

Ответ яичников на введение рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека: рандомизированное стратифицированное антимюллеровым гормоном исследование зависимости ответа от дозы у женщин, подвергшихся экстракорпоральному оплодотворению / интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов

Джоан-Карлес Арс, доктор медицины, доктор философии, ^a Андерс Нибой Андерсен, доктор медицины, доктор философии, ^b Мануэль Ферн и Санчес, доктор медицины, доктор философии, ^c Хана Виснова, доктор медицины, доктор философии, ^d Эрнесто Бош, доктор медицины, ^e Хуан Антонио Гарсия-Веласко, доктор медицины, доктор философии, ^f Педро Барри, доктор медицины, доктор философии, ^g Петра де Саттер, доктор медицины, доктор философии, ^h Бьярке М. Кляйн, доктор философии,ⁱ и Барт С.Дж.М. Фаузер, доктор медицины, доктор философии, ^j

^a Репродуктивное здоровье, «Ферринг Фармасьютикалс, Копенгаген, Дания; ^b Клиника репродуктивной медицины, Rigshospitalet, Университетская больница Копенгагена, Копенгаген, Дания; ^c IVI Севилья, Севилья, Испания; ^d IVF CUBE SE, Прага, Чехия; ^e IVI Валенсия, Валенсия, Испания; ^f IVI Мадрид, Мадрид, Испания; ^g Акушерство, гинекология и репродукция, IU Dexeus, Барселона, Испания; ^h Репродуктивная медицина, Университет Ziekenhuis, Гент, Бельгия; ⁱ «Глобал Биометрикс», «Ферринг Фармасьютикалс», Копенгаген, Дания; и ^j Отделение Мать и дитя, Университетский медицинский центр Утрехта, Утрехт, Нидерланды

Получено 11.04.2014 г.; отредактировано 7 августа 2014 г.; принято 8 августа 2014 г.; опубликовано в сети 23 сентября 2014 г. А.Н.А. получает оплату за консультации и оплату командировок от компании «Ферринг Фармасьютикалс»; оплату лекций от компаний «Ферринг Фармасьютикалс», MSD и «Мерк Сероно»; и имеет патент «Ферринг Фармасьютикалс». М.Ф.-С. получает оплату за консультации и оплату командировок от компании «Ферринг Фармасьютикалс». Н.В. получает оплату за консультации и оплату командировок от компании «Ферринг Фармасьютикалс». Е.В. получает оплату за консультации и оплату командировок от компании «Ферринг Фармасьютикалс»; является членом правления «ОваСайенс», «Юнивфай», «Гликотоуп» и «Файнокс»; получает оплату за лекции от компаний «Мерк Сероно» и «Ферринг Фармасьютикалс»; и оплату за подготовку рукописи от MSD. J.A.G.-V. получает оплату за консультации и оплату командировок от компании «Ферринг Фармасьютикалс»; получает гранты от MSD, «Мерк», «Ферринг Фармасьютикалс» и «Анджелини»; оплату за лекции от MSD, «Мерк», «Ферринг Фармасьютикалс» и «Анджелини». Р. В. получает оплату за консультации и оплату командировок от компании «Ферринг Фармасьютикалс». Р.d.S. получает оплату за консультации и оплату командировок от компании «Ферринг Фармасьютикалс». В.С.Л.М.Ф. сообщает о грантах от «Рош», «Чайлд Хэлс», «СиВиОэН», «Андромед», «Ардана», «КОДЖИ», «Евроскрин», «Ферринг Фармасьютикалс», «Геновум», «Геден-Рихтер», «Мерк Сероно», «Органон», «ОваСайенс», «Пантарей Биосайенс», «Преглем», «Рош», «Шеринг Плау», «Сероно», «Ютерон», «Уотсон Лаборатрис», и «Уайет»; гонорары за консультации от «Уотсон Лаборатрис» и «ОваСайенс»; оплату лекций от «Андромед», «Ардана», «КОДЖИ», «Евроскрин», «Ферринг Фармасьютикалс», «Геновум», «Геден-Рихтер», «Мерк Сероно», «Органон», «ОваСайенс», «Пантарей Биосайенс», «Преглем», «Рош», «Шеринг Плау», «Сероно», «Ютерон», «Уотсон Лаборатрис», и «Уайет»; и является членом совета директоров «Преглем». J.-С.А. сообщил об отсутствии информации для раскрытия. В.М.К. сообщил об отсутствии информации для раскрытия. Настоящее исследование финансировалось компанией «Ферринг Фармасьютикалс». Частично представлено на 69-м ежегодном собрании Американского общества репродуктивной медицины, Бостон, Массачусетс, 12-17 октября 2013 г. Запросы на переиздание: Джоан-Карлес Арс, доктор медицины, доктор философии, «Ферринг Фармасьютикалс А / С», Репродуктивное здоровье, Глобальные клинические и доклинические исследования и разработки, Кей Фискерс Пладс 11, ДК-2300 Копенгаген, Дания (электронная почта: jca@ferring.com).

Цель: оценить зависимость доза-ответ нового рекомбинантного человеческого ФСГ (рчФСГ; FE 999049) по отношению к ответу яичников у пациентов, подвергающихся лечению по поводу ЭКО / интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов; и проспективно изучить влияние исходной концентрации антимюллерового гормона (АМГ).

Дизайн: рандомизированное контролируемое слепое исследование, стратифицированное по уровню АМГ (низкий: 5,0–14,9 пмоль / л [0,7– <2,1 нг / мл]; высокий: 15,0–44,9 пмоль / л [2,1–6,3 нг / мл]).

Место проведения: семь центров по лечению бесплодия в четырех странах.

Пациенты: двести шестьдесят пять женщин в возрасте ≤ 37 лет.

Вмешательство: Контролируемая стимуляция яичников с помощью 5,2, 6,9, 8,6, 10,3 или 12,1 мг рчФСГ или 11 мг (150 МЕ) фоллитропина альфа в цикле антагонистов ГнРГ.

Основные показатели результата: количество извлеченных ооцитов.

Результат: Количество извлеченных ооцитов увеличивалось дозозависимым образом при введении рчФСГ от $5,2 \pm 3,3$ ооцитов при дозе 5,2 мг / сут до $12,2 \pm 5,9$ при дозе 12,1 мг / сут. Наклоны кривых доза-ответ для рчФСГ значительно различались между двумя стратами уровня АМГ, демонстрируя, что увеличение дозы на 10% привело к увеличению ооцитов на 0,5 (95% доверительный интервал 0,2–0,7) и 1,0 (95% доверительный интервал 0,7–1,3) в стратах низкого и высокого уровня АМГ, соответственно. Показатели оплодотворения и соотношение бластоцисты / ооциты значительно снизились с увеличением доз рчФСГ в обеих стратах АМГ. Не наблюдалось линейной зависимости между дозой рчФСГ и количеством бластоцист в целом или по стратам АМГ. Сообщалось о пяти случаях синдрома гиперстимуляции яичников для трех самых высоких доз рчФСГ и в страте с высоким уровнем АМГ.

Вывод: Увеличение дозы рчФСГ приводит к линейному увеличению количества ооцитов, извлекаемых АМГ-зависимым образом. На наличие бластоцист доза рчФСГ и уровень АМГ влияют меньше.

Регистрационный номер клинического исследования: NCT01426386. (Fertil Steril 2014; 102: 1633–40. 2014 Американское общество репродуктивной медицины.)

Ключевые слова: антимюллеровый гормон, экстракорпоральное оплодотворение, рекомбинантный ФСГ, ответ яичников, ооцит, бластоциста.

Обсуждение: эту статью можно обсудить с авторами и другими членами АОРМ на сайте <http://fertstertforum.com/arcejc-ovarian-response-recombinant-human-fsh/>

Используйте свой смартфон, чтобы отсканировать этот QR-код и подключиться к форуму для обсуждения статьи. *

* Загрузите бесплатный сканер QR-кода, выполнив поиск по запросу «QR-сканер» в магазине приложений вашего смартфона или на торговой площадке приложений.

Целью контролируемой стимуляции яичников (КСЯ) гонадотропинами для ЭКО / интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИЦИС) является получение адекватного количества компетентных ооцитов с минимальным риском для женщины (1). Показатель ответа яичников и количество эмбрионов / бластоцист, доступных для переноса, обычно считается функцией дозы гонадотропина (2), типа протокола стимуляции (3–6) и профиля пациента (7–9).

Индивидуальная вариабельность ответа яичников на введенную дозу гонадотропинов хорошо известна, поэтому были предприняты значительные усилия для определения клинических параметров, которые могут предсказать ответ яичников, а также улучшить результаты эффективности и безопасности (10-13). Использование биомаркеров функционального резерва яичников (14) в сочетании с проспективно разработанными исследованиями дозозависимости гонадотропина должно определять более индивидуальные для пациента режимы дозирования, которые соответствуют целям клинической эффективности и безопасности КСЯ. Начальная концентрация антимюллера гормона в сыворотке (АМГ) все чаще признается в качестве предпочтительного биомаркера ответа яичников на КСЯ по сравнению с возрастом пациента, уровнем ФСГ на 3-й день, ингибином В и Е2 (15), и с оценкой антральных фолликулов (АFC) по данным ультразвука (16, 17), но с меньшими вариациями внутри и между циклами, чем АFC (18). Более того, оценка АМГ может применяться во всех клиниках ЭКО и не зависеть от ошибки наблюдателя.

