

ПРИМЕНЕНИЕ АНДРОГЕНОВ И ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОК СО СЛАБЫМ ОТВЕТОМ ЯИЧНИКОВ НА СТИМУЛЯЦИЮ

© А.И. Меркулова¹, Л.Х. Джемлиханова^{1,2}, Д.А. Ниаури^{1,2}, А.М. Гзгзян^{1,2}, И.Ю. Коган^{1,2}, И.О. Крихели²,
Н.И. Тапильская^{2,3}, И.Д. Мекина², Е.А. Лесик², Е.М. Комарова²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»,
Санкт-Петербург;

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Меркулова А.И., Джемлиханова Л.Х., Ниаури Д.А., и др. Применение андрогенов и ингибиторов ароматазы в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток со слабым ответом яичников на стимуляцию // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 6. – С. 37–46. <https://doi.org/10.17816/JOWD68637-46>

Поступила: 02.10.2019

Одобрена: 05.11.2019

Принята: 12.12.2019

■ **Актуальность.** Слабый ответ яичников на стимуляцию сопряжен с низкой эффективностью лечения в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Поскольку андрогены являются неотъемлемой составляющей физиологических процессов фолликулогенеза, то уменьшение их уровня при сниженном овариальном резерве и с возрастом дает основания предполагать, что препараты андрогенов или ингибиторов ароматазы будут благоприятно влиять на показатели результативности лечения у пациенток со слабым овариальным ответом.

Цель — оценить эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с прогнозируемым слабым ответом яичников на стимуляцию при применении андрогенов и ингибиторов ароматазы.

Материалы и методы исследования. Проспективное, когортное, контролируемое исследование, в которое были включены 204 пациентки с бесплодием в возрасте до 42 лет, которые проходили лечение по стандартному протоколу экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или ЭКО/ИКСИ с применением препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (или человеческих менопаузальных гонадотропинов) и антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Пациентки первой группы ($n = 26$) наряду с гонадотропинами первые пять дней стимуляции получали летрозол в дозе 5 мг/день; пациентки второй группы ($n = 38$) на этапе подготовки к протоколу ЭКО (в цикле, предшествовавшем началу программы, с 5-го дня менструального цикла) — тестостерон в дозе 25 мг/день трансдермально; пациентки третьей группы ($n = 18$) в течение трех месяцев перед протоколом принимали препарат дегидроэпиандростерона в дозе 100 мг/день.

Результаты исследования. Применение ингибиторов ароматазы в цикле контролируемой стимуляции суперовуляции позволяет повысить эффективность стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток со слабым ответом яичников, а назначение препаратов тестостерона на этапе подготовки к протоколу ЭКО или ЭКО/ИКСИ ассоциировано как с повышением эффективности стимуляции, так и с улучшением показателей на эмбриологическом этапе.

Выводы. Необходимо проведение исследований, направленных на совершенствование методик применения препаратов андрогенов и ингибиторов ароматазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток со слабым ответом яичников на стимуляцию.

■ **Ключевые слова:** бесплодие; слабый ответ; экстракорпоральное оплодотворение; ингибиторы ароматазы; тестостерон; дегидроэпиандростерон.

USE OF ANDROGENS AND AROMATASE INHIBITORS IN POOR RESPONDERS UNDERGOING *IN VITRO* FERTILIZATION

© A.I. Merkulova¹, L.Kh. Dzhemlikhanova^{1,2}, D.A. Niauri^{1,2}, A.M. Gzgzian^{1,2}, I.Yu. Kogan^{1,2}, I.O. Krikheli²,
N.I. Tapilskaya^{2,3}, I.D. Mekina², E.A. Lesik², E.M. Komarova²

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Merkulova AI, Dzhemlikhanova LKh, Niauri DA, et al. Use of androgens and aromatase inhibitors in poor responders undergoing *in vitro* fertilization. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(6):37-46. <https://doi.org/10.17816/JOWD68637-46>

Received: October 2, 2019

Revised: November 5, 2019

Accepted: December 12, 2019

■ **Hypothesis/aims of study.** Poor ovarian response is still considered one of the most challenging tasks in reproductive medicine. Poor responders have decreased circulating androgens during spontaneous cycles. Androgens are known to play an important role in follicular growth and development. Hence, the use of various androgens and androgen inhibitors in poor responders undergoing ovarian stimulation for IVF has been proposed to improve efficacy of treatment. This study was aimed to examine the efficacy of aromatase inhibitors and androgens in infertility treatment in patients with poor response.

Study design, materials and methods. This prospective cohort-controlled clinical trial included 204 patients under 42 years of age with infertility and poor response to ovarian stimulation. *In vitro* fertilization treatment with an antagonist FSH/hMG protocol with letrozole (5 mg/day) was administered in the first group of patients ($n = 26$) during the first 5 days of stimulation. Patients of the second group ($n = 38$) were applied testosterone (25 mg/day) transdermally, starting from the 5th day of the menstrual cycle preceding controlled ovarian stimulation for *in vitro* fertilization. The third group of patients ($n = 18$) was administered dehydroepiandrosterone (100 mg/day) for 3 months prior to controlled ovarian stimulation for *in vitro* fertilization.

