

Прогнозирование «бедного ответа» в программах вспомогательных репродуктивных технологий после оперативных вмешательств на яичниках

Дмитриева М.Л., Петров И.А., Тихоновская О.А., Логвинов С.В., Дума О.М., Косимова З.О., Чернышова М.А., Юрьев С.Ю., Тимофеева О.С., Жданкина А.А., Герасимов А.В.

Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

РЕЗЮМЕ

Цель. Провести сравнительный анализ клинико-anamnestических данных у женщин репродуктивного возраста с оперативными вмешательствами на яичниках и с оккультными признаками преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) для прогнозирования «бедного ответа» на стимуляцию.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование медицинских карт женщин (18–40 лет) с бесплодием Центра вспомогательных репродуктивных технологий Сибирского государственного медицинского университета с 2017 по 2020 г. Основная группа – 84 пациентки с оперативными вмешательствами на яичниках. Группа сравнения – 33 пациентки с биохимическими признаками ПНЯ (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) 10–12 мМЕ/мл) без оперативного вмешательства на яичниках. Проводилось сравнение антимюллерова гормона (АМГ), ФСГ, эстрадиола, количества антральных фолликулов (КАФ), ответ яичников на стимуляцию овуляции.

Результаты. Установлена корреляционная связь между КАФ и «бедным ответом» как в основной группе ($r = -0,7$; $p = 0,004$), так и в группе сравнения ($r = -0,620$; $p = 0,000$) у женщин младше 35 лет. Выявлена корреляционная связь между концентрацией эстрадиола и «бедным ответом» в группе сравнения у женщин старше 35 лет ($r = -0,707$; $p = 0,001$). Отрицательная зависимость средней силы между АМГ и «бедным ответом» выявлена только в основной группе в возрасте младше 35 лет ($r = -0,589$; $p = 0,021$). Средняя отрицательная связь между АМГ и «бедным ответом» выявлена в группе сравнения у женщин в возрасте младше 35 лет ($r = -0,648$; $p = 0,000$), слабая отрицательная взаимосвязь – в возрасте старше 35 лет ($r = -0,500$; $p = 0,004$). В обеих группах уровень ФСГ не предопределял ответ яичников на стимуляцию.

Заключение. Определение КАФ и АМГ являются более значимыми при прогнозировании «бедного ответа» у женщин как с оперированными яичниками, так и у женщин с оккультными признаками ПНЯ в возрасте младше 35 лет по сравнению с ФСГ. В группе с оккультными признаками ПНЯ у женщин старше 35 лет при прогнозировании «бедного ответа», вероятно, имеет значение концентрация эстрадиола, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: «бедный ответ» яичников, операции на яичниках, вспомогательные репродуктивные технологии, яичники, овариальный резерв

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Проект поддержан конкурсной комиссией СибГМУ (протокол заседания от 27.06.2022) в соответствии с положением от 16.05.2022 № 51 «О поддержке научно-исследовательских проектов, выполняемых молодыми учеными “SibMed.Scholar”».

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом СибГМУ (протокол № 9308 от 15.12.2022).

Для цитирования: Дмитриева М.Л., Петров И.А., Тихоновская О.А., Логвинов С.В., Дума О.М., Косимова З.О., Чернышова М.А., Юрьев С.Ю., Тимофеева О.С., Жданкина А.А., Герасимов А.В. Прогнозирование «бедного ответа» в программах вспомогательных репродуктивных технологий после оперативных вмешательств на яичниках. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(4):31–38. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-31-38>.

Prediction of a poor ovarian response in assisted reproductive technology programs in patients after surgical interventions on the ovaries

Dmitrieva M.L., Petrov I.A., Tikhonovskaya O.A., Logvinov S.V., Duma O.M., Kosimova Z.O., Chernyshova M.A., Yuriev S.Y., Timofeeva O.S., Zhdankina A.A., Gerasimov A.V.

*Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

The aim. To conduct a comparative analysis of clinical and anamnestic data in women of reproductive age after ovarian cyst surgery and with occult premature ovarian insufficiency (POI) to predict a poor ovarian response to stimulation.

