

Острина С.Я.^{1,2}, Серова О.Ф.^{1,2}, Рудакова Е.Б.^{1,2}, Федорова Е.А.²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ОВАРИАЛЬНОГО ОТВЕТА НА СТИМУЛЯЦИЮ

¹ФГБУ «Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России», Москва, Россия

²ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр», Балашиха, Россия

В работе выделены основные группы пациенток программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Дана характеристика непрогнозируемого (парадоксального) ответа и его ассоциация с полиморфизмом гена FSHR. Представлена сравнительная характеристика протоколов овариальной стимуляции (ОС) с оригинальным фоллитропином альфа и его отечественным биоаналогом. **Цель исследования:** повысить эффективность программ ЭКО у пациенток основных групп с непрогнозируемым ответом путем разработки дифференцированного подхода к ОС. **Материал и методы.** На 1-м этапе изучено 920 историй болезней; на 2-м — выбраны 197 пациенток с непрогнозируемым ответом и оценена его ассоциация с полиморфизмом гена FSHR; на 3-м — у 22 пациенток применен разработанный в ходе исследования алгоритм дифференцированного подхода к ОС. **Результаты.** Выделенные основные группы отличаются возрастом, эффективностью и количеством применяемых гонадотропинов. Частота непрогнозируемого ответа составила 42,8%. При сравнении оригинального фоллитропина альфа и его отечественного биоаналога эффективность составила 36,46 и 40,59% ($p = 0,0511$), соответственно. Генотип G/A полиморфизма гена FSHR ассоциирован с нормальным ответом; генотип A/A — с бедным ответом; генотип G/G — с гиперергическим ответом ($p < 0,0001$). Частота повторного непрогнозируемого ответа составила 21,3%, эффективность на цикл — 39,1% по результатам использования алгоритма. **Заключение.** Выделены три основные группы пациенток программ ЭКО для расчета требуемых доз гонадотропинов. Непрогнозируемый ОТ снижает эффективность программ ЭКО на 8,5%. Полиморфизм гена FSHR — значимый предиктор повторного непрогнозируемого ответа. Разработанный алгоритм дифференцированного подхода к ОС позволяет повысить эффективность программ ЭКО.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение; бесплодие; овариальная стимуляция; непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ; полиморфизм гена FSHR; фоллитропин альфа; биоаналог; рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон.

Для цитирования: Острина С.Я., Серова О.Ф., Рудакова Е.Б., Федорова Е.А. Эффективность программ экстракорпорального оплодотворения в зависимости от типа овариального ответа на стимуляцию. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):901–907. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-901-907>

Для корреспонденции: Острина Сабина Ярославовна — e-mail: s.ostrina@yandex.ru

Sabina Ya. Ostrina^{1,2}, Olga F. Serova^{1,2}, Elena B. Rudakova^{1,2}, Elena A. Fedorova²

THE EFFECTIVENESS OF IN VITRO FERTILIZATION PROGRAMS DEPENDING ON THE TYPE OF OVARIAN RESPONSE TO STIMULATION

¹State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

²Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha, Russia

The paper identifies the main groups of patients in vitro fertilization (IVF) programs. The characterization of the unexpected (paradoxical) response and its association with the polymorphism of the FSHR gene is given. A comparative characteristic of COS protocols with the original follitropin alpha and its domestic biosimilar is presented. **The aim of the study** is to increase the effectiveness of IVF programs in patients with an unexpected response by developing a differentiated approach to ovarian stimulation. **Material and methods.** At the 1st stage, 920 case histories were studied; at the 2nd, 197 patients were included — a characteristic of patients with an unexpected response and its association with FSHR gene polymorphism was given; at the 3rd, an algorithm for a differentiated approach to COS was tested in 22 patients. **Results.** The main groups differ in age, efficacy, and the amount of gonadotropins. The frequency of the unexpected response was 42.8%. When comparing the original follitropin alpha and its domestic biosimilar, the effectiveness was 36.46 and 40.59% ($p = 0.0511$), respectively. Genotype G/A of the FSHR gene polymorphism is associated with a normal response; genotype A/A with a poor response; genotype G/G with a high response ($p < 0.0001$). The frequency of repeated unexpected response was 21.3%, the efficiency per cycle was 39.1% according to the results of testing the algorithm. **Conclusion.** Three main groups of IVF patients have been identified to calculate the required doses of gonadotropins. An unexpected ovarian response reduces the effectiveness of IVF programs by 8.5%. Polymorphism of the FSHR gene is a significant predictor of a repeated unexpected response. The developed algorithm of the differentiated approach to the COS makes it possible to increase the effectiveness of IVF programs.

