

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(3)-22

УДК: 618.11-008.64-02-092-06:618.177-08:618.17-089.888.11

## ЧИ МАЮТЬ ПОГАНІ ВІДПОВІДАЧІ ГІРШИЙ ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ПРОГНОЗ (РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЦИКЛІВ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ)

**Стрелко Г.В.**

Медичний центр "Родинне джерело Айвімед" (вул. Авіаконструктора Антонова 2-Б, м. Київ, Україна, 03186)

Відповідальний за листування:  
e-mail: galina911@i.ua

Статтю отримано 29 червня 2018 р.; прийнято до друку 13 серпня 2018 р.

**Анотація.** Поширеність зниженої відповіді яєчників становить 5,6-35,1% у жінок, що проходять контрольовану стимуляцію яєчників у циклах ДРТ. Частота пологів у поганих відповідачів після ДРТ у середньому становить від 9,9% до 23,8%. У клінічній практиці, переважна більшість поганих відповідачів - це жінки старшого віку, що відповідно, може впливати на перинатальні наслідки. Хоча у численних дослідженнях повідомлялося, що рівень народжуваності після ДРТ у жінок цієї вікової категорії не дуже високий, дані про перинатальні наслідки в цій групі жінок обмежені. Метою нашого дослідження був ретроспективний аналіз та порівняння перинатальних результатів у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію у порівнянні з контрольною групою (нормальна відповідь на стимуляцію) в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Було обстежено 278 жінок з безпліддям із зниженою відповіддю на стимуляцію (погані відповідачі), які склали основну групу. Показами до включення жінок в основну групу були наявність мінімум двох з критеріїв бідної оваріальної відповіді згідно Болонських критеріїв 2011 року та 93 пацієнтки з непліддям з нормальною оваріальною відповіддю на стимуляцію контрольної групи. В подальшому проведено ретроспективне вивчення перинатальних наслідків, таких як передчасні пологи, низька вага при народженні, гестаційний діабет, прееклампсія у 50 жінок з безпліддям із зниженою відповіддю на стимуляцію та у 37 пацієнток контрольної групи з нормальною відповіддю на стимуляцію, у яких було діагностовано вагітність. Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження виконана за допомогою програми "Statistica 6.0". У дослідженні було виявлено значно нижчий рівень настання вагітності у поганих відповідачів у порівнянні з жінками контрольної групи: 50 (17,9%) проти 37 (39,8%) відповідно. Перинатальні наслідки були схожими лише із статистично вірогідною різницею у відсотку самовільних викиднів до 12 тижнів вагітності - 9 (18%) проти 4 (10,8%) відповідно по групах з відсутністю достовірної відмінності в частоті передчасних пологів - 10 (20,8%) проти 6 (18,1%) низькій вазі дитини при народженні - 9 (18,7%) проти 5 (15,1%) відповідно у поганих відповідачів та у жінок з нормальною відповіддю яєчників. Частота таких ускладнень, як гестаційний діабет та збільшення тиску, достовірно не відрізнялись в обох клінічних групах - 3 (6,25%) проти 2(6,1%) та 5 (10,4%) проти 3 (9,1%) відповідно. Отже, погані відповідачі в програмах ДРТ мають суттєво нижчу частоту настання вагітності та вищу частоту невиношування вагітності до 12 тижнів у порівнянні з жінками, що мали нормальну відповідь на оваріальну стимуляцію без суттєвої різниці в показниках виникнення різних ускладнень вагітності та перинатальних наслідків. Потрібні подальші дослідження для з'ясування причинно-наслідкових зв'язків щодо впливу на настання вагітності, невиношування, перинатальних наслідків схем контрольованої стимуляції яєчників, переносу ембріонів у свіжих або криоциклах тощо.

**Ключові слова:** перинатальні наслідки, погані відповідачі, допоміжні репродуктивні технології, передчасні пологи, низька вага при народженні.