Materials and methods. We conducted a retrospective study of medical records of women (aged 18–40 years) with infertility at the Assisted Reproductive Technology Center of Siberian State Medical University from 2017 to 2020. The main group consisted of 84 patients who underwent ovarian cyst surgery. The comparison group consisted of 33 patients with biochemical signs of POI (follicle stimulating hormone (FSH) 10–12 mMU / ml) who did not undergo ovarian cyst surgery. Anti-Mullerian hormone (AMH), FSH, estradiol, the antral follicle count (AFC), and the ovarian response to stimulation were compared.

Results. A correlation was established between AFC and a poor ovarian response both in the main group ($r = -0.7$; $p = 0.004$) and in the comparison group ($r = -0.620$; $p = 0.000$) in women under 35 years of age. A correlation was found between the concentration of estradiol and a poor ovarian response in the comparison group in women over 35 years of age ($r = -0.707$; $p = 0.001$). A moderate negative correlation between AMH and a poor ovarian response was revealed only in the main group of women under the age of 35 years ($r = -0.589$; $p = 0.021$). A moderate negative correlation between AMH and a poor ovarian response was revealed in the comparison group in women under the age of 35 years ($r = -0.648$; $p = 0.000$), a weak negative correlation was found for women at the age of 35 years ($r = -0.500$; $p = 0.004$). In both groups, the level of FSH did not determine the ovarian response to stimulation.

Conclusion. The determination of AFC and AMH is more significant in predicting a poor ovarian response in women after ovarian surgery and in women with occult signs of POI under the age of 35 years, compared with FSH. In the group of women over 35 years with occult signs of POI, the concentration of estradiol may matter in predicting a poor ovarian response, which requires further research.

Keywords: poor ovarian response, ovarian surgery, assisted reproductive technologies, ovaries, ovarian reserve

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding. The study was supported by the SSMU Competition Commission (minutes of the meeting of 27.06.2022) in accordance with Regulation No. 51 of 16.05.2022 “On Supporting Research Projects carried out by Young Scientists “SibMed.Scholar”.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee at Siberian State Medical University (Protocol No. 9308 of 15.12.2022).

For citation: Dmitrieva M.L., Petrov I.A., Tikhonovskaya O.A., Logvinov S.V., Duma O.M., Kosimova Z.O., Chernyshova M.A., Yuriev S.Y., Timofeeva O.S., Zhdankina A.A., Gerasimov A.V. Prediction of a poor ovarian response in assisted reproductive technology programs in patients after surgical interventions on the ovaries. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(4):31–38. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-31-38>.

ВВЕДЕНИЕ

Прогнозирование исходов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) представляет интерес не только для репродуктологов, но и для самих женщин с бесплодием: точный прогноз повышает эффективность ВРТ и удовлетворяет ожидания пациентов. Для решения задачи целесообразно применение доступных для исследования клинико-лабораторных показателей, что не будет противоречить стандартам обследования пациенток.

«Бедный ответ» яичников, согласно Болонским критериям ESHRE, определенным в 2011 г., подразумевает неспособность яичников женщины реагировать на выбранную схему стимуляции. Для диагностики «бедного ответа» необходим хотя бы один проведенный цикл стимуляции овуляции и наличие двух из следующих трех признаков: возраст матери старше 40 лет или наличие факторов риска для «бедного ответа» яичников; менее трех яйцеклеток, полученных при проведении стандартного протокола стимуляции; аномальный тест овариального резерва (количество антральных фолликулов (КАФ) менее 5–7, антимюллеров гормон (АМГ) менее 0,7–1,1 нг/мл) [1]. Группу риска по развитию «бедного ответа» яичников составляют женщины с клиническими и анамнестическими признаками снижения овариального резерва: структурные хромосомные aberrации, мутации в генах, которые могут приводить к преждевременному истощению яичников, в том числе синдром Тернера и FMRI премутация [2]; воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе, в том числе перенесенный хламидиоз [3, 4]; операции на яичниках по поводу кист яичников либо эндометриом [5, 6]; перенесенная химиотерапия [2, 7].