В настоящем исследовании оценивалась зависимость доза-ответ нового рекомбинантного человеческого ФСГ (рчФСГ; FE 999049) по отношению к ответу яичников у пациенток, перенесших КСЯ для ЭКО / ИЦИС, и изучалось влияние исходных концентраций АМГ на кривую доза-ответ. Рекомбинантный человеческий ФСГ экспрессируется из клеточной линии ретинального происхождения плода человека (PER.C6) с аминокислотной последовательностью, идентичной нативной человеческой последовательности ФСГ, и существующим рекомбинантным препаратам ФСГ, полученным из клеточных линий яичников китайского хомяка (ЯКХ) (т.е. фоллитропина альфа и бета). Линия клеток человека была выбрана так, чтобы она напоминала профиль гликозилирования нативного человеческого ФСГ. Фактически, содержание сиаловой кислоты в рчФСГ отличается и более сложно, как с $\alpha 2,3$, так и с $\alpha 2,6$ сиалированием по сравнению с препаратами ФСГ, производимыми ЯКХ, которые содержат только $\alpha 2,3$ сиалирование (19). Состав углеводных фрагментов может модулировать активность ФСГ *in vivo*, влияя на его клиренс и, потенциально, за счет свойств связывания с рецептором ФСГ. Предыдущие исследования на здоровых женщинах показали, что введение идентичных биоактивных доз (международные единицы [МЕ] на основе анализа Стилмана-Поли *in vivo* на крысах) рчФСГ и фоллитропина альфа приводило к более медленному клиренсу рчФСГ и значительно более высоким фармакодинамическим ответам на рчФСГ с точки зрения уровня Е2 и ингибина В в сыворотке, а также большего количества фолликулов (20). Поскольку перевод биологической активности в МЕ из анализа на крысах на людей не является одинаковым для рчФСГ и препаратов ФСГ, полученных из ЯКХ, у пациентов, подвергавшихся КСЯ для лечения ЭКО / ИЦИС, была необходима характеристика зависимости доза-ответ для нового рчФСГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Это было рандомизированное, контролируемое, открытое исследование в параллельных группах фазы 2, проведенное в семи центрах в четырех странах (Бельгия, Чешская Республика, Дания и Испания) с сентября 2011 года по май 2013 года. Исследование было слепым для экспертов, и все исследователи, эмбриологи, персонал центральной лаборатории и спонсорский персонал, участвовавший в анализе и интерпретации данных, не знали о назначении лечения на протяжении всего испытания. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, рекомендациями Международной конференции по гармонизации и Надлежащей клинической практики и местными нормативными требованиями. Протокол исследования одобрен местными регулирующими органами и независимыми комитетами по этике, охватывающими все участвующие центры. Все пациенты дали письменное информированное согласие.

Исследуемая популяция

В исследование были допущены женщины с диагнозом трубное бесплодие, бесплодие без определенной причины, бесплодие, связанное с эндометриозом I / II стадии, или женщины, у которых было диагностировано бесплодие по мужскому фактору. Дополнительные основные критерии включения были следующими: возраст 18–37 лет; индекс массы тела 18,5–32,0 кг / м²; бесплодие в течение минимум 1 года до рандомизации; регулярные менструальные циклы продолжительностью 24–35 дней, предположительно овуляторные; гистеросальпингография, гистероскопия или трансвагинальное ультразвуковое исследование, подтверждающее соответствие матки ожидаемой нормальной функции; трансвагинальное ультразвуковое исследование, подтверждающее наличие и адекватную визуализацию обоих яичников без признаков значительных отклонений; концентрация ФСГ в сыворотке в ранней фолликулярной фазе 1–12 МЕ / л и общее количество антральных фолликулов (диаметр 2–10 мм) составляет ≥ 6 и ≤ 25 в обоих яичниках; концентрация АМГ в сыворотке 5,0–44,9 пмоль / л (0,7–6,3 нг / мл); возможность принять перенос одной бластоцисты в свежий цикл; и возможность принять перенос одной бластоцисты в циклах замещения замороженных эмбрионов, начатых в течение 6 месяцев после рандомизации. Основными критериями исключения являлись следующие: известный синдром поликистозных яичников, связанный с ановуляцией; известный эндометриоз III – IV стадии; три и более цикла КСЯ для ЭКО / ИЦИС; плохой ответ яичников в предыдущем цикле КСЯ с использованием средней суточной дозы ФСГ ≥ 150 МЕ, определяемый как развитие менее четырех фолликулов ≥ 15 мм или отмена цикла из-за ограниченной фолликулярной реакции; чрезмерный ответ яичников в предыдущем цикле КСЯ с использованием средней суточной дозы ФСГ < 225 МЕ, определяемый как извлечение > 25 ооцитов или отмена цикла из-за чрезмерного ответа яичников, включая риск синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ); тяжелый СГЯ в предыдущем цикле КСЯ; история повторного невынашивания беременности; текущее или прошлое (до 1 года до рандомизации) злоупотребление алкоголем или наркотиками; и потребление более 14 единиц алкоголя в неделю в течение последнего месяца или выкуривание более 10 сигарет в день в течение 3 месяцев до рандомизации.

Схема лечения

На 2-3 день менструального цикла пациентки были случайным образом распределены в соотношении 1: 1: 1: 1: 1: 1 для получения ежедневных подкожных инъекций в фиксированных дозах 5,2 мг, 6,9 мг, 8,6 мг, 10,3 мг, или 12,1 мг рчФСГ (FE 999049; «Ферринг Фармасьютикалс»), или 11 мг (150 МЕ) фоллитропина альфа (Гонал-Ф, заполненный по массе; «Мерк Сероно»). Доза рчФСГ выражается в микрограммах, поскольку определение эффективности фармакопейным биоанализом на крысах (биопроба Стилмана-Поли *in vivo*, МЕ) не полностью отражает реакцию этого препарата рФСГ из линии клеток человека при введении человеку (20). Фоллитропин альфа был включен в качестве контрольной группы с целью проверки ответа яичников. Рандомизацию стратифицировали в соответствии с концентрацией АМГ в сыворотке пациентов во время скринингового визита (страта низкого уровня: 5,0–14,9 пмоль / л [0,7–<2,1 нг / мл]; страта высокого уровня: 15,0–44,9 пмоль / л [2,1–6,3 нг/мл]) и по исследовательским центрам с использованием блока размером шесть. Независимый статистик из отдела биометрии компании «Ферринг Фармасьютикалс» составил список рандомизации с использованием SAS версии 9.2 (Институт SAS). Рандомизация проводилась централизованно через систему электронных форм истории болезни путем присвоения наименьшего рандомизационного номера, доступного в страте.

На 6 день стимуляции вводили антагонист ГнРГ (ганиреликс ацетат; ганиреликс ацетат для инъекций / оргалутран, «Мерк» / MSD) в суточной дозе 0,25 мг и продолжали введение в течение всего периода стимуляции. Когда наблюдались три или более фолликулов диаметром ≥ 17 мм, осуществлялся запуск окончательного созревания фолликулов с помощью 250 мг рекомбинантного ХГЧ (хориогонадотропин альфа; Овидрелл / Овитрелл, EMD «Сероно» / «Мерк Сероно»), если имелось <25 фолликулов ≥ 12 мм, или с помощью 0,2 мг агониста ГнРГ (ацетат трипторелина; декапептил, «Ферринг Фармасьютикалс»), если имелось 25–35 фолликулов ≥ 12 мм. В случае наличия > 35 фолликулов ≥ 12 мм курс отменялся; отсрочка стимуляции не разрешалась. В случае, если на 10-й день стимуляции наблюдалось менее трех фолликулов ≥ 10 мм, цикл могли отменять.

Извлечение ооцитов происходило через 2 часа после начала окончательного созревания фолликулов, и оциты можно было оплодотворять с помощью ЭКО или ИЦИС. Пациентам, перенесшим запуск созревания с помощью ХГЧ, один эмбрион на стадии бластоцисты наилучшего качества в соответствии с критериями Gardner и Schoolcraft (21) переносили на 5-й день после извлечения ооцитов, в то время как избыточные бластоцисты можно было заморозить. Для пациентов, у которых запуск происходил с помощью агониста ГнРГ, в свежем цикле переноса не происходило, и вместо этого бластоцисты подвергались криоконсервации. Для поддержки лютеиновой фазы со дня после получения ооцитов до визита с наступлением клинической беременности предоставлялись вагинальные таблетки, содержащие прогестерон (Эндометрин / Лютинус, «Ферринг Фармасьютикалс») по 100 мг три раза в день. Пациенты с криоконсервированными бластоцистами могли пройти циклы замены, инициированные в течение 6 месяцев после рандомизации, с обязательным переносом одной бластоцисты в естественном цикле.

Конечные точки исследования и оценки исследования

Первичной конечной точкой являлось количество извлеченных ооцитов. Вторичные конечные точки включали продолжительность стимуляции, оплодотворение, количество и качество бластоцист, беременность, живорождение и СГЯ. Концентрация АМГ в сыворотке крови ($1 \text{ нг} / \text{мл} \geq 7,143 \text{ пмоль} / \text{л}$) при скрининге оценивалась центральной лабораторией с помощью анализа ELISA Beckman Coulter Gen 2 после хранения при температуре окружающей среды от 1 до 5 дней, чтобы избежать возможной интерференции вмешательства комплемента. Уровни циркулирующего ФСГ оценивались центральной лабораторией с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа. Через 13–15 дней после переноса проводили анализ сывороточного b-ХГЧ. Клиническая беременность, определяемая как наличие, по крайней мере, одного внутриматочного гестационного мешка и сердцебиения плода, подтверждалась ультразвуком через 5-6 недель после переноса. За всеми случаями беременности, наступившими в свежем и криоконсервированном циклах наблюдали до рождения живого ребенка.