### Вступ

Лікування методом ДРТ у поганих відповідачів досі залишаються складними та до кінця не розробленими [10]. Численні дослідження проводились для визначення оптимальних протоколів стимуляції та методів покращення відгуку на стимуляцію: андрогенні добавки, додавання гормону росту і м'які протоколи стимуляції [5, 6], програми подвійної стимуляції тощо. Поширеність зниженої відповіді яєчників становить 5,6-35,1% у жінок, що проходять контрольовану стимуляцію яєчників в циклах ДРТ [1]. Частота пологів у поганих відповідачів після ДРТ у середньому становить від 9,9% до 23,8% [8]. Така велика розбіжність в даних літератури викликана тим, що вивчення проводиться з різними критеріями включення для поганих відповідачів у різних дослідженнях [6, 12, 13]. Дані статистики свідчать, що принаймні половина скасованих циклів ДРТ були обумовлені поганою відповіддю на яє-

чників на стимуляцію [3, 14]. Існують численні визначення поганих відповідачів, власне тому це і призвело до труднощів у вивченні ефективності будь-якого лікування через відсутність визначення досліджуваної популяції. Згідно даних консенсусу ESHRE (Європейське товариство репродукції та ембріології людини) було визначено специфічні "болонські критерії" для визначення поганих відповідачів [15, 18]. Незважаючи на те, що ці критерії також отримали певну критику, на сьогоднішній день рекомендовано їх застосування з метою визначення "поганих відповідачів" у програмах ДРТ. Зусилля для удосконалення та розробки нових критеріїв для поганих відповідачів все ще тривають [2].

Серед жінок старшого репродуктивного віку (>35 років), що проходять лікування методом ДРТ, частка поганих відповідачів більше, ніж у молодих жінок [7, 12].

Отже, в клінічній практиці, переважна більшість поганих відповідачів - це жінки старшого віку, що відповідно, може впливати на перинатальні наслідки [4, 19]. Крім того, погана реакція яєчників на стимуляцію свідчить про старіння яєчників та судинну ендотеліальну дисфункцію, що також теоретично може відігравати роль у несприятливих перинатальних наслідках. Хоча у численних дослідженнях повідомлялося, що рівень народжуваності після ДРТ у жінок цієї вікової категорії досить високий, дані про перинатальні наслідки в цій групі жінок обмежені. Окремі автори повідомляли про ризик передчасних пологів (ПП) або низьку вагу при народженні (НВ) у поганих відповідачів порівняно з жінками, що мали нормальну відповідь на стимуляцію. Деякі дослідження повідомили про збільшення частоти ускладнення перебігу вагітності, такі як прееклампсія, гестаційний діабет. Інші автори не знаходили достовірної різниці з жінками, що мали нормальну відповідь на стимуляцію [4, 11, 16].

Зважаючи на недостатню кількість даних, метою нашого дослідження був ретроспективний аналіз та порівняння перинатальних результатів у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію у порівнянні з контрольною групою (нормальна відповідь на стимуляцію) у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

### Матеріали та методи

Нами було обстежено 278 жінок з безпліддям із зниженою відповіддю на стимуляцію при допоміжних репродуктивних технологіях (погані відповідачі), які склали основну групу. Показами до включення жінок в основну групу були наявність мінімум двох з критеріїв бідної оваріальної відповіді згідно Болонським критеріям 2011 року. З дослідження були виключені жінки з аномальним каріотипом, гострими запальними захворюваннями будь-якої локалізації на початок лікувальної програми ДРТ, уродженими вадами розвитку або набутими деформаціями порожнини матки, за яких неможлива імплантація ембріона(ів) та виношування вагітності, доброякісними пухлинами матки, що деформують порожнину матки та (або) вимагають оперативного лікування, злроякісними новоутвореннями будь-якої локалізації. Контрольну групу склали 93 пацієнтки з непліддям з нормальною оваріальною відповіддю на стимуляцію з відсутністю критеріїв поганих відповідачів.

