3)	3 (2; 4)	4 (3; 5)	0,0332

Примечание: * - данные представлены в виде Me (Q1;Q3); где Me – медиана; Q1 – 25-й процентиль; Q3 – 75-й процентиль (сопоставление групп с помощью критерия Краскела-Уоллиса). ** - данные представлены в виде абсолютных чисел N и процентной доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) (сопоставление групп с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2)).

В I группе до 35 лет медиана возраста составила 32 (30; 34) года, во II группе 36-39 лет – 37 (36; 38) лет, в III группе 40 лет и старше – 41 (40; 43) год. Группы статистически различаются по возрасту. Возраст закономерно выше в III группе по сравнению с пациентками в I и II группах ($p < 0,0001$).

Все пациентки, в исследуемых группах, имели нормальный тип телосложения, ИМТ: I группе до 35 лет медиана составила 22,49 (20,2; 40,39) кг/м², во II группе 36-39 лет – 23,5 (21,28; 28,3) кг/м², в III группе 40 лет и старше – 24

(21,3; 27,15) кг/м² ($p < 0,0001$). При попарном сравнении групп с поправкой Бонфферони, II и III группы сопоставимы ($p = 0,9603$).

Медиана КАФ в I группе до 35 лет составила 9 (7; 11) штук, во II группе 36-39 лет – 7 (6; 10), в III группе 40 лет и старше составила 7 (5; 9) ($p < 0,0001$).

В ходе анализа данных о типе бесплодия, частота первичного бесплодия составила в I группе до 35 лет – 60,9% ($n = 310$), во II группе 36-39 лет – 54,1% ($n = 145$), в III группе 40 лет и старше – 44,7% ($n = 64$) ($p = 0,0018$).

Частота вторичного бесплодия в I группе до 35 лет составила – 39,1% ($n = 199$), во II группе 36-39 лет – 45,9% ($n = 123$), в III группе 40 лет и старше – 55,3% ($n = 79$) ($p = 0,0018$). В I группе до 35 лет медиана числа попыток ЭКО в анамнезе составила 2 (1; 3) попытки, во II группе 36-39 лет – 3 (2; 4) попытки, в III группе 40 лет и старше – 4 (3; 5) попытки.

Таким образом, у пациенток I группы до 35 лет первичное бесплодие наблюдалось чаще, чем у пациенток старшего репродуктивного возраста во II и III группах ($p = 0,0018$). Вторичное бесплодие чаще встречалось у пациенток III группы 40 лет и старше ($p = 0,0018$). Количество программ ЭКО в анамнезе было статистически значимо выше у пациенток III группы 40 лет и старше ($p = 0,0332$).

При оценке факторов бесплодия у пациенток, включенных в исследование, в I группе до 35 лет ведущее место заняли трубно-перитонеальный фактор бесплодия (47,5%) и сочетанный фактор бесплодия без выраженной патозооспермии (37,2%) ($p > 0,05$). Во II группе 36-39 лет и в III группе 40 лет и старше основным фактором бесплодия является сочетанный фактор бесплодия без выраженной патозооспермии, которые наблюдаются в 48,5% и 61,5%, соответственно ($p > 0,05$).

Все пациентки соматически неотягощены согласно обследованию по приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 803н от 31 июля 2020 года «О порядке применения вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их использованию».

Все пациентки имели регулярный менструальный цикл. По результатам сравнительного анализа, возраст менархе был сопоставим в трех группах. Медианы составили в I группе до 35 лет 12 (11; 14), во II группе 36-39 лет и в III группе 40

лет и старше – 12 (12; 14) ($p=0,8465$). В I группе до 35 лет медиана длительности менструального цикла составила 27 (27; 30), во II группе 36-39 лет – 28 (28; 29), в III группе 40 лет и старше – 25 (24; 29) ($p=0,0401$).

Данные представлены в Таблице 3 и на Рисунке 7.

Таблица 3 – Факторы бесплодия, у пациенток включенных в исследование.

Фактор бесплодия	I группа до 35 лет (n=509)	II группа 36-39 лет (n=268)	III группа 40 лет и старше (n=143)	P
Трубно-перитонеальный фактор (ТПФ)	242 (47,5%)	89 (33,2%)	36 (25,2%)	<0,0001
Мужской фактор без выраженной патозооспермии	78 (15,3%)	49 (18,3%)	19 (13,3%)	0,3683
Сочетанный фактор (без выраженной патозооспермии)	189 (37,2%)	130 (48,5%)	88 (61,5%)	<0,0001

Примечание: данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (χ^2).

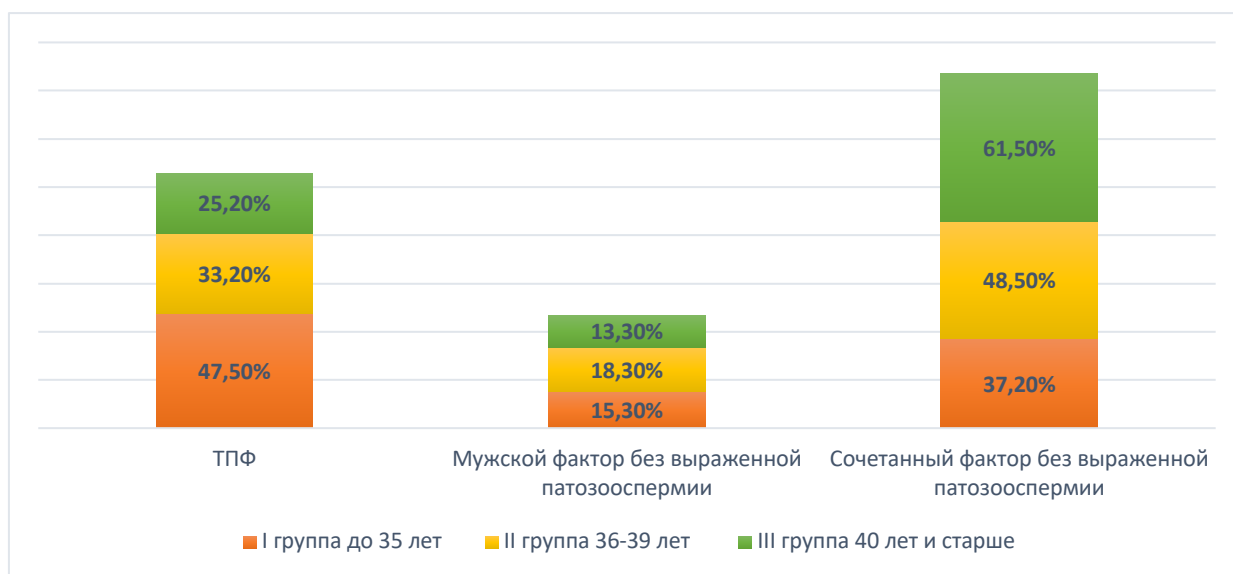


Рисунок 7 - Распределение факторов бесплодия

Длительность менструального цикла короче в III группе 40 лет и старше. Данные о менструальной функции пациенток, включенных в исследование, представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Показатели менструальной функции пациенток, включенных в исследование.

Исследуемый параметр	I группа до 35 лет (n=509)	II группа 36-39 лет (n=268)	III группа 40 лет и старше (n=143)	P
Менархе, лет	12 (11; 14)	12 (12; 14)	12 (12; 14)	0,8465
Длительность менструального цикла, дней	27 (27; 30)	28 (28; 29)	25* (24; 29)	0,0401
Продолжительность менструации, дней	5 (4; 6)	5 (4; 5)	4 (4; 5)	0,5636

Примечание: данные представлены в виде Me (Q1;Q3); где Me – медиана; Q1 – 25-й квартиль; Q3 – 75-й квартиль с указанием значимости отличий при использовании критерия Краскела-Уоллиса.

При оценке гормональных показателей пациенток, включенных в исследование, медиана уровня АМГ в I группе до 35 лет составила 2,9 (1,7; 4,5) нг/мл, во II группе 36-39 лет – 1,91 (1,27; 3,3) нг/мл, в III группе 40 лет и старше – 1,5 (1,04; 2,08) нг/мл. Отмечается статистически значимое снижение уровня АМГ в III группе 40 лет и старше ($p<0,0001$).

Медианы уровня ФСГ в I группе до 35 лет составила 7,04 (5,5; 8,5) мЕд/мл, во II группе 36-39 лет – 7,53 (5,73; 9,23) мЕд/мл, в III группе 40 лет и старше – 7,9 (6,39; 9,6) мЕд/мл. При множественном попарном сравнении групп базальная концентрация ФСГ была сопоставима в I группе до 35 лет со II группой 36-39 лет и в III группе 40 лет и старше со II группой 36-39 лет (поправка Бонферони $p<0,01$). Значимых статистических различий не было обнаружено. Результаты представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Базальная концентрация гормонов у пациенток, включенных в исследование.

Исследуемый параметр	I группа до 35 лет (n=509)	II группа 36-39 лет (n=268)	III группа 40 лет и старше (n=143)	P
АМГ, нг/мл	2,9 (1,7; 4,5)	1,91 (1,27; 3,3)	1,5 (1,04; 2,08)	<0,0001
ФСГ, мЕд/мл	7,04* (5,5; 8,5)	7,53* (5,73; 9,23)	7,9* (6,39; 9,6)	<0,0001

Примечание: данные представлены в виде Ме (Q1;Q3); где Ме – медиана; Q1 – 25-й квартиль; Q3 – 75-й квартиль с указанием значимости отличий при использовании критерия Краскела-Уоллиса. * $p < 0,01$ - данные представлены при множественном сравнении (поправка Бонферони).

3.1.2. Характеристика проведенных программ ЭКО в анамнезе

Сравнение параметров овариальной стимуляции представлены в Таблице 6. В ходе анализа показателей не было обнаружено статистически значимых различий в продолжительности этого процесса. В I группе до 35 лет стимуляция длилась в среднем 10 дней (9; 11). Во II группе 35-39 лет стимуляция также продолжалась 10 дней (9; 11) дней. В III группе 40 лет и старше стимуляция длилась 11 дней (9,5; 12). Различия между группами были статистически незначимыми ($p = 0,0746$).

Применение оригинального рФСГ было отмечено у 50,9% пациенток в трех возрастных группах (n=468), отечественного биоаналога рФСГ у 49,1% пациенток трех групп (n=452) ($p > 0,05$).

При анализе среднесуточной дозы гонадотропинов (ГТ), медиана в I группе до 35 лет составила 175 (150; 225) МЕ, во II группе 35-39 лет – 220 (175; 250) МЕ, в III группе 40 лет и старше – 225 (200; 285) МЕ ($p < 0,0001$).

Медианы суммарной дозы гонадотропинов (ГТ) составили в I группе до 35 лет 1800,0 (1500,0; 2250,0) МЕ, во II группе 35-39 лет – 2122,5 (1750,0; 2600,0) МЕ, в III группе 40 лет и старше – 2475,0 (2135,0; 2837,5) МЕ ($p < 0,0001$).

В I группе до 35 лет, показатель эффективности на цикл ЭКО составил 26,1% (n=133). Во II группе 35-39 лет этот показатель был равен 23,1% (n=62). В III группе 40 лет и старше эффективность на цикл ЭКО составил 14,7% (n=21). При анализе

эффективности программы ЭКО было выявлено статистически значимое различие: наибольшая эффективность наблюдалась в первой группе (пациенты до 35 лет), в то время как в третьей группе (пациенты 40 лет и старше) этот показатель был наименьшим ($p=0,0169$).

Таким образом, продолжительность овариальной стимуляции в трёх исследуемых группах была приблизительно одинаковой и составила в среднем 10 дней. В I группе до 35 лет среднесуточная и суммарная дозы гонадотропинов были ниже. В III группе 40 лет и старше эти показатели были выше. Овариальная стимуляция с наименьшей эффективностью наблюдается в III группе 40 лет и старше, что связано со старшим репродуктивным возрастом пациенток.

Таблица 6 – Характеристика овариальной стимуляции у пациенток включенных в исследование.

Исследуемый параметр	I группа до 35 лет (n=509)	II группа 36-39 лет (n=268)	III группа 40 лет и старше (n=143)	P
Средняя суточная доза ГТ, МЕ/сут*	175 (150; 225)	220 (175; 250)	225 (200; 285)	<0,0001
Суммарная доза ГТ, МЕ*	1800,0 (1500,0; 2250,0)	2122,5 (1750,0; 2600,0)	2475,0 (2135,0; 2837,5)	<0,0001
Количество дней ОС, дней*	10 (9; 11)	10 (9; 11)	11 (9,5; 12)	0,0746
Эффективность на цикл ЭКО**	133 (26,1%)	62 (23,1%)	21 (14,7%)	0,0169
Оригинальный рФСГ**	258 (50,69%)	134 (50,00%)	76 (53,15%)	0,8251
Отечественный биоаналог рФСГ**	251 (49,31%)	134 (50,00%)	67 (46,85%)	0,8251

Примечание: * - данные представлены в виде Ме (Q1;Q3); где Ме – медиана; Q1 – 25-й процентиль; Q3 – 75-й процентиль (сопоставление групп с помощью критерия Краскела-Уоллиса). ** - данные представлены в виде абсолютных чисел N и процентной доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) (сопоставление групп с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2)).

Сравнение расчета суммарной дозы гонадотропинов, затраченной в протоколах ЭКО со стандартной схемой, которые были заказаны согласно приказу МЗ РФ от 30 октября 2012 г. N 556н приложение №3 "Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий" представлено в Таблице 7.

Таблица 7 – Расчета суммарной дозы гонадотропинов в протоколах овариальной стимуляции с учетом основных групп пациенток программ ЭКО

Исследуемый параметр	Усредненный показатель частоты предоставления (n=920)	Полученный усредненный показатель частоты предоставления (n=920)		
		I группа до 35 лет (n=509)	II группа 36-39 лет (n=268)	III группа 40 лет и старше (n=143)
Количество дней ОС, дней	16	10	10	11
Средняя суточная доза ГТ, МЕ/сут	150	175	220	225
Суммарная доза ГТ, МЕ	2400	1800,0	2122,5	2475,0
Суммарная доза ГТ, МЕ x Количество пациентов)	2 208 000,0	916 000,0	586 830,0	353 925,0
		1 856 755, 0		

Сравнение расчета суммарной дозы гонадотропинов, затраченной в протоколах ЭКО, по стандартной схеме и по результатам данного исследования, суммарно в трех группах составила 2 208 000,0 МЕ и 1 856 755, 0 МЕ, соответственно. Было установлено, что количество затраченных препаратов ниже на 15,9% (351 245,0 МЕ) по сравнению с планируемой суммарной дозой гонадотропинов, что является экономически эффективным.

Распределение пациенток по типу овариального ответа показано в Таблице 8 и на Рисунке 8.

Таблица 8 – Распределение пациенток по типу овариального ответа

Тип овариального ответа	I группа до 35 лет (n=509)	II группа 36-39 лет (n=268)	III группа 40 лет и старше (n=143)	P
«Бедный» овариальный ответ	178 (34,9%)	125 (46,7%)	65 (45,4%)	0,0024
Оптимальный овариальный ответ	252 (49,6%)	117 (43,6%)	66 (46,2%)	0,2867
Гиперергический овариальный ответ	79 (15,5%)	26 (9,7%)	12 (8,2%)	0,0165

Примечание: данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (χ^2).