Размер выборки и статистический анализ

Исследование было рассчитано на то, чтобы продемонстрировать 90% -ную мощность зависимости доза-ответ рчФСГ по отношению к извлеченным ооцитам, с двусторонним уровнем значимости 5%. Расчет мощности предполагал увеличение числа извлеченных ооцитов более, чем на 3,5 при удвоении дозы и стандартное отклонение 5,6, что дало количество 200 субъектов, равномерно распределенных по пяти группам доз рчФСГ, и, таким образом, всего 240 субъектов для шести групп лечения, включая контрольную группу.

Все сводные данные и анализы основаны на популяции с намерением лечиться, сгруппированной в соответствии с полученным лечением. Первичная конечная точка смоделирована с использованием анализа ковариат (ANCOVA) с исследовательским центром и стратой АМГ в качестве факторов и \log (доза) в качестве ковариаты, включая взаимодействие между стратой уровня АМГ и \log (дозой). Шесть субъектов, получавших рчФСГ, которым отменили цикл из-за плохой реакции, были включены в моделирование доза-ответ как давшие один извлеченный ооцит. Один субъект, который прекратил прием препарата по личным причинам, из моделирования доза-реакция был исключен. Устойчивость подтверждали повторением анализа наблюдаемых данных. Анализ повторялся в пределах каждой страты уровня АМГ. Соотношение доза-реакция для непрерывных переменных оценивали с помощью ANCOVA с использованием структуры модели, аналогичной первичной конечной точке. Соотношение доза-ответ для бинарных конечных точек оценивалось с использованием логистической регрессии, включая страту АМГ и \log (дозу) в модели. Показатели беременности и живорождения сравнивались в группах лечения рчФСГ и между стратами АМГ с использованием теста χ^2 . Все статистические анализы выполнены в программе SAS версии 9.2. Контрольная группа (фоллитропин альфа, 11 мг) использовалась для внешней достоверности, и никаких статистических сравнений в ней проводить не предполагалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая популяция

Подробная информация о пациентах, участвующих в исследовании, показана на дополнительном рисунке 1 (доступен в Интернете). Из 334 пациентов, прошедших скрининг, 265 подходящих пациентов были рандомизированы с распределением 56% (n = 148) и 44% (n = 117) в страты с высоким и низким уровнем АМГ, соответственно. Большинство испытуемых были белой расы (259 из 265), и не латиноамериканцами (262 из 265). Распределение исходных значений АМГ в исследуемой популяции показано на дополнительном рисунке 2. Всего 222 пациента получили одну из пяти доз рчФСГ, и 43 пациента получили 11 мг фоллитропина альфа. Демографические и исходные характеристики существенно не различались между группами лечения (дополнительная таблица 1), тогда как значительно более высокие средние значения AFC ($P < 0,001$) и более низкие медианные исходные значения ФСГ ($P < 0,001$) наблюдались у пациентов с высоким уровнем АМГ по сравнению с низким АМГ.

КСЯ и извлечение ооцитов

Средняя продолжительность стимуляции значительно снижалась ($P < 0,001$) с увеличением доз рчФСГ; однако на каждом уровне дозы продолжительность стимуляции была одинаковой для разных слоев АМГ (таблица 1). Отмена цикла до извлечения ооцитов произошла у семи пациентов; один случай из-за личных причин и шесть из-за плохого ответа, из которых пять находились в страте с низким уровнем АМГ (дополнительный рисунок 1).

В общей сложности 258 женщин (97%) подверглись извлечению ооцитов, из которых у 256 было инициировано окончательное созревание фолликулов с помощью ХГЧ, а у двух пациенток в страте с высоким уровнем АМГ наблюдался избыточный ответ яичников, потребовавший использования агониста ГнРГ (дополнительный рисунок 1). Среди женщин, получавших рчФСГ, среднее количество (СО) извлеченных ооцитов увеличилось с $5,2 \pm 3,3$ в группе 5,2 мг до $12,2 \pm 5,9$ в группе 12,1 мг и составило $10,4 \pm 5,2$ в группе фоллитропина альфа 11 мг (Таблица 1). Статистически значимая ($P < 0,001$) зависимость доза-ответ относительно количества извлеченных ооцитов была установлена для рчФСГ (рис. 1А). Эта взаимосвязь оставалась значимой ($P < 0,001$) в обеих стратах АМГ, тогда как наклон кривых доза-ответ значительно различается между двумя слоями ($P < 0,025$). Модель «доза-ответ» предсказывала, что 10% -ное увеличение дозы рчФСГ приведет к увеличению на 0,5 ооцита (95% доверительный интервал 0,2–0,7) в страте с низким уровнем АМГ и на 1,0 ооцита (95% доверительный интервал 0,7–1,3) в страте с высоким уровнем АМГ. Анализ респондентов первичной конечной точки показал, что доля пациентов с адекватным ответом яичников, определяемым как 8–14 извлеченных ооцитов, наиболее часто встречалась в группах 8,6 мг (54%) и 12,1 мг (60%) в страте с высоким и низким уровнем АМГ, соответственно (рис. 1В и С).

Показатели оплодотворения и наличие бластоцист

Показатели оплодотворения, а также вероятность того, что ооцит превратился в бластоцисту, значительно снижались с увеличением дозы рчФСГ ($P < 0,001$) (рис. 2, таблица 1). Среднее количество бластоцист и бластоцист хорошего качества находилось в диапазоне 2,3–3,2 и 0,9–1,4, соответственно, в группах доз рчФСГ, без значимой линейной

зависимости доза-ответ ни в целом (таблица 1), ни в пределах страт уровня АМГ (рис.3). В страте с высоким уровнем АМГ не отмечено статистически значимых различий между группами по количеству бластоцист в целом, или высококачественных бластоцист. Тем не менее, в страте с низким уровнем АМГ количество бластоцист и бластоцист хорошего качества было значительно ($P < 0,05$) выше в группе дозы 12,1 мг по сравнению с другими группами доз рчФСГ.

В циклах ИЦИС (81% всех циклов), в которых перед оплодотворением определялось созревание ядра, результаты были аналогичны результатам в общей популяции, со значительным эффектом доза-ответ на рчФСГ в отношении количества извлеченных ооцитов ($P < 0,001$) и ооцитов в метафазе II ($P < 0,001$), но не в отношении количества бластоцист и бластоцист хорошего качества (дополнительный рис. 3). Количество ооцитов в метафазе I значительно увеличивалось ($P < 0,001$) с дозой рчФСГ с 0,3 0,5 (5,6 мг) до 1,0 1,2 (12,1 мг); количество ооцитов зародышевых пузырьков также значительно увеличивалось ($P < 0,001$) с дозой рчФСГ с 0,5 0,8 (5,6 мг) до 1,8 2,6 (12,1 мг) (дополнительная таблица 2). Вероятность того, что ооцит в метафазе II превратится в бластоцисту, значительно снижалась с увеличением дозы рчФСГ в целом ($P < 0,001$) и в страте с высоким АМГ ($P < 0,001$), но этого не наблюдалось в слое с низким уровнем АМГ (дополнительный рисунок 3).

Результат лечения

В свежем цикле не наблюдалось статистически значимых взаимосвязей между дозой рчФСГ и положительным β -ХГЧ, показателями клинической беременности и живорождения (таблица 1). Кумулятивный показатель живорождения (цикл переноса свежей бластоцисты плюс последующие циклы переноса замороженных – размороженных бластоцист) был численно выше в страте с высоким АМГ (46% против 36%, $P=0,133$); скорее всего, как следствие значительно большего количества бластоцист, в целом ($3,2 \pm 2,7$ против $2,2 \pm 1,6$, $P=0,017$) и хорошего качества ($1,4 \pm 1,6$ против $0,9 \pm 1,1$, $P=0,028$) в страте с высоким уровнем АМГ по сравнению со стратегией с низким уровнем АМГ. Однако следует отметить, что данное исследование не имело возможности выявить различия в показателях беременности и рождаемости между группами лечения. Всего было зарегистрировано пять случаев умеренного/тяжелого СГЯ, и все они относятся к группе с высоким АМГ: два случая раннего СГЯ у пациентов, получавших самые высокие дозы рчФСГ (10,3 и 12,1 мкг соответственно), и три случая позднего СГЯ (один в группе 8,6 мкг и два в группе 12,1 мкг).

