На правах рукописи

ГАРИНА

Анастасия Олеговна

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГРАММ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С ФЕНОТИПАМИ A И D СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025 год

Работа выполнена в ГБУЗ МО «МОНИИАГ им. академика В. И. Краснопольского» Министерства здравоохранения Московской области.

Научный руководитель:
член-корреспондент РАН, профессор,
доктор медицинских наук **Краснопольская Ксения Владиславовна**

Официальные оппоненты:
Гзгзян Александр Мкртичевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии «Санкт-Петербургского государственного университета», заведующий отделением ВРТ ФГБНУ «Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта» Министерства здравоохранения Российской Федерации**.**

Рудакова Елена Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна» ФМБА, заведующая отделением ВРТ ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр».

Ведущее учреждение: ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___»_____2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 72.1.010.01 при ГБУЗ МО «МОНИИАГ имени академика В. И. Краснопольского» Министерства здравоохранения Московской области (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (http://moniiag.ru) ГБУЗ МО «МОНИИАГ имени академика В. И. Краснопольского» Министерства здравоохранения Московской области (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук **Федоров Антон Андреевич**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Частота бесплодия в различных регионах Российской Федерации колеблется от 17,2% до 24% (Клинические рекомендации МЗ РФ, 2021), при этом у 25% пар выявляется эндокринный фактор, характеризующийся ановуляцией либо олигоовуляцией (Письмо МЗ РФ, 2019). Синдром поликистозных яичников (СПЯ) составляет 85% случаев эндокринного бесплодия и выявляется у 10–13% пациенток репродуктивного возраста (Teede H.J., 2023). Согласно данным консенсуса Американского общества репродуктивной медицинысы Европейское общество репродукции и эмбриологии человека постановка диагноза СПЯ возможна при наличии как минимум 2 из 3 признаков: олиго- или ановуляция, клиническая и/или биохимическая гиперандрогения, поликистозная структура яичников по данным УЗИ (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus, 2003). Сочетание критериев определяет фенотип СПЯ: A, B, C, D. Наиболее распространенными и сложными в структуре СПЯ с точки зрения коррекции бесплодия являются пациентки с фенотипами A (все 3 критерия) и D СПЯ (олиго- или ановуляция, поликистозная структура яичников).

В настоящее время более 60% программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у пациенток с СПЯ не приводят к беременности (Regidor P. A., 2016), и основной причиной неудач является сниженное качество ооцитов (Башмакова Н.В. и соавт.), парадоксальный ответ на стимуляцию – «бедный» ответ (рост малого количества фолликулов (Гзгзян А.М. и соавт., 2023), при котором более часто эмбриологическая картина показывает отсутствие эмбрионов хорошего качества, либо, напротив, гиперергический ответ, риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и необходимость отложить перенос эмбриона во избежание развития СГЯ (Рудакова Е.Б. и соавт, 2024). До настоящего времени не проводилось исследований, проводящих комплексную оценку влияния указанных параметров на исходы программ ВРТ – ответ яичников на стимуляцию суперовуляции (ССО), эмбриологический этап, частоту наступления беременности (ЧНБ) и ранних репродуктивных потерь (РРП) у

пациенток с различными фенотипами СПЯ. Открытым остается вопрос поиска факторов, влияющих на исходы программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Необходимо проведение исследований, направленных на изучение гормональных, метаболических, генетических особенностей у пациенток с СПЯ, выявление факторов, влияющих на ответ яичников на стимуляцию, оптимизация схем протоколов ЭКО, что позволит повысить частоту наступления беременности при проведении программ ВРТ у пациенток с СПЯ.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является повышение эффективности лечения бесплодия при помощи программ ВРТ у пациенток с фенотипами A и D синдрома поликистозных яичников.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту встречаемости фенотипов A и D СПЯ в структуре пациенток оптимального репродуктивного возраста, проходящих лечение методом ЭКО.
2. Изучить частоту инсулинорезистентности, полиморфизмов фолатного цикла, полиморфизмов гена рецептора фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) Asn680Ser (замена нуклеотида аланина на гуанин, приводящая к замене аминокислоты аспарагина на серин в белке) у пациенток с фенотипами A и D СПЯ.
3. Определить характер ответа яичников на стимуляцию у пациенток с фенотипами A и D СПЯ при наличии инсулинорезистентности, при наличии полиморфизмов гена рецептора ФСГ (Asn680Ser).
4. Провести анализ частоты наступления беременности и ранних репродуктивных потерь в зависимости от фенотипа СПЯ, инсулинорезистентности, наличия оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе.
5. Определить характер ответа яичников на стимуляцию у пациенток с СПЯ при использовании гонадотропинов с разными технологиями синтеза.
6. Разработать алгоритм персонализированного подхода к лечению бесплодия при помощи программ ВРТ у пациенток с фенотипами A и D СПЯ.

Научная новизна исследования

Разработаны эффективные персонализированные подходы к лечению бесплодия у пациенток с СПЯ в зависимости от фенотипа (A или D).

Впервые проведена корреляционная связь ответа яичников на стимуляцию суперовуляции у пациенток с фенотипами A и D СПЯ в зависимости от наличия полиморфизмов гена рецептора ФСГ (Asn680Ser), выделены группы риска по «бедному» и гиперергическому ответу, определено влияние оперативного вмешательства на яичниках на ответ яичников на стимуляцию суперовуляции. Впервые проведена оценка частоты отмен переноса эмбрионов в программах ЭКО, частоты наступления беременности (ЧНБ) и ранних репродуктивных потерь среди пациенток с СПЯ в зависимости от фенотипа, наличия полиморфизмов гена рецептора ФСГ (Asn680Ser), фолатного цикла, инсулинорезистентности, продолжительности олигоменореи. Определена роль рекомбинантных препаратов ФСГ при проведении программ ЭКО у пациенток с фенотипами A и D СПЯ.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов исследования разработан алгоритм по тактике ведения пациенток программ ЭКО, позволяющий увеличить кумулятивную частоту наступления беременности у пациенток с фенотипами A и D СПЯ.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе отделения репродуктологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» в дизайне ретро-проспективного исследования в период с 2021 по 2024 год. Лечение бесплодия методом ВРТ выполнялась сотрудниками отделения репродуктологии. Проведено обследование и анализ исходов программ ВРТ у 64 пациенток с фенотипами A и D СПЯ и 30 пациенток группы контроля (с трубно-перитонеальным бесплодием без СПЯ). Деление на группы проводилось в зависимости от фенотипа (35 с фенотипом A, 29 с фенотипом D). Деление на подгруппы проводилось в зависимости от наличия или