У подальшому проведено ретроспективне вивчення перинатальних наслідків, таких як передчасні пологи, низька вага при народженні, гестаційний діабет, прееклампсія, еклампсія в 2-х групах пацієнток - погані відповідачі згідно Болонських критеріїв та нормальні відповідачі. Порівнювались так звані "свіжі цикли", тобто, такі, де перенос ембріонів відбувався в циклі стимуляції за протоколом із застосуванням антагоністів гонадотропних релізінг-гормонів, рекомбінантних гонадотропінів та триггеру фінального дозрівання ооцитів людським хоріонічним гонадотропіном у 50 жінок з безпліддям із зниженою відповіддю на стимуляцію та у 37 пацієнток конт-

рольної групи з нормальною відповіддю на стимуляцію, у яких було діагностовано вагітність. Клінічне обстеження пацієнток проводили за спеціально розробленою анкетною, яка включала перш за все детальний збір анамнестичних даних, стан менструальної та репродуктивної функції, гінекологічний та соматичний статус з акцентом на наявність діабету, гіпертонічної хвороби, порушення функцій щитоподібної залози, а також вік, індекс маси тіла (ІМТ), тип безпліддя, кількість циклів, показання, кількість перенесених ембріонів. Перенос ембріонів відбувався на 5-у або 6-у добу культивування. Вивчали частоту клінічних вагітностей та частоту народжуваності на кожен розпочатий цикл. Порівнювали частоту передчасних пологів та частоту народження дітей з дуже низькою вагою.

Прогнозування відповіді яєчників на стимуляцію проводили шляхом визначення оваріального резерву, а саме за допомогою оцінки сонографічних та ендокринних показників на 2-й або 3-й день спонтанного менструального циклу до початку контрольованої стимуляції яєчників. Саме сироватковий рівень АМГ показав найкращу кореляцію з кількістю ооцитів у порівнянні з іншими предикторами оваріальної відповіді. Визначення рівня антимюлерового гормону проводилося методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з тест-системами Beckman Coulter (США). Ультразвукове сканування проводили на апаратах PHILIPS ATL-HDI 4000, PHILIPS HD 11-XE.

Для контрольованої стимуляції яєчників використовували гормональний препарат для лікування безпліддя, що відноситься до класу рекомбінантних гонадотропінів пролонгованої дії - коріфолітропін альфа. Особливістю цієї молекули є вдвічі більший період напіввиведення у порівнянні зі стандартним рекомбінантним ФСГ. Ця властивість дозволяє ініціювати та підтримувати мультифолікулярний ріст протягом 7 днів після одноразової підшкірної ін'єкції. Згідно даним літератури коріфолітропін альфа в дозуванні 150 мкг ініціює в середньому трохи сильнішу відповідь яєчників у порівнянні з добовою щоденною дозою ФСГ 200 МЕ, що дозволило використовувати препарат з метою контрольованої стимуляції яєчників у поганих відповідачів в поєднанні з додатковими дозами ФСГ та антагоністами гонадотропін-релізінг-гормону для спрощення дизайну схеми стимуляції, мінімізації кількості ін'єкцій та вкорочення тривалості циклу.

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження виконана за допомогою програми "Statistica 6.0" з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M), середні похибки (m), середньоквадратичні відхилення (p). Достовірність отриманих результатів визначалась за допомогою критерія Ст'юдента.

### Результати. Обговорення

Характеристика жінок двох груп наведена в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1 клінічні групи достовірно не відрізнялись з точки зору загально клінічних характе-

**Таблиця 1.** Клінічна характеристика жінок досліджуваних груп, абс.ч/‰.

Показники	Група 1 (Погані відповідачі) n=278	Група 2 (Контроль) n=93	p
Середній вік	38,1±5,6	37,7±4,1	>0,05
Середній індекс маси тіла (кг/м <sup>2</sup> )	21,6± 3,9	22,5± 4,1	>0,05
Середній АМГ	0,44±0,25	1,678±0,75	<0,05
Трубний чинник	106/38,1	30/32,3	>0,05
Чоловічий чинник	98/35,3	34/36,5	<0,05
Ендометріоз	31/11,2	13/13,9	>0,05
Безпліддя неясного генезу	43/15,4	16/17,3	>0,05

**Таблиця 2.** Характеристика протоколу стимуляції та ембріологічних показників в 2-х групах.

Показники	Група 1 (Погані відповідачі) n=278	Група 2 (Контроль) n=93	p
Середня тривалість стимуляції	9,5±0,04	9,7±0,05	>0,05
Середня додаткова доза ФСГ після 7-го дня (МО)	1625±155,7	975±125,2	<0,05
Середня кількість ооцитів	2,93±0,68	11,78±0,65	<0,05
Середня кількість МІІ	2,12±0,17	9,85±0,22	<0,05
Кількість ембріонів	1,95±0,12	8,13±0,11	<0,05
Кількість бластоцист	0,93±0,11	4,31±0,13	<0,05
Частота настання клінічної вагітності	50/17,9	37/39,8	<0,05

