

## СТАТЬЯ В ПРЕССЕ

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ: ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

#### **Индивидуализированная стимуляция яичников для экстракорпорального оплодотворения: многоцентровое открытое поисковое исследование со смешанным протоколом, включающим фоллитропин дельта и высокоочищенный человеческий менопаузальный гонадотропин**

Франсуа Биссоннет, д.м.н.,<sup>a, b</sup> Жауме Минано Масип, д.м.н.,<sup>a, b</sup> Исаак-Жак Кадох, д.м.н.,<sup>a, b</sup> Клиффорд Либрах, д.м.н.,<sup>c</sup> Джон Сэмпалис, доктор философии,<sup>d</sup> Альберт Юзпе, д.м.н.<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Клиника «Ово», г. Монреаль, Квебек; <sup>b</sup>Отделение акушерства и гинекологии Госпитального центра Университета Монреаля, г. Монреаль, Квебек; <sup>c</sup>Центр репродукции «Криэйт» (CReATe), г. Торонто, Онтарио; <sup>d</sup>Университет Макгилла, г. Монреаль, Квебек; <sup>e</sup>Центр репродукции «Олив», г. Ванкувер, Британская Колумбия и кафедра REI (Reproductive Endocrinology and Infertility – репродуктивная эндокринология и бесплодие), отделение акушерства и гинекологии, медицинский факультет, Университет Британской Колумбии, г. Келоуна, Британская Колумбия, Канада.

**Цель:** Изучить профиль безопасности и число пригодных blastocyst на 5-ый день и на 6-ой день после терапии с индивидуализированным режимом дозирования фоллитропина дельта и высокоочищенного человеческого менопаузального гонадотропина (ВО-чМГ) с целью контролируемой стимуляции яичников.

**Дизайн:** многоцентровое открытое поисковое исследование.

**Место проведения:** клиники репродуктивной медицины.

**Пациент(-ы):** всего 110 пациентов (в возрасте 18-40 лет).

**Вмешательство(-а):** Комбинированный прием фоллитропина дельта и ВО-чМГ, с фиксированной дозой фоллитропина дельта по установленному алгоритму и дозой ВО-чМГ 75 МЕ при начальной дозе фоллитропина дельта <12 мкг; 150 МЕ в случае дозы фоллитропина дельта 12 мкг и массы тела <100 кг и 225 МЕ в случае дозы фоллитропина дельта 12 мкг и массы тела ≥100 кг (корректировки дозирования затрагивали только ВО-чМГ).

**Основной(-ые) критерий(-ии) оценки результатов:** среднее количество blastocyst хорошего качества, полученных на 5-ый день и на 6-ой день, а также доля женщин с синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ).

**Результат(-ы):** Когортное исследование сравнивали с группой фоллитропина дельта из Научно-обоснованного исследования стимуляции рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном человека в Европе и остальном мире 1 (Evidence-based Stimulation Trial with Human Recombinant Follicle-Stimulating Hormone in Europe and Rest of World 1 – ESTHER-1). Даже при стратификации по возрасту в настоящем исследовании наблюдалось статистически значимо большее среднее количество извлеченных ооцитов и количество blastocyst хорошего качества, чем в исследовании ESTHER-1, в котором применялась монотерапия фоллитропином дельта. Доля пациенток, которым вводили триггер агонист гонадотропин-рилизинг гормона, была статистически значимо больше в когорте нашего Комбинированного исследования препаратов «Менопур» и «Рековелль» (Menopur and Rekovelle Combined Study – MARCS) (43 %), чем в когорте фоллитропина дельта в исследовании ESTHER-1 (2,3 %). Частота возникновения СГЯ любой степени тяжести составила в настоящем исследовании 9,3 %

## СТАТЬЯ В ПРЕССЕ

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ: ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

по сравнению с 2,6 % в группе фоллитропина дельта в исследовании ESTHER-1. В нашем исследовании не наблюдались случаи СГЯ тяжелой степени, а в группе фоллитропина дельта в исследовании ESTHER-1 они составили 1,4 %.

**Вывод(-ы):** Оптимизация овариального ответа при экстракорпоральном оплодотворении с помощью смешанного протокола с индивидуализированными режимами дозирования фоллитропина дельта и ВО-чМГ привела к статистически значимому увеличению числа пригодных blastocysts на 5-ый и 6-ой дни с ростом риска возникновения СГЯ легкой степени тяжести, которая не потребовала медицинского вмешательства и госпитализации.

Получено 19 мая 2020 года; проверено 03 сентября 2020 года; утверждено 24 сентября 2020 года.