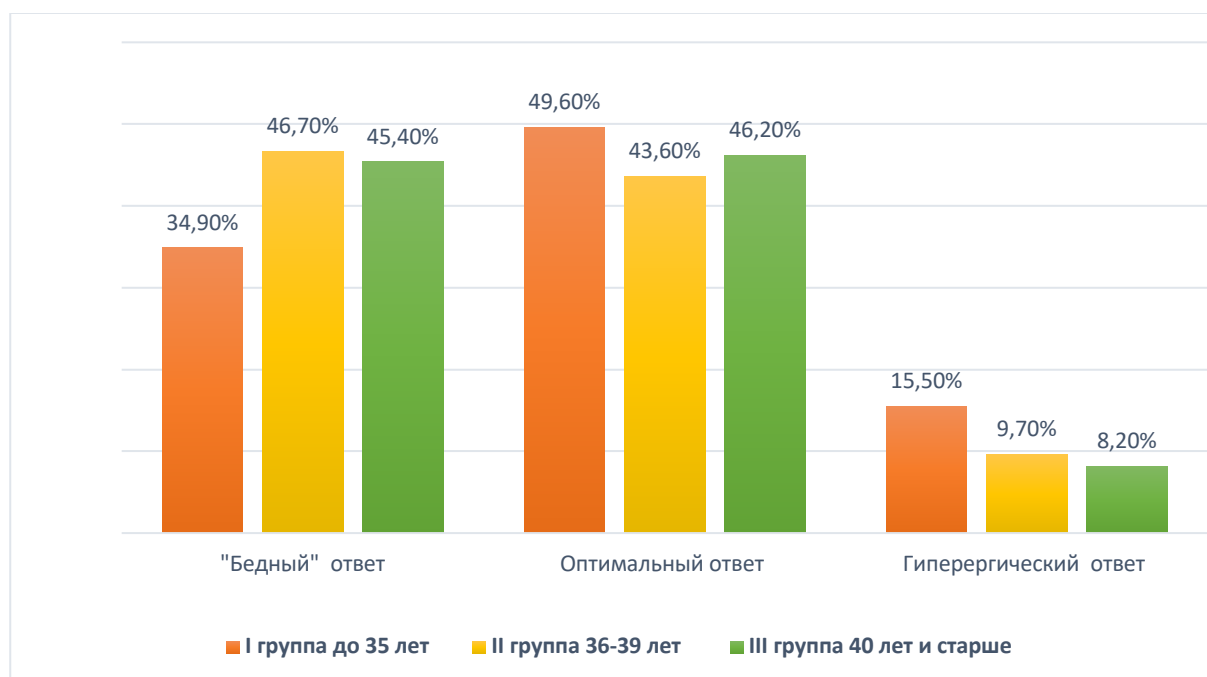


Рисунок 8 - Распределение пациенток по типу овариального ответа по группам

«Бедный» овариальный ответ наблюдался I группе до 35 лет в 34,9% (n=178), во II группе 35-39 лет у 46,7% (n=125), в III группе 40 лет и старше у 45,4% (n=65) (p=0,0024).

Оптимальный овариальный ответ наблюдался в I группе до 35 лет в 49,6% (n=252), во II группе 35-39 лет у 43,6% (n=117), в III группе 40 лет и старше у 46,2% (n=66) (p=0,2867).

Гиперергический овариальный ответ наблюдался I группе до 35 лет в 15,5% (n=79), во II группе 35-39 лет у 9,7% (n=26), в III группе 40 лет и старше у 8,2% (n=12) (p=0,0165).

Оптимальный овариальный ответ наблюдался у 435 пациенток, включенных в исследование, что составило 47,2%. «Бедный» овариальный ответ наблюдался у 368 пациенток (40%). Гиперергический овариальный ответ в трех группах определялся у 117 женщин, и составил 12,7% (Рисунок 9).

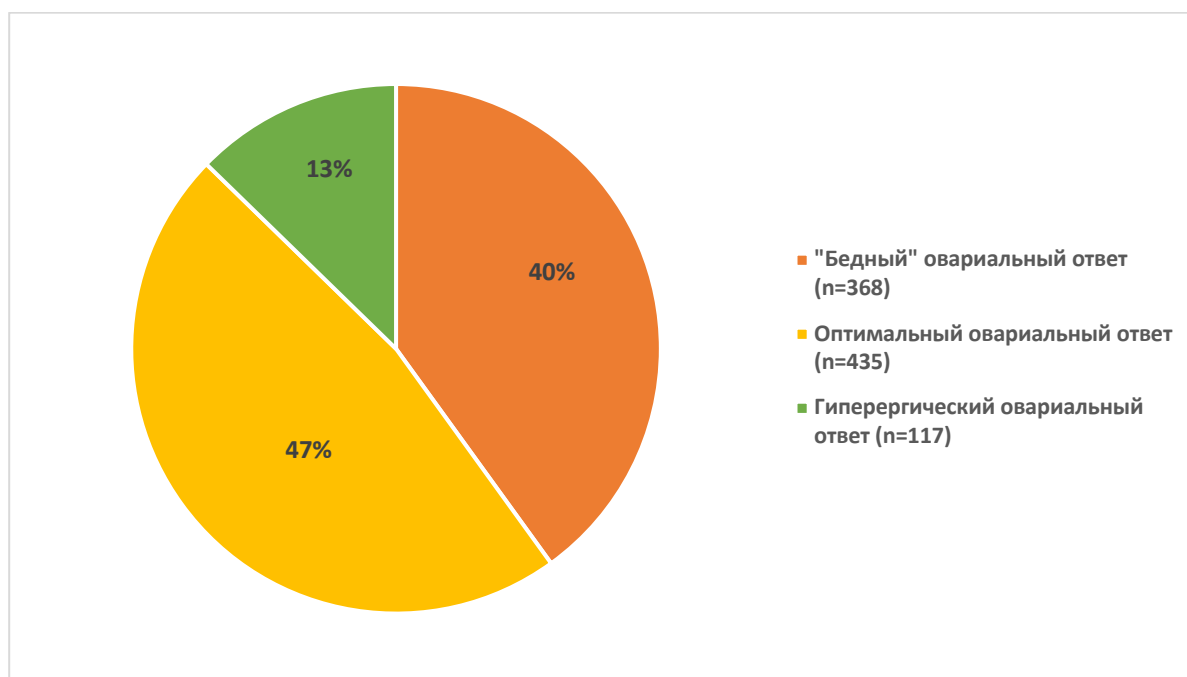


Рисунок 9 - Распределение пациенток по типу овариального ответа

3.1.3. Непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ

В ходе исследования были проанализированы возрастные группы пациенток, оценены клинико-anamнестические данные и результаты завершенных программ

ЭКО с целью выявления непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа у пациентов с ожидаемым оптимальным ответом в овариальной стимуляции.

Распределение непрогнозируемого (парадоксального) ответа по возрастным группам представлено в Таблице 9 и на Рисунке 10. В I группе до 35 лет непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ выявлен у 231 пациентки (45,38%), во II группе 35-39 лет у 98 человек (36,57%), в III группе 40 лет и старше непрогнозируемый (парадоксальный) ответ определялся у 65 пациентов (45,45%) ($p=0,0485$). Непрогнозируемый (парадоксальный) ответ преобладает в I и III возрастных группах, и составил 45,38% и 45,45% соответственно.

Таблица 9 – Распределение непрогнозируемого (парадоксального) ответа по возрастным группам

Исследуемый параметр	I группа до 35 лет (n=509)	II группа 36-39 лет (n=268)	III группа 40 лет и старше (n=143)	P
Парадоксальный овариальный ответ	231 (45,38%)	98 (36,57%)	65 (45,45%)	0,0485

Примечание: данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (X^2).

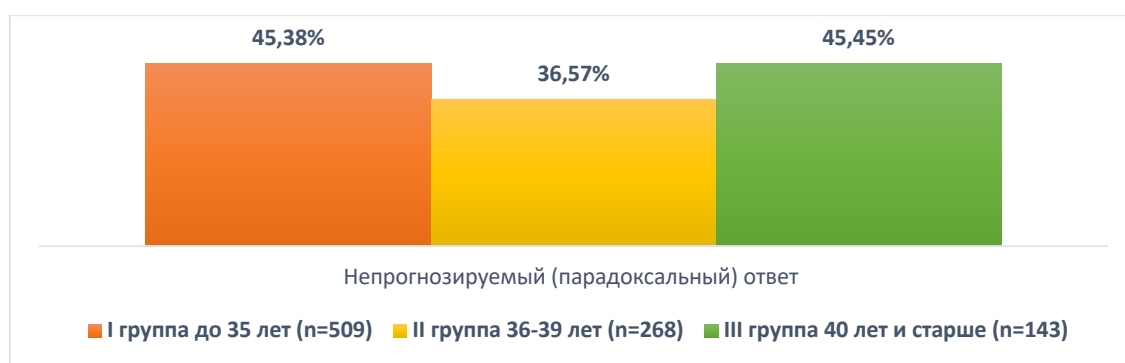


Рисунок 10 – Распределение непрогнозируемого (парадоксального) ответа по возрастным группам

Распределение непрогнозируемого (парадоксального) ответа в зависимости от типа овариального ответа по возрастным группам представлено в Таблице 10.

В I группе до 35 лет непрогнозируемый (парадоксальный) «бедный» ответ наблюдался у 116 человек (50,3%) ($p=0,2210$). У 25 пациенток (10,8%) выявлен

непрогнозируемый (парадоксальный) гиперергический овариальный ответ, и как следствие, высокий риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) ($p=0,2210$).

Во II группе 35-39 лет непрогнозируемый (парадоксальный) гипоответ наблюдался у 41 человек (41,8%) ($p=0,2210$). У 10 пациенток (10,3%) наблюдался гиперергический непрогнозируемый (парадоксальный) ответ и риск развития СГЯ ($p=0,2210$).

В III группе 40 лет и старше у 8 человек (12,3%) наблюдался непрогнозируемый (парадоксальный) гиперергический ответ ($p=0,2210$). У 26 пациенток (40,0%) выявлен непрогнозируемый (парадоксальный) «бедный» ответ ($p=0,2210$).

Таким образом, непрогнозируемый «бедный» ответ развился у 183 человек и составил 19,8%. Непрогнозируемый гиперергический ответ у 43 пациенток и составил 4,7%.

Таблица 10 – Распределение непрогнозируемого (парадоксального) ответа в зависимости от типа овариального ответа по возрастным группам.

Возрастная группа	Непрогнозируемый бедный ответ	Оптимальный ответ	Непрогнозируемый гиперергический ответ	P
I группа до 35 лет, n=231	116 (50,3%)	90 (38,9%)	25 (10,8%)	0,2210
II группа 36-39 лет, n=98	41 (41,8%)	47 (47,9%)	10 (10,3%)	
III группа старше 40 лет, n=65	26 (40,0%)	31 (47,7%)	8 (12,3%)	

Примечание: данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (X^2).

В выделенных возрастных группах определяли частоту повторения непрогнозируемого (парадоксального) ответа. Так, частота повторений непрогнозируемого (парадоксального) ответа при повторной овариальной

стимуляции составила 36,3%. В I группе (n=231) - 37,7%; во II группе (n=98) - 34,7%; в III группе (n=65) - 33,8% (p=0,7929).

Результаты представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Частота повторений парадоксального овариального ответа.

Частота повторений непрогнозируемого ответа	I группа до 35 лет (n=231)	II группа 36-39 лет (n=98)	III группа старше 40 лет, (n=65)	P
Повторный парадоксальный ответ	87 (37,7%)	34 (34,7%)	22 (33,8%)	0,7929
Первичный парадоксальный ответ	144 (62,3%)	64 (65,3%)	43 (66,2%)	

Примечание: данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (χ^2).

Непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ наблюдался у 394 из 920 человек и составил 42,8%.

Учитывая полученные данные, проведен поиск факторов риска и профилактики повторного непрогнозируемого (парадоксального) ответа.

На основании выделенных показателей, далее в модели бинарной логистической регрессии проведена оценка связи показателей с вероятностью непрогнозируемого (парадоксального) ответа). В многофакторную модель включались как количественные, так и качественные показатели, продемонстрировавшие статистическую значимость в однофакторной оценке на уровне $p < 0,01$. Отрезные точки для количественных показателей на основании проведенного ROC-анализа, и соответствовали наивысшему значению индекса Юдена для каждого исследуемого показателя.

У 394 пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в предыдущей программе ЭКО было проанализировано 16 клиничко-анамнестических и клиничко-лабораторных данных. В финальной регрессионной модели, статистическая значимость связи с наличием непрогнозируемого

(парадоксального) ответа сохранилась только для трех показателей: уровень ФСГ, количество ооцитов и гиперергический тип ответа в предыдущие ЭКО.

Результаты анализа представлены в Таблице 12 и на Рисунке 11.

Таблица 12 – Факторы риска непрогнозируемого (парадоксального) ответа.

Факторы	ОШ (95% ДИ)	P
ФСГ > 8,35 мЕд/мл	1,51 (1,07 – 2,14)	0,0023
Ооциты ≤ 4	6,79 (4,49 – 10,28)	<0,0001
Гиперергический тип ответа в предыдущих ЭКО	4,12 (2,37 – 7,17)	<0,0001

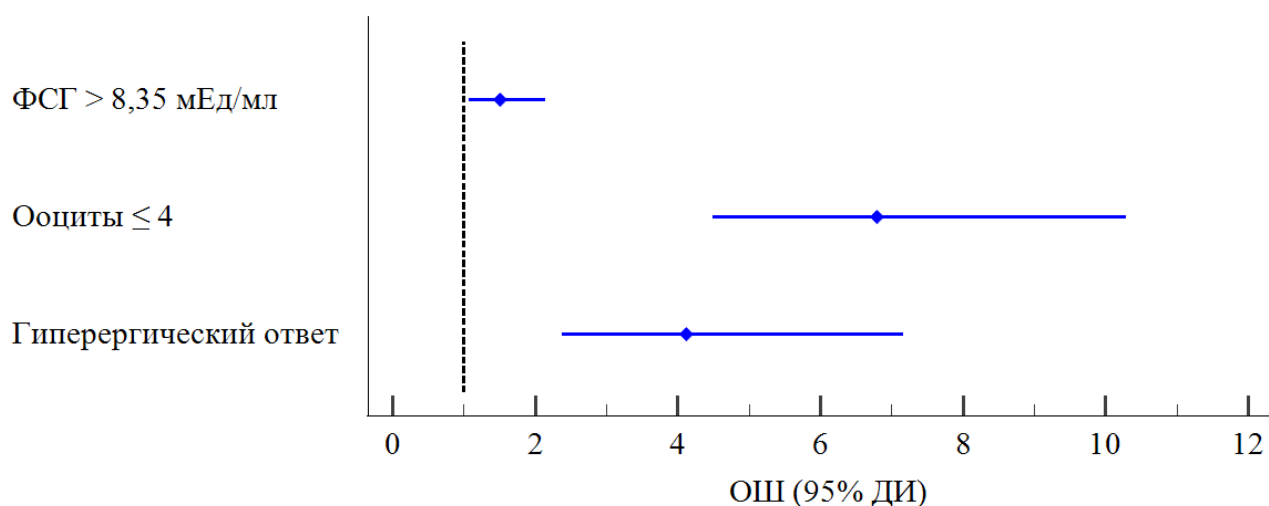


Рисунок 11 – Факторы риска непрогнозируемого (парадоксального) ответа.

По результатам многофакторного регрессионного анализа клинико-анамнестическими факторами, ассоциированными с повторным непрогнозируемым (парадоксальным) ответом. К ним относятся: количество полученных ооцитов менее или равно 4 ($p < 0,0001$) («бедный» овариальный ответ); наличие гиперергического типа овариального ответа (количество полученных ооцитов более или равно 16) в предыдущих программах ЭКО ($p < 0,0001$), а также уровень ФСГ более 8,35 мЕд/мл ($p = 0,0023$). Статистически значимых факторов риска парадоксального ответа для пациенток планирующих первую программу ЭКО не установлено.

3.2. Роль полиморфизма гена рецептора фолликулостимулирующего гормона в овариальной стимуляции

На втором этапе работы было проведено проспективное когортное исследование с целью выявления ассоциации полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* с типом овариального ответа. Был проведен сравнительный анализ трех выделенных основных групп пациенток программ ЭКО. Общее количество пациенток, включённых в исследование, составило 197, все они имели в анамнезе непрогнозируемый (парадоксальный) ответ.

Распределение пациенток с непрогнозируемым (парадоксальный) ответом в анамнезе представлено на Рисунке 12. Первую возрастную группу (N1) с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом сформировали 124 человека в возрасте до 35 лет (62,9%). Во вторую возрастную группу (N2) вошло 42 пациентки в возрасте 36-39 лет (21,32%). Третью группу (N3) составили 31 пациентка в возрасте старше 40 лет (15,74%).