ристик (середній вік, середній ІМТ, причини безпліддя тощо). Суттєва різниця між групами полягала в рівнях АМГ, адже у поганих відповідачів мали місце достовірно нижчі значення цього гормону, що з одного боку, було критерієм включення в дослідження, а з іншого - було викликано виснаженням яєчників внаслідок різних причин, що і призвело до зниженої відповіді на стимуляцію.

Порівняння ембріологічних показників у 2-х групах виявило відмінності, що також пов'язані в основному зі зниженням оваріального резерву: зниження кількості ооцитів

на пункцію та зрілих ооцитів, зниження загальної кількості ембріонів. Відсоток ембріонів, що досягали стадії бластоцисти суттєво не відрізнявся в 2-х групах. Кількість перенесених ембріонів була дещо більшою в контрольній групі, але достовірно не відрізнялась. Частота настання вагітності була достовірно вище в контрольній групі. Частота не виношування вагітності суттєво не відрізнялась в 2-х групах жінок. Нами було виявлено достовірну різницю в сумарній дозі гонадотропінів, що застосовувались під час стимуляції. У поганих відповідачів вона була достовірна вища, ніж у контрольній групі (табл. 2).

Отже, у 50 (17,9%) пацієток поганих відповідачів та у 37 (39,8%) жінок із нормальною відповіддю на стимуляцію було діагностовано клінічну вагітність. Ретроспективно аналізуючи перебіг вагітностей в досліджуваних групах жінок 9 (18%) закінчилися самовільним викиднем до 12 тижнів. У 4 (10,8%) жінок контрольної групи вагітності також закінчилися раннім викиднем. Середня тривалість вагітності становила 36,35±2,3 проти 36,37±3,04 тижнів у жінок досліджуваних груп. Багатоплідна вагітність була значно вище у жінок контрольної групи (p=0,043). Передчасні пологи (до 37 тижнів вагітності) у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію становили 10 (20,8%) та 6 (18,1%) у контрольній групі. Низька вага дитини при народженні спостерігалась в 9 (18,7%) проти 5 (15,1%) та достовірно не відрізнялась у клінічних групах. Гестаційний діабет було виявлено у 3-х жінок (6,25%) основної та у 2-х (6,1%) з контрольної груп. Підвищення тиску спостерігалось у 5 (10,4%) випадках у поганих відповідачів та в 3 (9,1%) у жінок з хорошою відповіддю на стимуляцію (табл. 3).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. У дослідженні було виявлено значно нижчий рівень настання вагітності у жінок із зниженою оваріальною відповіддю на стимуляцію порівнянні з жінками контрольної групи з нормальною відповіддю яєчників: 50 (17,9%) проти 37 (39,8%) відповідно.

2. Перинатальні наслідки були схожими лише із статистично вірогідною різницею у відсотку самовільних викиднів до 12 тижнів вагітності: 9 (18%) проти 4 (10,8%) відповідно в основній та контрольній групах з відсутністю достовірної відмінності в частоті передчасних по-

**Таблиця 3.** Перинатальні наслідки у жінок досліджуваних груп, абс.ч/‰.

Показники	Група 1 (Погані відповідачі) n=50	Група 2 (Контроль) n=37	p
Невиношування вагітності до 12 тижнів	9 /18%	4 /10,8%	<0,05
Середня тривалість вагітності	36,35 ± 2,3	36,37 ± 3,04	>0,05
Відсоток пологів до 37 тижнів	10 /20,8	6 /18,1	>0,05
Відсоток дітей з низькою вагою при народженні (менше 2500 г)	9 /18,7	5/15,1	>0,05
Відсоток дітей з дуже низькою вагою при народженні (менше 1500 г)	1/2,1	1/3,0	>0,05
Гестаційний діабет	3/6,25	2/6,1	>0,05
Преєклампсія	5/10,4	3/9,1	>0,05

логів: 10 (20,8%) проти 6 (18,1%) низькій вазі дитини при народженні: 9 (18,7%) проти 5 (15,1%) відповідно у поганих відповідачів та у жінок з нормальною відповіддю яєчників.