отсутствия в анамнезе операции на яичниках – каутеризации, резекции. Был проанализирован ответ яичников на стимуляцию, эмбриологический этап и исходы программ ВРТ по частоте наступления беременности и частоте ранних репродуктивных потерь. Исследование одобрено независимым локальным этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ (выписка №3 из протокола заседания №9 от 17.12.2021). Тема исследования утверждена на заседании ученого совета ГБУЗ МО МОНИИАГ от 21.12.2021г.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота встречаемости полиморфизмов гена рецепторов ФСГ (Asn680Ser) у пациенток с фенотипами A и D СПЯ в 3 раза выше, чем у пациенток контрольной группы, и оказывает влияние на ответ яичников на стимуляцию суперовуляции в программах ЭКО, тогда как полиморфизмы фолатного цикла встречаются с одинаковой частотой в фенотипах A и D СПЯ и выше, чем у пациенток контрольной группы. Инсулинорезистентность встречается чаще в группе пациенток с фенотипом A.
2. Характер ответа яичников на стимуляцию суперовуляции зависит от фенотипа и наличия полиморфизмов гена рецептора ФСГ (Asn680Ser) и инсулинорезистентности. У пациенток с более длительной олигоменореей (более 90 дней) частота полиморфизмов гена рецептора ФСГ (Asn680Ser) выше по сравнению с пациентками с менее продолжительной олигоменореей.
3. У пациенток с фенотипом A частота ранних репродуктивных потерь выше по сравнению с пациентками с фенотипом D, несмотря на высокую кумулятивную частоту наступления беременности. Частота ранних репродуктивных потерь не зависит от наличия или отсутствия оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе.

Степень достоверности результатов исследования

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью общепринятых методик вариационной статистики после проверки рядов на нормальность распределения величин с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для нахождения

различий между группами пациенток для нормально распределенных числовых показателей использовали критерий ANOVA (для нескольких групп при равенстве дисперсий) и затем применяли попарное сравнение групп с помощью t-критерия Стьюдента для двух независимых выборок. В случае неподтверждения гипотезы о нормальном распределении для сравнения количественных данных применяли непараметрические методы Круаскала-Уоллиса (для нескольких групп); попарное сравнение групп с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками использовали метод Хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера для небольших выборок. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Производился ROC-анализ с расчетом площади под кривой (Area Under Curve – AUC).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором выбрано направление исследования, сформированы его задачи, определены группы пациенток. Автор проводил отбор пациенток для исследования, сбор анамнестических данных у 64 пациенток с фенотипами A и D СПЯ, определял объем обследования пациенток и тактику достижения беременности на основании полученных результатов. Автор самостоятельно проводил программы ЭКО и оценивал их эффективность, систематизировал, проводил статистическую обработку и анализ полученных результатов. Автором в составе коллектива подготовлены публикаций по теме исследования.

Апробация диссертации и внедрение результатов в практику

Апробация диссертационной работы состоялась в ходе заседания Ученого совета ГБУЗ МО МОНИИАГ имени академика В.И. Краснопольского 24.06.2024г. Материалы диссертации были представлены в ходе следующих научных мероприятий: «Фенотипы СПКЯ. Нюансы». Научно-практическая конференция «Медицина для будущего: от планирования беременности к родам», 1 июня 2024 года, Санкт-Петербург; «Синдром поликистозных яичников и ВРТ». I Московский областной конгресс «Подмосковные вечера. У истоков жизни», 24 мая 2024 года, г. Москва. Аспекты лечения бесплодия у пациенток с СПЯ были

освещены на Научно-практической онлайн-конференции «Московский врач. Вопросы репродуктологии в повседневной практике гинеколога». Разработанные рекомендации внедрены в клиническую практику отделения репродуктологии ГБУЗ МО МОНИИАГ имени академика В.И. Краснопольского, ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», кабинетов бесплодного брака в рамках обследования пациенток, планирующих проведение программ ВРТ.

Публикации по теме диссертации

По теме настоящего исследования было опубликовано 4 печатные работы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена рукописью на русском языке, объемом 122 страницы машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Иллюстративный материал включает 20 таблиц и 14 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Определена распространённость пациенток с СПЯ в общем контингенте пациенток оптимального репродуктивного возраста, планирующих программу ЭКО; проведена оценка фенотипической структуры СПЯ. Проведено комплексное обследование и анализ исходов программ ВРТ у пациенток с фенотипами A и D СПЯ.

Критерии включения: пациентки с первичным либо вторичным бесплодием; возраст пациенток от 24 до 36 лет; фенотипы A и D СПЯ; проведение нативной программы ЭКО и ЭКО-крио; добровольное согласие пациенток на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст 36 лет и более; возраст менее 24 лет; менее 8 лет со времени менархе; атипическая гиперплазия и рак эндометрия; сахарный диабет 1 и 2 типа; тяжёлый мужской фактор бесплодия, требующий хирургического вмешательства для получения сперматозоидов; патология кариотипа одного из супругов; противопоказания к беременности и/или ЭКО.

Была сформирована группа пациенток с СПЯ с фенотипами A и D, участвовавших в ЭКО (всего 64 пациентки). Деление на группы проводилось в зависимости от фенотипа СПЯ – A (35 пациенток) или D (29 пациенток). Проводилось деление групп на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе операции на яичниках (каутеризации, резекции).

Группу I представили 35 пациенток с фенотипом A СПЯ. Подгруппу Iа составили 23 пациентки с фенотипом A СПЯ с оперативным вмешательством в анамнезе в анамнезе; подгруппу Iб составили 12 пациенток с фенотипом A СПЯ без операции в анамнезе. **Группу II** представили 29 пациенток с фенотипом D СПЯ. Подгруппу IIа составили 18 пациенток с фенотипом D СПЯ с операцией на яичниках в анамнезе; подгруппу IIб составили 11 пациенток с фенотипом D СПЯ без операции анамнезе. **Группу контроля** составили 30 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия без СПЯ в возрасте от 24 до 36 лет.

Все пациентки перед вступлением в ЭКО были обследованы согласно приказу МЗ РФ от 31.07.2020г. 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», а также прошли обследование на полиморфизмы фолатного цикла, на полиморфизмы гена рецептора молекулы ФСГ (Asn680Ser), на инсулинорезистентность по показателю – индекс HOMA (homeostasis model assessment of insulin resistance). Была проведена оценка олигоменореи (менее или более 90 дней).