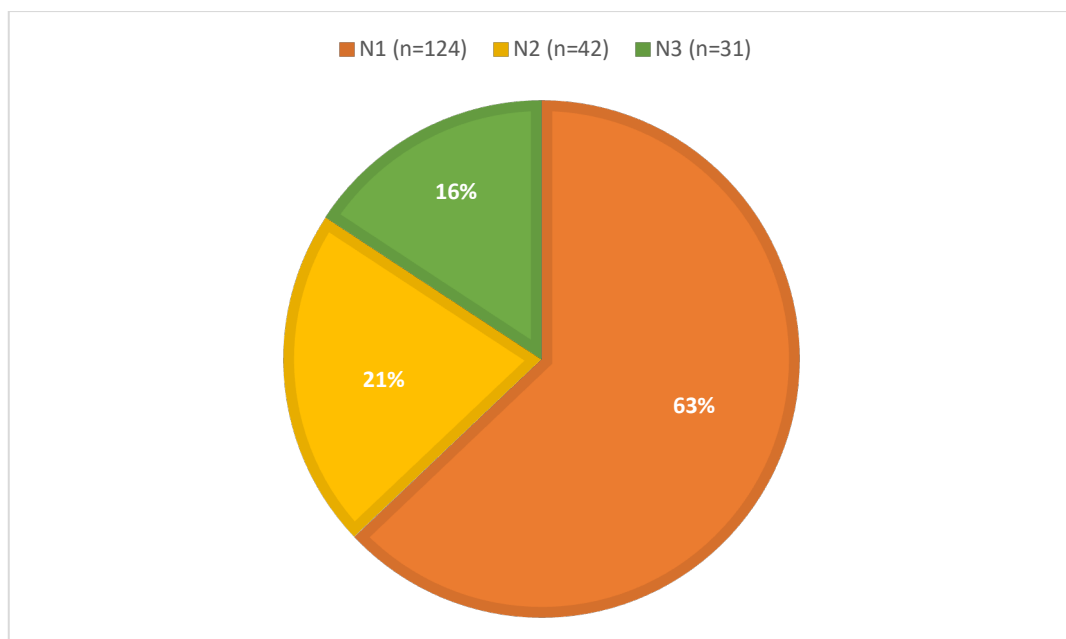


Рисунок 12 – Распределение пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в анамнезе. N1 – пациентки в возрасте до 35 лет; N2 – пациентки в возрасте 36-39 лет; N3 – пациентки в возрасте 40 лет и старше.

3.2.1 Клинико-anamнестические данные пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом

Проведён анализ клинико-anamнестических и клинико-лабораторных данных пациенток, которые ранее проходили программы ЭКО.

Результаты представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Клинико-anamнестические данные пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе.

Исследуемые параметры	N1 (n=124)	N2 (n=42)	N3 (n=31)	P
Возраст, лет	33 (30; 34)	37 (36; 38)	41 (40; 42)	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	22,4 (20,55; 26,58)	23,5 (21,7; 30,83)	24 (20,8; 26,3)	0,2110
КАФ, шт*	8* (7; 10)	10* (8; 12)	8* (5; 10)	0,0427
Число попыток ЭКО в анамнезе	2 (1; 3)	3 (2; 4)	3 (2; 4)	0,1539

Примечание: * - данные представлены в виде Me (Q1;Q3); где Me – медиана; Q1 – 25-й процентиль; Q3 – 75-й процентиль (сопоставление групп с помощью критерия Краскела-Уоллиса). *p>0,05 - данные представлены при множественном сравнении (поправка Бонферони).

В группе N1 средний возраст составил 33 (30; 34) года, в группе N2 – 37 (36; 38) лет, в группе N3 – 41 (40; 42) года. Данные группы статистически отличаются по возрасту. В группе N3 возраст пациенток выше, чем в группах N1 и N2 (p<0,0001).

Все пациентки, в исследуемых группах, имели нормальный тип телосложения, ИМТ: N1 медиана составила 22,4 (20,55; 26,58) кг/м², в группе N2 – 23,5 (21,7; 30,83) кг/м², в группе N3– 24 (20,8; 26,3) кг/м² (p<0,2110).

Медиана КАФ в группе N1 составила 8 (7; 10) штук, в группе N2 – 10 (8; 12), в группе N3 составила 8 (5; 10) (p=0,0427). При попарном множественном

сравнении групп с поправкой Бонферони группы статистически значимо не различались ($p>0,05$).

Исследуемые группы по количеству программ ЭКО в анамнезе статистически значимо не отличались ($p>0,05$). Медиана числа попыток ЭКО в анамнезе в группе N1 составила 2 (1; 3), в группе N2 – 3 (2; 4), в группе N3 составила 3 (2; 4) ($p=0,1539$).

Все пациентки имели регулярный менструальный цикл. По результатам сравнительного анализа, возраст менархе был сопоставим в трех группах. Медианы составили в группе N1 12 (11; 14), в группе N2 – 12 (11; 14), в группе N3 составила 12 (12; 14) ($p=0,456$).

В группе N1 медиана длительности менструального цикла составила 27 (26; 30), в группе N2 – 28 (27; 29), в группе N3 – 26 (24; 27). В III группе 40 лет и старше наблюдается тенденция к укорочению продолжительности менструального цикла.

В Таблице 14 представлены сведения о менструальной функции пациентов, включенных в исследование.

Таблица 14 – Показатели менструальной функции пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе.

Исследуемые параметры	N1 (n=124)	N2 (n=42)	N3 (n=31)	P
Менархе, лет	12 (11; 14)	12 (11; 13)	12 (12; 14)	0,456
Длительность менструального цикла, дней	27 (26; 30)	28 (27; 29)	26* (24; 27)	0,0556
Продолжительность менструации, дней	5 (4; 7)	5 (4; 6)	4 (3; 5)	0,365

Примечание: * - данные представлены в виде Ме (Q1;Q3); где Ме – медиана; Q1 – 25-й процентиль; Q3 – 75-й процентиль (сопоставление групп с помощью критерия Краскела-Уоллиса). $*p>0,05$ - данные представлены при множественном сравнении (поправка Бонферони).

При оценке гормональных показателей пациенток, включенных в исследование, медиана уровня АМГ в группе N1 составила 2,92 (2,18; 4,5) нг/мл, в группе N2 – 2,4 (1,8; 3,58) нг/мл, в группе N3 – 2,2 (1,97; 2,5) нг/мл. При

множественном попарном сравнении групп уровень АМГ статистически значимо отличается в группа N1 и N3 ($p=0,0051$). При множественном сравнении групп N1-N2 и N2-N3 базальная концентрация АМГ была сопоставима (поправка Бонферони $p>0,05$).

Медианы уровня ФСГ в группе N1 составила 7,04 (5,63; 8,7) мЕд/мл, в группе N2 – 8,25 (6,73; 9,08) мЕд/мл, в группе N3 – 8,7 (6,91; 9,68) мЕд/мл. При множественном попарном сравнении групп базальная концентрация ФСГ была сопоставима в трех группах (поправка Бонферони $p>0,05$). Статистически значимых различий выявлено не было.

В группе пациенток старшего репродуктивного возраста (Группа N3) было выявлено статистически значимое снижение уровня АМГ и повышение уровня ФСГ, что соответствует характерным изменениям для данной возрастной категории.

Результаты представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Базальная концентрация гормонов у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе.

Исследуемые параметры	N1 (n=124)	N2 (n=42)	N3 (n=31)	P
АМГ, нг/мл	2,92 (2,18; 4,5)	2,4 (1,8; 3,58)	2,2 (1,97; 2,5)	0,0017
ФСГ, мЕд/мл	7,04* (5,63; 8,7)	8,25* (6,73; 9,08)	8,7* (6,91; 9,68)	<0,0001

Примечание: * - данные представлены в виде Ме (Q1;Q3); где Ме – медиана; Q1 – 25-й процентиль; Q3 – 75-й процентиль (сопоставление групп с помощью критерия Краскела-Уоллиса). * $p>0,05$ - данные представлены при множественном сравнении (поправка Бонферони).

3.2.2. Исследование полиморфизм гена рецептора фолликулостимулирующего гормона

В рамках исследования, в группах сравнения, у женщин, у которых в прошлом наблюдался непрогнозируемый (парадоксальный) ответ, было проведено специальное молекулярно-генетическое исследование, направленное на изучение полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*.

В Таблице 16 и на Рисунке 13 представлены сведения о распределении аллелей полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) у пациенток, с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в предыдущих программах ЭКО.

Таблица 16 – Распределение аллелей полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе по возрастным группам.

Полиморфизм гена <i>FSHR</i> 2039 A>G (<i>rs6166</i>)	N1 (n=124)	N2 (n=42)	N3 (n=31)	P
Генотип G/A	57 (55,34%)	32 (58,18%)	21 (46,67%)	0,5093
Генотип A/A	33 (32,04%)	17 (30,91%)	14 (31,11%)	
Генотип G/G	13 (12,62%)	6 (10,91%)	10 (22,22%)	

Примечание: данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (χ^2).

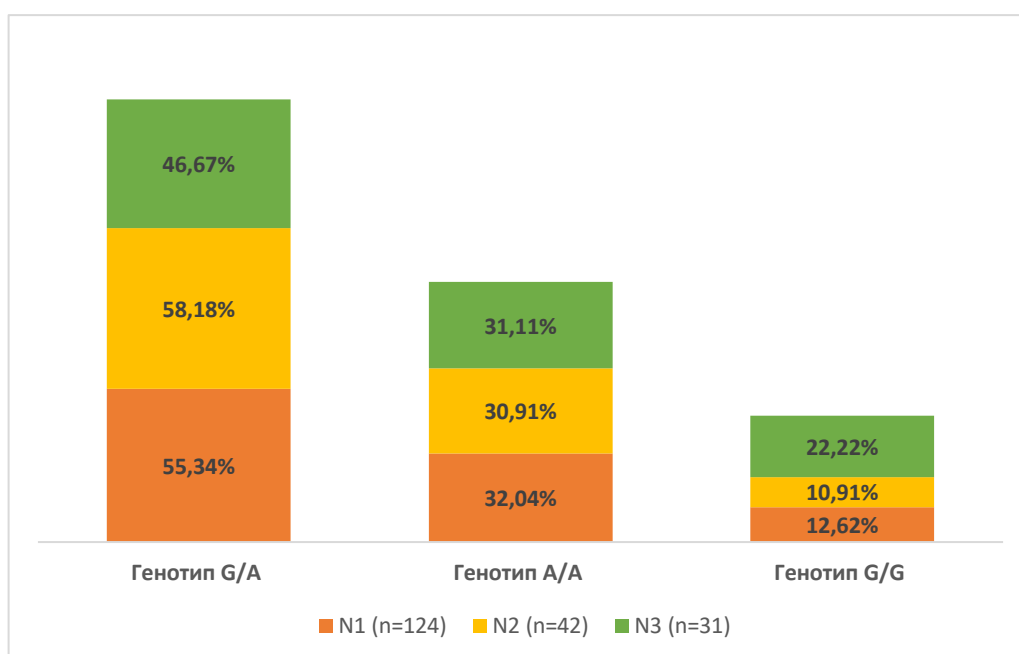


Рисунок 13 - Распределение аллелей полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе по возрастным группам. N1 – пациентки в возрасте до 35 лет; N2 – пациентки в возрасте 36-39 лет; N3 – пациентки в возрасте 40 лет и старше.

Генотип G/A был выявлен у 57 пациенток (55,34%) в группе N1 и у 32 пациенток (58,18%) в группе N2, в группе N3 у 21 пациентки (46,67%).

Генотип A/A определялся в группе N1 у 33 пациенток (32,04%), в группе N2 у 17 пациенток (30,91%), в группе N3 у 14 пациентки (31,11%).

Генотип G/G определялся в группе N1 у 13 пациенток (12,62%), в группе N2 у 6 пациенток (10,91%), в группе N3 у 14 пациентки (22,22%).

3.2.3. Сравнительная оценка овариальной стимуляции у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе с использованием оригинального рФСГ и его отечественного биоаналога

Овариальная стимуляция в группах сравнения проводилась со 2-3 дня менструального цикла с ант-ГнРГ с использованием рФСГ – оригинальным фоллитропином альфа и его отечественным биоаналогом.

Распределение пациенток по возрастным группам представлено в Таблице 17. У 96 пациентки проведена овариальная стимуляция оригинальным фоллитропином альфа. У 101 пациентки овариальная стимуляция проведена отечественным биоаналогом рФСГ. В группе N1 доля пациенток составила 65 человек (67,71%), в группе N2 группе 12 человек (12,5%), в группе N3 – 19 (19,79%) ($p=0,0088$).

Таблица 17 – Удельный вес пациенток в группах оригинального рФСГ и его отечественного биоаналога

Возрастная группа	Оригинальный рФСГ n=96	Отечественный биоаналог рФСГ n=101	P
Группа N1	65 (67,71%)	59 (58,42%)	0,0088
Группа N2	12 (12,50%)	30 (29,70%)	
Группа N3	19 (19,79%)	12 (11,88%)	

Примечание: данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (χ^2).

Данные сравнительной характеристики овариальной стимуляции с применением оригинального рФСГ и его отечественного биоаналога представлена в Таблице 18. Группы статистически значимо не различались ($p>0,05$). Медиана среднесуточной дозы гонадотропинов при овариальной стимуляции оригинальным рФСГ составила 200 (150; 233,48) МЕ, при овариальной стимуляции отечественным биоаналогом рФСГ составила 200 (153,75; 225) МЕ.

Медианы суммарной дозы гонадотропинов при овариальной стимуляции оригинальным рФСГ составила 2000,0 (1650,0; 2418,75) МЕ, при овариальной стимуляции отечественным биоаналогом рФСГ составила 2000,0 (1725,0; 2325,0) МЕ.

Медиана длительности овариальной стимуляции при применении оригинального рФСГ составила 10 (9; 11) дней, при использовании отечественного биоаналога рФСГ составила 10 (10; 11).

Таблица 18 – Характеристика овариальной стимуляции с применением оригинального рФСГ и его отечественного биоаналога у пациенток с непрогнозируемым ответом.

Исследуемые параметры	Оригинальный рФСГ n=96	Отечественный биоаналог рФСГ n=101	P
Средняя суточная доза ГТ, МЕ/сут	200 (150; 233,48)	200 (153,75; 225)	0,2882
Суммарная доза ГТ, МЕ	2000,0 (1650,0; 2418,75)	2000,0 (1725,0; 2325,0)	0,9302
Количество дней ОС, дней	10 (9; 11)	10 (10; 11)	0,2573

Примечание: данные представлены в виде Ме (Q1;Q3); где Ме – медиана; Q1 – 25-й квартиль; Q3 – 75-й квартиль с указанием значимости отличий при использовании критерия Манна-Уитни.

У всех пациенток в день введения триггера овуляции измерялся уровень эстрадиола (E_2) в сыворотке крови. Данные базальной концентрации E_2 представлены в Таблице 18.

Группы статистически значимо не различались ($p>0,05$). Медиана уровня E_2 при овариальной стимуляции оригинальным рФСГ составила 2129,05 (1987,03; 2744,46) пг/мл, при овариальной стимуляции отечественным биоаналогом рФСГ составила 2430,2; 1984,0) пг/мл.

Таблица 19 – Базальная концентрация эстрадиола в сыворотке крови.

Исследуемые параметры	Оригинальный рФСГ n=96	Отечественный биоаналог рФСГ n=101	P
Эстрадиол, пг/мл	2129,05 (1987,03; 2744,46)	2141,20 (2430,2; 1984,0)	0,6776

Примечание: данные представлены в виде Me (Q1;Q3); где Me – медиана; Q1 – 25-й квартиль; Q3 – 75-й квартиль с указанием значимости отличий при использовании критерия Манна-Уитни.

В ходе овариальной стимуляции при сравнении двух препаратов гонадотропинов определялся тип овариального ответа.

Результаты представлены в Таблице 20 и на Рисунке 14.

Статистически значимых отличий выявлено не было ($p>0,05$). При овариальной стимуляции оригинальным рФСГ «бедный» овариальный ответ наблюдался у 70 пациенток (72,92%), гиперергический ответ у 13 пациенток (13,54%), оптимальный овариальный ответ у 13 женщин (13,54%).

При овариальной стимуляции отечественным биоаналогом рФСГ «бедный» овариальный ответ наблюдался у 68 пациенток (67,33%), гиперергический ответ у 16 пациенток (15,84%), оптимальный овариальный ответ у 17 и составил 16,83%.

Таблица 20 – Тип овариального ответа при сравнении оригинального фоллитропина альфа и его отечественного биоаналога.

Тип овариального ответа	Оригинальный рФСГ n=96	Отечественный биоаналог рФСГ n=101	P
«Бедный» ответ	70 (72,92%)	68 (67,33%)	0,6886

Продолжение таблицы 20.

Гиперергический ответ	13 (13,54%)	16 (15,84%)	0,6886
Оптимальный ответ	13 (13,54%)	17 (16,83%)	

Примечание: данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (χ^2).