ТАБЛИЦА 1 Переменные стимуляции и исхода у пациентов в зависимости от группы лечения и страты АМГ							
Переменная	рчФСГ						Фоллитропин альфа 11 мкг (n=43)
	5,2 мкг (n = 42)	6,9 мг (n =45)	8,6 мг (n =44)	10,3 мг (n =44)	12,1 мг (n =47)	Значение p ^a	
Длительность стимуляции, дни							
Все пациенты	9,6 \pm 2,2	9,0 \pm 2,0	8,4 \pm 1,6	7,9 \pm 1,4	8,1 \pm 1,8	<0,001	8,6 \pm 1,6
Страта низкого	9,2 \pm 2,3	8,6 \pm 1,8	8,5 \pm 1,4	7,9 \pm 1,5	7,9 \pm 2,4	0,009	8,6 \pm 1,4

уровня АМГ ^b							
Страта высокого уровня АМГ ^c	10,0± 2,2	9,3± 2,1	8,3± 1,9	7,9 ±1,3	8,3± 1,2	<0,001	8,6± 1,8
Извлечено ооцитов, n							
Все пациенты	5,2 ±3,3	7,9± 5,9	9,2± 4,6	10,5 ±7,0	12,2± 5,9	<0,001	10,4 ±5,2
Страта низкого уровня АМГ	4,5± 2,2	6,3 ±4,9	7,4± 3,8	6,9± 3,6	9,4± 4,9	<0,001	7,8 ±3,4
Страта высокого уровня АМГ	5,9± 3,9	9,1± 6,4	10,6± 4,8	13,6± 7,8	14,4± 5,8	<0,001	12,4 ±5,4
Показатели оплодотворения, %							
Все пациенты	66± 27	65 ± 19	53 ± 23	58 ± 28	56± 20	<0,001	62 ± 23
Страта низкого уровня АМГ	71± 20	66 ± 18	58 ± 27	61± 28	57± 21	0,005	63± 21
Страта высокого уровня АМГ	62± 31	64± 20	49 ± 18	56± 28	56 ± 20	0,006	61± 25
Бластоцисты, n							
Все пациенты	2,3 ±1,7	3,1 ±2,7	2,7± 2,0	2,8± 2,8	3,2± 2,2	0,092	3,5 ±2,5
Страта низкого уровня АМГ	2,2± 1,3	2,4± 1,4	2,3± 1,5	2,0± 1,6	3,1± 2,0*	0,266	3,0± 2,2
Страта высокого уровня АМГ	2,3± 1,9	3,6± 3,3	3,1 ±2,4	3,5± 3,4	3,3± 2,4	0,18	3,9 ±2,7
Бластоцисты / ооциты,%							
Все пациенты	45± 27	40 ±23	30 ±18	32 ±28	29 ±19	<0,001	35± 23
Страта низкого уровня АМГ	50± 28	44± 25	33 ±20	34± 30	36± 21	0,038	38 ±26
Страта высокого уровня АМГ	42± 27	38± 22	27 ±16	30 ±27	25± 17	<0,001	33± 21
Бластоцисты хорошего качества, n							
Все пациенты	0,9± 1,2	1,4± 1,7	1,2± 1,2	1,4± 1,5	1,3 ±1,3	0,178	1,6 ±1,6
Страта низкого уровня АМГ	0,9± 0,9	0,9± 1,1	0,6 ±0,9	1,0 ±1,1	1,5± 1,5*	0,156	1,5± 1,5
Страта высокого уровня АМГ	1,0± 1,4	1,7 ±2,0	1,6± 1,3	1,7± 1,7	1,2 ±1,2	0,487	1,7± 1,8
Выход в свежем цикле, n (%)							
Положительный уровень ХГЧ ^f							
Все пациенты	18/42 (43)	23/45 (51)	18/44 (41)	17/44 (39)	24/47 (51)	0,650	23/43 (53)
Страта низкого уровня АМГ	8/19 (42)	8/19 (42)	9/20 (45)	9/20 (45)	9/21 (43)	0,999	10/18 (56)
Страта высокого уровня АМГ	10/23 (43)	15/26 (58)	9/24 (38)	8/24 (33)	15/26 (58)	0,271	13/25 (52)
Показатели клинической беременности ^f							
Все пациенты	15/42 (36)	18/45 (40)	16/44 (36)	11/44 (25)	19/47 (40)	0,554	22/43 (51)
Страта низкого уровня АМГ	6/19 (32)	6/19 (32)	7/20 (35)	5/20 (25)	7/21 (33)	0,970	10/18 (56)
Страта высокого уровня АМГ	9/23 (39)	12/26 (46)	9/24 (38)	6/24 (25)	12/26 (46)	0,538	12/25 (48)
Показатель живорождения ^f							
Все пациенты	15/42 (36)	17/45 (38)	16/44 (36)	11/44 (25)	18/47 (38)	0,670	20/43 (47)
Страта низкого уровня АМГ	6/19 (32)	6/19 (32)	7/20 (35)	5/20 (25)	6/21 (29)	0,970	8/18 (44)

Страта высокого уровня АМГ	9/23 (39)	11/26 (42)	9/24 (38)	6/24 (25)	12/26 (46)	0,615	12/25 (48)
Кумулятивный показатель живорождения ^{f, g}							
Все пациенты	17/42 (40)	22/45 (49)	18/44 (41)	15/44 (34)	21/47 (45)	0,698	22/43 (51)
Страта низкого уровня АМГ	7/19 (37)	8/19 (42)	7/20 (35)	6/20 (30)	8/21 (38)	0,955	8/18 (44)
Страта высокого уровня АМГ	10/23 (43)	14/26 (54)	11/24 (46)	9/24 (38)	13/26 (50)	0,816	14/25 (56)
<p>Примечание. «Плюс-минус» означают среднее значение ± стандартное отклонение.</p> <p>^a Значения P отражают зависимость "доза-реакция". Для продолжительности стимуляции, извлеченных ооцитов, количества blastocysts и количества blastocysts хорошего качества значения P основаны на моделях ANCOVA с центром и стратой АМГ в качестве факторов и log (доза) в качестве ковариат. Значения P для показателей оплодотворения и количества blastocyst-ооцитов основаны на моделях логистической регрессии с уровнем АМГ в качестве фактора и log (доза) в качестве ковариаты. Значения P для переменных результата основаны на тестах χ^2.</p> <p>^b Страта с низким уровнем АМГ - это концентрация АМГ в сыворотке в диапазоне от 5,0 до 14,9 пмоль / л (от 0,7 до <2,1 нг / мл).</p> <p>^c Страта с высоким уровнем АМГ - это концентрация АМГ в сыворотке в диапазоне от 15,0 до 44,9 пмоль / л (от 2,1 до 6,3 нг / мл).</p> <p>^d Blastocysts с оценкой не менее 3BB (т. е. расширяющиеся blastocysts с внутренней клеточной массой и классами трофэктодермы А или В) в соответствии с системой оценки морфологии Gardner и Schoolcraft (21).</p> <p>^e За начатый цикл.</p> <p>^f n / всего n (%).</p> <p>^g Включая пациентов с криоконсервированными циклами переноса blastocysts, начатыми в течение 6 месяцев после начала КСЯ.</p> <p>* P <0,05 по сравнению с другими дозировочными группами.</p> <p><i>Arce. АМГ и реакция яичников на рчФСГ. Fertil Steril 2014.</i></p>							

