

МРНТИ 76.29.48
УДК 618.177-089.888.11

POOR RESPONDERS – ВОЗМОЖНОСТИ ИСХОДОВ (КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ)

Р.К. Валиев, Ш.К. Карибаева, А.Н. Рыбина, К.А. Уразымбетова

Международный клинический центр репродуктологии PERSONA
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Овариальный резерв играет важную роль в адекватном ответе яичника на овариальную стимуляцию и получении полноценных яйцеклеток в программах экстракорпорального оплодотворения. В последнее время установлены новые факторы риска бедного ответа яичников на стимуляцию. Выбор схемы стимуляции при бедном резерве является очень важным, так как от этого зависит исход всей программы вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: бесплодие, бедный ответ, низкий резерв яичников, ЭКО, частота наступления беременности, частота родов

Сниженный овариальный резерв является одним из самых серьезных препятствий, оказывающих влияние на успех наступления беременности и живорождения в процессе бесплодия. Овариальный резерв играет важную роль в адекватном ответе яичника на овариальную стимуляцию и получении полноценных яйцеклеток в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1].

Состояние овариального резерва в течение жизни женщины претерпевает изменения. У этого явления множество причин – от воздействия физиологических факторов: возрастное уменьшение пула примордиальных фолликулов, до патологических состояний, ведущих к снижению овариального резерва – эндометриоз, операции на яичниках и другие факторы [2].

Овариальный резерв – это функциональный запас яичника, который определяет его способность к развитию фолликула с полноценной яйцеклеткой и адекватному ответу на овариальную стимуляцию. Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патофизиологических факторов [3]. У пациентов с низким овариальным ответом основная проблема состоит в получении достаточного числа ооцитов. При получении малого числа ооцитов снижается вероятность имплантации, наступления беременности и живорождения [4].

По мнению многих исследователей у пациентов с «бедным ответом» («poor responders» - POR) существуют механизмы преждевременной овариальной недостаточности, которые на сегодняшний день полностью не изучены [5].

В последнее время, были установлены новые факторы риска развития «poor responders»: сахарный диабет I типа [6], трансфузионно-зависимая В-талассемия [7] и эмболизация маточной артерии с целью лечения лейомиомы матки [8]. Было высказано предположение о том, что уменьшенное количество ооцитов может быть связано с

ухудшением их качества, что клинически трансформируется в снижение вероятности имплантации и увеличение показателей ранних выкидышей [10]. Напротив, из-за отсутствия четкой корреляции между «количеством» и «качеством» различные авторы предположили, что «poor responders» сами по себе не представляют группу пациентов с меньшими шансами на успех ВРТ, при этом считают, что возраст женщины является наиболее важным фактором снижения коэффициента рождаемости [10, 11]. В тоже время, другие исследования показали, что в группе пациенток «poor responders» снижаются показатели частоты наступления беременности по сравнению с обычными респондентами независимо от используемого протокола лечения [12] и возраста пациентки [13, 14]. Таким образом, в группе пациентов «poor responders» для оптимизации клинических результатов в ЭКО необходимо не только прогнозировать овариальный резерв, но и, в частности, выбрать наилучший для конкретной пациентки протокол стимуляции с целью максимального использования овариального резерва и оптимизировать число ооцитов, подлежащие восстановлению.

Целью нашего исследования стала оценка различных подходов ведения пациентов с низким овариальным ответом, прошедших лечение в клинике МКЦР PERSONA.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 455 пациенток с бесплодием. Средний возраст 42,43 ± 2,37 лет. Уровень АМГ ниже 1,1 нг/мл. В исследование были включены только протоколы с использованием собственных ооцитов. Длительность бесплодия более 3-х лет. Пациентки были разделены на 5 групп, в зависимости от протокола лечения.

Первую группу составили 46 женщин, которым стимуляция суперовуляции проводилась по «длинному протоколу» с использованием агонистов гонадотропин-

релизинг гормона (ГнРГ) - трипторелина депо (3,75 мг) или ежедневной дозы трипторелина (0,1мг) с середины лютеиновой фазы).

Во вторую группу вошли 133 женщины, которым стимуляция суперовуляции проводилась в протоколе с использованием антагонистов ГнРГ.