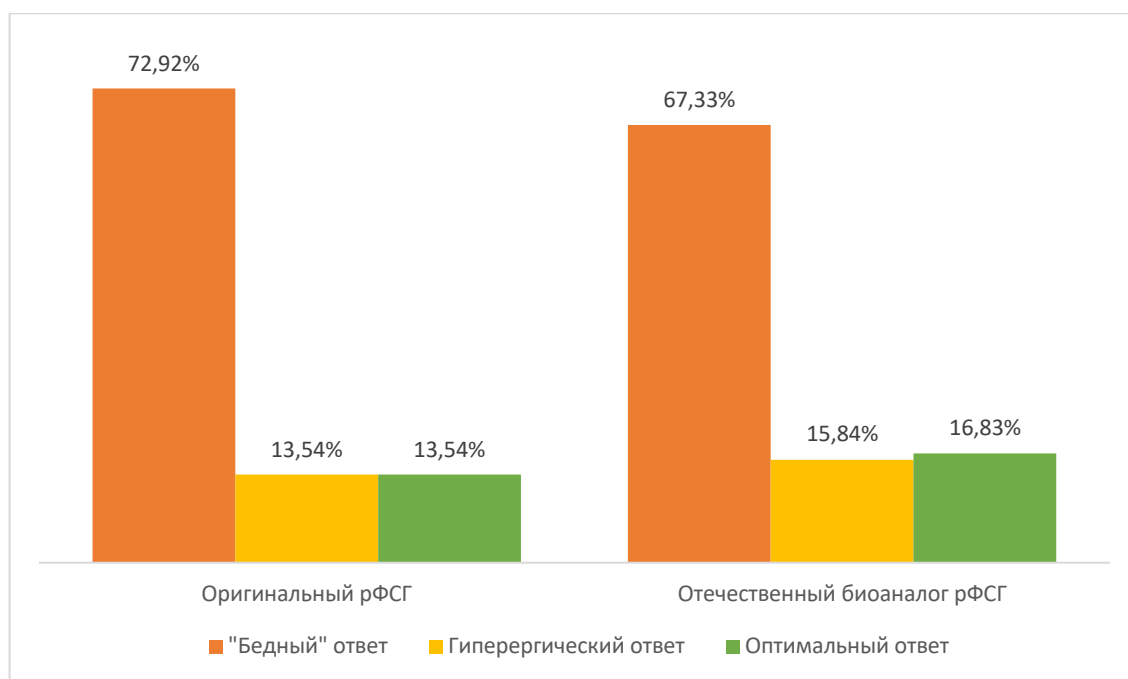


Рисунок 14 - Тип овариального ответа при сравнении оригинального фоллитропина альфа и его отечественного биоаналога.

В протоколах ЭКО непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ наблюдался у 113 человек из 197 и составил 57,36%. Непрогнозируемый (парадоксальный) бедный овариальный ответ наблюдался у 70 человек и составил 61,95%. Непрогнозируемый (парадоксальный) гиперергический овариальный ответ наблюдался у 43 человек и составил 38,0% ($p=0,0047$).

Сравнительная характеристика показателей оогенеза и эмбриогенеза рекомбинантного рФСГ и отечественного биоаналога у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом представлена в Таблице 21.

Таблица 21 – Сравнительная характеристика показателей оогенеза и эмбриогенеза рекомбинантного рФСГ и отечественного биоаналога в группах с парадоксальным овариальным ответом.

Исследуемые параметры	Оригинальный рФСГ n=96	Отечественный биоаналог рФСГ n=101	P
Общее числа фолликулов*	4 (4; 8)	4 (4; 9)	0,5182
Общее количество ооцитов*	4 (3; 5)	4 (4; 8)	0,1486
Доля зрелых ооцитов (M2)*	3 (2; 4)	3 (2; 6)	0,3301
Количество зигот (2pn)*	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,2546
Количество бластоцист*	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,6709
Частота бластуляции (число бластоцист/общее число ооцитов)**	42,6%	37,7%	0,4678

Примечание: * - данные представлены в виде Me (Q1;Q3); где Me – медиана; Q1 – 25-й квартиль; Q3 – 75-й квартиль с указанием значимости отличий при использовании критерия Манна-Уитни.
** - данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (χ^2).

Статистически не отличались показатели оогенеза и эмбриогенеза в программах ЭКО при сравнении применяемых гонадотропинов ($p>0,05$).

Медиана общего числа фолликулов при овариальной стимуляции оригинальным рФСГ составила 4 (4; 8), при стимуляции отечественным биоаналогом рФСГ – 4 (4; 9).

Медиана общего количества ооцитов при овариальной стимуляции оригинальным рФСГ составила 4 (3; 5), при стимуляции отечественным биоаналогом рФСГ – 4 (4; 8). Медиана количества зрелых ооцитов (M2) при овариальной стимуляции оригинальным рФСГ составила 3 (2; 4), при стимуляции отечественным биоаналогом рФСГ – 3 (2; 6).

Медиана количества зигот (2pn) при овариальной стимуляции оригинальным рФСГ составила 2 (1; 3), при стимуляции отечественным биоаналогом рФСГ – 2 (1; 3). Медиана количества бластоцист при овариальной стимуляции оригинальным рФСГ составила 2 (1; 3), при стимуляции отечественным биоаналогом рФСГ – 2 (1; 3).

Частота бластуляции при овариальной стимуляции оригинальным рФСГ составила 42,6%, при стимуляции отечественным биоаналогом рФСГ – 37,7%.

На данном этапе исследования, целью которого было оценить эффективность применения препаратов рФСГ, как оригинального, так и его отечественного биоаналога, в протоколах стимуляции яичников, не было обнаружено статистически значимых различий ($p>0,05$). Результаты представлены в Таблице 22.

Частота СГЯ при овариальной стимуляции оригинальным рФСГ составила 9,38%, при стимуляции отечественным биоаналогом рФСГ – 12,87%. Эффективность овариальной стимуляции у пациенток с парадоксальным овариальным ответом в анамнезе при стимуляции оригинальным фоллитропином альфа составила 36,46%, при стимуляции отечественным биоаналогом фоллитропина альфа составила 40,59% была сопоставима.

Таблица 22 – Эффективность овариальной стимуляции в группах оригинального фоллитропина альфа и его отечественного биоаналога.

Исследуемые параметры	Оригинальный рФСГ n=96	Отечественный биоаналог рФСГ n=101	P
СГЯ	9 (9,38%)	13 (12,87%)	0,5806
Частота наступления беременности на перенос эмбриона	19 (19,7%)	21 (20,8%)	0,9802

Примечание: данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (χ^2).

3.2.4. Ассоциация полиморфизма гена фолликулостимулирующего гормона с типом непрогнозируемого (парадоксального) ответа

В рамках научной работы было изучено, влияние полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) на овариальный ответ у женщин с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом на овариальную стимуляцию в программах ЭКО (n=113). В процессе исследования была обнаружена корреляция между генетическим вариантом *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) и ответом яичников на овариальную стимуляцию в рамках программ ЭКО. Результаты представлены в Таблице 23.

Непрогнозируемый (парадоксальный) «бедный» овариальный ответ наблюдался у 69 пациентов. Носительство генотипа G/A полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) определялось у 9 человек (13,04%), генотипа G/G полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) у 2 (2,9%), генотипа A/A полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) у 58 (84,06%) ($p<0,0001$).

Непрогнозируемый (парадоксальный) гиперергический овариальный ответ определялся у 25 человек. Носительство генотипа G/G полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) наблюдалось у 25 (100%) ($p<0,0001$).

Нормальный овариальный ответ в стимуляции в группах сравнения наблюдался у 19 человек. Носительство генотипа G/A полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) определялось у 12 человек (63,16%), генотипа G/G полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) у 2 (10,53%), генотипа A/A полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) – у 5 (26,32%) ($p<0,0001$).

Распространенность СГЯ по типам полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) представлена на Рисунке 15. СГЯ наблюдался в 9,4% случаев у пациенток с гомозиготным носительством аллеля A/A, в 48,3% у пациенток с гомозиготным носительством аллеля G/G, при носительстве гетерозиготного аллеля G/A в 8,2% случаев ($p<0,0001$).

В ходе исследований была обнаружена статистически значимая связь между носительством гомозиготного аллеля G/G гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) и СГЯ.

Таблица 23 – Ассоциация полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* с типом непрогнозируемого (парадоксального) ответа.

Полиморфизм гена <i>FSHR 2039 A>G</i> (<i>rs6166</i>)	Непрогнозируемый «бедный» ответ n=69	Непрогнозируемый гиперергический ответ n=25	Оптимальный ответ n=19	P
Генотип G/A	9 (13,04%)	–	12 (63,16%)	<0,0001
Генотип G/G	2 (2,90%)	25 (100%)	2 (10,53%)	
Генотип A/A	58 (84,06%)	–	5 (26,32%)	

Примечание: данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (χ^2).

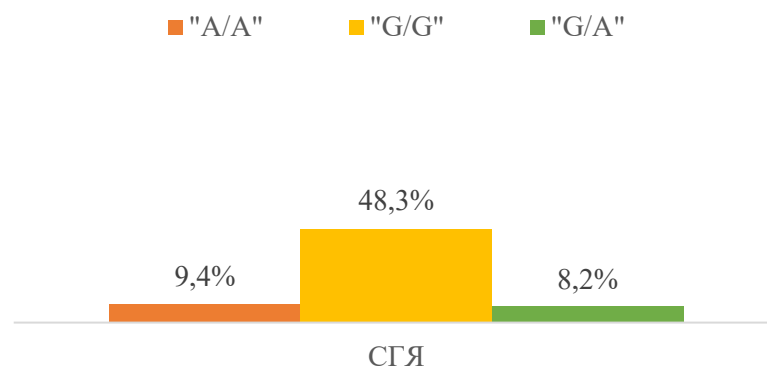


Рисунок 15 – Распространенность СГЯ по типам полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*.

Таким образом, присутствие генотипа G/A в полиморфном участке гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* ассоциируется с нормальным ответом яичников в 63,16% случаев. В то же время, носители генотипа A/A демонстрируют «бедный» овариальный ответ в 84,1% случаев. А наличие гомозиготного генотипа G/G повышает риск гиперергического овариального ответа в 100% случаев, что, в свою очередь, увеличивает вероятность развития СГЯ до 48,3%.

Клинико-anamнестическая характеристика у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом по типу овариального ответа представлена в Таблице 24.

Таблица 24 – Клинико-anamнестическая характеристика пациенток по типу непрогнозируемого (парадоксального) ответа в анамнезе.

Исследуемый параметр	Непрогнозируемый бедный ответ n=138	Непрогнозируемый гиперергический ответ n=29	Оптимальный ответ n=30	P
Возраст, лет	34 (31; 36)	35 (33; 40)	37 (33; 38,75)	0,0037
Рост, см	165 (162; 169,75)	164 (162; 170)	165 (162,5; 168,75)	0,1590
Вес, кг	65 (57; 75)	66 (58; 71)	65 (60; 73)	0,9662
ИМТ, кг/м ²	23,15 (20,65; 27,3)	23,87 (21,09; 27,7)	23,35 (21,6; 25,23)	0,9612
КАФ, шт	8 (7; 10)	10 (7; 13)	9,5 (7,25; 11)	0,5599

Примечание: данные представлены в виде Me (Q1;Q3); где Me – медиана; Q1 – 25-й квартиль; Q3 – 75-й квартиль с указанием значимости отличий при использовании критерия Краскела-Уоллиса.

В группе непрогнозируемого «бедного» ответа (n=138) медиана возраста составила 34 (31; 36) года, в группе непрогнозируемого гиперергического ответа (n=29) – 35 (33; 40) лет, в группе с оптимальным ответом (n=30) – 37 (33; 38,75) лет (p=0,0037).

Все пациентки, в исследуемых группах, имели нормальный тип телосложения, ИМТ: в группе непрогнозируемого «бедного» ответа (n=138) медиана составила 23,15 (20,65; 27,3) кг/м², в группе непрогнозируемого гиперергического ответа (n=29) – 23,87 (21,09; 27,7) кг/м², в группе с оптимальным ответом (n=30) – 23,35 (21,6; 25,23) кг/м² (p=0,9612).

Медиана КАФ в группе непрогнозируемого «бедного» ответа (n=138) медиана составила 8 (7; 10) штук, в группе непрогнозируемого гиперергического

ответа (n=29) – 10 (7; 13) штук, в группе с оптимальным ответом (n=30) – 9,5 (7,25; 11) (p=0,5599).

При оценке гормональных показателей медиана уровня АМГ в группе непрогнозируемого «бедного» ответа (n=138) составила 2,89 (2,08; 4,69) нг/мл, в группе непрогнозируемого гиперергического ответа (n=29) – 2,50 (2,02; 2,9) нг/мл, в группе с оптимальным ответом (n=30) – 2,0 (1,33; 3,6) нг/мл (p=0,0030). В процессе анализа данных, полученных в результате сопоставления групп, было выявлено статистически значимое различие в исходном уровне АМГ между группой, демонстрирующей непрогнозируемый «бедный» ответ, и группой с оптимальным ответом яичников (поправка Бонферони p>0,05). Максимальный уровень АМГ наблюдается в группе непрогнозируемого «бедного» ответа (n=138).

Медианы уровня ФСГ в группе непрогнозируемого «бедного» ответа (n=138) 7,64 (6,04; 8,99) мЕд/мл, в группе непрогнозируемого гиперергического ответа (n=29) – 8,7 (6,8; 9,8) мЕд/мл, в группе с оптимальным ответом (n=30) – 7,5 (6,04; 8,61) мЕд/мл (p=0,0928). Статистически значимых различий выявлено не было. Результаты представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Базальная концентрация гормонов у пациенток по типу непрогнозируемого (парадоксального) ответа в анамнезе.

Исследуемый параметр	Непрогнозируемый бедный ответ n=138	Непрогнозируемый гиперергический ответ n=29	Оптимальный ответ n=30	P
АМГ, нг/мл**	2,89** (2,08; 4,69)	2,50** (2,02; 2,9)	2,0** (1,33; 3,6)	0,0030
ФСГ, мЕд/мл*	7,64 (6,04; 8,99)	8,7 (6,8; 9,8)	7,5 (6,04; 8,61)	0,0928
Эстрадиол, пг/мл*	1941,2 (1785,4; 2245,0)	2174,02 (2032,6; 2668,9)	2145,01 (2095,01; 2512,89)	0,0527

Примечание: данные представлены в виде Ме (Q1; Q3); где Ме – медиана; Q1 – 25-й квартиль; Q3 – 75-й квартиль с указанием значимости отличий при использовании критерия Краскела-Уоллиса. *p<0,05 - данные представлены при множественном сравнении (поправка Бонферони).

Сравнение параметров овариальной стимуляции у пациенток по типу непрогнозируемого (парадоксального) ответа в анамнезе, представлены в Таблице 26. В результате анализа данных, полученных при изучении овариальной стимуляции, не было обнаружено статистически значимых различий в ее длительности. Медианы продолжительности стимуляции составили в группе непрогнозируемого «бедного» ответа ($n=138$) 10 (9,25; 11) дней, в группе непрогнозируемого гиперергического ответа ($n=29$) – 10 (10; 11) дней, в группе с оптимальным ответом ($n=30$) – 10 (10; 12) дней ($p=0,4245$).

При анализе среднесуточной дозы гонадотропинов (ГТ), медиана в группе непрогнозируемого «бедного» ответа ($n=138$) составила 187,5 (150; 225) МЕ, в группе непрогнозируемого гиперергического ответа ($n=29$) – 225 (175; 237,5) МЕ, в группе с оптимальным ответом ($n=30$) – 221,25 (187,5; 268,75) МЕ ($p=0,0040$). Группы статистически значимо различались. Минимальная среднесуточная доза ГТ наблюдалась в группе непрогнозируемого «бедного» ответа, максимальная среднесуточная доза ГТ в группе непрогнозируемого гиперергического ответа.

Медианы суммарной дозы гонадотропинов (ГТ) составили в группе непрогнозируемого «бедного» ответа ($n=138$) – 1950,0 (1575,0; 2293,75) МЕ, в группе непрогнозируемого гиперергического ответа ($n=29$) – 2100,0 (1775,0; 2600,0) МЕ, в группе с оптимальным ответом ($n=30$) – 2212,5 (1962,5; 2825,0) МЕ ($p=0,0047$). При множественном попарном сравнении суммарная доза ГТ была сопоставима в группе непрогнозируемого «бедного» ответа с группой непрогнозируемого гиперергического ответа ($p>0,05$) и в группе непрогнозируемого гиперергического ответа с группой оптимального ответа ($p>0,05$). Статистически значимые отличия выявлены при сравнении группы непрогнозируемого «бедного» ответа с группой оптимального ответа ($p<0,05$).

Таблица 26 – Характеристика овариальной стимуляции у пациенток по типу непрогнозируемого (парадоксального) ответа в анамнезе.