Ф.Б. получил грант от компании «Ферринг Фармасьютикалз», грант от компании «Мерк Сероно» в качестве оплаты исследовательской работы за пределами настоящего исследования, а также возмещение транспортных расходов от компании «Ферринг» и «ИЭмДи Сероно». Ж.М.М. получил грант от компании «Ферринг Фармасьютикалз» за работу над представленным в настоящей статье исследованием. И-Ж.К. получил грант от компании «Ферринг Фармасьютикалз», гранты из различных источников, а также возмещение транспортных расходов от компании «Ферринг Фармасьютикалз» и «ИЭмДи Сероно» за пределами работы над настоящим исследованием. К.Л. получил грант от компании «Ферринг Фармасьютикалз», является сотрудником Центра репродукции «Криэйт», сообщает о получении грантов из различных источников за работу за пределами настоящего исследования. Дж. С. не получал грантов. А.Ю. получил грант и возмещение транспортных расходов от компании «Ферринг Канада» за работу над представленным исследованием, а также оплату лекций и возмещение транспортных расходов от компании «Ферринг Канада» за пределами настоящего исследования.

В порядке перечисления авторов Ф.Б. и Ж.М.М. имеют одинаковый статус.

Компания «Ферринг Фармасьютикалз» оказала финансовую поддержку при проведении исследования и предоставила исследуемые препараты. Руководство и контроль проведения исследования осуществляла компания «ОВО КРО», г. Монреаль, Квебек, Канада.

Запросы на переиздание направлять: Франсуа Биссоннет, д.м.н., клиника «Ово», 8000 бульвар Декари, H4P 2S4, г. Монреаль, Квебек, Канада (эл. почта: [f.bissonnette@cliniqueovo.com](mailto:f.bissonnette@cliniqueovo.com)).

Журнал Fertility and Sterility® том ■, № ■, ■ 2020 г. 0015-0282

Авторское право издательства «Краун» (Crown)© 2020 г. Опубликовано компанией «Эльзевир Инк.» от имени Американского общества репродуктивной медицины. Эта статья находится в открытом доступе по лицензии организации «Криэтив Комэнз» (Creative Commons) BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.158>

## СТАТЬЯ В ПРЕССЕ

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ: ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

**Регистрационный номер клинического исследования:** NCT03483545. (Fertil Steril® 2020 г.; ■: ■- ■. © 2020 Американским обществом репродуктивной медицины.)

**Ключевые слова:** фоллитропин дельта, бластоциста хорошего качества, ВО-чМГ, овариальный ответ, СГЯ.

**Обсудить:** Вы можете обсудить эту статью с авторами и другими читателями на сайте <https://www.fertsterdialog.com/posts/30565>

Овариальный ответ на стимуляцию экзогенными гонадотропинами в ходе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) является ключевым фактором, обуславливающим успех данной процедуры (1, 2). Тем не менее, стандартизация эффективной и безопасной дозы для стимуляции яичников затруднена по причине значительной неоднородности овариального ответа у пациенток на одну и ту же дозу гонадотропина. Еще больше усложняют данную задачу ограниченная прогностическая ценность характеристик пациенток, включая возраст, уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и число антральных фолликулов (ЧАФ), и их противоречивая взаимосвязь с овариальным ответом на гонадотропины, а также недостаток валидированных режимов дозирования (3, 4). Достижения трансляционных исследований в таких областях, как геномика, протеомика и метаболомика показывают, как генетический и фенотипический профили пациента могут влиять на проявление и прогрессирование заболевания, а также на ответ на терапию. Данные достижения привели к появлению персонализированной медицины, согласно подходу которой схемы лечения подбирают, исходя из индивидуальных характеристик пациента для оптимизации эффективности и безопасности лечения (5). Фоллитропин дельта – инновационный рекомбинантный ФСГ человека, который экспрессируется уникальным образом с помощью технологии рекомбинантных ДНК в линии клеток сетчатки эмбриона человека. Последовательности аминокислот двух субъединиц ФСГ –  $\alpha$  и  $\beta$  – идентичны последовательностям эндогенного ФСГ человека. Его механизм действия обусловлен связыванием с рецепторами ФСГ, находящимися в яичнике, которое запускает внутриклеточные механизмы, инициирующие выработку некоторых гормонов и клеточные явления, отвечающие за регуляцию созревания графовых фолликулов и выработку эстрогена гранулезными клетками (6). Основным отличием между фоллитропином альфа и фоллитропином дельта является разница их профилей гликозилирования. У фоллитропина дельта пропорция три- и тетраасилированных гликанов больше, чем у фоллитропина альфа, а также у него имеется сиаловая кислота, связанная как  $\alpha 2,3$ -, так и  $\alpha 2,6$ -связями, тогда как у фоллитропина альфа – сиаловая кислота, связанная только  $\alpha 2,3$ -связями (7). Данные различия обуславливают более высокую экспозицию и более низкий сывороточный клиренс фоллитропина дельта. Следовательно, фоллитропин дельта индуцирует более высокий овариальный ответ у человека, чем фоллитропин альфа при введении одинаковых доз биологической активности в международных единицах (МЕ) (8). Также, недавнее наблюдение того, что суточная доза 10 мкг фоллитропина дельта эквивалентна традиционной дозе 150 МЕ/сут фоллитропина альфа указывает на то, что фоллитропин дельта обеспечивает более высокий овариальный ответ у человека при введении не только в равных единицах биологической активности (7), но и в равной дозе в микрограммах (9). Его доза может быть индивидуализирована на основе валидированного алгоритма, который представляет собой функцию зависимости базального уровня антимюллерова гормона (АМГ) пациентки от массы тела (дополнительная таблица 1, доступна онлайн).