Key words: in vitro fertilization; infertility; ovarian stimulation; unexpected (paradoxical) ovarian response; FSHR gene polymorphism; follitropin alpha; recombinant follicle stimulating hormone; biosimilar.

For citation: Ostrina S.Ya., Serova O.F., Rudakova E.B., Fedorova E.A. The effectiveness of in vitro fertilization programs depending on the type of ovarian response to stimulation. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):901–907.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-901-907>

For correspondence: Sabina Ya. Ostrina — e-mail: s.ostrina@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Наиболее эффективным методом лечения бесплодия в настоящее время является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), эффективность которого составляет около 30% и зависит от многих факторов: возраста, гормонального статуса, овариального резерва, выбранного протокола, применяемых гонадотропинов, их дозы и овариального ответа [1]. По данным Национального регистра Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ) в 2022 г. частота наступления беременности в программах ЭКО в расчете на цикл составила 26,4%, в расчете на трансвагинальную пункцию (ТВП) — 28,2%, в циклах с переносом эмбрионов — 33,0% [2].

Задачи в области репродуктивной медицины направлены в первую очередь на повышение эффективности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при снижении финансовых затрат [3]. Неоднородная когорта пациенток с бесплодием представляет необходимость выделения основных групп пациенток для программ ЭКО с целью прогнозирования эффективности и определения количества требуемых препаратов для ОС и более точного расчета суммарных доз гонадотропинов [4].

Ключевым звеном процедуры ЭКО является овариальная стимуляция. Выделяют несколько типов овариального ответа на стимуляцию: нормальный (оптимальный) ответ (10–15 ооцитов), гиперергический ответ (16 ооцитов и более), субоптимальный ответ (4–9 ооцитов) гипоответ, или бедный ответ (1–3 ооцита) [5]. Основными общепринятыми клинико-анамнестическими предикторами овариального ответа на ОС являются возраст, овариальный резерв, который определяется уровнем антимюллерова гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и количества антральных фолликулов (КАФ). Нормальный овариальный ответ (ОТ), согласно данным литературы, прогнозируется при АМГ 1,2–3,5 нг/мл, ФСГ — от 8 до 11 МЕ/л, КАФ 10–15. Бедный ОТ прогнозируется при АМГ менее 1,2 нг/мл, ФСГ — более 12 МЕ/л, КАФ — менее 5–7. Гиперергический ОТ при АМГ более 3,6 нг/мл, ФСГ — менее 8 МЕ/л, КАФ — более 16 [6, 7].

Согласно данным литературы, 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, 9]. Однако широкого распространения в настоящее время данные индексы пока не получили.

В ряде случаев у пациенток наблюдается непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ, при котором наблюдается неожиданно бедный или неожиданно гиперергический ответ яичников, который приводит к снижению эффективности программ ЭКО на 8–10% [10, 16]. Однако проблема непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа — причины, частота встречаемости, возможность повторения и методы коррекции — недостаточно освещена в литературе. Одно из современных направлений изучения причин непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа — молекулярно-генетические исследования [10]. Пациен-

ток с таким типом овариального ответа можно отнести к так называемым «трудным» пациенткам [11].

В качестве маркера непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа и успеха протокола ЭКО в настоящее время изучается полиморфизм гена рецептора фолликулостимулирующего гормона — *FSHR* (follicle-stimulating hormone receptor) [10].

Известно, что существует связь среди аллелей генов гонадотропинов, их рецепторами и результатами стимуляции суперовуляции [12]. Гормональное влияние на ооциты может координироваться с учетом экспрессии генов рецепторов [13], однако у пациенток с различными типами непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа распространенность полиморфизма гена *FSHR* полностью не изучена.

Риск непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа, снижающий эффективность программ ЭКО у пациентов, диктует необходимость разработки дифференцированного подхода к ОС, в том числе с применением отечественного биоаналога фоллитропина альфа, возможности которого до конца не изучены в группах «трудных» пациентов [14, 15].

Материал и методы

Настоящее исследование было проведено на базе отделения вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО «МОПЦ» кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии МБУ ИНО ФМБЦ им. А.И. Бурназяна с 2021 по 2023 г. Работа проведена в три этапа.