Программа ЭКО включала следующие этапы: стимуляция суперовуляции по протоколу с антагонистами ГнРГ (антГнРГ) с применением препаратов рекомбинантного ФСГ – фоллитропин-α (ФТ-α) или фоллитропин-δ (ФТ- δ); трансвагинальная пункция фолликулов; оплодотворение полученных ооцитов спермой партнера; культивирование эмбрионов; перенос 1 эмбриона в полость

матки на 5-е сутки культивирования на стадии бластоцисты. Оставшиеся эмбрионы высокого качества подвергались криоконсервации на 5-е или 6-е сутки культивирования. Перенос эмбриона отменялся при гиперергическом ответе с целью профилактики риска развития СГЯ, а также в случае отсутствия эмбрионов пригодного для переноса качества.

Был проанализирован ответ яичников на стимуляцию (получение 4–19 ооцитов – нормергический ответ, 1–3 ооцитов – «бедный», 20 и более ооцитов – гиперергический), эмбриологический этап, оценена структура причин отмены переноса эмбриона и исходы программ ВРТ по частоте наступления беременности и частоте РРП. Эффективность программы ЭКО демонстрировал показатель частоты наступления клинической беременности. Показатель частоты РРП (в I триместре) рассчитывали от числа зарегистрированных клинических беременностей. При сопоставлении терапевтической эффективности ФТ-δ и ФТ-α проводился анализ раннего фолликуло- и эмбриогенеза, частоты наступления клинической беременности, доли женщин с выполненной криоконсервацией эмбрионов.

По результатам анализа анамнестических данных и клинического обследования выявлено, что у пациенток группы I (фенотип A) превалировало ожирение, для группы II (фенотип D) более характерной была нормальная масса тела. У пациенток обеих групп более часто встречалось первичное бесплодие. При внутригрупповом сравнении отмечена большая частота первичного бесплодия у пациенток с операцией на яичниках для обоих фенотипов, что может быть связано с непосредственным их обращением к ЭКО в связи с неэффективностью методов восстановления естественной фертильности (ВЕФ). Частота сопутствующих мужского и трубно-перитонеального фактора сопоставима в обеих группах и при внутригрупповом сравнении. Частота невынашивания беременности в анамнезе была достоверно выше у пациенток группы I (фенотип A) и составила 28,57% против 6,9% для группы II (фенотип D), что подчеркивает важность анализа патогенеза СПЯ и определение фенотипа с целью выбора оптимальной преконцепционной подготовки. Стоит отметить,

что для пациенток с СПЯ была характерна значительно большая продолжительность бесплодия по сравнению с группой контроля.

Согласно намеченному плану пациентки прошли обследование на полиморфизмы фолатного цикла, полиморфизмы гена рецептора молекулы ФСГ (Asn680Ser), инсулинорезистентность, а также оценку продолжительности олигоменореи (менее или более 90 дней), оценку наличия оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе (каутеризация, резекция).

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

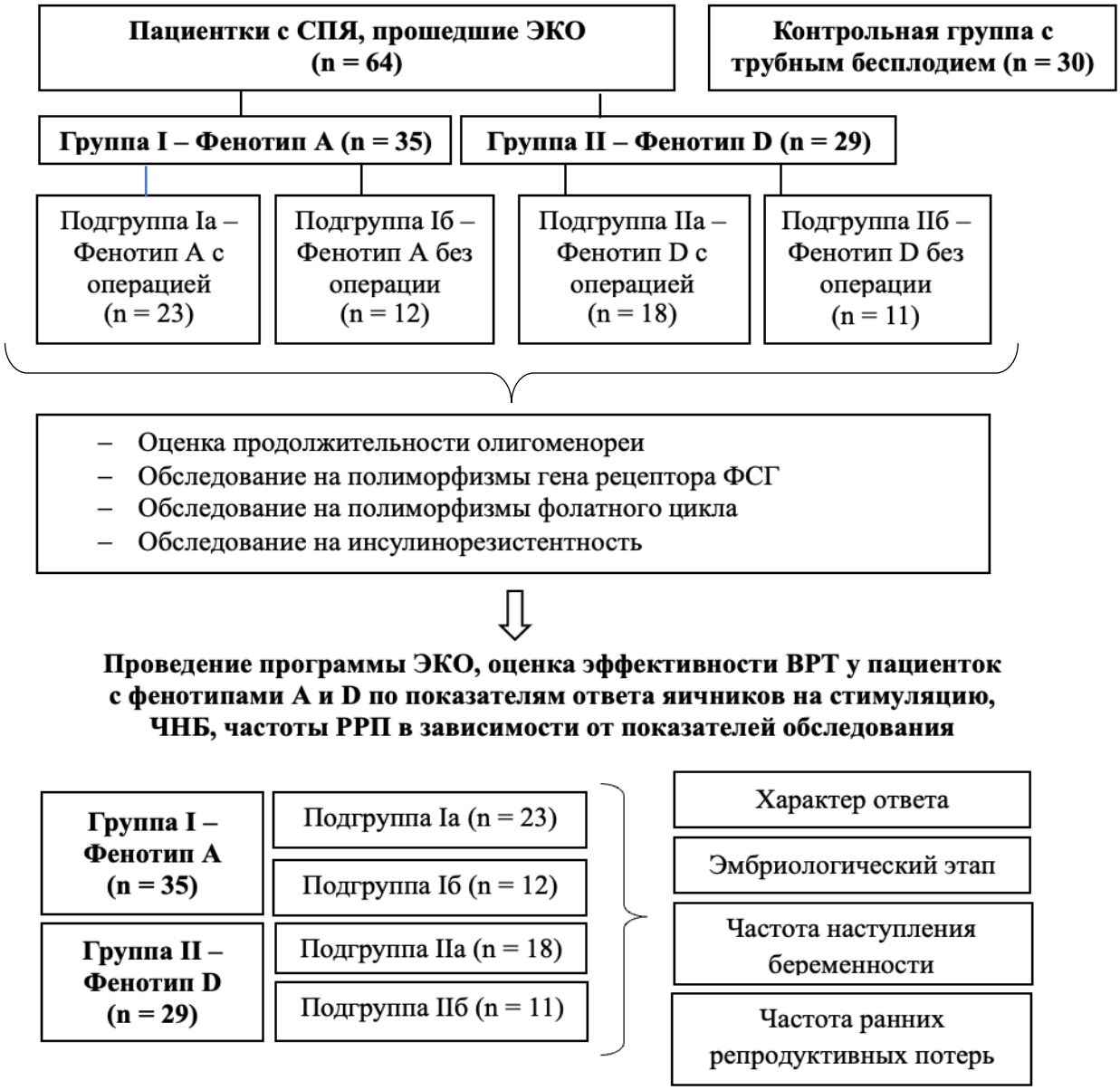

Рисунок 1 – Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Роль полиморфизмов фолатного цикла в патогенезе СПЯ известна, что подтверждается одинаково высокой частотой выявления полиморфизмов фолатного цикла у пациенток обоих фенотипов СПЯ (85,71% у фенотипа A, 82,76% у фенотипа D при отсутствии различий при межгрупповом сравнении), по сравнению с 16,67% у группы контроля, в связи с чем было решено не учитывать данный показатель при дальнейших расчетах исследования.