3. Частота таких ускладнень, як гестаційний діабет та збільшення тиску, достовірно не відрізнялись в обох клінічних групах: 3 (6,25%) проти 2(6,1%) та 5 (10,4%) проти 3 (9,1%) відповідно.

Отже, жінки із зниженою відповіддю яєчників на стимуляцію в програмах ДРТ мають суттєво нижчу частоту

настання вагітності та вищу частоту невиношування вагітності до 12 тижнів в порівнянні з жінками, що мали нормальну оваріальну відповідь. Однак ризики несприятливих перинатальних наслідків суттєво не відрізнялися в обох клінічних групах. Потрібні широкі рандомізовані мультицентричні дослідження для з'ясування причинно-наслідкових зв'язків щодо впливу на настання вагітності, невиношування, перинатальних наслідків схем контрольованої стимуляції яєчників, свіжих або кріопереносів ембріонів тощо.

### Список посилань

1. Александрова, Н. В. & Марченко, Л. А. (2007). Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. *Проблемы репродукции*, 2, 22-29.
2. Бабенко, І. В. (2013). Диференційний підхід до лікування безплідності в допоміжних репродуктивних технологіях у поганих відповідачів. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*, 76 (4), 69-72.
3. Данкович, Н. А. & Воробей-Виховская, В. Н. Причины и формы бесплодия. Современные возможности диагностики и лечения. *Здоровье женщины*, 3, 192-197. Взято с [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh\\_2013\\_3\\_42](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2013_3_42).
4. Квінан, Д. Т., Хоббінс, Д. С. & Спонг, К. У. (2009). *Протоколи для вагітностей високого ризику*. Київ: Фенікс. ISBN 978-966-651-649-0.
5. Маслій, Ю. В., Судома, І. О. & Лівшиць, Г. Б. (2006). Біохімічні маркери яєчникового резерву у пацієнтів із синдромом слабкої відповіді на стимуляцію гонадотропінами в циклах допоміжних репродуктивних технологій. *Здоровье женщины*, 3 (27), 126-131.
6. Маслій, Ю. В., Судома, І. О. & Лівшиць, Г. Б. (2006). Етіопатогенетичні чинники синдрому слабкої відповіді яєчників в циклах допоміжних репродуктивних технологій. *Здоровье женщины*, 4 (28), 152-157.
7. Мишиева, Н. Г. (2010). *Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва*. (Дис. д-ра мед. наук). Федеральное государственное учреждение Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии, Москва.
8. Сидельникова, В. М. (2009). *Эндокринология беременности в норме и при патологии*. Москва: МЕДпресс-информ. ISBN. 5-98322-470-0.
9. Юзько, О. М., Юзько, Т. А. & Руденко, Н. Г. (2013). Стан та перспективи використання допоміжних репродуктивних технологій при лікуванні безпліддя в Україні. *Здоровье женщины*, 8, 26-30. Взято з [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh\\_2013\\_8\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2013_8_8).
10. Benaglia, L., Somigliana, E., Vighi, V., Ragni, G., Vercellini, P. & Fedele, L. (2010). Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Human Reproduction*, 25 (3), 678-682. doi: 10.1093/humrep/dep464.
11. Ben-Rafael, Z., Bider, D., Dan, U., Zolti, M., Levran, D. & Mashiach, S. (1991). 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*, 8 (1), 33-36. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1826724>.
12. Faddy, M. J., Gosden, R. G., Gougeon, A., Richardson, S. J. & Nelson, J. F. (1992). Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Human Reproduction*, 7 (10), 1342-1346. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1291557>.
13. Ferraretti, A. P., La Marca, A.B., Fauser, C. J. M., Tarlatzis, B., Nargund, G. & Gianaroli, L. (2011). ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human Reproduction*, 26 (7), 1616-1624. doi: 10.1093/humrep/der092.
14. Jenkins, J. M., Davies, D. W., Devonport, H., Anthony, F. W. & Gadd, S. C. (1991). Comparison of "poor" responders with "good" responders using a standard buserelin/human menopausal gonadotrophin regime for in-vitro fertilization. *Human Reproduction*, 6 (7), 918-921.
15. Keay, S. D., Liversedge, N. H., Mathur R. S. & Jenkins J. M. (1997). Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *The British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 104 (5), 521-527. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166190>.
16. Kolibianakis, E. M., Venetis, C. A., Diedrich, K., Tarlatzis, B. C. & Griesinger, G. (2009). Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 15, (6), 613-622. doi: 10.1093/humupd/dmp026.
17. Polyzos, N. P. & Devroey, P. (2011). A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel. *Fertility and Sterility*, 96 (5), 1058-1061. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.048.
18. Surrey, E. S. & Schoolcraft, W. B. (2000). Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertility and Sterility*, 73 (4), 667-676. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10731523>.
19. Ziegler, D., Borghese, B. & Chapron, C. (2010). Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *The Lancet*, 376 (9742), 730-738. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60490-4.