В третью группу вошли протоколы переноса размороженных эмбрионов после преимплантационного генетического скрининга (ПГС), $n=39$. В четвертую группу - протоколы переноса размороженных эмбрионов без ПГС ($n=85$). Естественные циклы (без проведения контролируемой овариальной стимуляции) ($n=152$) – составили пятую группу.

Индукцию суперовуляции проводили стандартными схемами стимуляции. Через 36-38 ч после триггера овуляции (ХГЧ 5000 – 10000 ЕД), проводили трансвагинальную пункцию (ТВП) под контролем УЗИ яичников. Оплодотворение ооцитов проводили стандартными методами ЭКО/ИКСИ, через 3 ± 1 ч после получения их на ТВП.

Культивирование эмбрионов проводилось в культуральных средах: Origio Sage; в инкубаторах: Cook MINC™ Benchtop Incubator с газовой смесью в процентном отношении $CO_2 - 6\%$, $N_2 89\%$, $O_2 - 5\%$, при температуре 37,0 – 37,10С.

Оценка качества эмбрионов проводилась на 1, 3 и 5 -7 сутки по системе оценки бластоцист Гарднера [15].

Статистическая обработка проводилась с помощью анализа четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев. С подсчетом « x^2 » и показателя « p ».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ эффективности лечения, проведенного для 455 пациенток, включенных в исследование, представлен в таблице 1 – это данные о протоколах лечения пациенток с низким овариальным ответом.

По данным таблицы 1 проведены статистические сравнения эффективности различных групп по ЧНБ. На основании просчета x^2 и значения « p ».

Сравнивали эффективность ЧНБ группы 1 с группами 2-5. Получены результаты: между 1 и 2 группой $x^2=3,1$ и $p=0,079$; между 1 и 3 группой $x^2=13,920$ и $p<0,001$;

между 1 и 4 группой $x^2=11,796$ и $p<0,001$; между 1 и 5 группой $x^2=0,174$ и $p=0,677$.

Сравнивали эффективность ЧНБ группы 2 с группами 1,3,4,5. Получены результаты: между 2 и 1 группой $x^2=3,106$ и $p=0,079$; между 2 и 3 группой $x^2=12,591$ и $p<0,001$; между 2 и 4 группой $x^2=7,587$ и $p=0,006$; между 2 и 5 группой $x^2=11,356$ и $p<0,001$.

Сравнивали эффективность ЧНБ группы 3 с группами 1,2,4,5. Получены результаты: между 3 и 1 группой $x^2=13,920$ и $p<0,001$; между 3 и 2 группой $x^2=12,591$ и $p<0,001$; между 3 и 4 группой $x^2=0,019$ и $p=0,891$; между 3 и 5 группой $x^2=42,630$ и $p<0,001$.

Сравнивали эффективность ЧНБ группы 4 с группами 1,2,3,5. Получены результаты: между 4 и 1 группой $x^2=11,796$ и $p<0,001$; между 4 и 2 группой $x^2=7,587$ и $p=0,006$; между 4 и 3 группой $x^2=0,019$ и $p=0,891$; между 4 и 5 группой $x^2=35,378$ и $p<0,001$.

Сравнивали эффективность ЧНБ группы 5 с группами 1-4. Получены результаты: между 5 и 1 группой $x^2=0,174$ и $p=0,677$; между 5 и 2 группой $x^2=11,356$ и $p<0,001$; между 5 и 3 группой $x^2=42,630$ и $p<0,001$; между 5 и 4 группой $x^2=35,378$ и $p<0,001$.

На основе проведенного анализа (таб. 1), установлено, что статистически достоверной разницы в ЧНБ между группами 2,3,4 не было. Имели место статистически значимые различия между результатами лечения пациенток 2, 3 и 4 групп и пациентками первой и пятой групп.

Это говорит о том, что качественный подход к проведению ССО протоколом с ант-ГнРГ сравним по эффективности ЧНБ с протоколом переноса замороженных эмбрионов как с ПГС, так и без. Эффективность (ЧНБ) ведения в группах 1 и 5 признана наихудшей.