Олигоменорея

Все включенные в исследование пациентки имели олигоменорею, однако, длительность олигоменореи варьировала. Учитывая, что пациентки с более длительной олигоменореей зачастую резистентны к применению методов ВЕФ и к стимуляции суперовуляции в протоколах ЭКО, было решено разделить пациенток по параметрам продолжительности олигоменореи – умеренная (до 90 дней) и выраженная олигоменорея (более 90 дней). Общая частота олигоменореи до 90 дней в исследуемой когорте пациенток составила 60,94%. В структуре I группы олигоменорея продолжительностью до 90 дней имела место у 57,14% пациенток, в структуре группы II – у 65,52% пациенток. Олигоменорея более 90 дней встречалась реже: общая частота в исследуемой когорте составила 39,06%. При этом олигоменорея продолжительностью более 90 дней встречалась несколько чаще у пациенток фенотипом A (группы I) – в 42,6% по сравнению с пациентками с фенотипом D (группа II), для которых частота встречаемости олигоменореи более 90 дней составила 34,48%. Анализ наличия или отсутствия оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе показал, что у пациенток обеих групп с операцией (каутеризацей или резекцией) в анамнезе частота олигоменореи до 90 дней была выше по сравнению с пациентками без операции в анамнезе: 60,87% для подгруппы Iа по сравнению с 50,00% для подгруппы Iб; 72,22% для подгруппы IIа по сравнению с 54,55% для подгруппы IIб.

Так, длительная олигоменорея более 90 дней чаще встречалась у пациенток без каутеризации либо резекции яичников в анамнезе, хотя и при

наличии операции в анамнезе оставалась достаточно высокой: 50% подгруппы Iб по сравнению с 39,13% подгруппы Iа; 45,45% подгруппы IIб по сравнению с 27,78% подгруппы IIа. Полученные данные представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Частота встречаемости параметров олигоменореи различной продолжительности, инсулинорезистентности, полиморфизмов гена рецептора ФСГ и фолатного цикла (сравнение с группой контроля)

		Фенотип A (n = 35)			**Фенотип D** (n = 29)			**ТПБ** (n = 30)
		O+ (n = 23)	**O-** (n = 12)	Всего (n = 35)	**O+** n = 30	**O-** (n = 11)	**Всего** (n = 29)	-
Олигоменорея	**< 90**	n = 14 (60,87%*)	n = 6 (50%*)	n = 20 (57,14%*)	n = 13 (72,22%*)	n = 6 (54,55%)	n = 19 (65,52%*)	-
	> 90	n = 9 (39,13%*)	n = 6 (50%*)	n = 15 (42,86%*)	n = 5 (27,78%)	n = 5 (45,45%*)	n = 10 (34,48%*)	-
Инсулинорезистентность		n = 12 (52,17%*)	n = 6 (50,0%*)	n = 18 (51,42%*)	n = 5 (27,78%)	n = 4 (36,36%)	n = 9 (31,03%)	n = 5 (16,6%)
Полиморфизм гена рецептора ФСГ		n = 15 (65,22%*)	n = 7 (58,3%*)	n = 22 (62,86%*)	n = 13 (72,22%*)	n = 8 (72,73%*)	n = 21 (72,41%*)	n = 4 (13,3%)
Полиморфизмы фолатного цикла		n = 19 (82,61%*)	n = 11 (91,66%*)	n = 30 (85,71%*)	n = 15 (83,33%*)	n = 9 (81,82%)	n = 24 (82,76%*)	n = 17 (56,6%)

Примечание – * $p < 0,05$ статистически значимое различие по сравнению с группой контроля (двусторонний точный критерий Фишера)

Инсулинорезистентность

Общая частота инсулинорезистентности в исследуемой когорте пациенток была довольна высока и составляла 42,19% при 16,67% у контрольной группы. Обращает на себя внимание, что инсулинорезистентность достоверно более часто встречалась у группы I (51,42%) по сравнению с группой II (31,03%) ($p = 0,0168$, двусторонний точный критерий Фишера) и не различалась при внутригрупповом анализе. Таким образом, каутеризация и резекция яичников не оказывали влияния на инсулинорезистентность, а инсулинорезистентность имеет больший вклад в патогенез СПЯ у пациенток с фенотипом А.

Полиморфизм гена рецептора ФСГ

Результаты анализа на полиморфизмы гена рецептора ФСГ продемонстрировали высокую частоту его встречаемости у пациенток основных

групп – 67,19%, значительно выше по сравнению с контрольной группой (13,3%). При этом полиморфизмы гена рецептора ФСГ несколько чаще встречались у пациенток группы II – 72,41% против 62,86% группы I (p = 0,418). При внутригрупповом сравнении существенных различий не было выявлено.

Полиморфизм гена рецептора ФСГ, инсулинорезистентность и продолжительность олигоменореи

Анализ наличия или отсутствия полиморфизмов гена рецептора ФСГ при различной продолжительности олигоменореи выявило достоверно большую частоту встречаемости полиморфизма гена рецептора ФСГ при олигоменорее более 90 дней – 88,00 %, против 53,85% у пациенток с олигоменореей менее 90 дней (p = 0,0015), что демонстрирует роль полиморфизма гена рецептора ФСГ в формировании длительной олигоменореи. При этом при межгрупповом сравнении в обоих типах олигоменореи полиморфизмы гена рецептора ФСГ несколько чаще выявлялись у группы II, что соответствует большей частоте встречаемости полиморфизмов гена рецептора ФСГ у пациенток с фенотипом D.