## СТАТЬЯ В ПРЕССЕ

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ: ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Научно-обоснованное исследование стимуляции рекомбинантным фолликулолостимулирующим гормоном человека в Европе и остальном мире 1 (ESTHER-1) – это рандомизированное клиническое исследование не меньшей эффективности, сравнивающее применение индивидуализированной фиксированной дозы фоллитропина дельта, подобранной по алгоритму, основанному на индивидуальных уровнях АМГ и массы тела женщин, и традиционной регулируемой дозы фоллитропина альфа у пациенток, впервые проходящих процедуру ЭКО. Результаты исследования показали, что, несмотря на отсутствие регулирования режима дозирования, индивидуально подобранная доза фоллитропина дельта продемонстрировала не меньшую эффективность по сравнению с традиционной стимуляцией фоллитропином альфа в отношении коэффициента продолжающейся беременности и коэффициента продолжающейся имплантации эмбриона. Однако, частота возникновения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и принятия мер для профилактики СГЯ, была статистически значимо ниже у пациенток с персонализированными режимами дозирования (10).

У человека ФСГ и лютеинизирующий гормон (ЛГ) работают совместно для стимуляции фолликулогенеза и овуляции. Их используют для контролируемой стимуляции яичников (КСЯ) с целью увеличения числа производимых ооцитов при ЭКО. Протокол стимуляции и дозу ФСГ определяет, как правило, врач на основании возраста пациентки, массы тела и оценки овариального резерва. Несмотря на то, что на моделях *in vitro* и животных получены доказательства гормон-специфических механизмов действия, выбор оптимальной комбинации гонадотропинов для КСЯ не стандартизирован надлежащим образом и является очень субъективным и зависящим от решения врача (11).

Эффект добавления ЛГ при КСЯ широко изучается. Сообщалось о некоторых улучшениях исходов вспомогательных репродуктивных технологий, особенно у пациенток со сниженным овариальным резервом и у пациенток с неадекватным ответом в предыдущем цикле (12). И ЛГ, и хорионический гонадотропин человека действуют на один и тот же рецептор, активирующий различные пути передачи сигнала. Считается, что хорионический гонадотропин человека улучшает ангиогенез, что становится ключевым в развитии фолликула. Исследования показывают, что добавление высокоочищенного человеческого менопаузального гонадотропина (ВО-чМГ), содержащего ХГЧ-движимую биоактивность ЛГ, приводит к значительному увеличению экспрессии проапоптозного гена в гранулезном слое, что предполагает ведущую роль в компетентности развития ооцита (13).

В связи с этим, концепция комбинированного применения ФСГ-ЛГ, называемая также «смешанными» протоколами (комбинация чМГ и ФСГ), широко используется для стимуляции яичников больше десяти лет. Безусловно, протоколы КСЯ с применением и ВО-чМГ (источника как активности ФСГ, так и ХГЧ-движимой активности ЛГ), и ФСГ, также известные как «смешанные» протоколы, широко используются с целью получения ооцитов и эмбрионов лучшего качества и, таким образом, достижения более высокой частоты беременностей по сравнению с монотерапией рекомбинантным ФСГ.

Исследование смешанного протокола с препаратом «Менопур» (COMBINE) сравнивало частоту оплодотворения при применении комбинации препаратов ВО-чМГ (Менопур) и ФСГ (Бравелль), смешанных в одном шприце, и монотерапии препаратом «Менопур» и не обнаружило разницы между исследуемыми группами (14).