Проведя оценку статистической зависимости показателей родов в группе 2-3-4 так же не обнаружена статистически значимая разница между исследуемыми исходами (группа 2:4 $x^2=8,810$ и $p=0,003$; группа 2:3 $x^2=0,762$ и $p=0,383$; группа 4:3 $x^2=3,790$ и $p=0,052$). Показатели групп 1 и 5 отрицательны и не приняты к сравнению.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное ретроспективное исследование можно считать пилотным проектом по изучению эффективности лечения POR в клинике PERSONA. На этапе проведения обычной статистической обработки получены убе-

Таблица 1 - Характеристика исходов лечения пациенток с низким овариальным ответом.

Протокол	Длинный протокол (1)	С ант-ГнРГ (2)	FET (3)	FET-CGH (4)	Естественные циклы (5)
Средний возраст, лет	42,08	42,41	42,35	41,78	42,4
ЧНБ, абс числа, %	1 (2,1%)	14 (10,5%)	25 (29,4%)	11 (28,2%)	2 (1,3%)
Отрицательный результат	27(58,6%)	64 (48,1%)	60 (70,5%)	19 (48,7%)	20
Отмена протокола	18 (39,1%)	55 (41,3%)	0	9 (23%)	130
Роды	0	7 (5,2%)	7 (8,2%)	8 (20,5%)	0
Количество протоколов	46	133	85	39	152

дательные данные об большей эффективности протоколов после переноса верифицированных эмбрионов (29% и 28%) как без, так и с ПГС по сравнению с другими группами лечения. Частота родов на начатый цикл принят наилучшим – протокол FET+CGH. Однако проведя статистические выкладки (χ^2 и p) – обнаружено, что нет различия между группами 2,3,4. Возможно имеются ста-

тистические погрешности, связанные с малой выборкой. С уверенностью можно говорить, что «естественные» циклы и «длинный» протокол не являются оптимальными для проведения КОС у POR. Выводом данного исследования можно считать обоснованным использования у пациенток с POR протоколов КОС с ант-ГнРГ с последующей криоконсервацией (с ПГС или без).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lokshin V., Valiev R., A. Rybina, Zaichenko K. “Poor responders” – modern ideas, principles of management in art programs. review. Bulletin of National Academy of Sciences of the republic of Kazakhstan ISSN 1991-3494 Volume 2, Number 378 (2019), 177 – 188 <https://doi.org/10.32014/2019.2518-1467.54>
- Orazov M.R., Radzinsky V.Y., Khamoshina M.B., Lokshin V.N., Demyashkin G.A., Toktar L.R., Tokayeva E.C., Chitanava Yu. S.. Gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists: influence on neuroangiogenesis and apoptosis in eutopic endometrium in a therapy for recurrering endometriosis genitalis externa-associated pelvic pain in patients. Bulletin of National Academy of Sciences of Republic of Kazakhstan. 2018. Vol. 6, Number 376, 19-33. ISSN 1991-3494. <https://doi.org/10.32014/2018.2518-1467>
- Ben-Rafael Z., D. Bider, U. Dan, M. Zolti, D. Levrán, and S. Mashiach, “Combined gonadotropin releasing hormone agonist/human menopausal gonadotropin therapy (GnRH-a/hMG) in normal, high, and poor responders to hMG,” *Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*, vol. 8, no. 1, pp. 33–36, 1991. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
- Rienzi L., A. Cobo, A. Paffoni et al., “Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study,” *Human Reproduction*, vol. 27, no. 6, pp. 1606–1612, 2012. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
- Vos M. de, P. Devroey, and B. C. J. M. Fauser, “Primary ovarian insufficiency,” *The Lancet*, vol. 376, no. 9744, pp. 911–921, 2010. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus .
- N. Soto, G. Iñiguez, P. López et al., “Anti-Müllerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type 1 diabetes mellitus,” *Human Reproduction*, vol. 24, no. 11, pp. 2838–2844, 2009. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
- H.-H. Chang, M.-J. Chen, M.-Y. Lu et al., “Iron overload is associated with low anti-müllerian hormone in women with transfusion-dependent β -thalassaemia,” *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 118, no. 7, pp. 825–831, 2011. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
- G. Tropeano, C. Di Stasi, S. Amoroso, M. R. Gualano, L. Bonomo, and G. Scambia, “Long-term effects of uterine fibroid embolization on ovarian reserve: a prospective cohort study,” *Fertility and Sterility*, vol. 94, no. 6, pp. 2296–2300, 2010. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
- Reproductive Endocrinology and Infertility Committee, Family Physicians Advisory Committee, Maternal-Fetal Medicine Committee, Executive and Council of the Society of Obstetricians, K. Liu, and A. Case, “Advanced reproductive age and fertility,” *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC*, vol. 33, no. 11, pp. 1165–1175, 2011. View at Google Scholar · View at Scopus.
- U. Ulug, I. Ben-Shlomo, E. Turan, H. F. Erden, M. Ali Akman, and M. Bahceci, “Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles,” *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 6, no. 4, pp. 439–443, 2003. View at Google Scholar · View at Scopus.
- Zhen X. M., J. Qiao, R. Li, L. N. Wang, and P. Liu, “The clinical analysis of poor ovarian response in in-vitro-fertilization embryo-transfer among Chinese couples,” *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, vol. 25, no. 1, pp. 17–22, 2008. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
- El-Toukhy T., Y. Khalaf, R. Hart, A. Taylor, and P. Braude, “Young age does not protect against the adverse effects of reduced ovarian reserve—an eight year study,” *Human Reproduction*, vol. 17, no. 6, pp. 1519–1524, 2002. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus.
- Polyzos N. P., M. Nwoye, R. Corona et al., “Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI,” *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 28, no. 4, pp. 469–474, 2014. View at Publisher · View at Google Scholar.
- Poor responders: still a problem. (Frydman R. *Fertil Steril*. 2011).
- Gardner DK1, Lane M. Culture and selection of viable blastocysts: a feasible proposition for human IVF? *Hum Reprod Update*. 1997 Jul-Aug;3(4):367-82.
- Valiev R.K ., Lokshin V., Karibaeva Sh.K., A.Malik, A.N.Rybina, K.T.Nigmatova, K.A.Urazimbetova Possibilities of pgs in overcoming the influence of age on art results. *Reproductive Medicine* 2017 #4(33).