На первом этапе проведен анализ историй болезней программ ЭКО 920 пациенток. Были выделены основные группы пациенток, которые отличаются по возрасту, эффективности проведенных программ ЭКО и количеству затрачиваемых препаратов; определен удельный вес программ с непрогнозируемым ответом. На втором этапе у 197 человек с неудачными программами ЭКО, непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в анамнезе, проведено специальное молекулярно-генетическое исследование и определена ассоциация полиморфизма гена *FSHR* с типом овариального ответа. Выделены факторы риска непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа. На третьем этапе исследования были проведены протоколы ОС с применением разработанного алгоритма дифференцированного подхода к ОС, в него были включены 21 человек с повторным непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе.

Все пациентки, участвующие в исследовании, обследованы согласно приказу Минздрава РФ от 31.07.2020 №803Н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», и соответствовали критериям включения и невключения. Из специальных методов исследования проводилось молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена *FSHR* в сыворотке крови методом ПЦР.

Критерии включения: возраст пациенток от 18 до 47 лет, женское бесплодие трубного происхож-

дения и/или мужской фактор бесплодия без выраженной патозооспермии, регулярный менструальный цикл.

Критерии не включения: наличие противопоказаний для проведения программы ЭКО по приказу Минздрава РФ от 31.07.2020 №803Н, а также тяжелые формы мужского бесплодия, использование донорских ооцитов, оперативные вмешательства на яичниках, хромосомные аномалии, пороки развития половых органов, генетические аномалии, иммунодефицитные состояния, в том числе ВИЧ-инфекция.

Статистическая обработка данных производилась с использованием прикладного программного обеспечения Excel 2019 (Microsoft, США) и JMP Pro 17 (SAS, США). Для проверки распределения количественных показателей на нормальность применялся критерий Колмогорова–Смирнова с коррекцией Лиллиефорса, также выполнялось визуальное соответствие теоретическому распределению с помощью 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 (%). Сопоставления для двух групп по количественным переменным осуществлялось с помощью непараметрического критерия U Манна–Уитни, для трех и более — с помощью критерия Краскела–Уоллеса. Значимость различий между исследуемыми группами для

бинарных и номинальных шкал осуществлялась с использованием критерия Пирсона χ^2 (Хи-квадрат). Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. С целью коррекции уровня ошибки первого рода при проведении множественных попарных сравнений применялась поправка Бонферрони. Проведен однофакторный и многофакторный линейный регрессионный анализ полученных данных.

Результаты

В ходе данного исследования были выделены основные группы программ ЭКО и дана их характеристика. Данные основные группы определяются возрастом, эффективностью программ ЭКО и количеством используемых препаратов (табл. 1). В группу I были включены пациентки до 35 лет, эффективность в данной группе составила 26,1%, суммарная доза гонадотропинов составила 1903,6 (621,3) МЕ ($p < 0,001$). Группу II составили пациентки в возрасте 36–39 лет, эффективность в данной группе составила 23,2%, суммарная доза гонадотропинов — 2199,9 (624,7) МЕ ($p < 0,001$). В группу III вошли пациентки 40 лет и старше, эффективность — 14,3%, суммарная доза гонадотропинов — 2560,0 (596,2) МЕ ($p < 0,001$).

Сравнение расчета суммарной дозы гонадотропинов, затраченной в протоколах ЭКО, по стандартной схеме и по результатам данного исследования, которые были

Таблица 1. Основные группы пациенток программ ЭКО

Table 1. Main groups of patients in IVF programs

Показатель Indicator	I группа — до 35 лет, Group I – up to 35 years old, $n = 509$			II группа — 36–39 лет, Group II – 36–39 years old $n = 268$			III группа — 40 лет и старше, Group III – 40 years and older, $n = 143$			p
	бедный ответ, poor answer, $n = 178$	оптималь- ный ответ, optimal answer, $n = 252$	гипер ответ, hyper response $n = 79$	бедный ответ, poor answer, $n = 125$	оптималь- ный ответ, optimal answer, $n = 117$	гипер ответ, hyper response $n = 26$	бедный ответ, poor answer, $n = 65$	оптималь- ный ответ, optimal answer, $n = 66$	гипер ответ, hyper response $n = 12$	
Эффективность на цикл ЭКО Efficiency per IVF cycle	26,1%			23,2%			14,3%			0,0034*
АМГ, нг/мл AMH, ng/ml	2,82 ± 2,31	3,68 ± 3,03	5,60 ± 3,36	1,80 ± 1,59	3,25 ± 2,71	4,54 ± 2,53	1,49 ± 1,04	1,96 ± 1,27	2,71 ± 1,22	< 0,001**
ФСГ, мЕд/мл FSH, mIU/ml	7,53 ± 2,41	7,05 ± 1,97	6,57 ± 2,09	8,10 ± 2,88	7,25 ± 2,13	6,17 ± 2,28	8,23 ± 2,14	7,63 ± 2,32	9,00 ± 1,52	< 0,001**
КАФ, шт AFC, things	8,05 ± 3,16	10,04 ± 3,47	12,66 ± 4,49	7,01 ± 2,84	9,57 ± 3,04	11,92 ± 5,15	6,15 ± 1,80	8,05 ± 2,37	10,17 ± 4,99	< 0,001**
Кол-во дней стимуляции Number of days of stimulation	10,3 ± 1,8			10,4 ± 1,9			10,7 ± 2,1			< 0,001**
Средняя суточная доза ГТ Average daily dose of HT	185,9 ± 49,1			213,2 ± 49,8			242,5 ± 46,3			< 0,001**
Суммарная доза ГТ Total dose of HT	1 903,6 ± 621,3			2 199,9 ± 624,7			2 560,0 ± 596,2			< 0,001**