Results. Improved response to FSH stimulation with letrozole co-treatment was evidenced, with parameters of stimulation efficacy and embryo development being better in the testosterone group. No significant improvement in ovarian response markers, ovarian response to gonadotrophin stimulation and *in vitro* fertilization outcomes were found in poor responders receiving pre-treatment dehydroepiandrosterone.

Conclusion. Further studies are necessary to improve approaches of testosterone and aromatase inhibitors use in poor responders undergoing *in vitro* fertilization.

■ **Keywords:** infertility; poor response; *in vitro* fertilization; aromatase inhibitors; testosterone; dehydroepiandrosterone.

Введение

Увеличение количества пациенток, планирующих беременность в старшем репродуктивном возрасте, а также современные достижения медицины, предоставляющие возможности для решения проблемы бесплодия у пациенток с тяжелой гинекологической патологией, лечение которой зачастую сопровождается большими по объему оперативными вмешательствами (в том числе и на овариальной ткани), приводят к относительному и абсолютному увеличению числа пациенток со сниженным овариальным резервом и слабым ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1]. Результативность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у вышеназванной категории больных остается неизменно низкой и составляет, по различным данным, от 9,9 до 23,8 % [2, 3]. Для достижения положительного результата лечения проводят стимуляцию суперовуляции с применением высоких доз гонадотропинов [4], но такой подход не позволяет достичь желаемой частоты наступления беременности, в связи с чем на следующем этапе на пути преодоления бесплодия применяют ооциты донора.

С целью оптимизации программ ВРТ у пациенток с предполагаемым слабым ответом яичников на стимуляцию было предложено множество различных вариантов как подготовки к протоколу, так и его проведения. В результате были опубликованы противоречивые данные многочисленных исследований [1, 5, 6].

Методы, применяемые у пациенток с предполагаемым слабым ответом, условно можно разделить на две группы: симптоматические и патогенетические. К первой группе можно отнести увеличение доз препаратов гонадотропинов и различные модификации протоколов стимуляции. Для того чтобы разобраться в методах, относящихся ко второй группе, необходимо определить изменения в организме, сопровождающие предполагаемый слабый ответ.

В течение последних двух десятилетий как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях была продемонстрирована значимая роль андрогенов в фолликулогенезе, а именно в инициации роста и созревании фолликулов на ранних стадиях, а также в потенцировании последующего их роста и влиянии на качество ооцитов [7]. Первоначально было отмечено, что уровень андрогенов снижается при истощении овариального резерва, обусловленном возрас-

том [8]. Впоследствии аналогичные изменения уровня тестостерона в крови были выявлены и у пациенток со сниженным овариальным резервом, ассоциированным с другими причинами [9]. В связи с вышеизложенным назначение препаратов андрогенов патогенетически обосновано у пациенток с прогнозируемым слабым ответом яичников на стимуляцию.

Повышения уровня мужских половых гормонов можно достичь как посредством назначения препаратов андрогенов, так и за счет эндогенных ресурсов при назначении ингибиторов ароматазы, подавляющих превращение андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол.

Цель исследования — оценить эффективность программ ВРТ у пациенток с прогнозируемым слабым ответом яичников на стимуляцию при применении андрогенов и ингибиторов ароматазы.

Материалы и методы

В исследование были включены 204 пациентки, проходившие лечение бесплодия в отделении вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» с сентября 2015 по июль 2018 г. Проведение исследования, предполагающего назначение ингибиторов ароматазы, и шаблон информированного согласия были одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Материалом для исследования послужили клинико-лабораторные данные, полученные в результате обследования пациенток.

Критериями включения в исследование явились:

- предполагаемый слабый ответ яичников на стимуляцию гонадотропинами согласно Болонским критериям [10];
- лечение бесплодия методом ЭКО (ЭКО/ИКСИ) в протоколе стимуляции супероуляции с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона.

Прогностический анализ слабого ответа яичников на гонадотропную стимуляцию производили на основании Болонских критериев слабого ответа [10]:

- 1) возраст женщины 40 лет и более или наличие других факторов риска слабого ответа на стимуляцию;
- 2) сниженный овариальный резерв (количество антральных фолликулов менее 5–7; уровень антимюллерова гормона менее 1 нг/мл);

- 3) предшествующий слабый ответ яичников на стимуляцию при использовании адекватных доз гонадотропинов (3 и менее ооцита или отмена протокола в связи с отсутствием ответа яичников).

Если в анамнезе у пациентки были два и более эпизода слабого ответа яичников на стимуляцию при использовании максимальных доз гонадотропинов, то ее расценивали как пациентку с предполагаемым слабым овариальным ответом, вне зависимости от других критериев.