При оценке инсулинорезистентности результаты показали, что инсулинорезистентность, которой принадлежит значимая роль в патогенезе СПЯ, встречается у 51,42% пациенток с фенотипом А СПЯ (группа I), что достоверно более часто по сравнению с пациентками с фенотипом D (группа II), у которых инсулинорезистентность имела место в 31,03%. Инсулинорезистентность встречалась более часто встречается у пациенток с олигоменореей более 90 дней – 56,00 % по сравнению с 33,33% для пациенток с олигоменореей до 90 дней (выявлена тенденция к наличию взаимосвязи, p = 0,063), что демонстрирует роль инсулинорезистентности в формировании длительной олигоменореи. Наличие операции на яичниках в анамнезе не оказывало влияния на инсулинорезистентность. Несмотря на отсутствие какой-либо известной и очевидной патогенетической связи, полиморфизмы гена рецептора ФСГ выявлялись несколько чаще у пациенток с инсулинорезистентностью (p = 0,112).

Характер ответа яичников на стимуляцию суперовуляции

Анализ ответа яичников показал суммарную довольно высокую частоту встречаемости «бедного» и гиперергического ответа, при этом гиперегический ответ встречался у меньшей доли пациенток (25,00%), тогда как превалировал «бедный» и нормергический ответ. Частота бедного ответа составила 35,94%, частота нормергического ответа – 39,06%. Анализ ответа яичников с фенотипами A и D показал, что у пациенток с фенотипом A (группы I) частота «бедного» ответа составляла 40% и была выше, чем у пациенток с фенотипом D (группа II), у которых «бедный» ответ встречался в 31,03%. Нормергический ответ встречался несколько чаще у фенотипа D, но достоверно не различался между двумя группами и составлял 37,14% для группы I и 41,38% для группы II. Частота гиперергического ответа была несколько выше у пациенток фенотипа D, но достоверно не различалась между двумя группами и составляла 22,86% для группы I и 27,59% для группы II.

Обратившиеся в программу ЭКО пациентки в 64,06% случаев имели в анамнезе оперативное вмешательство на яичниках. Мы оценивали характер ответа яичников у пациенток с учетом наличия или отсутствия вмешательства на яичниках в анамнезе. Данный анализ показал, что оперативное вмешательство на яичниках приводит к снижению гиперергического ответа, нормергический ответ яичников сопоставим с когортой пациенток без оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе. Частота «бедного» ответа несколько выше у пациенток с оперативным вмешательством на яичниках в анамнезе, в связи с чем были проанализированы данные с учетом фенотипа СПЯ и наличия или отсутствия оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе.

Наибольшая частота «бедного» ответа отмечалась у пациенток с фенотипом A без оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе, что опровергает предположение об увеличении частоты «бедного» ответа при наличии операции в анамнезе. Это позволило прийти к заключению, что наличие или отсутствие каутеризации или резекции яичников в анамнезе не изменяет частоту нормергического ответа. Данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Ответ яичников на ССО у различных групп и подгрупп

	Фенотип A (n = 35)			Фенотип D (n = 29)			Группа контроля	p A-контроль	p D-контроль
	O+ (n = 23)	**O –** (n = 12)	**Всего** (n = 35)	**O+** (n = 18)	**O –** (n = 11)	**Всего** (n = 29)	**Всего** (n = 30)		
«Бедный» (n = 23) 35,94%	n = 9 (39,13%)	n = 5 (41,67%)	n = 14 (40%)	n = 7 (38,89%)	n = 2 (18,18%)	n = 9 (31,03%)	n = 3 (10,00%)	0,0059*	0,0575
Нормергический (n = 25) 39,06%	n = 10 (43,48%)	n = 3 (25,00%)	n = 13 (37,14%)	n = 6 (33,33%)	n = 6 (54,55%)	n = 12 (41,38%)	n = 25 (83,33%)	0,0003*	0,0012*
Гиперергический (n = 16) 25,00%	n = 4 (17,39%)	n = 4 (33,33%)	n = 8 (22,86%)	n = 5 (27,78%)	n = 3 (27,27%)	n = 8 (27,59%)	n = 2 (6,67%)	0,0925	0,0348*

Примечание – * $p < 0,05$ статистически значимое различие по сравнению с группой контроля (двусторонний точный критерий Фишера)

Полиморфизм гена рецептора ФСГ и анализ ответа на ССО

Учитывая высокую частоту встречаемости полиморфизма гена рецептора ФСГ у обеих групп, был проведен анализ ответов яичников на ССО в зависимости от наличия либо отсутствия полиморфизма гена рецептора ФСГ. Анализ результатов показал, что наличие полиморфизма гена рецептора ФСГ приводит к большей частоте «бедного» ответа. В структуре пациенток с полиморфизмом гена рецептора ФСГ преобладал «бедный» ответ с частотой 41,86 %, частота нормергического ответа составила 39,53%, в то время как частота гиперергического ответа – всего 18,60 %. В структуре пациенток без полиморфизма гена рецептора ФСГ частота «бедного» ответа составила всего 23,81 %, нормергический ответ встречался с частотой 38,09%, частота гиперергического ответа составила 38,09%.

Полученные данные подчеркивают значимость полиморфизма гена рецептора ФСГ как предиктора «бедного» ответа, тогда как отсутствие полиморфизма само по себе может быть предиктором гиперергического ответа. Межгрупповое сравнение характера ответа яичников на ССО показало, что при наличии полиморфизма гена рецептора ФСГ у пациенток «бедный» ответ встречается чаще, при этом достоверно более часто – у пациенток с фенотипом А.

Так, частота встречаемости полиморфизма гена рецептора ФСГ в структуре «бедного» ответа составила 78,26%, в структуре нормергического ответа – 68,0%, в структуре гиперергического ответа – 50,0%.

Инсулинорезистентность и ответ яичников на ССО

При анализе ответа на ССО в зависимости от наличия инсулинорезистентности было выявлено, что в структуре пациенток с инсулинорезистентностью преобладал «бедный» ответ (40,74%) и нормергический ответ (44,44%), в то время как частота гиперергического ответа составила всего 14,81%. В структуре пациенток без инсулинорезистентности различий не было выявлено: частота «бедного» ответа составила 32,43%, нормергического – 35,14%, гиперергического – 32,43 %. Межгрупповой анализ ответа яичников на ССО показал, что в структуре пациенток с инсулинорезистентностью с фенотипом А частота «бедного» ответа составила 44,44%, нормергического – 38,89%, гиперергического – 16,67%, в то время как в структуре пациенток с инсулинорезистентностью с фенотипом D частота «бедного» ответа была несколько ниже и составила 33,33%, нормергического –несколько выше – 55,56%, гиперергического – сопоставима – 11,11 %. В структуре пациенток с фенотипом А без инсулинорезистентности частота бедного ответа составила 35,29%, нормергического – 35,29%, гиперергического – 29,41%. В структуре пациенток с фенотипом D без инсулинорезистентности результаты были сопоставимы с фенотипом А: частота бедного ответа составила 30%, нормергического – 35%, гиперергического – 35%. Так, наши данные показали, что инсулинорезистентность является прогностическим маркером «бедного» ответа в большей степени для пациенток с фенотипом А СПЯ.