Таким образом, если факт оперативного вмешательства на яичниках уже предполагает «бедный ответ», то у пациенток на фоне формирования гипергонадотропного состояния прогнозирование «бедного ответа» яичников затруднено. Пациентки с бесплодием со «стареющими» яичниками, которые также иногда называют «надвигающейся недостаточностью яичников», составляют значительную часть из тех, кто обращается в центры ВРТ. Распространенность этой группы пациенток растет в связи с тем, что многие из них планируют отсроченное материнство в возрасте 30–40 лет, и более чем у половины этих пациенток невозможно точно определить причину [1].

Наряду с Болонскими критериями «бедного ответа» яичников 2011 г., репродуктологи применяют стратифицированную классификацию POSEIDON

2016 г., разработанную для пациентов с неблагоприятным прогнозом стимуляции овуляции. Данные литературы свидетельствуют о необходимости продолжения клинических исследований для подтверждения эффективности подходов ESHRE и POSEIDON с целью улучшения исходов ВРТ [8].

Цель нашего исследования – провести сравнительный анализ клинико-анамнестических данных у женщин репродуктивного возраста с оперативными вмешательствами на яичниках и с оккультными признаками преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) для прогнозирования «бедного ответа» на стимуляцию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование женщин, находившихся на лечении по поводу бесплодия в центре ВРТ факультетских клиник Сибирского государственного медицинского университета с 2017 по 2020 г. Основную группу составили пациентки репродуктивного возраста с бесплодием, имеющие в анамнезе оперативные вмешательства на яичниках ($n = 84$). Основная группа была разделена на две подгруппы соответственно возрасту: подгруппа 1 – женщины младше 35 лет ($n = 51$), подгруппа 2 – женщины 35 лет и старше ($n = 33$). Группа сравнения – женщины репродуктивного возраста с бесплодием, имевшие концентрацию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови перед проведением стимуляции овуляции 10–12 мМЕ/мл (что характерно для оккультных признаков ПНЯ) ($n = 33$) [9]. Группа сравнения была также разделена на две подгруппы: подгруппа 1 – женщины младше 35 лет ($n = 15$), подгруппа 2 – женщины 35 лет и старше ($n = 18$). Разделение групп по возрасту проведено согласно современным представлениям о гормональной функции яичников и сохранности овариального резерва, а также имеющейся классификации POSEIDON, оценивающей сниженный овариальный резерв [10].

Критерии включения в исследование: соматически здоровые женщины репродуктивного возраста (18–40 лет) с нормопролактинемией и эутиреозом. Критерии исключения: несоответствие критериям включения; обменно-эндокринная патология (сахарный диабет, ожирение любой степени); миома матки, требующая оперативного лечения; эндометриоз; предраковые и злокачественные заболевания; экстрагенитальная патология, сопровождающаяся иммунными и эндокринными расстройствами; наличие противопоказаний для проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) согласно приказу Минздрава России от 31.07.2020 № 8 03н «О порядке

использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Женщины были обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация» (письма Минздрава РФ от 5.03.2019 № 15-4/И/2-1908, 5.03.2019 № 15-4/и/2-1908) и стандартами обследования. При анализе данных учитывались результаты следующих методов исследования: 1) клинических: анализ медицинских карт, изучение данных анамнеза, жалоб и осмотра; 2) рутинных клинико-лабораторных; 3) инструментальных: ультразвуковое исследование органов малого таза (количество антральных фолликулов (КАФ)), данных лапароскопических/лапаротомных вмешательств в анамнезе; 4) определение концентрации в сыворотке крови: ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, антимюллерова гормона (АМГ); 5) количество фолликулов перед трансвагинальной пункцией, количество полученных ооцитов. Во всех случаях стимуляция суперовуляции в программе ЭКО проводилась в фиксированном протоколе с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона с 6-х сут стимуляции.