### References

1. Aleksandrova, N. V. & Marchenko, L. A. (2007). Sovremennyye podhody k ocenke ovarialnogo rezerva u zhenshin s prezhdevremennoj nedostatochnostyu yaichnikov [Modern approaches to the assessment of ovarian reserve in women with premature ovarian failure]. *Problemy reproduktsii - Reproduktsii problems*, 2, 22-29.
2. Babenko, I. V. (2013). Diferentsiyniy psdhsd do Iskuvannya bezplidnosti v dopomozhnykh reproduktyvnykh tehnologiyah u poganih vsdovsdachiv [Differential approach to the treatment of infertility in auxiliary reproductive technologies for bad responders]. *Pediatrya, akusherstvo ta ginekologiya - Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 76 (4), 69-72.
3. Dankovich, N. A. & Vorobey-Vihovskaya, V. N. Prichyny i formy besplodiy. Sovremennyye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya [Causes and forms of infertility. Modern possibilities of diagnosis and treatment]. *Zdorove zhenschiny - Woman's health*, 3, 192-197.

4. Kvinan, D. T., Khobbins, D. S. & Sponh, K. U. (2009). *Protokoly dlia vahitnostei vysokoho ryzyku [Protocols for the vigilance of the temple dagger]*. Kyiv: Feniks. ISBN 978-966-651-649-0.
5. Maslii, Yu. V., Sudoma, I. O. & Livshyts, H. B. (2006). Biokhimichni markery yaiechnykovoho rezervu u patsientiv iz syndromom slabkoi vidpovidi na stymuliatysiu honadotropinamy v tsyklakh dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [Biochemical markers of ovarian reserve in patients with a weak response to stimulation of gonadotropins in auxiliary reproductive technologies cycles]. *Zdorove zhenshyny - Woman's health*, 3 (27), 126-131.
6. Maslii, Yu. V., Sudoma, I. O. & Livshyts, H. B. (2006). Etiopatohenetychni chynnyky syndromu slabkoi vidpovidi yaiechnykyv v tsyklakh dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii [Etiopathogenetic factors of weak ovarian response syndrome in auxiliary reproductive technologies cycles]. *Zdorove zhenshyny - Woman's health*, 4 (28), 152-157.
7. Mishieva, N. G. (2010). *Besplodie u zhenshin pozdnego reproduktyvnogo vozrasta: principy diagnostiki i lecheniya v zavisimosti ot ovarialnogo rezerva*. (Dis. d-ra med. nauk). [Infertility in women of late reproductive age: principles of diagnosis and treatment depending on the ovarian reserve]. Federalnoe gosudarstvennoe uchrezhdenie Nauchnyj centr akusherstva, ginekologii i perinatologii, Moskva.
8. Sidelnikova, V. M. (2009). *Endokrinologiya beremennosti v norme i pri patologii [Pregnancy endocrinology in health and disease]*. Moskva : MEDpress-inform. ISBN. 5-98322-470-0.
9. Yuzko, O. M., Yuzko, T. A. & Rudenko, N. G. (2013). Stan ta perspektyvy vykorystannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii pry likuvanni bezpliddia v Ukraini [Status and prospects of the use of auxiliary reproductive technologies in the treatment of infertility in Ukraine]. *Zdorove zhenshyny - Woman's health*, 8, 26-30. Vziato z [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh\\_2013\\_8\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2013_8_8).
10. Benaglia, L., Somigliana, E., Vighi, V., Ragni, G., Vercellini, P. & Fedele, L. (2010). Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Human Reproduction*, 25 (3), 678-682. doi: 10.1093/humrep/dep464.
11. Ben-Rafael, Z., Bider, D., Dan, U., Zolti, M., Levran, D. & Mashiach, S. (1991). 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*, 8 (1), 33-36. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1826724>.
12. Faddy, M. J., Gosden, R. G., Gougeon, A., Richardson, S. J. & Nelson, J. F. (1992). Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Human Reproduction*, 7 (10), 1342-1346. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1291557>.
13. Ferraretti, A. P., La Marca, A.B., Fauser, C. J. M., Tarlatzis, B., Nargund, G. & Gianaroli, L. (2011). ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human Reproduction*, 26 (7), 1616-1624. doi: 10.1093/humrep/der092.