Критериями исключения из исследования были:

- возраст старше 42 лет;
- экстрагенитальные или гинекологические заболевания, являющиеся противопоказанием для лечения бесплодия с применением методов ВРТ, в том числе наличие в анамнезе злокачественных новообразований любой локализации;
- индекс массы тела 35 кг/м² и более;
- гипергонадотропная и гипогонадотропная недостаточность яичников;
- тяжелые нарушения сперматогенеза у партнера: азооспермия, астенозооспермия тяжелой степени, иммунологическое бесплодие — MAR-test $\geq 50\%$ (согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, 2010).

Дизайн исследования: проспективное, когортное, контролируемое исследование.

Всем женщинам проводили стандартный протокол ЭКО или ЭКО/ИКСИ с применением при контролируемой стимуляции супероуляции (КССО) препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (или человеческих менопаузальных гонадотропинов) и антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Пациенткам первой группы ($n = 26$) наряду с гонадотропинами первые пять дней стимуляции назначали ингибитор ароматазы — летрозол в дозе 5 мг/день, пациенткам второй группы ($n = 38$) на этапе подготовки к протоколу ЭКО (в цикле, предшествовавшем проведению программы с 5-го дня менструального цикла) — тестостерон в дозе 25 мг/день трансдермально, пациентки третьей группы ($n = 18$) в течение 3 мес. перед протоколом принимали препарат дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в дозе 100 мг/день (см. рисунок).

Основными параметрами, по которым судили об эффективности стимуляции яичников, являлись стартовая, суммарная (курсовая), средняя ежедневная (частное суммарной

ПАЦИЕНТКИ С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ СЛАБЫМ ОТВЕТом ЯИЧНИКОВ НА СТИМУЛЯЦИЮ ГОНАДОТРОПИНАМИ ($n = 204$)

Первая группа ($n = 26$)	Вторая группа ($n = 38$)	Третья группа ($n = 18$)	Контрольная группа ($n = 122$)
–	Тестостерон в дозе 25 мг/день трансдермально в цикле, предшествовавшем проведению программы, с 5-го дня менструального цикла	Препарат дегидроэпиандростерона в дозе 100 мг/день в течение трех месяцев перед протоколом	–
Стандартная стимуляция супероуляции в программе ЭКО с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона + стимуляция супероуляции ингибиторами ароматазы в дозе от 2,5 до 5 мг/день с 1-го по 5-й день менструального цикла	Стандартная стимуляция супероуляции в программе ЭКО с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона	Стандартная стимуляция супероуляции в программе ЭКО с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона	Стандартная стимуляция супероуляции в программе ЭКО с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона

Дизайн исследования Study design

дозы и длительности стимуляции) и эффективная (отношение курсовой дозы к общему количеству полученных ооцитов) дозы гонадотропинов, длительность стимуляции, количество фолликулов в день введения триггера и полученных при трансвагинальной пункции ооцитов.

Эмбрионами хорошего качества на 4-й день культивирования считали морулы Grade 3 и 4 [11]. Эффективность программ ЭКО определяли на основании частоты наступления беременности на начатый цикл стимуляции и на перенос эмбрионов, частоты отмены цикла.

Эмбриологический этап программы ЭКО оценивали после исключения из исследования тех пациенток, у которых трансвагинальная пункция была отменена по тем или иным причинам или же в результате нее не было получено ооцит-кумулюсных комплексов, а также тех, у кого были получены незрелые ооциты или же ооциты деградировали при подготовке к оплодотворению.

В полость матки под ультразвуковым контролем с использованием катетера Wallace или Cook переносили не более двух эмбрионов на 3–5-е сутки культивирования. Оставшиеся морфологически качественные эмбрионы криоконсервировали методом витрификации.

Для поддержки лютеиновой фазы цикла применяли прогестагенные препараты и/или препараты прогестерона (Утрожестан, Besins Healthcare SA, Бельгия; Крайнон, Serono Limited, Великобритания; Дюфастон, Abbott Healthcare Products B.V., Нидерланды).

Беременность диагностировали при помощи биохимического метода на 14-й день после

переноса эмбрионов в полость матки и ультразвукового метода на 21-й день.

Статистический анализ полученных данных проводили с применением стандартных методов описательной (дескриптивной) статистики с использованием пакета прикладных программ MedCalc v.18.2.1 (Medcalc software bvba, США) и Microsoft Office Excel, 2016. Гипотезу о «нормальности» распределения признака в каждой из сравниваемых групп проверяли с использованием критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия д'Агостино – Пирсона. Для количественных признаков с нормальным распределением использовали методы параметрической статистики, для качественных порядковых и количественных признаков с распределением, отличающимся от нормального, — методы непараметрической статистики. Математическую оценку влияния переменной на результат цикла ЭКО (ЭКО/ИКСИ) выполняли посредством вычисления отношения шансов (ОШ), с расчетом 95 % доверительного интервала (ДИ) и значения уровня значимости (p -level).