Примечание: * — метод Хи-квадрат; ** — метод Краскела–Уоллеса. АМГ — антимюллеров гормон; ОТ — овариальный ответ; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; КАФ — количество антральных фолликулов.

Note: * — Chi-square method; ** — Kruskal-Wallis method. AMH — anti-Müllerian hormone; OR — ovarian response; FSH — follicle-stimulating hormone; AFC — number of antral follicles.

заказаны согласно приказу МЗ РФ от 30 октября 2012 г. №556н приложение №3 «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий», суммарно в трех группах составила 2 208 000,0 МЕ и 1 924 585,0 МЕ соответственно. Было установлено, что количество затраченных препаратов ниже на 12,8% (283 415,0 МЕ) ($p = 0,0341$), что является экономически эффективным.

В каждой из основных групп были определены типы овариального ответа: бедный, оптимальный и гиперергический (табл. 1). Также в каждой из групп был выделен непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ, который определялся у 394 человек и составил 42,8%. Были оценены и рассмотрены клинико-анамнестические данные пациенток и результаты проведенных программ ЭКО с целью определения непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа при ожидаемом оптимальном ответе в протоколе ОС. В группе I из 203 (45,4%) пациенток ($p = 0,0194$), у 116 (65,2%) — непрогнозируемый бедный овариальный ответ (ОТ) ($p < 0,0001$), у 25 пациенток (31,6%) — непрогнозируемый гиперергический ОТ ($p < 0,0001$). В группе II из 98 человек (36,6%) ($p = 0,0194$) непрогнозируемый бедный ответ наблюдался у 41 пациентки (32,8%) ($p = 0,4819$), у 10 (38,5%) пациенток ($p = 0,4819$) — непрогнозируемый гиперергический ответ. В группе III из 65 (45,45%) пациенток ($p = 0,0194$), у 26 (40%) выявлен непрогнозируемый бедный ответ ($p = 0,2210$), непрогнозируемый гиперергический — у 8 человек (66,7%) ($p = 0,2210$) (табл. 2).

В выделенных возрастных группах определяли частоту повторения непрогнозируемого (парадоксального)

ответа при повторной овариальной стимуляции, которая составила 36,3%.

Учитывая полученные данные, проведена попытка выделения факторов риска и профилактики повторного непрогнозируемого (парадоксального) ответа. У 197 пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) овариальным ответом в предыдущей программе ЭКО было проанализировано 16 клинико-анамнестических и клинико-лабораторных данных. Клинико-анамнестическими факторами риска повторного непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа по результатам многофакторного регрессионного анализа являются: наличие парадоксального овариального ответа в предыдущих программах ЭКО ($p = 0,0034$), количество полученных ооцитов менее или равно 4 ($p < 0,0001$), наличие гиперергического типа овариального ответа в предыдущих программах ЭКО ($p < 0,0001$). Клинико-лабораторным фактором риска повторного непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа является уровень ФСГ более 8,35 мЕд/мл ($p = 0,0023$) (табл. 3).

На втором этапе исследования, с целью выявления ассоциации полиморфизма гена *FSHR* с типом овариального ответа, были проведены повторные программы ЭКО у 197 пациенток с непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе и оценена эффективность использования отечественного биоаналога фоллитропина альфа.