Результаты программ ЭКО. Эмбриологический этап

В ходе исследования были проанализированы данные по количеству получаемых ооцитов при трансвагинальной пункции, доля зрелых ооцитов, продолжительность стимуляции, среднее количество получаемых эмбрионов на 1 стимулированный цикл и среднее количество ооцитов, необходимое для получения 1 эмбриона. Межгрупповой анализ показал сопоставимые параметры количества и зрелости ооцитов, несколько большую продолжительность ССО у пациенток с фенотипом А – 12,6 дней против 11,5 у пациенток с фенотипом D. Количество получаемых эмбрионов на 1 программу

ЭКО и количество ооцитов, необходимых для получения 1 эмбриона, были сопоставимы. Данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Эмбриологический этап у пациенток с фенотипами A и D СПЯ. Межгрупповое сравнение

	Фенотип A	Фенотип D	p	Группа контроля	p A-контроль	p D-контроль
Ооциты	11,8 (7,55–16)	12,4 (8,17–16,7)	0,6808	9,3 (7,61–10,99)	0,097	0,013*
Зрелые ооциты	9,3 (5,98–12,5)	9,6 (6,4–12,9)	0,7243	7,83 (6,41–9,26)	0,265	0,307
Дни ССО	12,6 (11,8–13,4)	11,5 (10,4–12,6)	0,0231	10,03 (9,54–10,53)	<0,001*	0,003*
Эмбрионов	2,7 (1,84–3,53)	2,5 (1,59–3,44)	0,8767	2,33 (1,73–2,93)	0,091	0,112
N ооцитов на 1 эмбрион	4,37	4,96	0,071	3,99 (0,34)	0,042*	0,016*

Примечание – * $p < 0,05$ статистически значимое различие по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни)

Частота наступления беременности

Проанализирована частота наступления беременности по различным критериям: на все проведенные программы ЭКО – стимулированные циклы с и без переносов эмбрионов; на проведенные программы ЭКО с переносом эмбрионов – стимулированные циклы со свежим переносом эмбрионов; на все проведенные программы ВРТ – стимулированные циклы с и без переносов эмбрионов, а также криопротоколы; на все проведенные программы ЭКО со свежим переносом, а также криопротоколы. Данные представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Частота наступления беременности

	Фенотип A	Фенотип D	p A-D	Группа контроля	p A-контроль	p D-контроль
ЧНБ на все циклы ЭКО	17,14%	34,48%	0,149	43,33%	0,0291*	0,596
ЧНБ на циклы ЭКО с ПЭ	30%	55,56%	0,188	50,00%	0,232	0,767
Кумулятивная ЧНБ (все циклы ЭКО и ЭКО-крио)	65,71%	65,52%	1,00	70,00%	0,582	0,565
Кумулятивная ЧНБ (циклы ЭКО с ПЭ и ЭКО-крио)	76,67%	73,08%	0,768	80,76%	0,755	0,743

Примечание – * $p < 0,05$ статистически значимое различие по сравнению с группой контроля (двусторонний точный критерий Фишера)

Полученные данные продемонстрировали низкую частоту наступления беременности на 1 стимулированный цикл, что связано, в основном, с частой отменой переноса эмбрионов в связи с отсутствием эмбрионов хорошего качества либо вынужденной отменой переноса ввиду риска СГЯ. Кумулятивная ЧНБ при анализе всех циклов оказалась сопоставимой у обеих групп. Среди всех пациенток с инсулинорезистентностью кумулятивная ЧНБ на все программы ЭКО и криопереносы составила 59,26% и была несколько ниже по сравнению с пациентками без инсулинорезистентности, для которых данный показатель составил 70,27%. Среди пациенток I группы с инсулинорезистентностью кумулятивная ЧНБ на все программы ЭКО и криопереносы составила 50,00%, тогда как среди пациенток I группы без инсулинорезистентности данный показатель был достоверно выше и составил 82,35% ($p_{\text{с ИР–без ИР}} = 0{,}0381$). Для пациенток II группы достоверных различий выявлено не было. Таким образом, наличие инсулинорезистентности для пациенток с фенотипом А СПЯ могло служить прогностическим маркером ненаступления беременности. Однако, наши результаты показали высокую ЧНБ в криопротоколах у пациенток с фенотипом А (76,67%). Проведенный анализ при помощи ROC-кривых на основании уровня индекса HOMA оказался статистически недостоверным. Площадь под кривой AUC составила $0{,}54 \pm 0{,}16$, $p = 0{,}23$.

Структура отмены переносов эмбрионов в программах ЭКО

Частота отмены переноса оказалась высока в обеих группах. В структуре причин отмены переносов эмбрионов среди пациенток, включенных в исследование, были выделены риск развития синдрома гиперстимуляции и отсутствие эмбрионов, пригодных к переносу по морфологическим характеристикам. Среди пациенток группы I частота отмены переносов эмбрионов составила 42,86% (15 из 35). Причиной отмены переносов эмбрионов у пациенток группы I в 60,00% (9 из 15) являлся риск СГЯ, в 40,00% (6 из 15) – отсутствие эмбрионов. Среди пациенток группы II частота отмены переносов эмбрионов была несколько ниже и составила 37,93% (11 из 29). У 1 из 11 пациенток причиной отмены переноса эмбриона являлась произошедшая

овуляция, эти данные при анализе структуры отмены переносов эмбрионов не учитывались. Причиной отмены переносов эмбрионов у пациенток группы II в 70,00% (7 из 10) являлся риск СГЯ, в 30,00% (3 из 10) – отсутствие эмбрионов, пригодных для переноса.

При внутригрупповом анализе было отмечено, что у пациенток с наличием операции на яичниках в анамнезе (подгрупп Iа и IIа) частота отмены переноса оказалась ниже и составила 39,13% и 37,93% соответственно по сравнению с пациентками без оперативного вмешательства в анамнезе (подгрупп Iб и IIб), у которых частота отмены переноса составила 50,00% и 54,54% соответственно. Стоит отметить, что в структуре причин отмены переноса для подгруппы Iа преобладало отсутствие эмбрионов пригодного качества (55,55%), тогда как для остальных подгрупп основной причиной отмены переноса служил риск СГЯ.