Тем не менее, на настоящий момент отсутствуют данные по применению препарата чМГ в комбинации с фоллитропином дельта, новым рекомбинантным ФСГ.

В нашем настоящем исследовании «Комбинированное исследование препаратов «Менопур» и «Рековелль» (MARCS) мы изучали новую схему, которая учитывает массу тела и концентрацию АМГ каждой пациентки для определения подходящих доз гонадотропинов для КСЯ. Данный инновационный подход является благоприятным для пациенток, так как он увеличивает количество зрелых ооцитов и бластоцист хорошего качества без снижения безопасности пациенток. Первичной конечной точкой данного исследования было количество пригодных бластоцист, доступных на 5-ый и 6-ой дни культивирования эмбрионов. К вторичным конечным точкам относились овариальный ответ, эмбриология и безопасность данного персонализированного режима.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн

Данное исследование представляло собой многоцентровое открытое однокортное исследование с внешним (синтетическим) контролем, оценивающее эффективность и безопасность персонализированного режима дозирования фоллитропина дельта в комбинации с ВО-чМГ. Пациенток для участия набирали в четырех исследовательских центрах в Канаде. Протокол исследования был утвержден местными регуляторными органами, а также независимыми комитетами по этике. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, требованиями Надлежащей клинической практики Международной конференции по гармонизации и локальными нормативными требованиями. Перед прохождением любых связанных с исследованием процедур все участники предоставили письменные информированные согласия.

### Участники

Женщины, включенные для участия в настоящем исследовании, были в возрасте от 18 до 40 лет, имели подтвержденный диагноз бесплодие (включая эндометриоз I/II стадии и трубное бесплодие) и впервые проходили процедуру ЭКО/внутрицитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). К дополнительным критериям включения относились регулярный менструальный цикл продолжительностью от 24 до 35 дней, наличие обоих яичников, применение эякулированной (свежей или замороженной) спермы для оплодотворения и сывороточная концентрация ФСГ в ранней фолликулярной фазе <10 МЕ/л. Основными критериями исключения были эндометриоз III/IV стадии, высокий риск СГЯ (АМГ  $\geq 35$  пмоль/л), повторные выкидыши в анамнезе (определяли как  $\geq 3$  последовательных выкидышей) и применение гормональной терапии (за исключением эндокринных препаратов) в ходе последнего менструального цикла перед включением в исследование. Исследуемые препараты участникам предоставляли.

### Процедуры

Все участники исследования получали фиксированные персонализированные ежедневные дозы фоллитропина дельта подкожно, которые определяли по установленному алгоритму на основании массы тела и уровня АМГ в сыворотке крови (дополнительная таблица 1). Все измерения концентрации АМГ проводили в центральной лаборатории (Центр репродукции CReATe («Криэйт»)) с помощью автоматизированного иммуноферментного теста концентрации АМГ Elecsys («Элексис») (компания «Рош») в течение 12 месяцев до начала стимуляции яичников (15). Для введения комбинации ВО-чМГ и фоллитропина дельта всем пациенткам в персонализированных дозах в зависимости от массы тела пациентки и рассчитанной дозы

фоллитропина дельта использовали два отдельных шприца. Говоря точнее, исходная доза ВО-чМГ составляла 75 МЕ при дозе фоллитропина дельта <12 мкг; 150 МЕ при дозе фоллитропина дельта 12 мкг и массе тела <100 кг; 225 МЕ при дозе фоллитропина дельта 12 мкг и массе тела  $\geq$ 100 кг.

Терапию гонадотропинами начинали на 2-ой день менструального цикла. Прием антагониста гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) начинали на 6-ой день стимуляции и продолжали на протяжении всего оставшегося периода стимуляции. Мониторинг ответа на стимуляцию проводили по сывороточным концентрациям эстрадиола ( $E_2$ ) и с помощью вагинальной сонографии. Любая корректировка стимуляции затрагивала только ВО-чМГ и допускалась, начиная только с 6-ого дня стимуляции. Доза ВО-чМГ могла быть увеличена или уменьшена, исходя из уровня  $E_2$ , на 6-ой день стимуляции вне зависимости от роста фолликула. При этом максимальная суточная доза составляла 225 МЕ. Корректировки дозы ВО-чМГ проводили в соответствии с планом, описанным в дополнительной таблице 2 (доступна онлайн).