Овариальная стимуляция в группах сравнения проводилась со 2–3 дня менструального цикла с ант-ГнРГ с оригинальным препаратом — фоллитропином альфа и его отечественным биоаналогом. У 96 пациенток ОС проведена оригинальным фоллитропином альфа,

Таблица 2. Распространенность парадоксального овариального ответа по возрастным группам

Table 2. Prevalence of paradoxical ovarian response by age groups

Возрастная группа Age group	I группа Group I, $n = 509$	II группа Group II, $n = 268$	III группа Group III, $n = 143$	p
Парадоксальный ОТ Paradoxical OR	231 (45,38%)	98 (36,57%)	65 (45,45%)	0,0485

Примечание: * — метод Краскела–Уоллиса. ОТ — овариальный ответ.

Note: * — Kruskal-Wallis method. OR — ovarian response.

Таблица 3. Факторы риска непрогнозируемого ОТ

Table 3. Risk factors for unpredictable OR

Фактор / Factor	ОШ (95% ДИ) OS (95% CI)	p
Клинико-лабораторные данные Clinical and instrumental facts		
ФСГ > 8,35 мЕд/мл FSH > 8.35 mIU/ml	1,51 (1,07–2,14)	0,0023
Клинико-анамнестические данные Clinical and anamnestic facts		
Количество полученных ооцитов в предыдущих программах ЭКО ≤ 4 Number of oocytes obtained in previous IVF programs ≤ 4	6,79 (4,49–10,28)	< 0,0001
Гиперергический тип ответа в предыдущих ЭКО Hyperergic response type in previous IVF	4,12 (2,3–7,17)	< 0,0001
Непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ в анамнезе History of unpredictable (paradoxical) ovarian response	5,62 (2,1–4,2)	< 0,0001

Оригинальные исследования

101 пациентке — отечественным биоаналогом рекомбинантного ФСГ. Группы статистически значимо не различались.

Непрогнозируемый ответ наблюдался у 113 человек из 197 и составил 57,36%. Было проведено сравнительное исследование эффективности фоллитропина альфа и его отечественного биоаналога в группе пациенток с непрогнозируемым ответом в анамнезе. Группы пациенток были сопоставимы по клинико-анамнестическим данным. По результатами проведенных программ показатели оогенеза и эмбриогенеза при сравнении гонадотропинов не отличались, не было выявлено статистически значимых отличий. Эффективность ОС у пациенток с непрогнозируемым ответом в анамнезе при стимуляции оригинальным фоллитропином альфа составила 36,46%, при стимуляции отечественным биоаналогом фоллитропина альфа — 40,59% ($p = 0,0511$), группы были сопоставимы (табл. 4).

В ходе исследования проведен анализ ассоциации полиморфизма гена *FSHR* с типом овариального ответа в протоколе стимуляции программы ЭКО у пациенток с непрогнозируемым ответом. При проведении исследования выявлена ассоциация полиморфизма *FSHR* с типом овариального ответа (табл. 5).

Непрогнозируемый бедный ответ наблюдался у 69 пациенток. Носительство генотипа G/A полиморфизма гена *FSHR* определялось у 9 (13,04%) человек, генотипа G/G полиморфизма гена *FSHR* — у 2 (2,90%), генотипа A/A полиморфизма гена *FSHR* — у 58 (84,06%) ($p < 0,0001$). Непрогнозируемый гиперергический ответ определялся у 25 человек. Носительство генотипа G/G полиморфизма гена *FSHR* наблюдалось у 25 (100%) ($p < 0,0001$). Нормальный ОТ в стимуляции в группах сравнения наблюдался у 19 человек. Носительство генотипа G/A полиморфизма гена *FSHR* определялось у 12 человек (63,16%), генотипа G/G полиморфизма гена *FSHR* — у 2 (10,53%), генотипа

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей оогенеза, эмбриогенеза и эффективности протоколов ОС с использованием оригинального фоллитропина альфа и его отечественного биоаналога в группах с непрогнозируемым ответом

Table 4. Comparative characteristics of oogenesis, embryogenesis and efficiency of OS protocols using the original follitropin alpha and its domestic bioanalogue in groups with an unpredictable response

Показатель Indicator	Оригинальный фоллитропин альфа, Original follitropin alfa, $n = 96$	Отечественный биоаналог фоллитропина альфа, Domestic bioanalogue of follitropin alpha, $n = 101$	p
Общее количество фолликулов Total number of follicles	6,5 ± 4,5	6,9 ± 4,7	0,5182*
Общее количество ооцитов Total number of oocytes	5,4 ± 4,2	6,1 ± 4,4	0,1486*
Доля зрелых ооцитов (MII) Proportion of mature oocytes (MII)	3,7 ± 2,5	4,1 ± 2,7	0,3301*
Количество зигот (2pn) Number of zygotes (2pn)	2,5 ± 2,2	2,6 ± 2,0	0,2546*
Количество бластоцист Number of blastocysts	2,3 ± 1,7	2,3 ± 1,7	0,6709*
Частота бластуляции (число бластоцист/общее число ооцитов) Blastulation rate (number of blastocysts/total number of oocytes)	42,6%	37,7%	< 0,001*
Частота наступления беременности на перенос эмбриона Pregnancy rate per embryo transfer	35 (36,46%)	41 (40,59%)	0,5511**
Роды Childbirth	23 (23,96%)	24 (23,76%)	0,9743**