Обработка полученных результатов выполнялась с помощью программы SPSS 26.0. Количественные данные представлены в виде медианы интерквартильного размаха $Me (Q_1-Q_3)$. Значимость различий

рассчитана непараметрическим методом для независимых выборок с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Взаимосвязь между показателями изучали с помощью коэффициентов корреляции χ^2 Пирсона и Спирмена. При уровне значимости $p \leq 0,05$ различия считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-анамнестические показатели пациенток с бесплодием основной группы и в группе сравнения представлены в табл. 1. При анализе возраста, индекса массы тела (ИМТ), возраста менархе, наличия в анамнезе ЭКО между подгруппами групп статистически значимых различий не выявлено (критерий Краскела – Уоллиса; в группах статистически значимые межгрупповые различия учитывались при уровне $p < 0,05$).

Статистически значимые отличия выявлены в продолжительности бесплодия у женщин подгруппы 2 основной группы и подгруппы 2 группы сравнения, а также при сравнении подгруппы 1 и подгруппы 2 группы сравнения на фоне формирования гипергонадотропного состояния (табл. 1).

Средний возраст обследованных был сопоставим и составил 34 (32–36) года. Длительность бесплодия варьировала от 2 до 15 лет и составила 6 (4–10) лет и в целом была более продолжительной в группе сравнения, в частности у женщин подгруппы 2 (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинико-анамнестических данных обследованных групп, $Me (Q_1-Q_3)$								
Параметр	Основная группа		* p подгруппы основной группы	Группа сравнения		* p подгруппы группы сравнения	* p подгруппы 1 основной группы и группы сравнения	* p подгруппы 2 основной группы и группы сравнения
	подгруппа 1, $n = 51$	подгруппа 2, $n = 33$		подгруппа 1, $n = 15$	подгруппа 2, $n = 18$			
Возраст, лет	32,0 (29,0–34,0)	36,0 (35,0–37,0)	<0,001*	33,0 (32,0–34,0)	38,0 (36,0–39,0)	<0,001*	0,100	0,060
ИМТ, кг/м ²	23,4 (20,5–27,5)	25,8 (21,8–31,4)	0,092	23,8 (22,2–25,7)	21,1 (19,8–24,9)	0,190	0,789	0,060
Возраст менархе, лет	13,0 (12,0–14,0)	13,0 (12,0–14,0)	0,432	13,0 (12,0–14,0)	14,0 (13,0–14,0)	0,325	0,524	0,282
Длительность бесплодия, лет	6,0 (4,0–8,0)	6,0 (2,5–10,0)	0,928	4,0 (2,0–8,0)	10,5 (3,5–15,3)	0,008*	0,105	0,045*
ЭКО в анамнезе	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	0,742	2,0 (1,0–3,0)	1,5 (1,0–2,0)	0,656	0,462	0,957

Здесь и в табл. 2: * критерий Краскела – Уоллиса; различия в группах статистически значимы при уровне $p < 0,05$.

Оперативные вмешательства на яичниках, выявленные в анамнезе у пациенток основной группы, были проведены по следующим показаниям: апоплексия яичников – 39 случаев (46,45%), из них в 13 случаях (33,33%) выполняли ушивание поврежденной ткани яичника, а в 26 случаях (66,67%) – резекцию яичника; цистэктомия по поводу ослож-

ненного течения фолликулярной кисты яичника (кровоизлияние, разрыв) – 26 случаев (30,95%); цистэктомия яичника по поводу осложненного течения кисты желтого тела (кровоизлияние, разрыв) – 9 случаев (10,71%); цистомэктомия по поводу доброкачественных опухолей яичника была выполнена 10 случаев (11,9%) (серозная цистаденома (4), дермо-

идная киста (3), фиброма (3)). Повторные операции были у 4 женщин: 1 – фиброма яичника, 2 – осложненное течение фолликулярной кисты яичника, 1 – апоплексии яичников.

Таким образом, оперативное лечение было проведено преимущественно лапароскопическим доступом с применением органосберегающих технологий. При сравнительном анализе показаний к проведению операций на яичниках в подгруппах основной группы принципиальных отличий не выявлено.

Данные табл. 2 демонстрируют, что уровень ФСГ был предсказуемо выше у женщин старше

35 лет в обеих группах; выявлено значимое различие уровня эстрадиола у женщин старше 35 лет по сравнению с женщинами младше 35 лет в основной группе.

Кроме того, не было выявлено статистически значимых различий в сравнении КАФ ($p > 0,05$). Также не было статистически значимых различий в количестве полученных ооцитов ($p > 0,05$).