14. Jenkins, J. M., Davies, D. W., Devonport, H., Anthony, F. W. & Gadd, S. C. (1991). Comparison of "poor" responders with "good" responders using a standard buserelin/human menopausal gonadotrophin regime for in-vitro fertilization. *Human Reproduction*, 6 (7), 918-921.
15. Keay, S. D., Liversedge, N. H., Mathur R. S. & Jenkins J. M. (1997). Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *The British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 104 (5), 521-527. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166190>.
16. Kolibianakis, E. M., Venetis, C. A., Diedrich, K., Tarlatzis, B. C. & Griesinger, G. (2009). Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 15, (6), 613-622. doi: 10.1093/humupd/dmp026.
17. Polyzos, N. P. & Devroey, P. (2011). A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel. *Fertility and Sterility*, 96 (5), 1058-1061. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.048.
18. Surrey, E. S. & Schoolcraft, W. B. (2000). Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertility and Sterility*, 73 (4), 667-676. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10731523>.
19. Ziegler, D., Borghese, B. & Chapron, C. (2010). Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *The Lancet*, 376 (9742), 730-738. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60490-4.

#### ИМЕЮТ ЛИ ПЛОХИЕ ОТВЕТЧИКИ ХУДШИЙ ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ПРОГНОЗ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЦИКЛОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ)

Стрелко Г.В.

**Аннотация.** Распространенность сниженного ответа яичников составляет 5,6-35,1% у женщин, которые проходят контролируемую стимуляцию яичников в циклах ВРТ. Частота родов у плохих ответчиц после ВРТ в среднем составляет от 9,9% до 23,8%. В клинической практике подавляющее большинство плохих ответчиц - это женщины старшего возраста, что соответственно может влиять на перинатальные исходы. Хотя в многочисленных исследованиях сообщалось, что уровень рождаемости после ВРТ у женщин этой возрастной категории не очень высокий, данные про перинатальные исходы в этой группе женщин ограничены. Целью нашего исследования стал ретроспективный анализ и сравнительная характеристика результатов у женщин со сниженным ответом на стимуляцию в сравнении с пациентками с нормальным ответом на стимуляцию в программах ВРТ. Было обследовано 278 женщин с бесплодием со сниженным ответом на стимуляцию (плохие ответчицы), которые составили основную группу. Критериями включения женщин в основную группу было наличие минимум двух критериев бедного овариального ответа согласно Болонским критериям 2011 года и 93 пациентки с бесплодием и нормальным ответом на стимуляцию - контрольная группа. В дальнейшем проведено ретроспективное изучение перинатальных исходов, таких как преждевременные роды, низкая масса при рождении, гестационный диабет, преэклампсия у 50 женщин с бесплодием и низким овариальным ответом на стимуляцию и у 37 пациенток контрольной группы с нормальным ответом на стимуляцию, у которых была диагностирована беременность. Вариационно-статистическая обработка результатов выполнена при помощи программы "Statistica 6.0". В исследовании было выявлено значительно сниженный уровень наступления беременности у плохих ответчиц в сравнении с пациентками контрольной группы - 50 (17,9%) против 37 (39,8%) соответственно. Перинатальные исходы были схожими лишь со статистически достоверной разницей в показателях самопроизвольных аборт до 12 недель беременности - 9 (18%) против 4 (10,8%) соответственно группам с отсутствием достоверной разницы в частоте преждевременных родов - 10 (20,8%) против 6 (18,1%); низкой массы ребенка при рождении - 9 (18,7%) против 5 (15,1%) соответственно у плохих ответчиц