SUMMARY**POOR RESPONDERS – OUTCOME OPPORTUNITIES (CLINICAL DATA).****R.K. Valiyev, Sh.K. Karibayeva, A.N. Rybina, K.A. Urazymbetova**PERSONA International Clinical Center for Reproductology
Khazakstan, Almaty

Ovarian reserve plays an important role in the adequate response of the ovary to ovarian stimulation and the production of health ovule in vitro fertilization programs. Recently, new risk factors for a poor ovarian response to stimulation have been established. The choice of stimulation scheme for a poor reserve is very important since the outcome of the entire program of auxiliary reproductive technologies depends thereon.

Key words: *infertility, poor response, low ovarian reserve, IVF, pregnancy rate, child-bearing rate*

ТҮЙІНДЕМЕ**POOR RESPONDERS – НӘТИЖЕ МҮМКІНДІКТЕРІ (КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР).****Р.К. Валиев, Ш.К. Каробаева, А.Н. Рыбина, К.А. Уразымбетова**PERSONA - Халықаралық репродукцияның клиникалық орталығы
Қазақстан, Алматы

Аналық бездердің резервтік бөлігі аналық жыныс безінің ынталандырылуға адекватты жауап беруінде және экстракорпоральді ұрықтандыру бағдарламаларында толық жұмыртқа өндірілуінде маңызды рөл атқарады. Соңғы кездері аналық жыныс бездердің ынталандырылуға нашар жауаптары кезіндегі жаңа қауіп факторлары анықталды. Нашар резервті ынталандыру кезінде сызбаны таңдау өте маңызды, өйткені қосалқы репродуктивті технологиялардың бүкіл бағдарламасының нәтижесі осыған байланысты.

Түйін сөздер: *бедеулік, нашар жауап, аналық бездің төмен қоры, ЭКҰ, жүктілік жиілігі, туу жиілігі*