Исследуемый параметр	Непрогнозируемый бедный ответ, n=138	Непрогнозируемый гиперергический ответ, n=29	Оптимальный ответ, n=30	P
Средняя суточная доза ГТ, МЕ/сут*	187,5 (150; 225)	225 (175; 237,5)	221,25 (187,5; 268,75)	0,0040
Суммарная доза ГТ, МЕ**	1950,0** (1575,0; 2293,75)	2100,0** (1775,0; 2600,0)	2212,5** (1962,5; 2825,0)	0,0047
Количество дней ОС, дней*	10 (9,25; 11)	10 (10; 11)	10 (10; 12)	0,4245

Примечание: * - данные представлены в виде Ме (Q1;Q3); где Ме – медиана; Q1 – 25-й квартиль; Q3 – 75-й квартиль с указанием значимости отличий при использовании критерия Краскела-Уоллиса. **p<0,05 - данные представлены при множественном сравнении (поправка Бонферони).

Сравнительная характеристика параметров оогенеза и эмбриогенеза по типу непрогнозируемого (парадоксального) ответа в анамнезе, представлены в Таблице 27.

Таблица 27 – Характеристика параметров оогенеза и эмбриогенеза по типу непрогнозируемого (парадоксального) ответа в анамнезе.

Исследуемый параметр	Непрогнозируемый бедный ответ, n=138	Непрогнозируемый гиперергический ответ, n=29	Оптимальный ответ, n=30	P
Фолликулы*	4 (4; 4)	16 (16; 17)	10 (8,25; 11)	<0,0001
Ооциты*	4 (3; 4)	15 (13; 16)	8 (6,25; 10)	<0,0001
Доля зрелых ооцитов (МII)*	3 (2; 3)	8 (6; 10)	6 (4,25; 7)	<0,0001
Количество зигот (2pn)*	2 (1; 2)	5 (3; 7)	4 (2; 5)	<0,0001

Продолжение таблицы 27.

Количество бластоцист*	1 (1; 2)	4 (3; 6)	3 (2; 4)	<0,0001
Частота бластуляции**	37,7%***	27,6%	46,7%***	0,3180
СГЯ**	6 (4,35%)	16 (55,17%)	—	<0,0001
Частота наступления беременности на цикл ЭКО**	35 (25,36%)	7 (24,14%)	10 (33,3%)	0,6392

Примечание: * - данные представлены в виде Me (Q1;Q3); где Me – медиана; Q1 – 25-й квартиль; Q3 – 75-й квартиль с указанием значимости отличий при использовании критерия Краскела-Уоллиса. ** - данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (χ^2). *** $p>0,05$ - данные представлены при множественном сравнении (поправка Бонферони).

В группе непрогнозируемого «бедного» ответа (n=138) медиана общего количества фолликулов составила 4 (4; 4), в группе непрогнозируемого гиперергического ответа (n=29) – 16 (16; 17), в группе с оптимальным ответом (n=30) – 10 (8,25; 11) ($p<0,0001$). Группы статистически значимо различаются. Минимальное число фолликулов наблюдается в группе непрогнозируемого «бедного» ответа, максимальное в группе непрогнозируемого гиперергического ответа.

Медиана общего количества ооцитов в группе непрогнозируемого «бедного» ответа (n=138) составила 4 (3; 4), в группе непрогнозируемого гиперергического ответа (n=29) – 15 (13; 16), в группе с оптимальным ответом (n=30) – 8 (6,25; 10). Группы статистически значимо различаются. Минимальное число ооцитов определяется в группе непрогнозируемого «бедного» ответа, максимальное – в группе непрогнозируемого гиперергического ответа.

В группе непрогнозируемого «бедного» ответа (n=138) медиана зрелых ооцитов (M2) составила 3 (2; 3), в группе непрогнозируемого гиперергического ответа (n=29) – 8 (6; 10), в группе с оптимальным ответом (n=30) – 6 (4,25; 7) ($p<0,0001$). Группы статистически значимо различаются. Минимальное число

зрелых ооцитов наблюдается в группе непрогнозируемого «бедного» ответа, максимальное в группе непрогнозируемого гиперергического ответа.

Медиана зигот ($2pn$) в группе непрогнозируемого «бедного» ответа ($n=138$) составила 2 (1; 2), в группе непрогнозируемого гиперергического ответа ($n=29$) – 5 (3; 7), в группе с оптимальным ответом ($n=30$) – 4 (2; 5). Группы статистически значимо различаются. Минимальное число зигот ($2pn$) определяется в группе непрогнозируемого «бедного» ответа, максимальное – в группе непрогнозируемого гиперергического ответа.

В группе непрогнозируемого «бедного» ответа ($n=138$) медиана бластоцист составила 1 (1; 2), в группе непрогнозируемого гиперергического ответа ($n=29$) – 4 (3; 6), в группе с оптимальным ответом ($n=30$) – 3 (2; 4) ($p<0,0001$). Группы статистически значимо различаются. Минимальное число бластоцист наблюдается в группе непрогнозируемого «бедного» ответа, максимальное в группе непрогнозируемого гиперергического ответа.

В группе непрогнозируемого «бедного» ответа ($n=138$) частота бластуляции составила 37,7%, в группе непрогнозируемого гиперергического ответа ($n=29$) – 27,6%, в группе с оптимальным ответом ($n=30$) – 46,7% ($p=0,3180$). В ходе множественного попарного сравнения не было обнаружено статистически значимых различий в частоте бластуляции между группой, где наблюдался непрогнозируемый (парадоксальный) гиперергический ответ, и группой с оптимальным ответом ($p<0,05$).

В группе пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) «бедным» ответом на стимуляцию овуляции при проведении программы ЭКО ($n=138$) частота наступления беременности составила 35 случаев (25,36%). В группе с непрогнозируемым гиперергическим ответом ($n=29$) этот показатель составил 7 случаев (24,14%). В группе с оптимальным ответом ($n=30$) частота наступления беременности достигла 10 случаев (33,3%) ($p=0,6392$).

В группе непрогнозируемого гиперергического ответа ($n=29$) СГЯ наблюдался в 55,17% случаев ($p<0,0001$). В группе непрогнозируемого «бедного» ответа ($n=138$) СГЯ наблюдался у 4,35% ($p<0,0001$).

Таким образом, у пациенток, демонстрирующих непрогнозируемый (парадоксальный) «бедный» ответ, было зафиксировано существенное снижение параметров оогенеза и эмбриогенеза, включая количество аспирированных ооцитов, зрелых ооцитов, зигот и бластоцист, по сравнению с группой пациенток, у которых наблюдался нормальный овариальный ответ ($p < 0,0001$). В группе пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) гиперергическим ответом выявлено значимое повышение параметров оогенеза и эмбриогенеза: количество аспирированных ооцитов, зрелых ооцитов количества зигот и бластоцист по сравнению с группой пациенток с нормальным овариальным ответом ($p < 0,0001$).

3.3. Профилактика непрогнозируемого (парадоксального) ответа в овариальной стимуляции

На основании проведенного исследования и полученных данных был разработан и внедрен алгоритм дифференцированного подхода к овариальной стимуляции с целью профилактики повторного непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа с учетом молекулярно-генетических маркеров.

Алгоритм представлен на Рисунке 16.

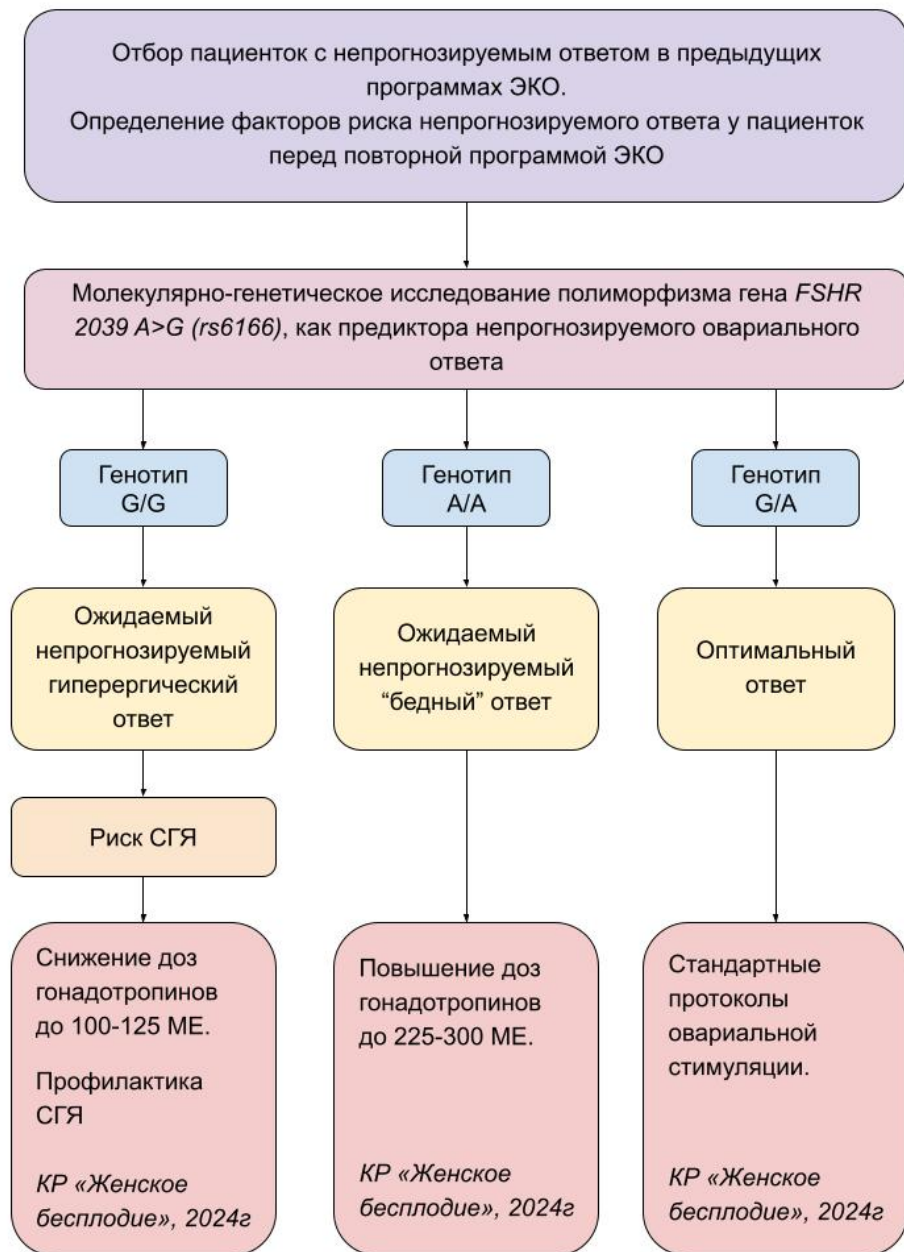


Рисунок 16 - Алгоритм дифференцированного подхода к овариальной стимуляции с целью профилактики повторного непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа с учетом молекулярно-генетических маркеров.

На третьем этапе исследования были проведены повторные программы ЭКО с учетом носительства аллеля G/G и A/A полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*).

В ходе третьего этапа исследования были сформированы две группы пациенток, общее число которых составило 36 человек. В первую группу вошли 17 пациенток, что составляет 53,0% от общего числа, которые являются

носительницами гомозиготного аллеля G/G полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G *rs6166*. У этих пациенток в анамнезе был отмечен непрогнозируемый (парадоксальный) гиперергический ответ. В состав второй группы вошли 19 женщин, что составляет 47,0% от общего числа, у которых в гене *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) был обнаружен гомозиготный аллель A/A. У этих пациенток в анамнезе наблюдался непрогнозируемый или парадоксальный «бедный» ответ яичников.

Распределение пациенток по типу полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) представлено на Рисунке 17.

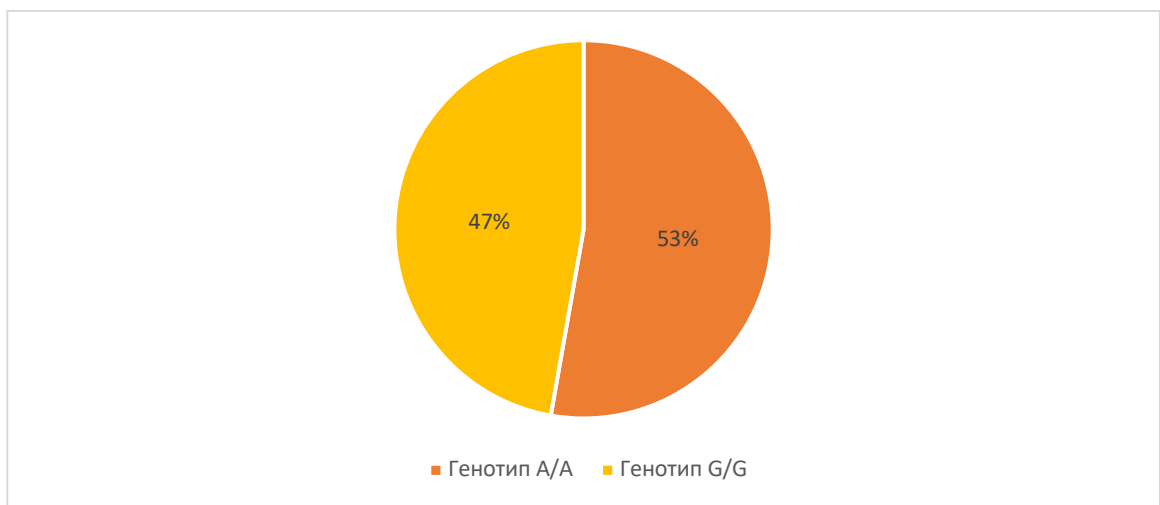


Рисунок 17 – Распределение пациенток по типу полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*).

Овариальная стимуляция проводилась отечественным биоаналогом фоллитропина альфа (рФСГ) по стандартному протоколу с ант-ГнРГ со 2-3 дня менструального цикла. У пациенток, носительниц гомозиготного аллеля A/A полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) с анамнезом непрогнозируемого (парадоксального) «бедного» ответа, для проведения овариальной стимуляции была выбрана стартовая доза отечественного рФСГ, варьирующая от 225 до 300 МЕ, согласно рекомендациям по лечению женского бесплодия (КР «Женское бесплодие», 2024). У пациенток, носительниц аллеля G/G полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) с непрогнозируемым (парадоксальным) гиперергическим ответом в анамнезе, овариальная стимуляция проведена со снижением стартовой

дозы отечественного рФСГ до 100-125 МЕ согласно КР «Женское бесплодие», 2024г.

Результаты овариальной стимуляции представлены в Таблице 28. Медианы суммарной дозы гонадотропинов составили пациенток, носительниц гомозиготного аллеля A/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* (n=19) – 2120,0 (1875,0; 2445) МЕ. В группе пациенток, носительниц гомозиготного аллеля G/G полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*, суммарная доза гонадотропинов составила 1851,0 (1385,0; 1989,0) МЕ (p<0,0001), что значительно ниже, чем в группе пациенток с гомозиготным аллелем A/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*. У последних, несмотря на более высокую дозу гонадотропинов, наблюдается статистически значимое увеличение суммарной дозы. Это свидетельствует о том, что в случае с этой группой пациенток применяется более комплексный подход к овариальной стимуляции.

В группе женщин, имеющих гомозиготный вариант A/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*, был отмечен парадоксальный «бедный» ответ, не соответствующий ожиданиям результат, который наблюдался у 7 пациенток, что составляет 36,8% от общего числа (p=0,0080), по сравнению с предыдущей программой ЭКО, где частота непрогнозируемого «бедного» ответа составила 61,95%.

В группе пациенток, носительниц гомозиготного аллеля G/G полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* непрогнозируемый гиперергический ответ наблюдался у 5 человек и составил 29,4% (p=0,0080), по сравнению с предыдущей программой ЭКО, где частота данного овариального ответа составила 38,0%.

В группе пациенток, носительниц гомозиготного аллеля A/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* частота наступления беременности (ЧНБ) на цикл ЭКО составила 31,6% по сравнению с предыдущей программой ЭКО, где ЧНБ на цикл составила 25,36% (p=0,0460).

В группе пациенток, носительниц гомозиготного аллеля G/G полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* частота наступления беременности на цикл ЭКО

составила 29,4%, по сравнению с предыдущей программой ЭКО, где ЧНБ на цикл составила 25,2% ($p=0,0460$).

Таблица 28 – Результаты внедрения алгоритма дифференцированного подхода овариальной стимуляции у пациенток с повторным непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе.

Исследуемый показатель	Группа пациенток с генотипом A/A, n=19	Группа пациенток с генотипом G/G, n=17	P
Суммарная доза гонадотропина, МЕ*	2120,0 (1875,0; 2445)	1851,0 (1385,0; 1989,0)	<0,0001
Частота парадоксального ответа в повторных ОС, %**	7 (36,8%)	5 (29,4%)	0,0080
Частота наступления беременности на цикл ЭКО, %**	6 (31,6%)	5 (29,4%)	0,0460

Примечание: * - данные представлены в виде Ме (Q1;Q3); где Ме – медиана; Q1 – 25-й квартиль; Q3 – 75-й квартиль с указанием значимости отличий при использовании критерия Краскела-Уоллиса. ** - данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (χ^2).