и у пациенток с нормальным ответом на стимуляцию. Частота таких осложнений беременности, как гестационный диабет и увеличение артериального давления не отличались в обеих клинических группах - 3 (6,25%) против 2(6,1 %) и 5 (10,4%) против 3 (9,1%) соответственно. Таким образом, плохие ответчики в программах ВРТ имеют существенно сниженную частоту наступления беременности и повышение частоты невынашивания беременности до 12 недель в сравнении с пациентками, которые имели нормальный ответ на овариальную стимуляцию без существенной разницы в показателях возникновения различных осложнений течения беременности и перинатальных исходов. Необходимы дальнейшие исследования для установления причинно-следственных связей влияния на наступление беременности, невынашивание, перинатальных исходов схем контролируемой стимуляции яичников, переносов эмбрионов в свежих циклах или криоциклах.

**Ключевые слова:** перинатальный исход, плохие ответчики, вспомогательные репродуктивные технологии, преждевременные роды, низкая масса при рождении.

#### WHETHER POOR RESPONSES HAVE WORSE PERINATAL PROGNOSIS (RETROSPECTIVE ANALYSIS OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES CYCLE)

**Strelko G.V.**

**Annotation.** The prevalence of poor ovarian response is 5.6-35.1% in women undergoing controlled ovarian stimulation in ART cycles. The frequency of delivery of poor responders after ART is on average from 9.9% to 23.8%. In clinical practice, the vast majority of poor responders are older women, which may have an effect on perinatal outcomes, respectively. Although numerous studies have reported that the fertility rate after ART in women of this age group is quite low, data on perinatal outcomes in this group of women is limited. Therefore, the aim of our study was to retrospectively analyze and compare perinatal outcomes in women with poor ovarian response to stimulation compared to control group (normal response to stimulation) in assisted reproductive technology programs. 278 women with infertility with a reduced response to stimulation (poor responders), who were the main group, were screened. Indications for the inclusion of women in the main group were the presence of at least two of the following criteria for a poor ovarian response according to the 2011 Bologna criteria and 93 infertile patients with a normal ovarian response to stimulation of the control group. Subsequently, retrospective study of perinatal effects such as preterm labor, low birth weight, gestational diabetes, preeclampsia in 50 women with infertility with reduced response to stimulation and 37 controls with normal response to stimulation in which pregnancy was diagnosed was performed. Variational-statistical processing of the results of the study was performed using the program "Statistica 6.0". The study demonstrated a significantly lower pregnancy rate in poor responders compared with women from the control group - 50 (17.9%) vs. 37 (39.8%), respectively. Perinatal outcome were similar only to the statistically significant difference in the percentage of spontaneous abortions before 12 weeks of gestation - 9 (18%) vs. 4 (10.8%), respectively, in groups with no significant difference in the preterm labor frequency - 10 (20.8%) and 6 (18.1%) of the low weight of the child at birth - 9 (18.7%) versus 5 (15.1%), respectively, in poor responders patients and in women with normal ovarian response. The frequency of complications such as gestational diabetes and high blood pressure were not significantly different in both clinical groups - 3 (6.25%) versus 2 (6.1%) and 5 (10.4%) versus 3 (9.1%) respectively. Thus, the poor responders in ART programs have a significantly lower pregnancy rate and a higher incidence of pregnancy loss up to 12 weeks compared with women who had a normal response to ovarian stimulation without a significant difference in the rates of various complications of pregnancy and perinatal outcomes. Wide randomized multicentric trials are needed to find out the causal relationships with regard to the effect on pregnancy, miscarriage, perinatal effects of controlled ovarian stimulation regimens, embryo transfers in fresh or cryo cycles etc.

**Keywords:** perinatal outcomes, poor responders, assisted reproductive technologies, preterm labor, low birth weight.