Результаты исследования

Средний возраст пациенток в контрольной группе составил 36 (33; 39) лет, в группе с применением ДГЭА — 36 (33; 39) лет, ингибиторов ароматазы — 36 (35; 40) лет, а тестостерона — 38 (35; 40) лет. При сравнении групп достоверных статистически значимых различий обнаружено не было (H -test = 5,55, $DF = 3$, $p = 0,13$). По основным анамнестическим характеристикам в исследуемых группах также не было выявлено различий. Сходными были и уровни исследуе-

Таблица 1 / Table 1

Сравнительная характеристика результатов гормонального обследования и оценки овариального резерва пациенток с прогнозируемым слабым ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами в зависимости от терапевтического подхода к оптимизации лечения бесплодия

Comparison of characteristics of hormonal profile and ovarian reserve tests in poor responders treated by different strategies

Параметр	Первая группа (летрозол), n = 26 Me (LQ; UQ)	Вторая группа (тестостерон), n = 38 Me (LQ; UQ)	Третья группа (ДГЭА), n = 18 Me (LQ; UQ)	Контрольная группа, n = 122 Me (LQ; UQ)	H-test, DF = 3, p-level
Количество антральных фолликулов	4,25 (3,5; 5,0)	4,0 (3,0; 4,5)	4,0 (3,0; 4,5)	4,0 (3,5; 5,0)	4,74; 0,18
Антимюллеров гормон, нг/мл	0,89 (0,63; 1,00)	0,65 (0,30; 0,89)	0,63 (0,46; 1,00)	0,61 (0,35; 0,95)	4,35; 0,23
Базальный уровень фолликулостимулирующего гормона, МЕ/мл	7,08 (5,50; 10,30)	7,92 (6,40; 11,81)	7,31 (6,70; 10,68)	8,08 (6,28; 10,01)	1,05; 0,79
Базальный уровень лютеинизирующего гормона, МЕ/мл	4,78 (3,99; 5,86)	5,00 (3,71; 6,54)	5,40 (3,61; 8,26)	4,27 (2,83; 6,05)	4,11; 0,25
Эстрадиол, пмоль/л	140,0 (80,9; 277,5)	96 (61,95; 287,0)	194 (115,5; 397,3)	132,0 (67,0; 231,5)	5,27; 0,15
Тестостерон, нмоль/л	1,29 (0,81; 1,70)	0,95 (0,51; 1,52)	1,61 (0,9; 2,17)	1,00 (0,59; 1,45)	7,31; 0,06

мых гормонов и показатели, характеризующие овариальный резерв на момент вступления в протокол (табл. 1). Так, уровень антимюллерова гормона на момент вступления в протокол в первой группе составил 0,89 (0,63; 1,00) нг/мл, во второй — 0,65 (0,30; 0,89) нг/мл, в третьей — 0,63 (0,46; 1,00) нг/мл и в группе контроля — 0,61 (0,35; 0,95) нг/мл (H -test = 4,35; DF = 3, p = 0,23).

Длительность стимуляции и день проведения трансвагинальной пункции в исследуемых группах при статистическом анализе были сопоставимы. Сочетанное применение ингибиторов ароматазы и гонадотропинов для стимуляции яичников в программах ЭКО (ЭКО/ИКСИ) позволило в значительной мере уменьшить дозы (стартовую, среднюю ежедневную, курсовую и эффективную) ФСГ без снижения количества полученных ооцитов в результате трансвагинальной пункции. В результате применения на этапе подготовки к протоколу ЭКО тестостерона были статистически достоверно выше такие показатели, как количество фолликулов в день введения триггера овуляции, количество полученных при трансвагинальной пункции ооциткумулюсных комплексов и ниже — эффективная доза гонадотропинов (ФСГ) (табл. 2).

У пациенток с прогнозируемым слабым ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами, которым на этапе подготовки к протоколу назначали тестостерон, было получено статистически значимо большее количество

ооцитов, и при оценке их зрелости (определение стадии метафазы второго мейотического деления (МII)) этот показатель также был статистически значимо выше у пациенток второй группы. В относительном выражении доля ооцитов МII статистически значимо в исследуемых группах не отличалась (χ^2 Pearson = 5,41; DF = 3; p = 0,14), но у пациенток, получавших ингибиторы ароматазы, наблюдалась тенденция к более высоким показателям: 85,7 % против 72,9 % в контрольной группе, 78,2 % в группе пациенток, получавших тестостерон, и 61,5 % у тех, кто на этапе подготовки к протоколу принимал ДГЭА. У пациенток второй основной группы в результате оплодотворения было получено статистически значимо большее количество двупронуклеарных зигот (2PN) (H -test = 9,81, DF = 3, p = 0,015). Общее количество эмбрионов на 4-е сутки культивирования после оплодотворения также статистически значимо было больше в группе пациенток с прогнозируемым слабым ответом, получавших тестостерон при подготовке к циклу КССО в программе ЭКО (ЭКО/ИКСИ). Этот показатель был достоверно больше на 4-е сутки культивирования и у пациенток, получавших летрозол. У пациенток этой группы также прослеживалась тенденция к более высоким относительным показателям количества морфологически качественных эмбрионов, но без достоверных статистических отличий в сравнении с другими группами (табл. 3).