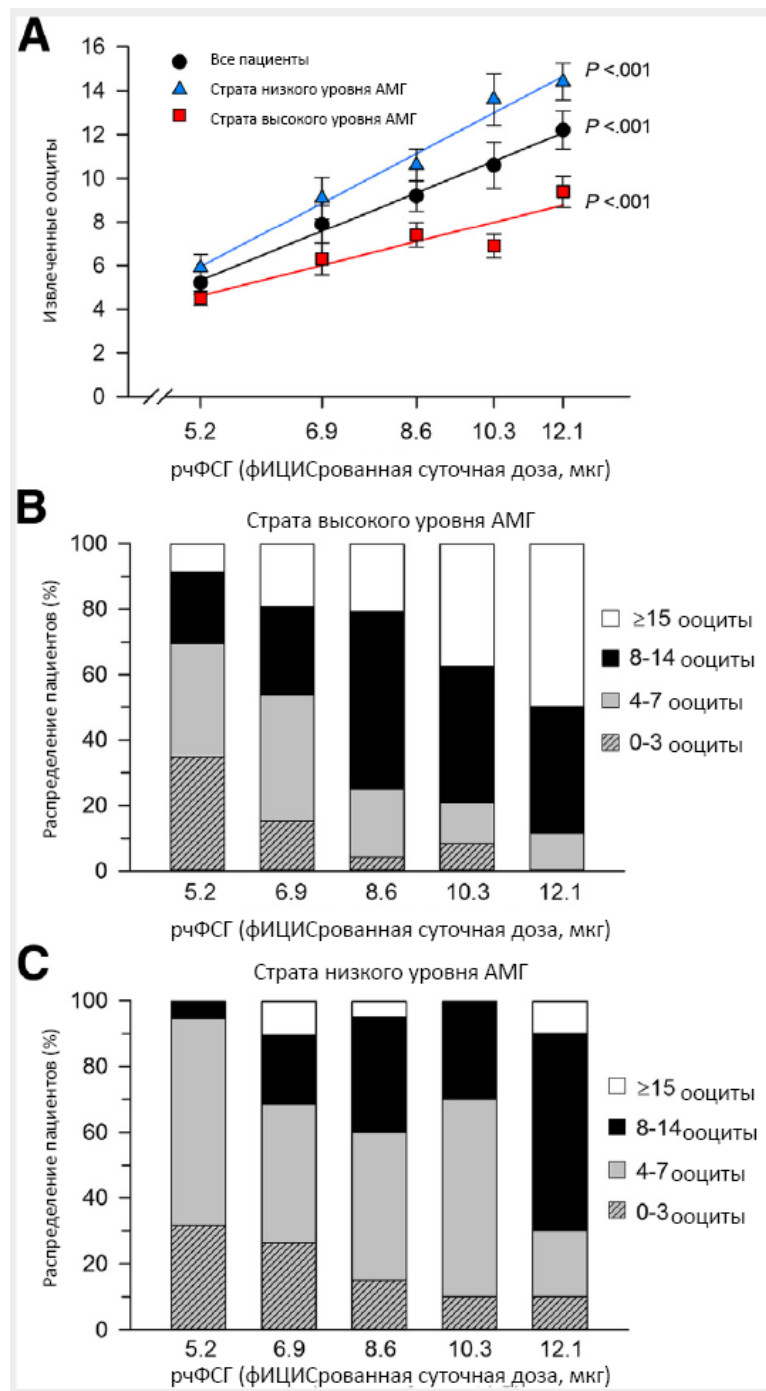


РИСУНОК 1 (А) Среднее количество ооцитов, извлеченных у пациентов в пяти группах дозировки рЧФСГ, в целом и по стратам АМГ. Вертикальные полосы представляют собой стандартные ошибки. Значения Р отражают зависимость "доза-реакция". (В, С) Относительные доли пациентов с разными категориями количества извлеченных ооцитов по группам доз рЧФСГ и страт АМГ (В, высокий АМГ; С, низкий АМГ). *Arce. АМГ и реакция яичников на рЧФСГ. Fertil Steril 2014.*

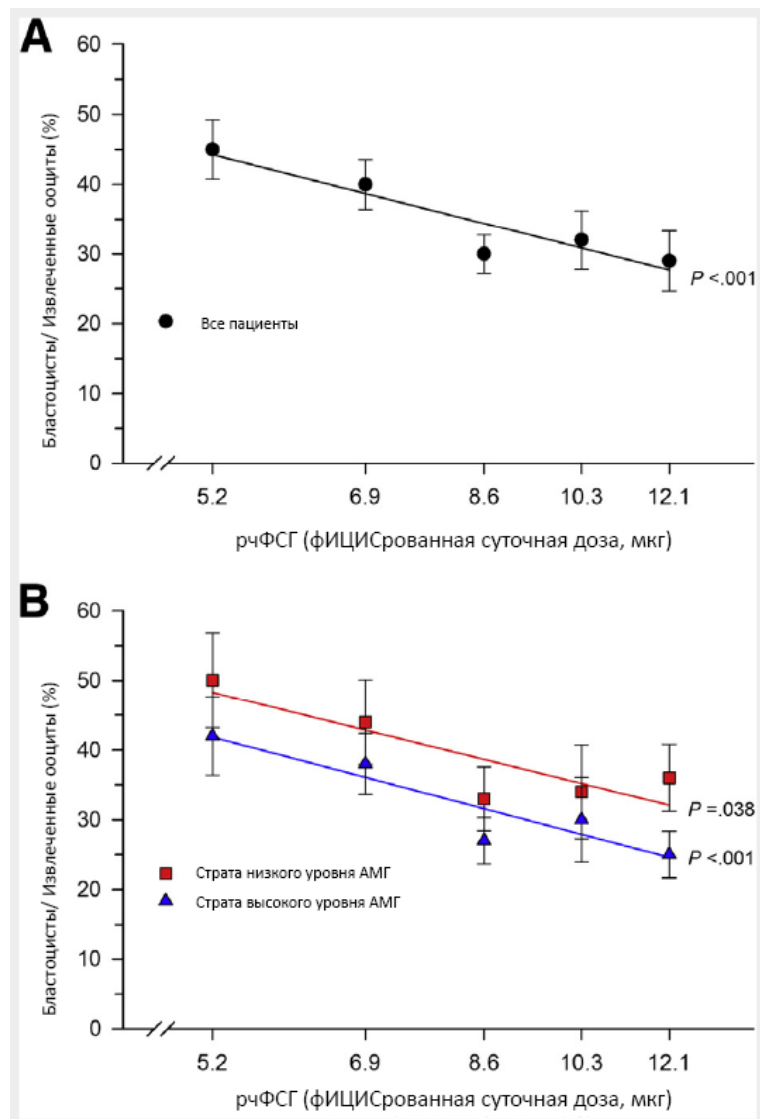


РИСУНОК 2 Среднее количество бластоцист в ооцитах, извлеченных у пациентов в пяти группах дозировки рчФСГ, (А) в целом и (В) по стратам АМГ. Вертикальные полосы представляют собой стандартные ошибки. Значения Р отражают зависимость "доза-реакция". *Arce. АМГ и реакция яичников на рчФСГ. Fertil Steril 2014.*

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование впервые проспективно демонстрирует значимое АМГ-зависимое отношение доза-ответ между экзогенным ФСГ и количеством ооцитов, полученных для ЭКО / ИЦИС. В зависимости от уровня АМГ были установлены разные наклоны кривых доза-ответ. Во всех пяти группах исследуемых доз рчФСГ (5,2–12,1 мг) было получено от трех до восьми дополнительных ооцитов у женщин с высокими исходными концентрациями АМГ по сравнению с женщинами с низким уровнем АМГ при введении тех же доз рчФСГ. Отмена цикла из-за плохого ответа в основном наблюдалась в страте с низким АМГ и распределена по группам доз рчФСГ. Чрезмерный ответ, приводящий к изменениям в клиническом ведении, таким как введение болюса агониста ГнРГ для

запуска окончательного созревания фолликулов, наблюдался только у пациентов в страте с высоким уровнем АМГ. Кроме того, пять случаев умеренного / тяжелого СГЯ произошли только в группе пациентов с высоким АМГ и при трех самых высоких дозах рчФСГ. Эти результаты подтверждают идею о том, что при выборе оптимальной дозы гонадотропина у конкретной женщины следует руководствоваться маркером резерва яичников, таким как исходный уровень АМГ в сыворотке крови. Было доказано, что введение стандартной дозы всем пациентам без учета их функционального резерва фолликулов в яичниках вызывает значительные различия в степени реакции яичников и проблемы безопасности, и, кроме того, сообщалось о корректировке дозы на 6-й день стимуляции для компенсации начальных неэффективных ответов (22, 23). В настоящее исследование включены женщины в возрасте до 37 лет. В исследованиях с участием женщин старше 37 лет показано, что антимюллеровый гормон лучше предсказывает реакцию яичников, чем возраст; см. обзор La Marca et al. (15). В контрольной группе фоллитропина альфа 11 мг (150 МЕ) ответ яичников соответствовал ожиданиям для циклов антагонистов ГнРГ (24), и это обеспечило дополнительную внешнюю достоверность кривой доза-ответ для рчФСГ.

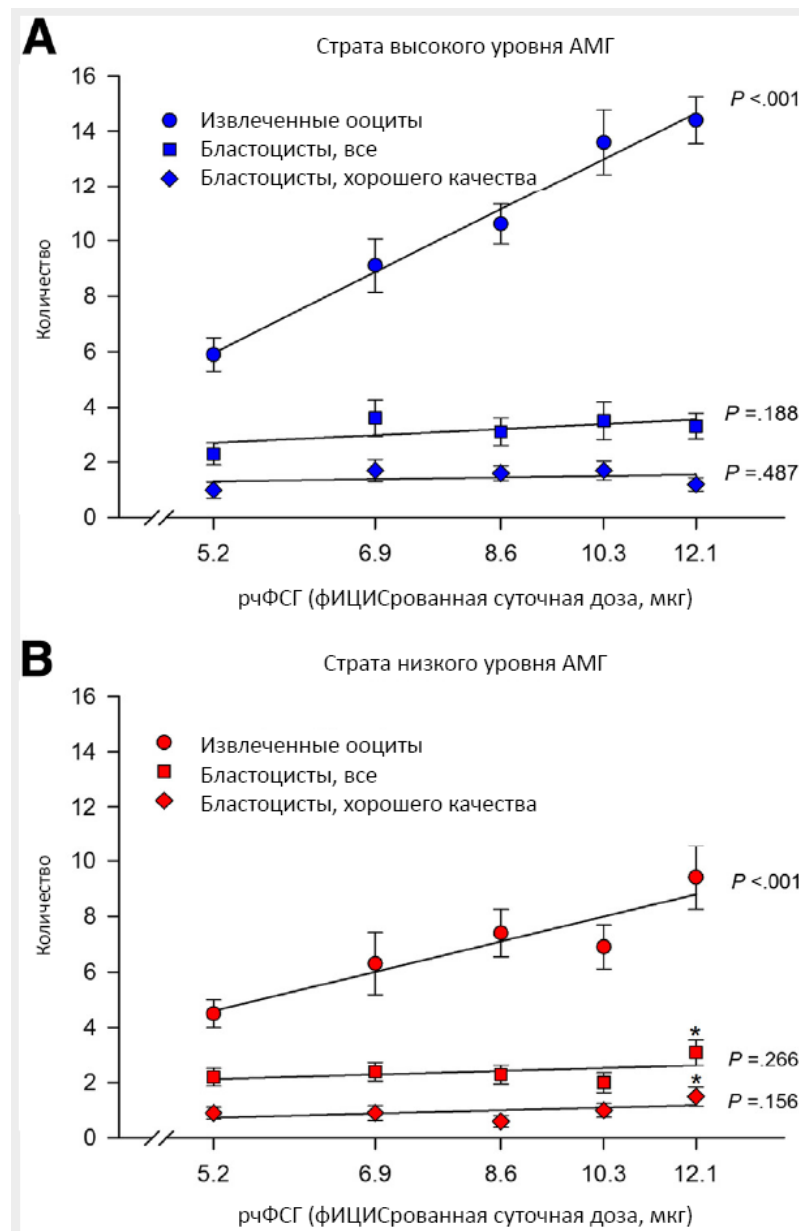


РИСУНОК 3 Количество извлеченных ооцитов и бластоцист по группам дозы рчФСГ (А, высокий уровень АМГ; В, низкий уровень АМГ). Вертикальные полосы представляют собой стандартные ошибки. Значения Р отражают зависимость «доза-реакция». * $P < 0,05$ по сравнению с другими группами доз. *Arce. АМГ и реакция яичников на рчФСГ. Fertil Steril 2014.*