Всем пациенткам стимуляция суперовуляции в программе ЭКО проводилась в фиксированном протоколе с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона с 6-х сут.

Таблица 2

Характеристика гормонального статуса и количество антральных фолликулов обследованных женщин с бесплодием до начала овариальной стимуляции в программах ЭКО, Me (Q_1-Q_3)								
Параметр	Основная группа		p^*	Группа сравнения		p^*	*p подгруппы 1 основной группы и группы сравнения	*p подгруппы 2 основ- ной группы и группы сравнения
	подгруппа 1, $n = 51$	подгруппа 2, $n = 33$		подгруппа 1, $n = 15$	подгруппа 2, $n = 18$			
ФСГ, мМЕ/мл	6,7 (5,8–8,9)	8,5 (6,7–12,2)	0,039*	10,4 (10,1–10,9)	11,1 (10,3–11,6)	0,100	<0,001*	0,004*
ЛГ, мМЕ/мл	5,1 (3,6–6,9)	4,7 (3,2–6,4)	0,166	5,4 (4,6–8,0)	5,9 (4,7–8,3)	0,708	0,375	0,013*
Эстрадиол, пмоль/л	80,0 (36,7–164,8)	221,0 (105,0–351,0)	<0,001*	108,0 (67,1–179,1)	138,4 (65,9–226,0)	0,911	0,163	0,067
АМГ, нг/мл	1,47 (0,66–3,82)	1,34 (0,57–2,22)	0,463	0,69 (0,46–4,73)	1,3 (0,66–1,79)	0,762	0,447	0,754
КАФ	9,5 (4,0–14,0)	7,0 (3,5–13,5)	0,637	9,0 (4,8–14,0)	6,0 (5,0–15,0)	0,866	0,851	0,600
Ооциты	5,0 (2,0–9,5)	4,0 (2,0–8,5)	0,761	3,0 (1,0–10,0)	3,0 (2,0–5,0)	0,735	0,708	0,225

В основной группе «бедный ответ» составил 39,3% и распределялся следующим образом: в подгруппе 1 в 40,8% случаев, в подгруппе 2 в 39,4% случаев ($p = 0,465$; $\chi^2 = 0,533$). В группе сравнения «бедный ответ» составил 57,6%. В возрасте младше 35 лет «бедный ответ» яичников на стимуляцию встречался в 53,3% случаев, в возрасте старше 35 лет – в 58,8% случаев ($p = 0,782$; $\chi^2 = 0,077$). В подгруппе 2 основной группы «бедный ответ» яичников на стимуляцию встречался реже, чем в подгруппе 2 группы сравнения ($p = 0,000$; $\chi^2 = 0,486$).

Дальнейший корреляционный анализ выявил явление, не описанное другими исследователями, – средней силы отрицательную линейную зависимость между КАФ и «бедным ответом» у женщин младше 35 лет основной группы ($r = -0,7$; $p = 0,004$) и в группе сравнения ($r = -0,620$; $p = 0,001$), при этом подобной корреляции не было выявлено в основной группе у женщин старше 35 лет ($r = -0,034$; $p = 0,894$). Тогда как в группе сравнения у женщин старше 35 лет выявлена лишь слабая отрицательная линейная зависимость ($r = -0,372$; $p = 0,033$). Данный факт можно расценивать как возможность оценки пред-

полагаемого ответа на стимуляцию с учетом КАФ только в возрастной группе младше 35 лет.

Корреляции между концентрацией ФСГ и «бедным ответом» яичников в подгруппах основной группы не выявлено ($r = 0,295$; $p = 0,042$; $r = 0,072$, $p = 0,692$), так же, как и в подгруппах группы сравнения ($r = 0,124$; $p = 0,659$; $r = 0,363$; $p = 0,139$).