Анализ структуры пациенток с отменой переноса эмбрионов (с отсутствием эмбрионов или риском СГЯ) показал большее количество пациенток с фенотипом А. В структуре отмены переносов в связи с отсутствием эмбрионов фенотип А встречался несколько чаще – в 66,67% (6 из 9) по сравнению с 33,33% для пациенток с фенотипом D СПЯ (3 из 9). Среди пациенток с отменой переноса эмбрионов в связи с отсутствием эмбрионов пригодного качества частота операции на яичниках в анамнезе составила 66,67% (6 из 9); среди отмен переноса эмбриона в связи с риском СГЯ частота операции в анамнезе составила 50,00% (8 из 16), однако, данные статистически недостоверны ввиду малой выборки.

Частота ранних репродуктивных потерь

Анализ РРП показал значительно большую их частоту у пациенток группы I – 26,09% по сравнению с пациентками группы II (10,53%). Согласно результатам анализа наличие либо отсутствие оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе не оказывало влияния на частоту РРП. Анализ частоты РРП среди всех наступивших беременностей показал их большую частоту при наличии инсулинорезистентности – 25% по сравнению с 15,38% для пациенток без инсулинорезистентности. Анализ частоты РРП и инсулинорезистентности при рассмотрении результатов каждой группы показал схожие результаты. Так, для

группы I при наличии инсулинорезистентности частота РРП составила 33%, тогда как при отсутствии инсулинорезистентности данный показатель был равен 21,43%. Аналогично, для группы II при наличии инсулинорезистентности частота РРП составила 14,29% (1 из 7), тогда как при отсутствии инсулинорезистентности данный показатель был равен 8,33%. При проведении анализа ROC-кривых пороговое значение HOMA для ранних репродуктивных потерь составило 2,45, площадь под кривой AUC – 0,59 ± 0,12, p = 0,074. Так, пациентки с фенотипом A и СПЯ и инсулинорезистентностью имеют наибольшую частоту РРП.

По результатам полученных данных разработан алгоритм персонализированного подхода к лечению бесплодия при помощи программ ВРТ у пациенток с фенотипами A и D СПЯ (Рисунок 2).

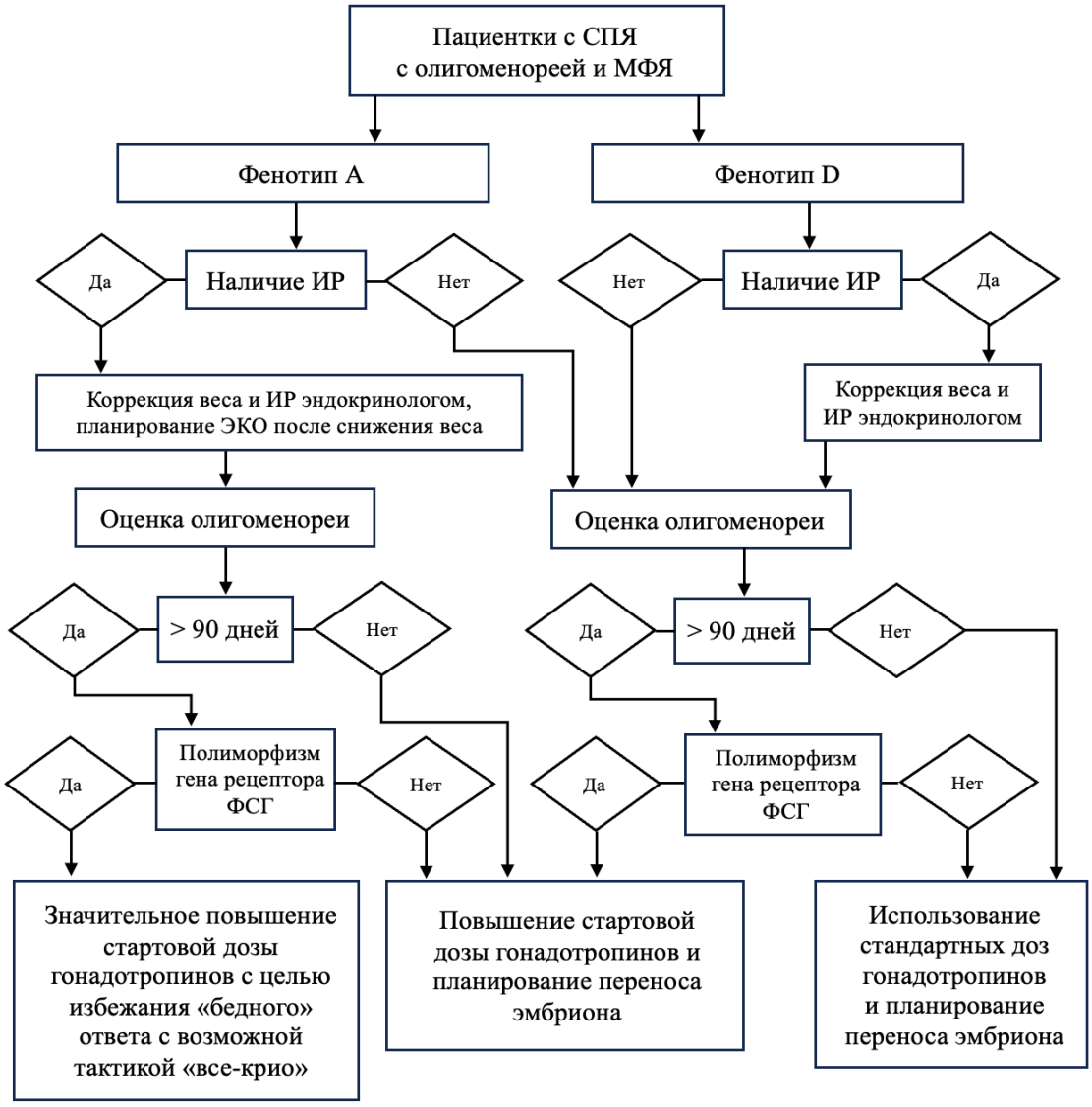

Рисунок 2 – Алгоритм персонализированного подхода к лечению бесплодия при помощи программ ВРТ у пациенток с фенотипами A и D СПЯ