Частота повторного непрогнозируемого ответа ниже и составила 33,3%, по сравнению с предыдущими программами ЭКО, где частота составила 57,3% ($p=0,0091$)

Эффективность на цикл ЭКО в данных группах составила 30,5% ($n=11$), по сравнению с предыдущими программами ЭКО, где эффективность на цикл составила 25,2% ($p=0,0489$). Данные представлены в Таблице 29.

Таблица 29 – Сравнительная характеристика исходов овариальной стимуляции у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе на 2-м и 3-м этапах исследования.

Исследуемый показатель	2 этап (n=197)	3 этап (n=36)	P
Частота парадоксального ответа в повторных ОС, %	57,3%.	33,3%	0,0091

Продолжение таблицы 29.

Частота наступления беременности на цикл ЭКО, %	42 (25,2%)	11 (30,5%)	0,0489
---	---------------	---------------	--------

Примечание: данные представлены как абсолютные числа N и процентные доли от общего числа пациенток в группе в формате N (%) с указанием значимости отличий при использовании метода Хи-квадрат (χ^2).

Таким образом, использование дифференцированного подхода к овариальной стимуляции у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе в рамках повторной программы ЭКО позволило повысить эффективность программ на 5,35% и снизить частоту повторного непрогнозируемого (парадоксального) ответа на 24,0%. Эти результаты подтверждают значимость дифференцированного подхода в выборе стратегии стимуляции для повышения успешности ЭКО и минимизации риска нежелательных реакций.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно литературным данным 8-12% супружеских пар в мире сталкиваются с бесплодием [1]. Актуальность данной проблемы возрастает с каждым днем, несмотря на активное развитие репродуктивной медицины в последнее десятилетие. Группы пациенток с бесплодием неоднородны, в первую очередь из-за возраста. В клиники ЭКО обращаются пациентки и в молодом репродуктивном возрасте (до 35 лет), и в старшем (36-39 лет) и позднем репродуктивном возрасте (старше 40 лет). Возраст до 35 лет представляет собой оптимальный период для проведения программы ЭКО, поскольку в этом возрасте наблюдается наибольшая эффективность. В то же время, многие пары откладывают планирование детей, что ведет к постепенному снижению овариального резерва (КАФ) и изменениям в гормональном профиле: снижается уровень АМГ и повышается уровень ФСГ, что может снижать эффективность репродуктивных технологий в более позднем возрасте. В старшем и позднем репродуктивном возрасте повышаются риски развития хромосомных аномалий плода и осложнений беременностей, что приводит к снижению эффективности программ ЭКО. Оптимизация эффективности программ ЭКО при одновременном снижении финансовых затрат является одной из приоритетных задач государственного уровня [6].

В рамках настоящего исследования на первом этапе были впервые выделены основные группы пациенток, прошедших программы ЭКО, с дальнейшей характеристикой этих групп. Группы были определены на основе возраста пациенток, эффективности программ ЭКО и количества препаратов, используемых в протоколах овариальной стимуляции. В соответствии с распоряжением Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 октября 2012 г. № 556н «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с применением вспомогательных репродуктивных технологий», а также с учётом изменений, внесённых в стандарт от 17 августа 2017 г., в разделе №3 «Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых

доз» (Приказом Минздрава России от 30 июля 2024 г. N 397Н настоящий документ признан утратившим силу с 13 сентября 2024 г.) рекомендованы усредненные показатели частоты предоставления гонадотропинов на один цикл ЭКО. Рекомендованная средняя суточная доза фоллитропина альфа составляет 150 МЕ, средняя курсовая доза (СКД) фоллитропина альфа 2400.

Однако, согласно нашему исследованию необходимо учитывать характеристику основных групп пациенток программ ЭКО при планировании общего количества программ ЭКО на календарный год, для обеспечения адекватной медицинской помощи, при снижении финансовых затрат. При анализе суммарной дозы гонадотропинов показано, что в группе пациенток до 35 лет требуется наименьшее количество препаратов, при этом в группе 40 лет и старше необходимы более высокие суммарные дозы при низкой эффективности программ ЭКО ($p < 0,0001$).

Стимуляция яичников представляет собой ключевой этап в процессе искусственного оплодотворения. Успех данной процедуры в значительной степени зависит от ответа яичников, которая может варьироваться среди пациенток. Овариальный ответ обусловлен множеством факторов, среди которых анамнестические данные, клинические показатели и результаты лабораторных исследований. Следует подчеркнуть, что прогноз овариального ответа может быть сделан ещё на этапе подготовки и обследования пациентки перед началом программы ЭКО [7, 37, 80].

Согласно данным из литературных источников, в 24% случаев ответ яичников оказывается менее выраженным, чем ожидалось. В то же время, у некоторых пациенток в 33% случаев наблюдается чрезмерный овариальный ответ, который не соответствует ожиданиям [43]. Существует когорта пациенток, у которых ответ яичников на овариальную стимуляцию не поддаётся прогнозированию. Он может быть как «бедным», так и гиперергическим [18, 38]. Согласно нашим данным, в 42,8% случаев наблюдается парадоксальный ответ яичников на овариальную стимуляцию, который может оказать негативное

воздействие на процесс эмбриогенеза и привести к снижению эффективности программ ЭКО.

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными, представленными в литературе. Согласно нашим данным, прогнозирование нормального овариального ответа на основе клинико-анамнестических и клинико-лабораторных характеристик пациенток не всегда оправдано. В литературных источниках указывается, что неожиданно «бедный» ответ может наблюдаться в 40% случаев [10], что соответствует нашим результатам. В нашем исследовании непрогнозируемый (парадоксальный) «бедный» ответ был зафиксирован в 19,8% случаев, а непрогнозируемый (парадоксальный) гиперергический ответ — в 4,7% случаев. В связи с этим, изучение причин и поиск предикторов парадоксального ответа имеет большое значение для практической медицины и научных исследований.

На данный момент ни один из известных критериев оценки ответа яичников не может с достаточной точностью предсказать результат овариальной стимуляции [54]. Поэтому вопрос о том, как именно отреагируют яичники на овариальную стимуляцию в рамках программ ЭКО, остаётся открытым. С 2011 года активно исследуется полиморфизм генов, отвечающих за восприятие гонадотропинов. На сегодняшний день это направление остаётся одним из наиболее перспективных. Известно, что реакция ооцитов на воздействие гормонов зависит от того, насколько активно экспрессируются гены рецепторов [48]. В ходе исследований было установлено, что полиморфизм гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* может объяснить, почему у разных женщин по-разному реагируют яичники на стимуляцию [44]. Также активно изучается связь между полиморфизмами некоторых генов и ответом яичников [43].

В связи с этим, нами было предпринято данное клиническое исследование, направленное на выявление факторов, оказывающих влияние на овариальный ответ в ходе программы ЭКО, а также на разработку методов прогнозирования и оптимизации овариальной стимуляции у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом.

В результате ретроспективного исследования (1 этап) был проведен анализ 920 циклов ЭКО. Пациенток разделили на три возрастные группы: I группа — женщины до 35 лет ($n = 509$); II группа — женщины от 36 до 39 лет ($n = 268$); III группа — женщины 40 лет и старше ($n = 143$). В рамках исследования были проанализированы клинико-анамнестические данные, включая этиологию бесплодия, гормональный профиль, уровень овариального резерва, длительность бесплодия и количество предыдущих попыток ЭКО.

В результате сравнительного анализа было выявлено, что все женщины, включенные в исследование, не имели соматических заболеваний и обладали стандартными антропометрическими данными, что позволило исключить влияние этих факторов на результаты программы экстракорпорального оплодотворения и позволило сосредоточиться на исследовании овариального ответа и его связи с лабораторными показателями. Группы были сопоставимы между собой. Возраст закономерно выше в III группе по сравнению с пациентками в I и II группах ($p < 0,0001$). В ходе анализа данных о типе бесплодия у пациенток, включенных в исследование, статистически значимых различий не было обнаружено ($p > 0,05$). В то же время, у женщин моложе 35 лет первичное бесплодие встречалось чаще, чем у более возрастных пациенток. Доля таких случаев составила 60,9% ($p = 0,045$). В то же время, у женщин старше 40 лет чаще наблюдалось вторичное бесплодие, которое было выявлено в 55,3% случаев ($p = 0,037$). Количество попыток ЭКО в анамнезе статистически значимо увеличивалось в III группе (пациентки старше 40 лет) ($p = 0,0332$). Также отмечено укорочение менструального цикла у пациенток старше 40 лет.

При оценке гормональных показателей пациенток, включенных в исследование отмечается статистически значимое снижение уровня АМГ в III группе 40 лет и старше ($p < 0,0001$). Однако, при сравнении базальной концентрации ФСГ в сыворотке крови статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). При сравнении параметров овариальной стимуляции длительность овариальной стимуляции сопоставима в трех исследуемых группах и составила в среднем 10 дней. Среднесуточные и суммарные дозы гонадотропинов оказались

наименьшими в I группе (до 35 лет), в то время как в III группе (40 лет и старше) дозы препаратов были значительно выше. Наименьшая эффективность овариальной стимуляции была зафиксирована именно в III группе, несмотря на использование высоких доз препаратов, что обусловлено особенностями позднего репродуктивного возраста.

При сравнении планируемой и фактически использованной дозы гонадотропинов в рамках протоколов ЭКО по стандартной схеме (приказ МЗ РФ N 556н) и по данным нашего исследования, суммарное количество препаратов в трех группах составило 2 208 000,0 МЕ и 1 856 755,0 МЕ соответственно. Это показало, что фактически использованная доза была на 15,9% (351 245,0 МЕ) ниже запланированной, что демонстрирует экономическую эффективность. При анализе типов овариального ответа в разных возрастных группах было установлено, что наибольший процент «бедного» ответа встречался во второй группе (36-39 лет) и составил 46,7% ($p=0,3851$). В то время как гиперергический овариальный ответ наиболее часто наблюдался в первой группе (до 35 лет), составив 15,5% ($p=0,3412$). В трёх группах процент оптимальных ответов был одинаковым и составил 49,6%, 43,6% и 46,2% соответственно ($p=0,4621$). В каждой возрастной группе был определён процент парадоксальных ответов. По результатам исследования, парадоксальные или непрогнозируемые ответы были выявлены в 42,8% случаев, и их количество было больше в I и III группах, составляя 45,38% и 45,45%. Эти данные согласуются с результатами других исследований [8].

Одной из задач настоящего исследования было определить частоту повторения непрогнозируемого (парадоксального) ответа. Так, в выделенных возрастных группах частота повторений непрогнозируемого (парадоксального) ответа при повторной овариальной стимуляции составила 36,3%. В связи с чем, было необходимо провести поиск факторов риска непрогнозируемого (парадоксального) ответа. Был проведен многофакторный регрессионный анализ 16 клинико-анамнестических и лабораторных показателей, по результатам которого было установлено количество полученных ооцитов менее или равно 4 («бедный» ответ) ($p<0,0001$); количество полученных ооцитов более или равно 16

(гиперергический тип ответа) в предыдущих программах ЭКО ($p < 0,0001$), уровень ФСГ более 8,35 мЕд/мл ($p = 0,0023$) являются прогностическими маркерами непрогнозируемого овариального ответа. При этом, достоверных факторов риска непрогнозируемого (парадоксального) ответа для пациенток планирующих первую программу ЭКО выявлено не было.

На втором этапе диссертационного исследования проведено специальное исследование полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* с целью определения ассоциации с типом овариального ответа. Сравнение проводилось между тремя выделенными основными группами пациенток программ ЭКО. Общее число, включенных пациенток в исследование, составило 197 человека, которые имели парадоксальный овариальный ответ в анамнезе. В возрастную группу N1 с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом сформировали 124 человека в возрасте до 35 лет (62,9%). В возрастную группу N2 вошли 42 женщины в возрасте от 36 до 39 лет, что составляет 21,32%. В группу N3 были включены 31 пациентка, возраст которых превышал 40 лет, что составляет 15,74%.

При сопоставлении клинических и лабораторных показателей у женщин разных возрастных групп, было обнаружено, что у пациенток из группы N3 возраст был выше, чем у женщин из групп N1 и N2 ($p < 0,0001$). У женщин старшего репродуктивного возраста из группы N3 был выявлен статистически значимо более низкий уровень АМГ и более высокий уровень ФСГ, что характерно для данной возрастной группы. Длительность менструального цикла короче в III группе 40 лет и старше. Генотип G/A определялся в группе N1 у 57 пациенток (55,34%), в группе N2 у 32 пациенток (58,18%), в группе N3 у 21 пациентки (46,67%). Генотип A/A определялся в группе N1 у 33 пациенток (32,04%), в группе N2 у 17 пациенток (30,91%), в группе N3 у 14 пациентки (31,11%). Генотип G/G определялся в группе N1 у 13 пациенток (12,62%), в группе N2 у 6 пациенток (10,91%), в группе N3 у 14 пациентки (22,22%).

На данном этапе исследования были проведены повторные программы ЭКО с использованием рФСГ – оригинальным фоллитропином альфа ($n=96$) и его отечественным биоаналогом ($n=101$). По результатам нашего исследовани, при

сравнительной характеристике овариальной стимуляции при сравнении оригинального рФСГ и его отечественного биоаналога, данные препараты были сопоставимы, что согласуется с литературными данными [28, 78]. Не было выявлено статистически значимых отличий параметров оогенеза и эмбриогенеза. Эффективность овариальной стимуляции при сравнении двух гонадотропинов была сопоставима и составила 19,7% и 20,8%, соответственно, что согласуется с имеющимися данными в литературе [28, 78].

В процессе научного исследования была выявлена корреляция между вариантом гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* и функционированием яичников. Это согласуется с результатами исследований, проведённых *La Marca et al., 2020, и Baldini et al., 2023*.

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что наличие генотипа G/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* у 63,16% пациенток связано с нормальным ответом яичников. Носительство аллеля A/A, напротив, ассоциируется с ослабленной реакцией яичников и в 84,06% случаев наблюдается «бедный» овариальный ответ. В то же время генотип G/G предрасполагает к гиперергическому ответу в 100% случаев и значительно повышает вероятность развития СГЯ до 48,3%.

В протоколах ЭКО у женщин, демонстрирующих непрогнозируемый «бедный» ответ в овариальной стимуляции, наблюдается снижение параметров оогенеза (количество зрелых ооцитов 3 (2; 3)) и эмбриогенеза (количество зигот - 2 (1; 2)) и бластоцист 1 (1; 2)). Эти изменения связаны с наличием у пациенток гомозиготного генотипа A/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*. Данный вывод подтверждается исследованием, проведенным *Anagnostou E. et al.*, в котором писано, что пациентки гомозиготные по аллелю А гена, нуждаются в большем количестве гонадотропинов и, как правило, в большем количестве дней стимуляции. Представлены ограниченные данные по этническим группам, которые позволяют предположить, что носителям гомозиготного аллеля А рецептора *FSHR 2039 A>G (rs6166)* может потребоваться большее количество гонадотропинов в

протоколе ЭКО и такие пациентки могут продуцировать меньше ооцитов, чем носители гомозиготного аллеля G [65, 67, 68].

У пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) гиперергическим ответом повышение параметров оогенеза (количество зрелых ооцитов 8 (6; 10)) и эмбриогенеза (количество зигот 5 (3; 7)) и бластоцист 4 (3; 6)), ассоциировано с носительством генотипа G/G полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*), при этом повышает риск развития СГЯ, что оказывает негативное влияние на эффективность программ ЭКО. У пациенток в данной группе СГЯ наблюдался в 55,17% случаев ($p < 0,0001$), что подтверждается исследованием *Boudjenah R. et al.*

У носителей генотипа G/G гена рецептора 2039 A>G (*rs6166*), было больше фолликулов и ооцитов, чем у носителей генотипа A/A. Это говорит о том, что такие женщины предрасположены к гиперергическому ответу яичников в программах ЭКО. Пациентки, имеющие аллель G в гене *FSHR* в позиции 2039 (*rs6166*), с меньшей вероятностью имели бедный овариальный ответ и с большей вероятностью – гиперергический. В результате исследования, проведенного *Yao Y. et al.*, было установлено, что у женщин, ожидаемом оптимальном овариальном ответе, существует вероятность возникновения СГЯ. Это обусловлено влиянием генетических вариаций в генах, кодирующих рецепторы гонадотропинов.