Таблица 2 / Table 2

Сравнительная характеристика показателей эффективности стимуляции яичников у пациенток с прогнозируемым слабым ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами в зависимости от терапевтического подхода к оптимизации лечения бесплодия

Comparison of characteristics of stimulation and ovarian response in poor responders treated by different strategies

Параметр	Первая группа, n = 26	Вторая группа, n = 38	Третья группа, n = 18	Контрольная группа, n = 122	H-test, DF = 3, p-level
Стартовая доза гонадотропинов (ФСГ), МЕ	212,5 (150,0; 225,0)	300,0 (225,0; 300,0)	287,5 (225,0; 300,0)	300,0 (225,0; 300,0)	27,07; p = 0,000003 (1) и (к), (1) и (2), (1) и (3)
Средняя ежедневная доза гонадотропинов (ФСГ), МЕ	193,5 (150,0; 256,0)	300,0 (250,0; 360,0)	300,0 (225,0; 345,0)	300,00 (250,0; 375,0)	28,34; p = 0,000003 (1) и (к), (1) и (2), (1) и (3)
Суммарная доза гонадотропинов (ФСГ), МЕ	1800,0 (1050,0; 2325,0)	2725,0 (2250,0; 3375,0)	2400,0 (1775,0; 3200,0)	2700,0 (2000,0; 3600,0)	20,40; p = 0,00014 (1) и (к), (1) и (2)
Эффективная доза гонадотропинов (ФСГ), МЕ	600,0 (327,0; 900,0)	725,0 (434,0; 1050,0)	807,1 (553,1; 1184,4)	925,0 (557,0; 1950,0)	16,11; p = 0,0011 (1) и (к), (2) и (к)
Длительность стимуляции, дней	9,0 (8,0; 10,0)	9,0 (8,0; 10,0)	9,0 (8,0; 10,0)	9,0 (8,0; 10,0)	0,55; p = 0,90
День трансвагинальной пункции, день менструального цикла	n = 24 13,0 (12,0; 14,0)	n = 38 14,0 (12,0; 14,0)	n = 17 13,0 (11,8; 14,3)	n = 120 13,0 (12,0; 15,0)	1,37; p = 0,71
Количество фолликулов в день введения триггера	4,0 (2,0; 6,3)	5,0 (4,0; 6,0)	4,0 (2,75; 5,0)	4,0 (2,75; 5,0)	11,76; p = 0,0072 (2) и (к)
Количество полученных ооцитов	3,0 (1,0; 6,25)	4,0 (3,0; 6,0)	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (1,0; 4,0)	12,84; p = 0,0043 (2) и (к)

Примечание. В скобках указаны номера групп, при попарном сравнении которых выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$). ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

Таблица 3 / Table 3

Сравнительная характеристика показателей эмбриологического этапа у пациенток с прогнозируемым слабым ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами в зависимости от терапевтического подхода к оптимизации лечения бесплодия

Comparison of characteristics of IVF program embryological step in poor responders treated by different strategies

Параметр	Первая группа, n = 26	Вторая группа, n = 38	Третья группа, n = 18	Контрольная группа, n = 122	H-test, DF = 3, p-level
Количество зрелых (MII) ооцитов	2,0 (1,0; 3,75)	3,0 (2,0; 5,0)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)	8,67, p = 0,029 (2) и (к), (2) и (3)
Доля зрелых ооцитов — количество MII/общее количество ооцитов	85,7 % (30/35)	78,2 % (61/78)	61,5 % (16/26)	72,9 % (102/140)	χ^2 Pearson = 5,41, DF = 3; p = 0,14
ЭКО / ЭКО/ИКСИ	11 (47,8 %) / 12 (52,2 %)	18 (51,4 %) / 17 (48,6 %)	7 (41,2 %) / 10 (58,8 %)	58 (54,2 %) / 49 (45,8 %)	χ^2 Pearson = 1,01, p = 0,80
Количество 2PN зигот	2,0 (1,0; 4,75)	2,0 (1,3; 4,0)	1,0 (1,0; 2,25)	2,0 (1,0; 2,0)	9,81, p = 0,015 (2) и (к)
Эффективность оплодотворения (количество 2р зигот/количество ооцитов)	66,3 % (61/92)	57,1 % (89/156)	55,2 % (32/58)	56,6 % (189/334)	χ^2 Pearson = 3,13, p = 0,37
Количество эмбрионов на 4-е сутки после оплодотворения	3,5 (2,0; 6,0)	3,0 (2,0; 4,25)	1,0 (1,0; 3,0)	2,0 (1,0; 3,0)	8,86, p = 0,025 (1) и (к), (1) и (3), (2) и (3)
Количество эмбрионов хорошего и отличного качества на 4-е сутки после оплодотворения	1,0 (0,0; 4,0)	2,0 (0,0; 3,0)	0,5 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 2,0)	6,24, p = 0,082