Примечание: * — метод Манна–Уитни; ** — метод Хи-квадрат.

Note: * — Mann–Whitney method; ** — Chi-square method.

Таблица 5. Ассоциация полиморфизма гена *FSHR* у пациенток с парадоксальным овариальным ответом с типом овариального ответа

Table 5. Association of *FSHR* gene polymorphism in patients with paradoxical ovarian response with the type of ovarian response

Полиморфизм Polymorphism	Парадоксальный бедный овариальный ответ Paradoxical poor ovarian response, $n = 69$	Парадоксальный гиперергический овариальный ответ Paradoxical hyperergic ovarian response, $n = 25$	Нормальный овариальный ответ Normal ovarian response, $n = 19$	p
Полиморфизм <i>FSHR</i> генотип G/A, n (%) Polymorphism <i>FSHR</i> genotype G/A, n (%)	9 (13,04)	0	12 (63,16)	< 0,0001
Полиморфизм <i>FSHR</i> генотип G/G, n (%) Polymorphism <i>FSHR</i> genotype G/G, n (%)	2 (2,90)	25 (100)	2 (10,53)	
Полиморфизм <i>FSHR</i> генотип A/A, n (%) FSHR polymorphism genotype A/A, n (%)	58 (84,06)	0	5 (26,32)	

Примечание: * — метод Хи-квадрат.

Note: * — Chi-square method.

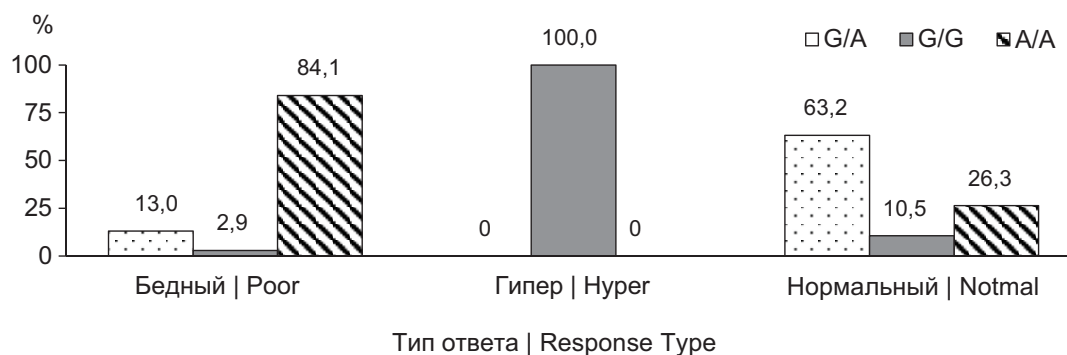


Рис. 1. Ассоциация полиморфизма гена FSHR с типом овариального ответа:

* — метод Хи-квадрат

Fig. 1. Association of FSHR gene polymorphism with ovarian response type:

* — Chi-square method

A/A полиморфизма гена *FSHR* — у 5 (26,32%) ($p < 0,0001$) (рис. 1). Носительство генотипа G/G полиморфизма гена *FSHR* предрасполагает к гиперергическому ответу, и, как следствие, к высокому риску развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) в 48,3% (рис. 2).

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

У пациенток с повторным непрогнозируемым (парадоксальным) ответом в анамнезе были проведены повторные программы ЭКО с учетом носительства генотипа полиморфизма гена *FSHR*. Данный этап исследования сформировали 22 пациентки. ОС проводилась отечественным биоаналогом фоллитропина альфа по стандартному протоколу с ант-ГнРГ со 2–3 дня менструального цикла у пациенток с носительством гомозиготного аллеля G/G ($n = 10$) и A/A ($n = 11$) полиморфизма гена *FSHR*. Частота повторного непрогнозируемого ответа ниже и составила 21,3% по сравнению с предыдущими программами ЭКО, где частота составила 57,4%; эффективность на цикл в данных группах составила 39,1%, по сравнению с предыдущими программами ЭКО, где эффективность на цикл составила 38,5%.