Согласно данным консенсуса *Delphi*, существуют противоречивые результаты относительно связи между вариантом гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) и СГЯ. Некоторые исследования подтверждают эту ассоциацию, в то время как другие не находят статистически значимой связи, что указывает на необходимость дальнейших исследований для более точного понимания механизмов воздействия этого полиморфизма на развитие СГЯ. По данным *Daelemans C, et al.*, пациентки с гомозиготным носительством аллеля G гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*) более подвержены риску гиперергического овариального ответа и СГЯ. При умеренной степени тяжести СГЯ наблюдается наличие гомозиготного аллеля G в гене *FSHR* в позиции 2039 A>G (*rs6166*).

В работе *de Castro F. et al.*, было установлено, что СГЯ может быть вызван повышенной восприимчивостью к ФСГ у женщин, которые являются носителями

гомозиготного варианта G полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*). Исследование *Steward R. G. et al.*, показали, что более высокий уровень ФСГ в сыворотке крови на 3-й день менструального цикла ассоциирован с гомозиготным носительством аллеля G этого полиморфизма. Это может объяснить, почему пациентки с таким генотипом могут иметь повышенную реактивность яичников на стимуляцию и, как следствие, более высокий риск развития СГЯ. Увеличение уровня ФСГ на 3-й день менструального цикла может быть объяснено увеличением возраста. Эти данные указывают на то, что полиморфизм может не оказывать влияния на молодых пациентов, но может активироваться, в старшем репродуктивном возрасте.

Проведение молекулярно-генетического исследования с определением генотипа полиморфизма гена *FSHR* является значимым предиктором повторного непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа. Носительство гомозиготного генотипа A/A ассоциировано с «бедным» ответом, гомозиготного генотипа G/G с гиперергическим ответом. Согласно результатам масштабных исследований, полиморфизм гена рецептора FSHR, представленный в виде варианта 2039 A>G (*rs6166*), может рассматриваться как потенциальный маркер ответа яичников на овариальную стимуляцию. Что позволит более точно подбирать протоколы стимуляции для каждой пациентки [62, 75, 76]. Полиморфизм гена рецептора FSHR 2039 A>G (*rs6166*) играет важную роль в прогнозировании исхода овариальной стимуляции и помогает персонализировать протоколы ЭКО [43].

В результате проведенного исследования и полученных данных был разработан и внедрен алгоритм дифференцированного подхода к овариальной стимуляции, который направлен на предотвращение повторного непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа. Алгоритм учитывает молекулярно-генетические маркеры, такие как полиморфизм гена *FSHR* 2039 A>G (*rs6166*), что позволяет оптимизировать протокол овариальной стимуляции, повысить эффективность программы ЭКО и снизить риски, связанные с овариальным ответом.

На третьем этапе исследования были проведены повторные программы ЭКО с применением отечественного рФСГ с учетом носительства гомозиготных аллелей G/G и A/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*. Было сформировано две группы пациенток (n=22). В результате анализа полученных сведений выяснилось, что вероятность повторного парадоксального ответа яичников снизилась до 22,7%. Это существенное улучшение по сравнению с предыдущими циклами ЭКО, где вероятность составляла 57,3%. Эффективность на цикл ЭКО в данных группах составила 27,3% (n=6), в то время как в предыдущих программах ЭКО эффективность на цикл была 24,2%. В результате внедрения алгоритма и применения дифференцированного подхода к стимуляции яичников в рамках повторной программы ЭКО у женщин с парадоксальным овариальным ответом в анамнезе, наблюдается повышение результативности программ ЭКО на 3,1%. При этом, снизилась вероятность повторного возникновения непрогнозируемого ответа яичников на 34,6%.

ВЫВОДЫ

1. Выделены основные группы пациенток программ ЭКО: I группа: до 35 лет ($n=509$), эффективность на цикл ЭКО составила – 26,1%, суммарная доза гонадотропинов – 1800,0 (1500,0; 2250,0). Вторая группа: 36-39 лет ($n=268$), эффективность – 23,1%; суммарная доза гонадотропинов – 2122,5 (1750,0; 2600,0). Третья группа – старше 40 лет – 143 человека, эффективность – 14,7%; 2475,0 (2135,0; 2837,5). У основных групп пациенток программ ЭКО общая доза гонадотропинов оказалась на 15,9% меньше (351 245,0 ME) по сравнению с ожидаемой дозой при стандартном расчёте.

2. Непрогнозируемый (парадоксальный) ответ встречается в 42,82% случаев в программах ЭКО. В первой группе – до 35 лет, непрогнозируемый (парадоксальный) ответ развился у 231 пациентки (45,38%); во второй группе – 36-39 лет, у 98 человек (36,57%), в третьей группе непрогнозируемый (парадоксальный) ответ определялся у 65 пациентов (45,45%) ($p=0,0194$). Максимальное количество непрогнозируемый (парадоксальный) ответ наблюдается в I и III третьей возрастной группе пациенток.

3. Непрогнозируемый (парадоксальный) «бедный» ответ в I группе до 35 лет развился у 116 человек (50,3%) ($p=0,2210$), во II группе 35-39 лет – у 41 человек (41,8%) ($p=0,2210$), в III группе 40 лет и старше – у 26 пациенток (40,0%) ($p=0,2210$). Непрогнозируемый (парадоксальный) гиперергический овариальный ответ, и как следствие, высокий риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) развился в I группе до 35 лет развился у 25 пациенток (10,8%) ($p=0,2210$), во II группе 35-39 лет – у 10 пациенток (10,3%) ($p=0,2210$), в III группе 40 лет и старше – у 8 человек (12,3%) ($p=0,2210$).

4. Факторами риска повторного непрогнозируемого (парадоксального) ответа являются: уровень ФСГ более 8,35 мЕд/мл; количество полученных ооцитов менее или равно 4 («бедный» ответ); количество полученных ооцитов более или равно 16 (гиперергический ответ) в предыдущих программах ЭКО; носительство генотипов G/G и A/A полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G

(*rs6166*). Статистически значимых факторов риска парадоксального ответа для пациенток планирующих первую программу ЭКО не установлено.

5. Носительство генотипа G/G полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* наблюдается 100% случаев гиперергического овариального ответа ($p<0,0001$). «Бедный» овариальный ответ с генотипом A/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* встречается в 84,06% случаев ($p<0,0001$). Носительство генотипа G/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)* приводит к оптимальному ответу в 63,16% случаев ($p<0,0001$).

6. В программах ЭКО у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) «бедным» ответом снижение параметров оогенеза (количество зрелых ооцитов 3 (2; 3)) и эмбриогенеза (количество зигот - 2 (1; 2)) и бластоцист 1 (1; 2)) ассоциировано с носительством генотипа A/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*.

7. У пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) гиперергическим ответом повышение параметров оогенеза (количество зрелых ооцитов 8 (6; 10)) и эмбриогенеза (количество зигот 5 (3; 7)) и бластоцист 4 (3; 6)), ассоциировано с носительством генотипа G/G полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*, при этом повышает риск развития СГЯ, что оказывает негативное влияние на эффективность программ ЭКО. У пациенток в данной группе СГЯ наблюдался в 55,17% случаев ($p<0,0001$).

8. У пациенток, являющихся носителями генотипа G/A полиморфизма гена *FSHR 2039 A>G (rs6166)*, наблюдается оптимальный овариальный ответ в протоколе стимуляции, что встречается в 63,16% случаев ($p<0,0001$).

9. Эффективность овариальной стимуляции у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в анамнезе при использовании оригинального фоллитропина альфа и его отечественный биоаналога сопоставима, и составила 19,7% и 20,8% соответственно ($p=0,0511$).

10. Алгоритм дифференцированного подхода к ведению программ ЭКО основных групп пациенток с целью профилактики непрогнозируемого (парадоксального) ответа предусматривает выявление факторов риска,

молекулярно-генетическое исследование и дифференцированного подхода к овариальной стимуляции.

11. Дифференцированный подход к овариальной стимуляции при повторной программе ЭКО у пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе, позволил повысить эффективность программ ЭКО на 5,35% ($p=0,0489$) и снизить частоту повторного непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа на 24,0% ($p=0,0091$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При вступлении пациенток в программы ЭКО, имеющих в непрогнозируемый (парадоксальный) ответ в анамнезе, необходимо проводить оценку факторов риска непрогнозируемого (парадоксального) ответа: уровень ФСГ более 8,35 мЕд/мл; количество полученных ооцитов менее или равно 4 («бедный» ответ); количество полученных ооцитов более или равно 16 (гиперергический ответ) в предыдущих программах ЭКО.

2. Проведение молекулярно-генетического исследования для определения генотипа полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (rs6166) у женщин с целью выявления типа непрогнозируемого овариального ответа. Если у женщин с генотипом G/G полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (rs6166) наблюдается гиперергический ответ яичников, необходимо проводить протоколы стимуляции с профилактикой СГЯ и снижением стартовой дозы гонадотропинов до 125 МЕ. При ожидаемом «бедном» ответе, при носительстве генотипа A/A полиморфизма гена *FSHR* 2039 A>G (rs6166), с целью профилактики необходимо проводить протоколы с повышением стартовой дозы гонадотропинов до 225 МЕ.

3. Определение необходимого количества гонадотропинов для планирования общего количества программ ЭКО целесообразно проводить с учетом выделенных основных групп пациенток программ ЭКО, что уменьшает количество планируемых гонадотропинов на 15,9%.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМГ – антимюллеров гормон

а-ГнРГ - агонисты гонадотропин-релизинг гормона

ант-ГнРГ – антагонисты гонадотропин-релизинг гормона

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

E₂ – эстрадиол

ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит

ИМТ – индекс массы тела

КАФ – количество антральных фолликулов

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ОС – овариальная стимуляция

ОМС – обязательное медицинское страхование

рФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон

СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников

ССД – средняя суточная доза

СКД – средняя курсовая доза

ТВП – трансвагинальная пункция

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

рФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

FSHR 2039 A>G (rs6166) – рецептор фолликулостимулирующего гормона

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. La Marca, A. Infertility: Epidemiology and etiology / La Marca A., Mastellari E. // *Female Reproductive Dysfunction*. – 2020. – Vol. 16. – P. 211–233.
2. Бесплодный брак: версии и контраверсии / под ред. В. Е. Радзинского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 404 с.
3. Стрижова Т. В. Ключевые моменты при обследовании пациентов с бесплодием / Стрижова Т. В. // *Клинический разбор в акушерстве, гинекологии и репродуктологии*. – 2022. – Т. 2, № 1–2. – С. 32–38.
4. Szamatowicz, M. Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility / Szamatowicz M., Szamatowicz J. // *Advances in Medical Sciences*. – 2020. – Vol. 65, № 1. – P. 93–96.
5. Корсак, В. С. Регистр ВРТ Общероссийской общественной организации «Российская Ассоциация Репродукции Человека». Отчет за 2022 год [Электронный ресурс]. / Корсак В. С., Смирнова А. А., Шурыгина О. В. – Режим доступа: https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2022.pdf
6. Железнякова, И. А. Методика совершенствования модели оплаты медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024—2025 годов / Железнякова И. А., Волкова О. А., Федяев Д. В., Плахотник О. С., Мазуров А. М., Лазарева М. Л., Коценбина Е. В. // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. – 2023. – Т. 45, № 2. – С. 23–31.
7. Рудакова Е. Б. Очерки экстракорпорального оплодотворения. — М.: МЕДпресс-информ, 2019. — 432 с.
8. Перминова, С. Г. Непрогнозируемый «бедный» ответ на овариальную стимуляцию в программе экстракорпорального оплодотворения и возможности его преодоления / Перминова С. Г., Белова И. С., Савостина Г. В., Санникова Е. С. // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. – 2024. – Т. 12, № 1 (43). – С. 6–15.

9. Sirait, B. I. Factors Affecting Infertility in Women of Reproductive Age in the IVF Programme / Sirait B. I., Reviani N., Udjung G. I. V. W. // *International Journal of Tropical Disease & Health*. – 2023. – Vol. 44, № 1. – P. 65–75.
10. Alviggi, C. Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number). A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept / Alviggi C., Andersen C. Y., Buehler K., Conforti A., Placido G., Esteves S. C. [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2016. – Vol. 105. – P. 1452–1453.
11. Chen, L. Follicular output rate and follicle-to-oocyte index of low prognosis patients according to POSEIDON criteria: a retrospective cohort study of 32,128 treatment cycles / Chen L., Wang H., Zhou H., Bai H., Wang T., Shi W. [et al.] // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 11. – P. 181.
12. Бош, Э. Клинические рекомендации ESHRE: овариальная стимуляция в программах ЭКО и ИКСИ (перевод на русский под ред. проф. В. С. Корсака) / Бош Э., Броер С., Гризингер Р. [и др.] // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. – 2021. – Т. 9, № 2 (32). – С. 34–51.
13. Younis, J. S. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal / Younis J. S., Ben-Ami M., Ben-Shlomo I. // *Journal of Ovarian Research*. – 2015. – Vol. 8. – P. 1–10.
14. Коган И. Ю., Гзгзян А. М., Лесик Е. А. Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО: Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 128 с.
15. Abu-Musa, A. Novel physiology and definition of poor ovarian response; clinical recommendations / Abu-Musa A., Haahr T., Humaidan P. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 6. – P. 2110.
16. Sun, L. Age stratified Anti-Mullerian Hormone (AMH) reference range evaluation in polycystic ovary syndrome women at reproductive age using an automated AMH assay / Sun L. // *Human Reproduction*. – Great Clarendon St., Oxford OX2 6DP, England: Oxford Univ. Press, 2018. – Vol. 33. – P. 318–319.

17. Liu, Y. Comparison of anti-Müllerian hormone and antral follicle count in the prediction of ovarian response: a systematic review and meta-analysis / Liu Y., Pan Z., Wu Y., Song J., Chen J. // *Journal of Ovarian Research*. – 2023. – Vol. 16, № 1. – P. 117.
18. Baldini, G. M. The polymorphism Asn680Ser on the FSH receptor and abnormal ovarian response in patients with normal values of AMH and AFC / Baldini G. M., Catino A., Palini S., Sciorio R., Ferri D., Vinciguerra M. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, № 2. – P. 1080.
19. Conforti, A. Management of women with an unexpected low ovarian response to gonadotropin / Conforti A., Esteves S., Cimadomo D., Vaiarelli A. // *Frontiers in Endocrinology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 387.
20. Wang, B. What Does Unexpected Suboptimal Response During Ovarian Stimulation Suggest, an Overlooked Group? / Wang B., Liu W., Liu Y., Zhang W., Ren C., Guan Y. // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 12. – P. 795254.
21. Amaral, M. E. B. Risk factors for inadequate response to ovarian stimulation in assisted reproduction cycles: systematic review / Amaral M. E. B., Ejzenberg D., Wajman D. S., Monteleone P. A. A., Serafini P., Soares J. M. Jr, Baracat E. C. // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2019. – Vol. 36, № 1. – P. 19–28.
22. Arvis, P. Predicting the ovarian response: towards a determinant model and implications for practice / Arvis P., Rongièrès C., Pirrello O. [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2024. – Vol. 41. – P. 213–222.
23. Vuong, L. N. Outcomes of clinical in vitro maturation programs for treating infertility in hyper responders: a systematic review / Vuong L. N., Pham T. D., Ho T. M., De Vos M. // *Fertility and Sterility*. – 2023. – Vol. 119, № 4. – P. 540–549.
24. Drakopoulos, P. Treatment algorithms for high responders: What we can learn from randomized controlled trials, real-world data and models / Drakopoulos P., Khalaf Y., Esteves S. C., Polyzos N. P., Sunkara S. K., Shapiro D., Rizk B., Ye H., Costello M., Koloda Y., Salle B., Lispi M., D'Hooghe T., La Marca A. // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2023. – Vol. 86. – P. 102301.