Поиск связей между «бедным ответом» яичников на стимуляцию и значением концентрацией АМГ выявил, что в основной группе у женщин в возрасте младше 35 лет определяется средняя отрицательная связь ($r = -0,648$; $p = 0,000$), у женщин старше 35 лет – слабая отрицательная взаимосвязь ($r = -0,500$; $p = 0,004$). В группе сравнения у женщин младше 35 лет выявлена слабой силы отрицательная связь ($r = -0,589$; $p = 0,021$) между «бедным ответом» яичников на стимуляцию и значением концентрации АМГ, при этом у женщин в возрасте старше 35 лет корреляционной связи не выявлено ($r = 0,154$; $p = 0,542$).

Интерес представляет выявленная корреляционная связь между концентрацией эстрадиола в сыворотке крови и «бедным ответом» яичников у паци-

ентов группы сравнения старше 35 лет ($r = -0,707$; $p = 0,001$). Однако в других подгруппах данной связи не выявлено ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературном обзоре Q.H.Y. Wong и R.A. Anderson (2018) приведены исследования по оценке динамики изменения маркера овариального резерва АМГ до и после хирургического лечения заболеваний гонад [11]. После цистэктомии отмечают снижение овариального резерва, что в первую очередь сопровождается уменьшением концентрации АМГ [12, 13]. Предполагаемый механизм повреждения яичников во время оперативного вмешательства, который ведет к снижению овариального резерва, заключается в основном из-за контактного повреждения овариальной ткани с использованием хирургической энергии [14]. Два систематических обзора и метаанализ продемонстрировали, что использование биполярной электрокоагуляции связано с большим снижением уровня АМГ по сравнению с нетепловыми методами гемостаза, включая наложение швов или кровоостанавливающего средства [15, 16].

Интересен факт, что в большинстве исследований не установлена связь между снижением концентрации АМГ и размером ретенционного образования [17–20]. Однако отмечено, что у пациенток с фолликулярными и эндометриоидными кистами имеется значительное снижение уровня АМГ через 6 мес после оперативного лечения. Также в исследованиях выявлено, что после хирургического лечения дермоидных кист и истинных опухолей яичников (в том числе серозных) не происходит значительного изменения концентрации АМГ [21].

По данным проведенного ретроспективного исследования, в основной группе «бедный ответ» составил 39,3%, а в группе сравнения – 57,6%. Однако при разделении групп, согласно Болонским критериям и POSEIDON, статистической значимости не выявлено. В нашем исследовании при стратификации групп, согласно классификации POSEIDON, выявлено, что у женщин моложе 35 лет с оперированными яичниками риск «бедного ответа» выше по сравнению с женщинами старше 35 лет, что подтверждают полученные нами корреляционные связи.

Так, для основной группы и группы сравнения была установлена корреляционная связь между КАФ и «бедным ответом» у женщин младше 35 лет. Также была установлена корреляционная связь в основной группе между концентрацией АМГ и «бедным ответом» яичников у женщин младше 35 лет, что не было выявлено для пациенток в возрасте старше 35 лет. В группе сравнения лишь у

женщин в возрасте младше 35 лет определена средней силы отрицательная связь между показателями АМГ и «бедным ответом» яичников, тогда как для подгруппы женщин в возрасте старше 35 лет выявлена связь только слабой силы.

В настоящей работе показано, что концентрация ФСГ не коррелировала с наступлением «бедного ответа» яичников в ответ на стимуляцию в программах ВРТ у женщин с перенесенными оперативными вмешательствами на яичниках, что не согласуется с приведенными данными в литературе. Так, в исследовании S. Salama и соавт. (2021) обнаружено, что у женщин моложе 35 лет базальный уровень ФСГ в большей степени коррелирует с количеством фолликулов и количеством извлеченных ооцитов, что, в свою очередь, отражается на частоте наступления беременности [22]. G. Sahin и соавт. (2021) получили данные, что при концентрации ФСГ ≥ 10 МЕ/л у женщин наблюдают более высокую частоту наступления беременности и живорождения в молодом возрасте несмотря на высокие уровни ФСГ [23].