Окончание табл. 3 / The end of the table 3

Параметр	Первая группа, n = 26	Вторая группа, n = 38	Третья группа, n = 18	Контрольная группа, n = 122	H-test, DF = 3, p-level
Доля эмбрионов хорошего и отличного качества на 4-е сутки после оплодотворения, %	48,1 % (26/54)	61,3 % (46/75)	40,0 % (10/25)	52,9 % (83/157)	χ^2 Pearson = 4,30, p = 0,23
Криоконсервация эмбрионов, доля пациенток, %	26,1 % (6/23)	20,0 % (7/35)	11,8 % (2/18)	15,6 % (19/107)	χ^2 Pearson = 1,47, DF = 3; p = 0,69

Примечание. В скобках указаны номера групп, при попарном сравнении которых выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Таблица 4 / Table 4

Сравнительная характеристика основных параметров, ассоциированных с клинической эффективностью лечения в программах ЭКО или ЭКО/ИКСИ у пациенток с прогнозируемым слабым ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами в зависимости от терапевтического подхода к оптимизации лечения бесплодия

Comparison of clinical outcomes in poor responders treated by different strategies

Параметр	Первая группа, n = 26	Вторая группа, n = 38	Третья группа, n = 18	Контрольная группа, n = 122	χ^2 Pearson, DF = 3, p-level
Отмена цикла ЭКО	11 (42,3 %)	8 (21,1 %)	5 (27,8 %)	41 (33,6 %)	3,66; p = 0,30
Отмена по причинам, ассоциированным с эффективностью лечения	8 (30,8 %)	7 (18,4 %)	5 (27,8 %)	38 (31,1 %)	2,39; p = 0,50
Перенос эмбрионов	15 (57,7 %)	30 (78,9 %)	13 (72,2 %)	81 (66,4 %)	3,67, p = 0,53
День культивирования, на который осуществлен перенос эмбрионов	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)	4,0 (3,0; 4,0)	H-test = 1,88, p = 0,53
Толщина эндометрия в день переноса эмбрионов	9,0 (8,5; 9,5)	9,6 (9,0; 10,0)	10,0 (8,0; 11,5)	9,5 (8,5; 10,5)	H-test = 2,18, p = 0,53
Перенесено эмбрионов	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	H-test = 2,15, p = 0,41
Частота клинической беременности на цикл ЭКО (ЭКО/ИКСИ)	23,1 % (6/26)	28,9 % (11/38)	11,1 % (2/18)	16,4 % (20/122)	3,97, p = 0,27
Частота клинической беременности на перенос эмбрионов в цикле ЭКО (ЭКО/ИКСИ)	40,0 (6/15)	36,7 % (11/30)	15,4 % (2/13)	24,7 % (20/81)	3,65, p = 0,302

По различным причинам 65 пациенткам из 204, включенных (31,9 %) в исследование, в ходе реализации программы на том или ином этапе был отменен цикл ЭКО (ЭКО/ИКСИ). Особо выделены причины, не ассоциированные с лечением в цикле ЭКО (ЭКО/ИКСИ), у семи пациенток: острая респираторная вирусная инфекция в трех случаях, экстренная замена кардиостимулятора, острая желудочно-кишечная инфекция, выявление при УЗ-мониторинге гидросальпинкса и решение о проведении ранее непланируемого генетического скрининга эмбрионов. При сравнении по основным показателям результативности программ ЭКО и ЭКО/ИКСИ у пациенток

обследованных групп статистически значимых отличий выявлено не было, отмечено лишь, что в группе пациенток, получавших тестостерон и ингибиторы ароматазы, наблюдались более высокие относительные значения (табл. 4).

Влияние выбранного терапевтического подхода у пациенток со слабым овариальным ответом в цикле ЭКО (ЭКО/ИКСИ) на результат лечения оценивали посредством вычисления ОШ наступления беременности на начатый цикл стимуляции. Отношение шансов при применении ДГЭА составило 0,64 (95 % ДИ 0,14–2,99, $p = 0,57$) (в данном случае и ниже приведены данные в сравнении с контрольной группой), при назначении ингибиторов ароматазы наряду

с гонадотропинами — 1,53 (95 % ДИ 0,55–4,29, $p = 0,42$) и при применении препарата тестостерона ОШ составило 2,08 (95 % ДИ 0,89–4,86, $p = 0,09$).

Обсуждение

Применение ингибиторов ароматазы наряду с гонадотропинами в программах ВРТ у пациенток со слабым ответом яичников на стимуляцию оказалось более эффективным по сравнению с применением только гонадотропинов у пациенток контрольной группы.