Таким образом, по результатам внедрения алгоритма прослеживается тенденция к повышению эффективности программ ЭКО и снижению частоты повторного непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа.

Заключение

В ходе исследования были выделены три основные группы пациенток программ ЭКО, которые отличаются возрастом, эффективностью и количеством затрачиваемых препаратов, что дает возможность прогнозировать эффективность программ и оптимально рассчитывать требуемые дозы гонадотропинов при планировании общего количества программ ЭКО. При этом пациенткам в группе 40 лет и старше требуются более высокие суммарные дозы гонадотропинов при низкой эффективности программ ЭКО.

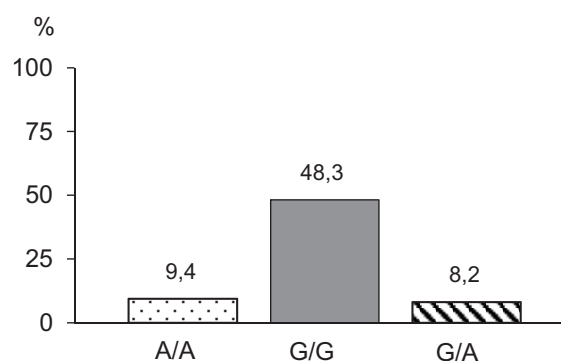


Рис. 2. Ассоциация полиморфизма гена FSHR и СГЯ:

* — метод Хи-квадрат

Fig. 2. Association of FSHR gene polymorphism and OHSS:

* — Chi-square method

Непрогнозируемый (парадоксальный) овариальный ответ встречается в 42,82% случаев и снижает эффективность программ ЭКО на 8,5%. Факторами риска непрогнозируемого (парадоксального) овариального ответа являются: клиничко-лабораторные показатели — уровень ФСГ $> 8,35$ мЕд/мл, клиничко-анамнестические — наличие парадоксального овариального ответа в предыдущих программах ЭКО, количество полученных ооцитов ≤ 4 , наличие гиперергического типа овариального ответа в предыдущих программах ЭКО. Для пациенток, вступающих в первую программу ЭКО, достоверных факторов риска непрогнозируемого (парадоксального) ответа выявлено не было.

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.

На основании проведенного исследования и полученных результатов разработан алгоритм дифференцированного подхода к ОС у основных групп пациенток программ ЭКО с целью профилактики повторного непрогнозируемого (парадоксального) ответа с учетом мо-