Применение фоллитропинов с различными способами синтеза

Исследование эффектов препаратов гонадотропинов ФТ-α (44 пациентки с СПЯ) и ФТ-δ (42 пациентки с СПЯ) на эмбриологические и клинические параметры эффективности программ ЭКО показало, что при назначении ФТ-δ вместо ФТ-α у было получено большее число ооцитов (16,8 ± 4,2 против 13,2 ± 5,5, p = 0,01), более высокая доля зрелых ооцитов (75,2 ± 3,4% против 73,1 ± 3,9%, p = 0,025), сформировано большее число бластоцист высокого качества (3,1 ± 0,5 против 2,8 ± 0,8, p = 0,042); чаще была возможность провести перенос эмбрионов в цикле стимуляции (73,8% против 50%, p = 0,022). Выбор препарата ФТ-δ или ФТ-α не влиял на показатели оплодотворения (78,8 ± 5,8 против 80,9 ± 6,1, p = 0,106) и не сопровождался статистически значимыми различиями по показателю частоты наступления беременности в свежих циклах (41,9% и 40,9%, p = 0,94). «Бедный» ответ значительно чаще отмечался среди пациенток, получавших ФТ-α (32,1% против 13,6%). Гиперергический ответ при назначении ФТ-δ и ФТ-α наблюдался примерно с одинаковой частотой – у 11,9% и 18,2% пациенток (p = 0,415).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников и ведение женщин с этой патологией является сложной и многогранной проблемой, требующей учета этиологических аспектов и комплексного подхода. При проведении программ ЭКО для пациенток с фенотипами A и D СПЯ характерна высокая частота встречаемости «бедного» ответа, что может повлечь за собой отсутствие эмбриона для переноса, а также гиперергического ответа, риска развития СГЯ, что вынуждает лечащего врача сегментировать цикл и отсрочить наступление беременности. Несмотря на высокую распространенность СПЯ, высокую частоту неадекватного ответа на стимуляцию при проведении программ ЭКО, в настоящее время не разработаны эффективные персонализированные подходы к проведению программ ВРТ у пациенток с СПЯ. Усовершенствование подходов к коррекции бесплодия у пациенток с СПЯ с учетом фенотипа, различных патогенетических и клинических критериев позволит увеличить частоту благоприятных исходов программ ВРТ.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости пациенток с эндокринным бесплодием, обусловленным наличием фенотипов A и D СПЯ, в структуре пациенток оптимального репродуктивного возраста, проходящих программы ЭКО, составляет 15,02%. Основное место в структуре СПЯ составляют пациентки с фенотипами A и D СПЯ с частотой 68,77%.
2. Частота инсулинорезистентности выше у пациенток с фенотипом A СПЯ и составляет 51,42% против 31,03% у пациенток с фенотипом D СПЯ. Частота полиморфизмов гена рецептора ФСГ (Asn680Ser) выше у пациенток с фенотипом D СПЯ и составляет 72,41% против 62,86% у пациенток с фенотипом A СПЯ.
3. Характер ответа яичников на стимуляцию у фенотипов A и D зависит от наличия полиморфизмов гена рецептора ФСГ, от наличия или отсутствия инсулинорезистентности и продолжительности олигоменореи.
4. Кумулятивная частота наступления беременности у пациенток оптимального репродуктивного возраста с фенотипами A и D СПЯ доходит до 75%. У пациенток оптимального репродуктивного возраста с фенотипом A и инсулинорезистентностью увеличивается частота ранних репродуктивных потерь и достигает 33%, что требует коррекции инсулинорезистентности и снижения веса на этапе подготовки к программам ЭКО у данной когорты пациенток.
5. Наличие оперативного вмешательства на яичниках не оказывает влияния на инсулинорезистентность, ответ яичников и частоту наступления беременности.
6. Применение новой технологии синтеза гонадотропинов (фоллитропин-δ) снижает частоту «бедного» ответа у пациенток с СПЯ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У пациенток с СПЯ и бесплодием необходимо проводить исследование на инсулинорезистентность перед планированием беременности. У пациенток с длительной олигоменореей необходимо определять фенотип СПЯ, наличие полиморфизмов гена рецептора ФСГ и оценивать инсулинорезистентность с целью определения стартовой дозы стимуляции в программах ВРТ.

Пациентки с фенотипом А СПЯ, с инсулинорезистентностью и полиморфизмами гена рецептора ФСГ относятся к группе риска по «бедному» ответу. Пациентки с фенотипом D без полиморфизма относятся к группе риска гиперергического ответа. Целесообразно учитывать указанные параметры при подборе стартовой дозы для ССО у пациенток с СПЯ с целью повышения частоты нормергического ответа, снижения частоты отмены переноса в связи с отсутствием эмбрионов либо с целью профилактики развития СГЯ и, таким образом, повышения частоты беременности на стимулированный цикл ЭКО.

Для пациенток с фенотипом А СПЯ может быть предпочтительной тактика криоконсервации всех полученных эмбрионов с последующим переносом размороженного эмбриона в полость матки ввиду высокой частоты наступления беременности в криопротоколах у данной группы пациенток.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Краснопольская К.В., Зароченцева Н.В., Оразов М.Р., Бурумкулова Ф.Ф., Левин В.А., Исакова К.М., Балабанова К.Ш., Гарина А.О. Пути повышения результативности программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с фенотипами А и D синдрома поликистозных яичников (INO-1) // Акушерство и гинекология. – 2025. – №2. – С. 100–109. **(Перечень ВАК РФ, SCOPUS)**

2. Краснопольская К.В., Ершова И.Ю., Исакова К.М., Самойлова А.А., Гарина А.О., Шостенко Л.В. Рекомбинантные фоллитропины в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с синдромом поликистозных яичников // Проблемы репродукции. – 2023. – Т. 29. – № 1. – С. 48–56. **(Перечень ВАК РФ)**

3. Краснопольская К.В., Гарина А.О., Бурумкулова Ф.Ф., Исакова К.М., Калсеидова К.Ш. Место мио-инозитола и L-метилфолата кальция в комплексной терапии синдрома поликистозных яичников // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28. – № 6. – С. 147–154. (**Перечень ВАК РФ**)

4. Петрухин В.А., Краснопольская К.В, Бурумкулова Ф.Ф., Балабанова К.Ш., Гарина А.О. Факторы риска гестационного сахарного диабета у беременных после экстракорпорального оплодотворения: патогенетические особенности, возможности лечения // Лечение и профилактика. – 2022. – Т. 12. – №4. – С. 80–84. (**Перечень ВАК РФ**)