25. Feltes, G. L. Comparing Bayesian models for the genetic evaluation of oocytes and embryo counts in Dairy Gir cattle / Feltes G. L., Campos G. S., Raidan F. S. S. [et al.] // *Journal of Applied Genetics*. – 2024. – Vol. 65. – P. 591–600.
26. Parker Gaddis, K. L. Evaluation of genetic components in traits related to superovulation, in vitro fertilization, and embryo transfer in Holstein cattle / Parker Gaddis K. L., Dikmen S., Null D. J., Cole J. B., Hansen P. J. // *Journal of Dairy Science*. – 2017. – Vol. 100, № 4. – P. 2877–2891.
27. Conforti, A. Effect of Genetic Variants of Gonadotropins and Their Receptors on Ovarian Stimulation Outcomes: A Delphi Consensus / Conforti A., Tüttelmann F., Alviggi C., Behre H. M., Fischer R., Hu L., Polyzos N. P., Chuderland D., Rama Raju G. A., D'Hooghe T., Simoni M., Sunkara S. K., Longobardi S. // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 12. – P. 797365.
28. Камилова, Д. П. Эффективность применения биоаналогового фоллитропина альфа в реальной клинической практике: результаты наблюдательного исследования "фоллитропин" / Камилова Д. П., Овчинникова М. М., Абляева Э. Ш., Левиашвили М. М. [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 5–21.
29. Постановление Правительства Российской Федерации от 25.07.2024 № 1009 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 25.08.2014 № 871» // [Электронный ресурс]. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202407290030>
30. Alviggi, C. Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number): A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept / Alviggi C., Andersen C. Y., Buehler K., Conforti A., De Placido G., Esteves S. C., Fischer R., Galliano D., Polyzos N. P., Sunkara S. K., Ubaldi F. M., Humaidan P. // *Fertility and Sterility*. – 2016. – Vol. 105, № 6. – P. 1452–1453.
31. Alviggi, C. Understanding Ovarian Hypo-Response to Exogenous Gonadotropin in Ovarian Stimulation and Its New Proposed Marker-The Follicle-To-Oocyte (FOI) Index / Alviggi C., Conforti A., Esteves S. C., Vallone R., Venturella R.,

Staiano S., Castaldo E., Andersen C. Y., De Placido G. // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 9. – P. 589.

32. Vermeij, B. G. Is there an association between oocyte number and embryo quality? A systematic review and meta-analysis / Vermeij B. G., Chua S. J., Zafarmand M. H., Wang R., Longobardi S., Cottell E., Beckers F., Mol B. W., Venetis C. A., D'Hooghe T. // *Reproductive BioMedicine Online*. – 2019. – Vol. 39, № 5. – P. 751–763.

33. Bunting, L. Fertility knowledge and beliefs about fertility treatment: findings from the International Fertility Decision-making Study / Bunting L., Tsibulsky I., Boivin J. // *Human Reproduction*. – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 385–397.

34. Хомбург Р. Стимуляция яичников: практическое руководство: пер. с англ. под ред. И. Ю. Когана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 288 с.: ил.

35. Перминова, С. Г. Непрогнозируемый «бедный» ответ на овариальную стимуляцию в программе экстракорпорального оплодотворения и возможности его преодоления / Перминова С. Г., Белова И. С., Савостина Г. В., Санникова Е. С. // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 6–15.

36. Humaidan, P. Future Perspectives of POSEIDON Stratification for Clinical Practice and Research / Humaidan P., La Marca A., Alviggi C., Esteves S. C., Haahr T. // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2019. – Vol. 10. – P. 439.

37. Коган И. Ю. Экстракорпоральное оплодотворение: практическое руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 368 с.

38. Daolio, J. Spontaneous and iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome in the absence of FSHR mutations: a case report of two unexpected cases / Daolio J., Sperduti S., Casarini L., Falbo A., Materazzo C., Aguzzoli L., Villani M. T. // *BMC Med Genomics*. – 2023. – Vol. 16, № 1. – P. 45.

39. Коваленко, Я. А. Влияние возраста пациенток на качество получаемых ооцитов, эмбрионов и исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий / Коваленко Я. А., Малько А. В., Рязанцев И. И., Трунян Д. Г., Филиппов Е. Ф., Крутова В. А. // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2018. – Т. 25, № 1. – С. 18–22.

40. Esteves, S. C. Cumulative delivery rate per aspiration IVF/ICSI cycle in POSEIDON patients: a real-world evidence study of 9073 patients / Esteves S. C., Yarali H., Vuong L. N., Carvalho J. F., Özbek İ. Y., Polat M. [et al.] // Human Reproduction. – 2021. – Vol. 36, № 8. – P. 2157–2169.
41. Esteves, S. C. Estimation of age-dependent decrease in blastocyst euploidy by next generation sequencing: development of a novel prediction model / Esteves S. C., Carvalho J. F., Martinhago C. D., Melo A. A., Bento F. C., Humaidan P. [et al.] // Panminerva Med. – 2019. – Vol. 61. – P. 3–10.
42. Назаренко Т. А., Краснопольская К. В. Бедный ответ. Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО. – Москва: МЕДпресс-информ, 2013. – 80 с.
43. Калинина, Е. А. Молекулярно-генетические предикторы овариального ответа, качества ооцитов и эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий. / Калинина Е. А., Донников А. Е., Владимирова И. В. // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3. – С. 21-25.
44. Владимирова, И. В. Анализ полиморфизма гена рецептора фолликулостимулирующего гормона для прогноза исхода программы экстракорпорального оплодотворения. / Владимирова И. В., Донников А. Е., Баранова Е. Е., Калинина Е. А. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 9. – С. 135.
45. Mahabbat, N. A. Role of In Vitro Fertilization (IVF) in Unexplained Infertility Management: A Systematic Review. / Mahabbat N. A., Khan T. A., Elyas M. F., Mahabbat A. A., Oraif A. M. // Cureus. – 2024. – Vol. 16. – 10.
46. Steward, R. G. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles / Steward R. G., Lan L., Shah A. A., Yeh J. S., Price T. M., Goldfarb J. M., Muasher S. J. // Fertility and Sterility. – 2014. – Vol. 101, No. 4. – P. 967–973.
47. Boudjenah, R. Genetic polymorphisms influence the ovarian response to rFSH stimulation in patients undergoing in vitro fertilization programs with ICSI / Boudjenah R., Molina-Gomes D., Torre A., Bergere M., Bailly M., Boitrelle F., Taieb S.,

Wainer R., Benahmed M., de Mazancourt P., Selva J., Vialard F. // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, No. 6. – P.38700.

48. Alviggi, C. Clinical relevance of genetic variants of gonadotrophins and their receptors in controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis / Alviggi C., Conforti A., Santi D., Esteves S.C., Andersen C.Y., Humaidan P., Chiodini P., De Placido G., Simoni M. // Hum. Reprod. Update. – 2018. – Vol. 24, No. 5. – P. 599–614.

49. Polyzos, N.P. The effect of polymorphisms in FSHR and FSHB genes on ovarian response: a prospective multicenter multinational study in Europe and Asia / Polyzos N.P., Neves A.R., Drakopoulos P., Spits C., Alvaro Mercadal B., Garcia S., Ma P.Q.M., Le L.H., Ho M.T., Mertens J., Stoop D., Tournaye H., Vuong N.L. // Hum. Reprod. – 2021. – Vol. 36, No. 6. – P. 1711–1721.

50. Drakopoulos, P. Treatment algorithms for high responders: What we can learn from randomized controlled trials, real-world data and models / Drakopoulos P., Khalaf Y., Esteves S.C., Polyzos N.P., Sunkara S.K., Shapiro D., Rizk B., Ye H., Costello M., Koloda Y., Salle B., Lispi M., D'Hooghe T., La Marca A. // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2023. – Vol. 86. – P. 102301.

51. Conforti, A. Novel approaches for diagnosis and management of low prognosis patients in assisted reproductive technology: the POSEIDON concept / Conforti A., Esteves S.C., Picarelli S., Iorio G., Rania E., Zullo F., De Placido G., Alviggi C. // Panminerva Med. – 2019. – Vol. 61, No. 1. – P. 24-29.

52. Iliodromiti, S. Excessive Age-Related Decline in Functional Ovarian Reserve in Infertile Women: Prospective Cohort of 15,500 Women / Iliodromiti S., Iglesias Sanchez C., Messow C.M., Cruz M., Garcia Velasco J., Nelson S.M. // J Clin Endocrinol Metab. – 2016. – Vol. 101, No. 9. – P. 3548-3554.

53. Patrizio, P. How to Define, Diagnose and Treat Poor Responders? Responses from a Worldwide Survey of IVF Clinics / Patrizio P., Vaiarelli A., Levi Setti P.E., Tobler K.J., Shoham G., Leong M., Shoham Z. // Reprod Biomed Online. – 2015. – Vol. 30, No. 6. – P. 581-592.

54. O'Brien, T.J. Association between the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor (LHCGR) rs4073366 polymorphism and ovarian hyperstimulation syndrome during controlled ovarian hyperstimulation / O'Brien T.J., Kalmin M.M., Harralson A.F., Clark A.M., Gindoff I., Simmens S.J., Frankfurter D., Gindoff P. // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 71.
55. Parker Gaddis, K.L. Evaluation of genetic components in traits related to superovulation, in vitro fertilization, and embryo transfer in Holstein cattle / Parker Gaddis K.L., Dikmen S., Null D.J., Cole J.B., Hansen P.J. // *J Dairy Sci.* – 2017. – Vol. 100, № 4. – P. 2877-2891.
56. Yao, Y. Influence of follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) Ser680Asn polymorphism on ovarian function and in-vitro fertilization outcome: a meta-analysis / Yao Y., Ma C.H., Tang H.L., Hu Y.F. // *Mol Genet Metab.* – 2011. – Vol. 103, № 4. – P. 388-393.
57. Manna, P.R. Mechanisms of desensitization of follicle-stimulating hormone (FSH) action in a murine granulosa cell line stably transfected with the human FSH receptor complementary deoxyribonucleic acid / Manna P.R., Pakarainen P., Rannikko A.S., Huhtaniemi I.T. // *Mol Cell Endocrinol.* – 1998. – Vol. 146, № 1-2. – P. 163-176.
58. Simoni, M. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology / Simoni M., Gromoll J., Nieschlag E. // *Endocr Rev.* – 1997. – Vol. 18, № 6. – P. 739-773.
59. Barasoain, M. Study of the Genetic Etiology of Primary Ovarian Insufficiency: FMR1 Gene / Barasoain M., Barrenetxea G., Huerta I., Télez M., Criado B., Arrieta I. // *Genes (Basel).* – 2016. – Vol. 7, № 12. – P. 123.
60. Nenonen, H. A. The N680S variant in the follicle-stimulating hormone receptor gene identifies hyperresponders to controlled ovarian stimulation / Nenonen H. A., Lindgren I. A., Prahl A. S., Trzybulska D., Kharraziha I., Hultén M., Giwercman Y. L., Henic E. // *Pharmacogenet Genomics.* – 2019. – Vol. 29, № 5. – P. 114-120.
61. Altmäe, S. Genetic predictors of controlled ovarian hyperstimulation: where do we stand today? / Altmäe S., Hovatta O., Stavreus-Evers A., Salumets A. // *Hum Reprod Update.* – 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 813-828.

62. La Marca, A. Polymorphisms in gonadotropin and gonadotropin receptor genes as markers of ovarian reserve and response in in vitro fertilization. / La Marca A., Sighinolfi G., Argento C., Grisendi V., Casarini L., Volpe A., Simoni M. // *Fertil Steril.* – 2013. – Vol. 99, № 4. – P. 970-978.
63. Greb, R. R. Pharmacogenetics in ovarian stimulation - current concepts and future options. / Greb R. R., Behre H. M., Simoni M. // *Reprod Biomed Online.* – 2005. – Vol. 11, № 5. – P. 589-600.
64. Laan, M. Pharmacogenetics of follicle-stimulating hormone action. / Laan M., Grigorova M., Huhtaniemi I. T. // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 220-227.
65. Conforti, A. Effect of Genetic Variants of Gonadotropins and Their Receptors on Ovarian Stimulation Outcomes: A Delphi Consensus. / Conforti A., Tüttelmann F., Alviggi C., Behre H. M., Fischer R., Hu L., Polyzos N. P., Chuderland D., Rama Raju G. A., D'Hooghe T., Simoni M., Sunkara S. K., Longobardi S. // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2022. – Vol. 12. – P. 797365.
66. Namavar Jahromi, B. Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Narrative Review of Its Pathophysiology, Risk Factors, Prevention, Classification, and Management. / Namavar Jahromi B., Parsanezhad M. E., Shomali Z., Bakhshai P., Alborzi M., Moin Vaziri N., Anvar Z. // *Iran J Med Sci.* – 2018. – Vol. 43, No. 3. – P. 248-260.
67. Desai, S.S. Mutations and polymorphisms in FSH receptor: functional implications in human reproduction. / Desai S. S., Roy B. S., Mahale S. D. // *Reproduction.* – 2013. – Vol. 146, No. 6. – P. 235-248.
68. Desai, S.S. Follicle-stimulating hormone receptor polymorphism (G- 29A) is associated with altered level of receptor expression in granulosa cells / Desai SS, Achrekar SK, Pathak BR, Desai SK, Mangoli VS, Mangoli RV, Mahale SD. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2011. – Vol. 96. – №. 9. – P. 2805-2812.
69. de Castro, F. Role of follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism in the efficacy of follicle-stimulating hormone / de Castro F., Ruiz R.,

Montoro L., Pérez-Hernández D., Sánchez-Casas Padilla E., Real L.M., Ruiz A. // *Fertility and Sterility*. – 2003. – Vol. 80. – №. 3. – P. 571-576.

70. Behre, H. M. Significance of a common single nucleotide polymorphism in exon 10 of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene for the ovarian response to FSH: a pharmacogenetic approach to controlled ovarian hyperstimulation / Behre H. M., Greb R. R., Mempel A., Sonntag B., Kiesel L., Kaltwasser P., Seliger E., Röpke F., Gromoll J., Nieschlag E., & Simoni M. // *Pharmacogenetics and genomics*. – 2005. – Vol. 15. – №. 7. – P. 451-456.

71. Perez Mayorga, M. Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype / Perez Mayorga M., Gromoll J., Behre H. M., Gassner C., Nieschlag E., Simoni M. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2000. – Vol. 85. – №. 9. – P. 3365-3369.

72. Anagnostou, E. ESR1, ESR2 and FSH receptor gene polymorphisms in combination: a useful genetic tool for the prediction of poor responders / Anagnostou, E., Mavrogianni, D., Theofanakis, C., Drakakis, P., Bletsas, R., Demiriol, A., Gurgan, T., Antsaklis, A., Loutradis, D. // *Current Pharmaceutical Biotechnology*. – 2012. – Vol. 13. – №. 3. – P. 426-434.

73. Achrekar, S. K. Follicle-stimulating hormone receptor polymorphism (Thr307Ala) is associated with variable ovarian response and ovarian hyperstimulation syndrome in Indian women / Achrekar, S. K., Modi, D. N., Desai, S. K., Mangoli, V. S., Mangoli, R. V., Mahale, S. D. // *Fertility and Sterility*. — 2009. — Vol. 91, No. 2. — P. 432–439.

74. Daelemans, C. Prediction of severity of symptoms in iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome by follicle-stimulating hormone receptor Ser680Asn polymorphism / Daelemans, C., Smits, G., de Maertelaer, V., Costagliola, S., Englert, Y., Vassart, G., Delbaere, A. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2004. — Vol. 89, No. 4. — P. 1930–1935.

75. Morón, F. J. Pharmacogenetics of controlled ovarian hyperstimulation: time to corroborate the clinical utility of FSH receptor genetic markers / Morón, F. J., Ruiz, A. // *Pharmacogenomics*. — 2010. — Vol. 11, No. 11. — P. 1613–1618.

76. Altmäe, S. Genetic predictors of controlled ovarian hyperstimulation: where do we stand today? / Altmäe, S., Hovatta, O., Stavreus-Evers, A., Salumets, A. // *Human Reproduction Update*. — 2011. — Vol. 17, No. 6. — P. 813–828.

77. Щуров, Д. Г. Обновленный клинико-экономический анализ применения фоллитропина альфа при использовании вспомогательных репродуктивных технологий в 2022 году / Щуров, Д. Г., Блинов, Д. В., Башмакова, Н. В., Ползиков, М. А., Семихин, А. С. // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. — 2023. — Т. 16, № 1. — С. 49–59.

78. Курцер, М.А. Ретроспективное сравнительное исследование исходов вспомогательных репродуктивных технологий у женщин в программах экстракорпорального оплодотворения с применением рекомбинантных гонадотропинов. / Курцер М.А., Касьянова Г.В., Овчинникова М.М., Хетагурова Д.Т. // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. — 2022. — Т. 16. — №. 3. — С. 277-286.

79. Bergandi, L. Human Recombinant FSH and Its Biosimilars: Clinical Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness in Controlled Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization / Bergandi, L., Canosa, S., Carosso, A. R., Paschero, C., Gennarelli, G., Silvagno, F., Benedetto, C., Revelli, A. // *Pharmaceuticals (Basel)*. — 2020. — Vol. 13, No. 7. — P. 136.

80. Tang, H. Dopamine agonists for preventing ovarian hyperstimulation syndrome / Tang, H., Mourad, S. M., Wang, A., Zhai, S. D., Hart, R. J. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2021. — No. 4. — CD008605.