лекулярно-генетических маркеров, который позволяет повысить эффективность программ ЭКО в этой группе пациенток.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Szamatowicz M., Szamatowicz J. Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility. *Advances in medical sciences*. 2020;65(1):93–96.
2. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация репродукции человека». Отчет за 2022 год. [Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. ART Register of RAHR. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrVRT_2022.pdf
3. Железнякова И.А., Волкова О.А., Федяев Д.В., Плахотник О.С., Мазуров А.М., Лазарева М.Л., Котенбина Е.В. 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. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2023;45(2):23–31. [Zheleznyakova I.A., Volkova O.A., Fedyaev D.V., Plakhotnik O.S., Mazurov A.M., Lazareva M.L., Kotsenbina E.V. Improving the model of payment for medical care for infertility using assisted reproductive technologies in the program of state guarantees of free medical care to citizens for 2023 and 2024–2025. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2023;(2):23–31. (In Russian)]. DOI: 10.17116/medtech20234502123
4. Перминова С.Г. и др. Непрогнозируемый «бедный» ответ на овариальную стимуляцию в программе экстракорпорального оплодотворения и возможности его преодоления. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2024;12(1)(43):6–15. [Perminova S.G. et al. The unpredictable “poor” response to ovarian stimulation in the in vitro fertilization program and the possibility of overcoming it. *Obstetrics and gynecology: News. Opinions. Training*. 2024;12(1)(43):6–15. (In Russian)].
5. Коган И.Ю., Гзгзян А.М., Лесик Е.А. Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017:128. ISBN 978-5-9704-4321-7. [Kogan I.Yu., Gzgzyn A.M., Lesik E.A. Ovarian stimulation protocols in IVF cycles. A guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2017:128. ISBN 978-5-9704-4321-7. (In Russian)].
6. Abu-Musa A., Naahr T., Humaidan P. Novel Physiology and Definition of Poor Ovarian Response; Clinical Recommendations. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(6):2110. DOI: 10.3390/ijms21062110. PMID: 32204404; PMCID: PMC7139860.
7. Sun L., Retka S., Lejeune C., Broyles D., Manzanera K. Age stratified Anti-Mullerian hormone (AMH) reference range evaluation in polycystic ovary syndrome women at reproductive age using an automated AMH assay. *Poster*. 2018.
8. Alviggi C., Andersen C.Y., Buehler K., Conforti A., Placido G., Esteves S.C. et al. 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. *Fertil. Steril.* 2016;105:1452–1453. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016. 02.005
9. Chen L., Wang H., Zhou H., Bai H., Wang T., Shi W. et al. 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. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:181. DOI: 0.3389/fendo.2020. 00181
10. Baldini G.M., Catino A., Palini S., Sciorio R., Ferri D., Vinciguerra M., Baldini D. The Polymorphism Asn680Ser on the FSH Receptor and Abnormal Ovarian Response in Patients with Normal Values of AMH and AFC. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:1080. DOI: 10.3390/ijms24021080
11. Возможности улучшения результативности программ экстракорпорального оплодотворения у «трудных» пациенток. *Лечащий врач*. 2019;(12):14–19. [The possibilities of improving the effectiveness of in vitro fertilization programs in “difficult” patients. *The attending physician*. 2019;(12):14–19. (In Russian)].
12. Conforti A., Tüttelmann F., Alviggi C., Behre H.M., Fischer R., Hu L. et al. Longobardi S. Effect of Genetic Variants of Gonadotropins and Their Receptors on Ovarian Stimulation Outcomes: A Delphi Consensus. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2022;12:797365. DOI: 10.3389/fendo.2021.797365. PMID: 35178027.
13. Parker Gaddis K.L., Dikmen S., Null D.J., Cole J.B., Hansen P.J. Evaluation of genetic components in traits related to superovulation, in vitro fertilization, and embryo transfer in Holstein cattle. *J. Dairy Sci.* 2017;100(4):2877–2891. DOI: 10.3168/jds.2016-11907. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28131573.
14. Камилова Д.П., Овчинникова М.М., Аблаева Е.Ш., Левиашвили М.М., Стулева Н.С., Бройтман Е.И. и др. Эффективность применения биоаналогового фоллитропина альфа в реальной клинической практике: результаты наблюдательного исследования «Фоллитропин». *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2021;15(1):5–21. [Kamilova D.P., Ovchinnikova M.M., Ablyayeva E.Sh., Leviashvili M.M., Stuleva N.S., Broitman E.V., et al. An observational study «FOLLITROPIN» comparing the efficacy of follitropin alpha biosimilar: the real-world data. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(1):5–21. (In Russian)].
15. Постановление Правительства Российской Федерации от 25.07.2024 г. №1009 «О внесении изменений в постановление Правительства Российской Федерации от 25.08.2014 г. №871» [Resolution of the Government of the Russian Federation dated 07/25/2024 No. 1009 “On Amendments to the Resolution of the Government of the Russian Federation dated 08/25/2014 No. 871”. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202407290030>
16. Daolio J., Sperduti S., Casarini, L. et al. Spontaneous and iatrogenic ovarian hyperstimulation syndrome in the absence of FSHR mutations: a case report of two unexpected cases. *BMC Med Genomics*. 2023;16:45. DOI: 10.1186/s12920-023-01473-3

Поступила 13.10.2024

Принята в печать 19.11.2024

Информация об авторах

Острина Сабина Ярославовна — врач акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, <https://orcid.org/0000-0002-3865-8276>
Серова Ольга Федоровна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, <https://orcid.org/0000-0003-0057-5114>
Рудакова Елена Борисовна — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, <https://orcid.org/0000-0001-5387-2804>
Федорова Елена Алексеевна — врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО «МОПЦ», <https://orcid.org/0000-0003-0820-4182>

Information about the authors

Sabina Ya. Ostrina — obstetrician-gynecologist, postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology MBU INO FGBU GNC FMBC named after A.I. Burnazyan, <https://orcid.org/0000-0002-3865-8276>
Olga F. Serova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, MBU INO FGBU GNC FMBC named after A.I. Burnazyan, <https://orcid.org/0000-0003-0057-5114>
Elena B. Rudakova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the MBU INO FSBI SRC FMBC named after A.I. Burnazyan, <https://orcid.org/0000-0001-5387-2804>
Elena A. Fedorova — obstetrician-gynecologist of the department of assisted reproductive technologies of the State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region «Moscow Regional Center of Reproductive Technologies», <https://orcid.org/0000-0003-0820-4182>