Перспективным для дальнейших исследований в области прогнозирования «бедного ответа» яичников может стать концентрация эстрадиола, которая также имеет корреляционную связь при анализе данных группы сравнения женщин с бесплодием и потенциальным гипергонадотропным состоянием в возрасте старше 35 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно полученным результатам, КАФ и АМГ были значимыми для женщин младше 35 лет в обеих группах исследования. Уровень ФСГ не является основным предиктором «бедного ответа». В группе женщин старше 35 лет с потенциальным гипергонадотропным состоянием в качестве предиктора «бедного ответа» может выступать уровень эстрадиола. Необходимы дальнейшие клинические исследования с увеличением объема выборки для установления значимости известных и потенциальных маркеров «бедного ответа» у женщин с оперированными яичниками и со скрытыми признаками преждевременной овариальной недостаточности, что даст возможность создать прогностическую математическую модель методом логистической регрессии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ferraretti A.P., La Marca A., Fauser B.C.J.M., Tarlatzis B., Nargund G., Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria. *Hum. Reprod.* 2011;26(7):1616–1624. DOI: 10.1093/humrep/der092.

2. De Vos M., Devroey P., Fauser B.C.J.M. Primary ovarian insufficiency. *Lancet*. 2010;76(9744):911–921. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60355-8.
3. Molloy D., Martin M., Speirs A., Lopata A., Clarke G., McBain J., Ngu A., Johnston I. H. Performance of patients with a “frozen pelvis” in an in vitro fertilization program. *Fertil. Steril.* 1987;47(3):450–455. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)59054-2.
4. Keay S.D., Barlow R., Eley A., Anthony F.W., Masson G.M. and Jenkins J.M. The relation between IgG antibodies to *Chlamydia trachomatis* and poor ovarian response to gonadotrophin stimulation before *in vitro* fertilization. *Fertil. Steril.* 1998;70:214–218. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00145-9.
5. Garcia-Velasco J.A., Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum. Reprod.* 2009;24(3):496–501. DOI: 10.1093/humrep/den398.
6. Nargund G., Cheng W.C., Parsons J. The impact of ovarian cystectomy on ovarian response to stimulation during *in vitro* fertilization cycles. *Fertil. Steril.* 1996;11(1):81–83. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019043.
7. Oktem O., Oktay K. A novel ovarian xenografting model to characterize the impact of chemotherapy agents on human primordial follicle reserve. *Cancer Res.* 2007;67(21):10159–10162. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2042.
8. Grisendi V., Mastellari E., La Marca A. Ovarian reserve markers to identify poor responders in the context of poseidon classification. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019;10:281. DOI: 10.3389/fendo.2019.00281.
9. Welt C.K. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clinical Endocrinology*. 2007;68(4):499–509. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03073.x.
10. Blumenfeld Z. What is the best regimen for ovarian stimulation of poor responders in ART/IVF? *Front. Endocrinol.* 2020;11:192. DOI: 10.3389/fendo.2020.00192.
11. Wong Q.H.Y., Anderson R.A. The role of antimullerian hormone in assessing ovarian damage from chemotherapy, radiotherapy and surgery. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2018;25(6):391–398. DOI: 10.1097/MED.0000000000000447.
12. Chang H.J., Han S.H., Lee J.R., Jee B.C., Lee B.I., Suh C.S. et al. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Mullerian hormone levels. *Fertil. Steril.* 2010;94(1):343–349. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.022.
13. Ozaki R., Kumakiri J., Tinelli A., Grimbizis G.F., Kitade M., Takeda S. Evaluation of factors predicting diminished ovarian reserve before and after laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas: a prospective cohort study. *J. Ovarian. Res.* 2016;9(1):37. DOI: 10.1186/s13048-016-0241-z.
14. Alborzi S., Foroughinia L., Kumar P.V., Asadi N., Alborzi S. A comparison of histopathologic findings of ovarian tissue inadvertently excised with endometrioma and other kinds of benign ovarian cyst in patients undergoing laparoscopy versus laparotomy. *Fertil. Steril.* 2009;92(6):2004–2007. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.014.
15. Ata B., Turkgeldi E., Seyhan A., Urman B. Effect of hemostatic method on ovarian reserve following laparoscopic endometrioma excision; comparison of suture, hemostatic sealant, and bipolar desiccation. A systematic review and meta-analysis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015;22(3):363–372. DOI: 10.1016/j.jmig.2014.12.168.
16. Deckers P., Ribeiro S.C., Simoes R.D.S., Miyahara C.B. da F., Baracat E.C. Systematic review and metaanalysis of the effect of bipolar electrocoagulation during laparoscopic ovarian endometrioma stripping on ovarian reserve. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018;140(1):11–17. DOI: 10.1002/ijgo.12338.
17. Alborzi S., Keramati P., Younesi M., Samsami A., Dadras N. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas. *Fertil. Steril.* 2014;101(2):427–434. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.019.
18. Hirokawa W., Iwase A., Goto M., Takikawa S., Nagatomo Y., Nakahara T. et al. The postoperative decline in serum antiMullerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2011;26(4):904–910. DOI: 10.1093/humrep/der006.
19. Celik H.G., Dogan E., Okyay E., Ulukus C., Saatli B., Uysal S. et al. Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimullerian hormone levels. *Fertil. Steril.* 2012;97(6):1472–1478. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.027.
20. Uncu G., Kasapoglu I., Ozerkan K., Seyhan A., Yilmaztepe A.O., Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum. Reprod.* 2013;28(8):2140–2145. DOI: 10.1093/humrep/det123.
21. Подзолкова Н.М., Шамугия Н.Л., Осадчев В.Б., Бабков К.В., Сафонова Н.Е., Борисова М.С. Отдаленные результаты органосохраняющего лечения доброкачественных новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы репродукции*. 2021;27(5):84–91. DOI: 10.17116/repro20212705184.
22. Salama S., Sharaf M., Salem S.M., Rasheed M.A., Salama E., Elnahas T. et al. FSH versus AMH: age-related relevance to ICSI results. *Middle East Fertil. Soc. J.* 2021;26(1):27. DOI: 10.1186/s43043-021-00071-6.
23. Sahin G., Akdogan A., Aydın M.H., Tekindal M.A., Göker E.N.T., Tavmergen E. *In vitro* fertilization outcome predictors in women with high baseline follicle-stimulating hormone levels: analysis of over 1,000 cycles from a tertiary center. *JBRA Assist. Reprod.* 2021;25(2):235–241. DOI: 10.5935/1518-0557.20200088.