Настоящее исследование также предполагает обратную зависимость между дозой рчФСГ и оплодотворением и уровнем бластоцист-ооцитов у женщин как с высоким, так и с низким уровнем АМГ. Можно предположить, что снижение показателей оплодотворения, наблюдаемое при более высоких дозах рчФСГ, может быть следствием несколько более коротких периодов стимуляции, влияющих на ядерное и цитоплазматическое созревание. Однако, поскольку продолжительность стимуляции зависит от дозы, снижение показателя оплодотворения прямо или косвенно может быть следствием более высоких доз. Увеличение количества извлеченных ооцитов, полученных при более высоких дозах

рчФСГ, не было связано с аналогичным увеличением общего количества бластоцист или бластоцист хорошего качества, доступных для свежего переноса или криоконсервации. Напротив, очевидное плато в отношении количества доступных бластоцист было достигнуто при всех дозах рчФСГ, за исключением самых низких в страте с высоким АМГ, тогда как в страте с низким АМГ только женщины, получившие самую высокую дозу, имели количество бластоцист, доступных для переноса, равное таковому у женщин с высоким уровнем АМГ. При введении стандартной дозы гонадотропинов женщинам, перенесшим КСЯ, можно ожидать относительно хорошей связи между количеством извлеченных ооцитов и бластоцист, доступных для переноса, поскольку ответ будет соответствовать резерву яичников (т. е. уровню АМГ). Тем не менее, в настоящем исследовании средний уровень АМГ во всех группах дозировок рчФСГ был сходным (дополнительная таблица 1) из-за стратификации по уровню АМГ при рандомизации и, следовательно, облегчал интерпретацию эффекта увеличения доз гонадотропина и потенциала ответа яичников на доступность бластоцист.

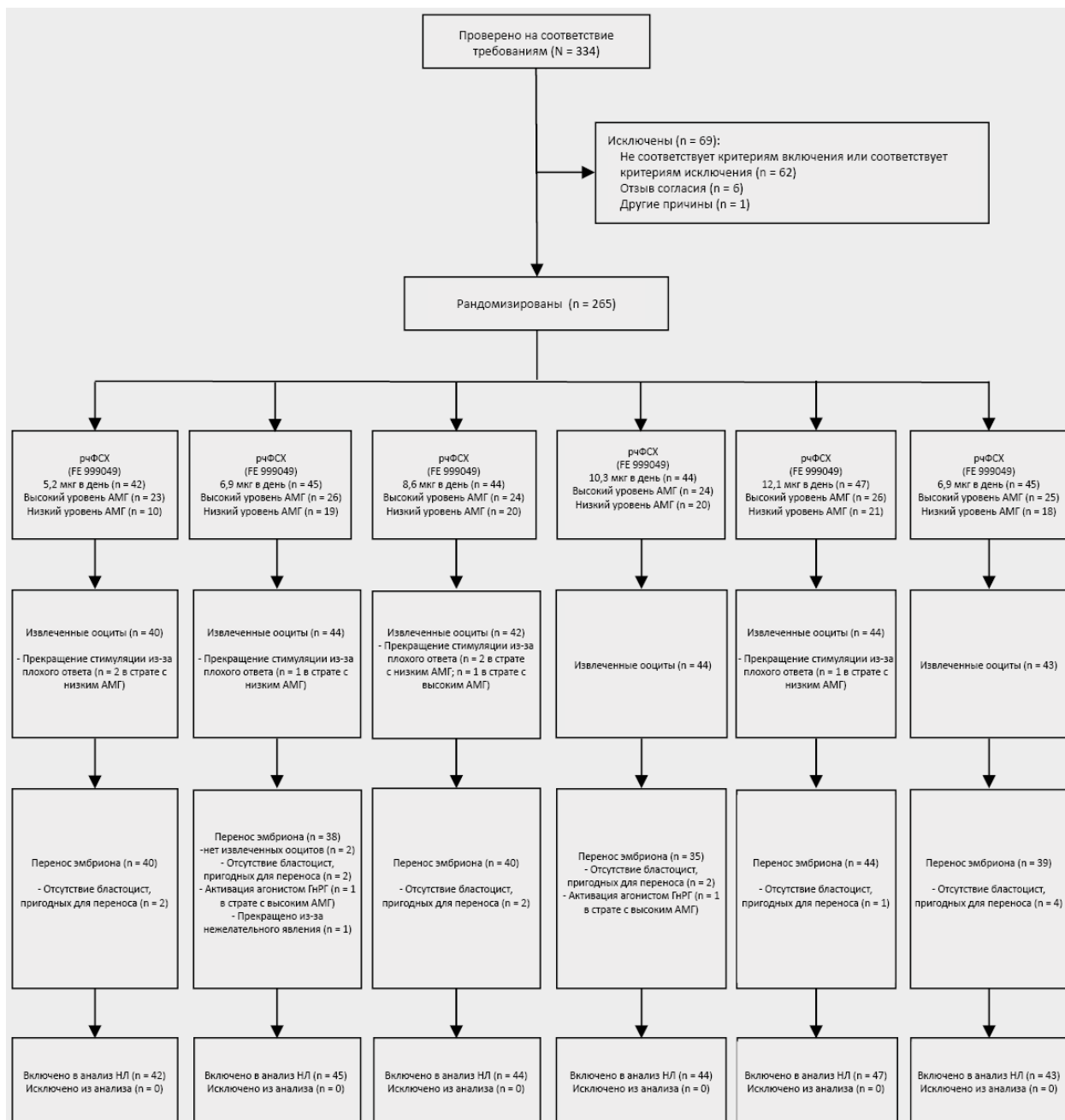
На основании исследований на животных ранее предполагалось, что высокие дозы гонадотропина или чрезмерная реакция яичников на стимуляцию оказывают пагубное влияние на качество эмбриона / бластоцисты или вызывают хромосомные аномалии (25, 26). Однако в соответствии с предыдущим исследованием Kok et al. (27), настоящее исследование фактически показывает, что увеличение доз гонадотропина не влияет на количество ооцитов хорошего качества, которые разовьются в бластоцисты. Сходные абсолютные числа бластоцист и бластоцист хорошего качества, полученные с использованием низких и высоких доз гонадотропина в настоящем исследовании, предполагают, что более крупные когорты ооцитов, полученные после стимуляции высокими дозами, состоят из относительно небольшого количества ооцитов хорошего качества и многих дополнительных ооцитов, которые могут не оплодотвориться и не развиваться в бластоцисты. Более того, обратная зависимость доза-ответ относительно показателя оплодотворения может быть связана не только с увеличением доли незрелости ядер (27), но также с большим количеством зрелых ядер ооцитов с нарушенным потенциалом развития. Доля ооцитов МП, которые развиваются в бластоцисты, уменьшалась с дозой рчФСГ. Это было наиболее ярко выражено в страте с высоким уровнем АМГ; предполагается, что большее количество ооцитов в метафазе II с плохим потенциалом развития наблюдалось с увеличением доз рчФСГ у пациентов в этой страте. Эти результаты подтверждают мнение о том, что только небольшое количество ооцитов за одно извлечение имеют потенциал для развития в компетентный эмбрион / бластоцист (28–32). Наконец, в каждой страте уровня АМГ увеличение количества извлеченных ооцитов, с увеличением доз рчФСГ, не было связано с более высокими показателями клинической беременности или живорождения в свежем цикле или с кумулятивными показателями циклов переноса единичных свежих и криоконсервированных бластоцист. Количественно более низкие совокупные показатели успеха у пациентов с низким уровнем АМГ по сравнению с пациентами с высоким уровнем АМГ кажутся логичным наблюдением и считаются зависимыми от сниженного резерва яичников у пациентов с низким уровнем АМГ.