У пациенток, получавших ингибиторы ароматазы, толщина эндометрия в день переноса не отличалась от таковой у пациенток других исследуемых групп, что согласуется с данными опубликованных исследований [12–15]. Отсутствие достоверного эффекта от применения ингибиторов ароматазы на частоту наступления беременности, вероятнее всего, связано с кратковременным назначением летрозолола — повышение уровня андрогенов происходит в период уже завершеного рекрутинга фолликулов. Единичные публикации по результатам исследования эффективности преодоления инфертильности при длительном приеме ингибиторов ароматазы, предшествующем протоколу, демонстрируют многообещающие результаты [16], но назначение препаратов данной группы в течение продолжительного времени на этапе планирования беременности не имеет исследованного профиля безопасности.

Снижение курсовой и эффективной доз ФСГ при применении ингибиторов ароматазы наряду с препаратами гонадотропинов в значительной мере позволяет снизить стоимость протоколов ЭКО (ЭКО/ИКСИ) у пациенток со слабым ответом яичников на стимуляцию без снижения показателей эффективности лечения [12, 17, 18].

Согласно полученным нами данным значимый позитивный эффект от применения ДГЭА (предшественника основных активных андрогенов) отсутствовал, по всей видимости, ДГЭА практически не влияет на фолликуло- и оогенез самостоятельно, а только посредством более активных метаболитов.

В группе пациенток, получавших на этапе подготовки к стимуляции яичников в программе ЭКО (ЭКО/ИКСИ) тестостерон, отмечены достоверно более высокие показатели эффективности стимуляции и эмбриологического этапа. При определении шансов наступления беременности и сравнении параметров клинической эффективности лечения в данной

группе с контрольной достоверных различий выявлено не было, наблюдалась лишь тенденция к более высоким значениям, что согласуется с данными литературы [5, 19–22]. В соответствии с результатами нашего исследования средний уровень тестостерона в крови составляет 1,00 (0,61; 1,62) нмоль/л и соответствует нижнему пределу референтного интервала у здоровых женщин [23]. Лабораторная диагностика андрогенного дефицита у женщин не получила широкого распространения вследствие методологических и интерпретационных сложностей. Патогенез развития слабого ответа яичников на стимуляцию может быть различен и не всегда обусловлен гипоандрогенией, что объясняет отсутствие эффективности от применения андрогенов у части больных со слабым ответом на стимуляцию.

В связи с вышеизложенным необходимо разработать патогенетически обусловленный индивидуализированный подход к терапии бесплодия у пациенток со слабым ответом на стимуляцию.

Выводы

Применение ингибиторов ароматазы в цикле КССО позволяет повысить эффективность стимуляции в программах ВРТ у пациенток со слабым ответом яичников, а назначение препаратов тестостерона на этапе подготовки к протоколу ЭКО (ЭКО/ИКСИ) ассоциировано с оптимизацией параметров как эффективности стимуляции, так и эмбриологического этапа.

Необходимо дальнейшее проведение исследований, направленных на совершенствование методик применения препаратов андрогенов и ингибиторов ароматазы в программах ВРТ у пациенток со слабым ответом яичников на стимуляцию.

Литература

1. Haahr T, Esteves SC, Humaidan P. Individualized controlled ovarian stimulation in expected poor-responders: an update. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):20. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0342-1>.
2. Chai J, Lee VC, Yeung TW, et al. Live birth and cumulative live birth rates in expected poor ovarian responders defined by the Bologna criteria following IVF/ICSI treatment. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119149. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119149>.
3. Polyzos NP, Nwoye M, Corona R, et al. Live birth rates in Bologna poor responders treated with ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(4):469-474. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.11.010>.