Вклад авторов

Дмитриева М.Л., Тихоновская О.А., Петров И.А. – концепция и дизайн исследования. Дмитриева М.Л., Чернышова М.А., Дума О.М., Косимова З.О., Тимофеева О.С., Жданкина А.А., Герасимов А.В., Юрьев С.Ю. – сбор и обработка материала. Дмитриева М.Л., Петров И.А., Жданкина А.А., Герасимов А.В. – статистический анализ данных. Дмитриева М.Л., Петров И.А., Тихонов-

ская О.А., Логвинов С.В., Чернышова М.А., Юрьев С.Ю. – написание текста. Тихоновская О.А., Логвинов С.В. – редактирование рукописи статьи.

Информация об авторах

Дмитриева Маргарита Леонидовна – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, dmitrieva.ml@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2958-9424>

Петров Илья Алексеевич – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, obgynsib@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0697-3896>

Тихоновская Ольга Анатольевна – профессор, д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, tikhonovskaya2012@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4309-5831>

Логвинов Сергей Валентинович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, s_logvinov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9876-6957>

Дума Ольга Максимовна – ординатор, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, olga.duma24@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4110-1305>

Косимова Зухра Олимжоновна – ординатор, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ г. Томск, zuxrakosimova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7491-6810>

Чернышова Милена Алексеевна – студентка, лечебный факультет, СибГМУ, г. Томск, anelim-23@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1252-7817>

Юрьев Сергей Юрьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, sergeiyuriev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1343-5471>

Тимофеева Оксана Сергеевна – ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, СибГМУ, г. Томск, oks91@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5768-4031>

Жданкина Анна Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, annazhdank@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4954-7416>

Герасимов Александр Владимирович – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, СибГМУ, г. Томск, av-gerasimov62@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8526-6187>

(✉) **Дмитриева Маргарита Леонидовна**, dmitrieva.ml@ssmu.ru

Поступила в редакцию 09.01.2023;
одобрена после рецензирования 17.04.2023;
принята к публикации 25.05.2023