В заключение, была продемонстрирована значимая положительная взаимосвязь между введенной дозой рчФСГ и количеством извлеченных ооцитов с различным наклоном

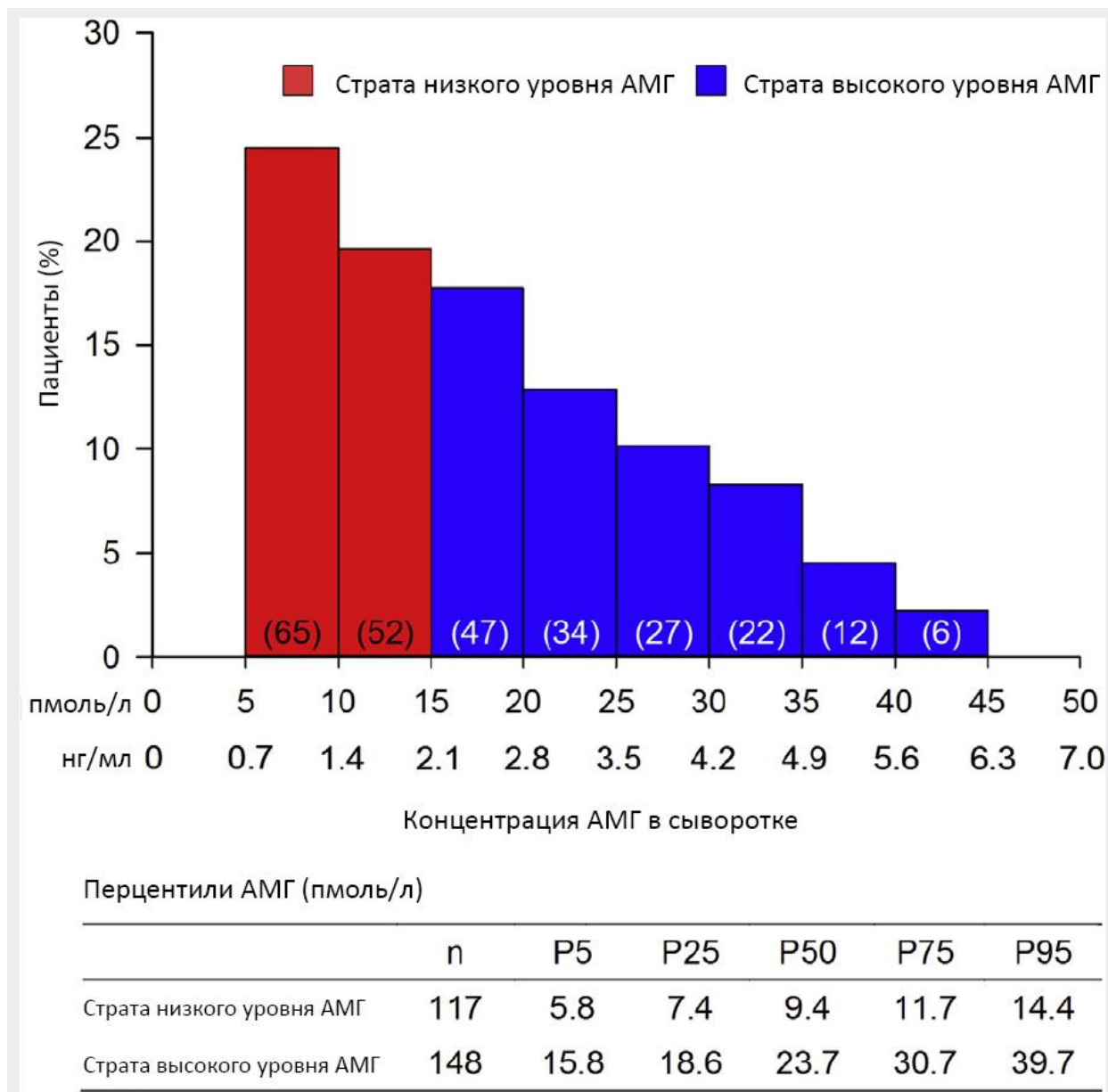
кривых доза-ответ у женщин с низким или высоким исходным уровнем АМГ, соответственно. У женщин из страты с высоким уровнем АМГ имелось значительно больше blastocysts, доступных для переноса, чем у женщин из страты с низким АМГ, но ни в одной из страт увеличение выхода ооцитов при более высоких дозах гонадотропина не приводило к аналогичному увеличению количества blastocysts. Предполагается, что может существовать пороговый уровень для начальной дозы гонадотропина, связанный с уровнем АМГ, выше которого более интенсивная стимуляция оказывает ограниченное влияние на увеличение числа компетентных ооцитов. Данные этого проспективного исследования предоставляют дополнительные аргументы в пользу разработки более индивидуализированных режимов дозирования гонадотропинов, которые соответствуют количественным и качественным целям ответа яичников при ЭКО / ИЦИС.

Выражение признательности: авторы благодарят Джорана Петтерссона, доктора философии, и Лисбет Хельмгаард, магистра наук, Репродуктивное здоровье, «Ферринг Фармасьютикалс», за помощь в написании рукописи; и весь персонал участвующих в исследовании центров: Бельгия: Universitair Ziekenhuis, Гент; Чехия: IVF CUBE SE, Прага; Дания: Rigshospitalet, Копенгаген; Испания: IU Dexeus, Барселона; IVI Мадрид, Мадрид; IVI Севилья, Севилья; и IVI Валенсия, Валенсия.

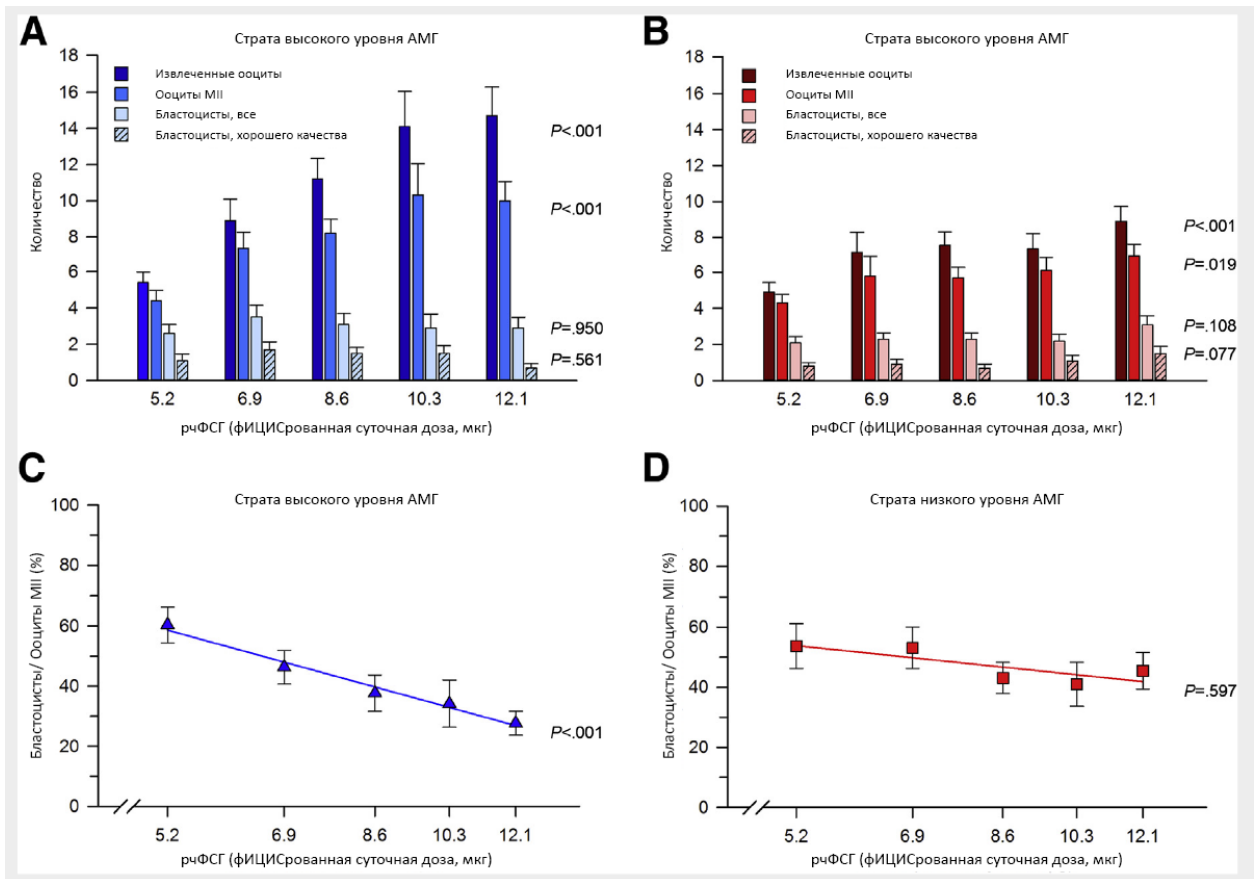
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ РИСУНОК 1 Распределение, лечение и анализ пациентов. НЛ= намерение лечить. *Arce. AMГ и реакция яичников на рчФСГ. Fertil Steril 2014*



ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ РИСУНОК 2 Распределение исходных уровней АМГ среди всей исследуемой популяции. *Arce. АМГ и реакция яичников на рчФСГ. Fertil Steril 2014.*



ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ РИСУНОК 3 (А, В) Извлеченные ооциты, ооциты в метафазе II (МII) и бластоцисты по группам доз рчФСГ у пациентов, оплодотворенных с помощью ИЦИС (А, высокий уровень АМГ; В, низкий уровень АМГ). (С, D) Среднее соотношение бластоцист к ооцитам МII у пациентов с ИЦИС (С, высокий уровень АМГ; D, низкий уровень АМГ). Вертикальные полосы представляют стандартные ошибки. Значения Р отражают зависимость «доза-реакция». *Arce. АМГ и реакция яичников на рчФСГ. Fertil Steril 2014.*



ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТАБЛИЦА 1

Демографические и исходные характеристики пациентов в зависимости от группы лечения.							
Характеристика	рЧФСГ						Значение р ^а
	5,2 мкг (n = 42)	6,9 мг (n =45)	8,6 мг (n =44)	10,3 мг (n =44)	12,1 мг (n =47)	Фоллитропин альфа 11 мкг (n=43)	
Возраст, лет	33,6 ± 2,2	32,3 ±3,5	32,8± 2,4	32,3 ±3,2	32,6 ±3,0	32,4± 3,0	0,394
ИМТ, кг/м ²	23,0± 3,5	23,2 ±3,2	23,2± 2,8	22,4± 2,6	22,3± 2,5	24,2± 3,6	0,050
История бесплодия							
Продолжительность бесплодия, лет	3,3 ±2,0	3,1 ±2,2	3,4± 2,3	3,3± 2,3	3,4 ±2,4	2,8± 1,4	0,787
Первичное бесплодие, n (%)	28 (67)	32 (71)	30 (68)	35 (80)	33 (70)	25 (58)	0,427
Причина бесплодия, n (%)							915
Причина неизвестна	24 (57)	21 (47)	23 (52)	23 (52)	23 (49)	20 (47)	
Трубная	5 (12)	4 (9)	2 (5)	1 (2)	5 (11)	6 (14)	
Мужское легкой степени	6 (14)	7 (16)	10 (23)	6 (14)	9 (19)	9 (21)	
Мужское средней / тяжелой степени	7 (17)	11 (24)	8 (18)	12 (27)	8 (17)	7 (16)	
Эндометриоз I / II	0 (0)	2 (4)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	
Другое	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	

Эндокринный профиль							
АМГ ^b							
Все пациенты							
пмоль / л	16 (9–23)	18 (9–27)	16 (10–22)	16 (11–25)	16 (10–29)	19 (10–28)	0,864
нг / мл	2,2 (1,3–3,2)	2,5 (1,3–3,8)	2,2 (1,4–3,1)	2,2 (1,5–3,5)	2,2 (1,4–4,1)	2,7 (1,4–3,9)	
Страта низкого уровня АМГ ^c							
пмоль / л	9 (7–11)	9 (7–12)	9 (7–11)	10 (8–13)	10 (7–11)	10 (9–12)	0,740
нг / мл	1,3 (1,0–1,5)	1,3 (1,0–1,7)	1,3 (1,0–1,5)	1,4 (1,1–1,8)	1,4 (1,0–1,5)	1,4 (1,3–1,7)	
Страта высокого уровня АМГ ^d							
пмоль / л	23 (17–29)	26 (19–29)	22 (19–29)	25 (21–34)	26 (19–31)	26 (19–31)	0,684
нг / мл	3,2 (2,4–4,1)	3,6 (2,7–4,1)	3,1 (2,7–4,1)	3,5 (2,9–4,8)	3,6 (2,7–4,3)	3,6 (2,7–4,3)	
ФСГ (МЕ / л)							
Все пациенты	6,4 (5,1–7,7)	7,0 (5,8–7,8)	6,6 (6,1–8,1)	6,9 (5,8–8,0)	7,0 (6,1–9,4)	6,8 (5,4–8,1)	0,317
Страта низкого уровня АМГ	6,1 (5,7–7,8)	7,2 (5,4–8,2)	7,9 (6,6–9,3)	7,6 (6,5–8,5)	8,0 (6,2–10,1)	6,9 (6,2–8,1)	0,262
Страта высокого уровня АМГ	6,6 (4,9–7,3)	6,8 (5,8–7,3)	6,2 (5,3–6,7)	6,6 (5,3–7,6)	6,9 (6,1–8,1)	6,3 (5,1–8,1)	0,338
АФС, n ^e							
Все пациенты	13,7 4,4	13,2 4,7	13,5 4,4	14,5 4,4	14,3 4,5	14,0 4,2	0,723
Страта низкого уровня АМГ	11,6 3,7	11,5 2,9	11,6 3,6	12,0 3,2	13,3 4,8	12,1 2,7	0,781
Страта высокого уровня АМГ	15,4 4,3	14,5 5,3	15,2 4,4	16,7 4,1	15,1 4,2	15,3 4,7	0,686
Примечание. Значения «плюс-минус» означают стандартное отклонение. Значения гормонов являются медианными (межквартильный размах). ИМТ = индекс массы тела.							
^a Значения P основаны на глобальных тестах оценки неоднородности групп лечения. Значения P для категориальных переменных основаны на двустороннем тесте χ^2 . Значения P для непрерывных переменных основаны на анализе дисперсии нормальных баллов ван дер Вардена (средние значения) или теста Крускала-Аллиса (средние значения).							
^b Концентрация АМГ в сыворотке крови оценивалась центральной лабораторией с помощью ELISA Beckman Coulter Gen 2.							
^c Страта низкого уровня АМГ - это концентрация АМГ в сыворотке в диапазоне от 5,0 до 14,9 пмоль / л (от 0,7 до <2,1 нг / мл).							
^d Страта высокого уровня АМГ - это концентрация АМГ в сыворотке в диапазоне от 15,0 до 44,9 пмоль / л (от 2,1 до 6,3 нг / мл).							
^e Это измерение показывает общее количество антральных фолликулов диаметром от 2 до 10 мм в обоих яичниках, оцененное с помощью трансвагинального ультразвукового исследования в день начала КСЯ.							
<i>Arce. АМГ и реакция яичников на рчФСГ. Fertil Steril 2014.</i>							

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТАБЛИЦА 2

Извлеченные ооциты, ооциты в метафазе II и незрелые ооциты у пациентов, которым выполняли ИЦИС, в зависимости от группы лечения.							
Характеристика	рчФСГ						Значение p ^a
	5,2 мкг (n = 33)	6,9 мг (n =38)	8,6 мг (n =35)	10,3 мг (n =35)	12,1 мг (n =31)	Фоллитропин альфа 11 мкг (n=35)	
Извлеченные ооциты							
Все пациенты	5,1± 2,2	8,1 ±5,3	9,3 ±4,5	10,8± 7,3	11,7 ±5,7	10,2± 4,9	<0,001
Страта низкого уровня АМГ ^a	4,9± 2,1	7,1 ±4,8	7,5 ±3,5	7,3± 3,8	8,9± 3,3	8,0± 3,4	<0,001
Страта высокого уровня АМГ ^b	5,4 ±2,4	8,9 ±5,6	11,2 ±4,7	14,1± 8,3	14,7± 6,2	12,0± 5,2	<0,001
Ооциты МII							
Все пациенты	4,3 ±2,1	6,7± 4,4	6,9± 3,1	8,3 ±6,0	8,4 ±3,7	7,9 ±4,2	<0,001
Страта низкого уровня АМГ	4,3± 1,9	5,8± 4,3	5,7± 2,5	6,1± 3,0	6,9± 2,6	6,2± 3,0	0,019
Страта высокого уровня АМГ	4,4± 2,3	7,3± 4,5	8,2 ±3,2	10,3± 7,4	10,0± 4,1	9,4± 4,6	<0,001
Ооциты MI							
Все пациенты	0,3± 0,5	0,6 ±1,0	0,7± 0,8	0,9 ±1,3	1,0± 1,2	1,1± 1,3	<0,001
Страта низкого уровня АМГ	0,4 ±0,5	0,4± 0,6	0,6± 0,7	0,3± 0,6	0,5± 0,9	0,6± 0,9	0,830
Страта высокого уровня АМГ	0,2 ±0,4	0,6± 1,1	0,8± 0,8	1,4± 1,5	1,5± 1,3	1,5± 1,4	<0,001
Ооциты зародышевых пузырьков							
Все пациенты	0,5± 0,8	0,8± 1,1	1,5± 1,7	1,4± 1,7	1,8± 2,6	0,9± 1,1	<0,001
Страта низкого уровня АМГ	0,2± 0,4	0,9 ±1,2	1,2± 1,7	0,8± 1,2	1,4± 2,1	1,0± 1,2	0,051
Страта высокого уровня АМГ	0,8 ±1,0	0,7± 1,0	1,7± 1,6	1,9± 1,9	2,3± 3,0	0,8± 1,1	0,001
Дегенеративные атретические ооциты							
Все пациенты	0,0 ±0,2	0,2± 0,4	0,3± 0,7	0,2± 0,5	0,4 ±1,2	0,3± 0,8	0,020
Страта низкого уровня АМГ	0,0± 0,0	0,0 ±0,0	0,0 ±0,0	0,1± 0,3	0,1± 0,3	0,2± 0,8	0,060
Страта высокого уровня АМГ	0,1± 0,2	0,3± 0,6	0,6± 0,9	0,3± 0,6	0,8± 1,7	0,4± 0,8	0,045
Примечание. Значения «плюс-минус» означают стандартное отклонение.							
^a Значения P для значений доза-ответ рассчитаны на основе F-теста в анализе ковариационной модели.							
^b Страта низкого уровня АМГ - это концентрация АМГ в сыворотке в диапазоне от 5,0 до 14,9 пмоль / л (от 0,7 до <2,1 нг / мл).							
^c Страта высокого уровня АМГ - это концентрация АМГ в сыворотке в диапазоне от 15,0 до 44,9 пмоль / л (от 2,1 до 6,3 нг / мл).							
<i>Arce. АМГ и реакция яичников на рчФСГ. Fertil Steril 2014.</i>							