4. Goldfarb JM. Cumulative pregnancy rates in women with poor ovarian response. *Fertil Steril*. 2018;109(6):1004-1005. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.02.011>.
5. Jevc YB, Bhandari HM. Effective treatment protocol for poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis. *J Hum Reprod Sci*. 2016;9(2):70-81. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.183515>.
6. Busnelli A, Somigliana E. Prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna Criteria. *Minerva Ginecol*. 2018;70(1):89-98. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04132-6>
7. Prizant H, Gleicher N, Sen A. Androgen actions in the ovary: balance is key. *J Endocrinol*. 2014;222(3):R141-151. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0296>.
8. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2008;15(1):23-31. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3180f6108c>.
9. Gleicher N, Kim A, Weghofer A, et al. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2013;28(4):1084-1091. <https://doi.org/10.1093/humrep/det033>.
10. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. 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. <https://doi.org/10.1093/humrep/der092>.
11. Tao J, Tamis R, Fink K, et al. The neglected morula/compact stage embryo transfer. *Hum Reprod*. 2002;17(6):1513-1518. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.6.1513>.
12. Bastu E, Buyru F, Ozsurmeli M, et al. A randomized, single-blind, prospective trial comparing three different gonadotropin doses with or without addition of letrozole during ovulation stimulation in patients with poor ovarian response. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;203:30-34. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.027>.
13. Cortinez A, De Carvalho I, Vantman D, et al. Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. *Fertil Steril*. 2005;83(1):110-115. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.05.099>.
14. Palomba S. Aromatase inhibitors for ovulation induction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1742-1747. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4235>.
15. Pavone ME, Bulun SE. Clinical review: The use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1838-1844. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1328>.
16. Cantor A, Tannus S, Son WY, et al. A comparison of two months pretreatment with GnRH agonists with or without an aromatase inhibitor in women with ultrasound-diagnosed ovarian endometriomas undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(4):520-527. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.12.028>.
17. Ozmen B, Sonmezer M, Atabekoglu CS, Olmus H. Use of aromatase inhibitors in poor-responder patients receiving GnRH antagonist protocols. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(4):478-485. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2009.05.007>.
18. Mol BW, Bossuyt PM, Sunkara SK, et al. Personalized ovarian stimulation for assisted reproductive technology: study design considerations to move from hype to added value for patients. *Fertil Steril*. 2018;109(6):968-979. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.037>.
19. Bosdou JK, Venetis CA, Dafopoulos K, et al. Transdermal testosterone pretreatment in poor responders undergoing ICSI: a randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 2016;31(5):977-985. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew028>.
20. Guo J, Zhang Q, Li Y, et al. Predictive value of androgens and multivariate model for poor ovarian response. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(6):723-732. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.02.009>.
21. Polyzos NP, Davis SR, Drakopoulos P, et al. Testosterone for poor ovarian responders: lessons from ovarian physiology. *Reprod Sci*. 2018;25(7):980-982. <https://doi.org/10.1177/1933719116660849>.
22. Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi N, et al. What is new in the management of poor ovarian response in IVF? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30(3):155-162. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000452>.
23. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):405-413. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1864>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Александра Игоревна Меркулова — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-5555-2425>. SPIN-код: 5109-0816. **E-mail:** merkulova.alexandra@gmail.com.

Ляйля Харьясовна Джемликханова — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; врач — акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-6842-4430>. SPIN-код: 1691-6559. **E-mail:** dzhemlikhanova_l@mail.ru.

Alexandra I. Merkulova — MD, Postgraduate student. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-5555-2425>. SPIN-code: 5109-0816. **E-mail:** merkulova.alexandra@gmail.com.

Lyailya Kh. Dzhemlikhanova — MD, PhD, Associate Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; the Department of Assisted Reproductive Technologies, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6842-4430>. SPIN-code: 1691-6559. **E-mail:** dzhemlikhanova_l@mail.ru.

Дарико Александровна Ниаури — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; ведущий научный сотрудник гинекологического отделения с операционным блоком. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-1556-248X>. SPIN-код: 4384-9785. **E-mail:** d.niauri@mail.ru.

Александр Мкртичевич Гзгзян — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-3917-9493>. SPIN-код: 6412-4801. **E-mail:** aggzzyan@mail.ru.

Игорь Юрьевич Коган — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; директор. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>. SPIN-код: 6572-6450. **E-mail:** ikogan@mail.ru.

Инна Отаровна Крихели — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-5439-1727>. SPIN-код: 7356-6189. **E-mail:** ikrikheli@gmail.com.

Наталья Игоревна Тапильская — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом детской и подростковой гинекологии. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>. SPIN-код: 3605-0413. **E-mail:** tapnatalia@yandex.ru.

Ирина Дмитриевна Мекина — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-0813-5845>. SPIN-код: 4682-8590. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Елена Александровна Лесик — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Евгения Михайловна Комарова — канд. биол. наук, научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-9988-9879>. SPIN-код: 1056-7821. **E-mail:** evgmkomarova@gmail.com.

Dariko A. Niauri — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, the Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher. The Gynecological Department with the Operation Unit, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-1556-248X>. SPIN-code: 4384-9785. **E-mail:** d.niauri@mail.ru.

Alexander M. Ggzzyan — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; the Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-3917-9493>. SPIN-code: 6412-4801. **E-mail:** aggzzyan@mail.ru.

Igor Yu. Kogan — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Corresponding Member of RAS. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Director. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>. SPIN-code: 6572-6450. **E-mail:** ikogan@mail.ru.

Inna O. Krikheli — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Assisted Reproductive Technologies, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-5439-1727>. SPIN-code: 7356-6189. **E-mail:** ikrikheli@gmail.com.

Natalya I. Tapilskaya — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Leading Researcher. The Department of Assisted Reproductive Technologies, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Pediatric and Adolescent Gynecology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>. SPIN-code: 3605-0413. **E-mail:** tapnatalia@yandex.ru.

Irina D. Mekina — PhD, Senior Researcher. The Department of Assisted Reproductive Technologies, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-0813-5845>. SPIN-code: 4682-8590. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Elena A. Lesik — PhD, Senior Researcher. The Department of Assisted Reproductive Technologies, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Evgenia M. Komarova — PhD, Researcher. The Department of Assisted Reproductive Technologies, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9988-9879>. SPIN-code: 1056-7821. **E-mail:** evgmkomarova@gmail.com.