Введение триггера финального созревания фолликула проводили, когда  $\geq 3$  фолликулов достигали 17 мм в диаметре. Выбор препарата-триггера был основан на сывороточных концентрациях  $E_2$  перед введением триггера: ХГЧ 5000–10 000 МЕ при  $E_2 < 10\ 000$  пмоль/л; агонист ГнРГ 0,2 мг (трипторелина ацетат, препарат «Декапептил»; компания «Ферринг Фармасьютикалз») при  $E_2 \geq 10\ 000$  пмоль/л. В случае избыточного ответа, который определяли как сывороточный уровень  $E_2 \geq 15\ 000$  пмоль/л в день введения триггера или  $\geq 20$  фолликулов  $\geq 12$  мм, применялась стратегия «полной заморозки». В случае слабого роста фолликулов, который определяли как <3 фолликулов размером  $\geq 17$  мм на 20-ый день, цикл отменяли.

Извлечение ооцитов было запланировано через  $36 \pm 2$  часа после введения триггера финального созревания фолликула. Ооциты оплодотворяли методом ЭКО или ИКСИ (по результатам анализа каждого конкретного случая) с помощью эякулированной спермы партнера или донора. Все эмбрионы культивировали до 5-ого или 6-ого дня. Все свежие переносы эмбрионов проводили на 5-ый день культивирования, все переносы заключались в переносе одного эмбриона. Дополнительные бластоцисты подвергали криоконсервации для будущего использования в случае эмбрионов степени ЗВВ и выше по классификации Гарднера (16). Ежедневное внутримышечное введение прогестерона назначали для поддержки лютеиновой фазы. Нежелательные явления регистрировали с момента подписания информированного согласия до окончания исследования, которое определяли как формирование 6-дневной бластоцисты. В случае регистрации нежелательного явления в один из визитов, команда исследователей поддерживала связь с участницей по телефону до устранения нежелательного явления.

### Исходы

Первичной конечной точкой данного исследования было количество бластоцист хорошего качества (>ЗВВ), также называемых «пригодные бластоцисты», на 5-ый и 6-ой день. К вторичным конечным точкам относились овариальный ответ, эмбриология и безопасность персонализированного режима. Овариальный ответ и эмбриология включали продолжительность стимуляции, суммарные дозы фоллитропина дельта, процентная доля пациенток с корректировкой доз, процентная доля пациенток, которым вводили триггер агонист Гн-РГ, среднее количество полученных зрелых ооцитов, среднее количество эмбрионов на 3-ий день и процентная доля 3-дневных эмбрионов, которые развились до пригодных бластоцист на 5-ый или 6-ой дни, которую определяли как частоту выбывания между 3-дневными эмбрионами и бластоцистами.

## СТАТЬЯ В ПРЕССЕ

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ: ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Безопасность оценивали по частоте и тяжести раннего и позднего начала СГЯ средней или тяжелой степени по классификации Голана (дополнительная таблица 5, доступна онлайн) (17).

#### Статистические методы

Дизайн данного исследования был однокогортным, открытым, с использованием внешнего (синтетического) контроля в качестве сравнения. В качестве сравнения использовали пациентов, включенных в исследование ESTHER-1 и получавших персонализированные дозы фоллитропина дельта. Анализ первичной конечной точки был основан на сравнении числа пригодных бластоцист хорошего качества на 5-ый и 6-ой дни с помощью t-критерия Стьюдента для независимых образцов. Этот же метод использовали для сравнения исследования MARCS и когорты фоллитропина дельта в исследовании ESTHER-1 в отношении вторичных конечных точек.

Демографические и исходные характеристики сообщали в отношении пациенток, включенных в исследование MARCS и пациенток, включенных в группу фоллитропина дельта в исследовании ESTHER-1. Межкогортные различия демографических и исходных характеристик пациенток оценивали на наличие статистической значимости с помощью соответствующих статистических методов с двумя переменными. Исходные переменные, в отношении которых наблюдались статистически значимые различия между исследованием MARCS и когортой фоллитропина дельта в исследовании ESTHER-1, рассматривались как потенциальные вмешивающиеся факторы. Взаимосвязь потенциальных вмешивающихся факторов с первичной конечной точкой, особенно с пригодными бластоцистами хорошего качества на 5-ый или 6-ой день, оценивали с помощью линейной регрессии в случае вмешивающихся факторов непрерывной шкалы и дисперсионного анализа (ANOVA) в случае категориальных вмешивающихся факторов. В качестве анализа чувствительности вмешивающиеся факторы, у которых была обнаружена статистически значимая взаимосвязь с первичной конечной точкой, были включены как независимые переменные в модель множественной линейной регрессии, используемой для корректировки различий между исследованием MARCS и когортой фоллитропина дельта в исследовании ESTHER-1 относительно первичной конечной точки.

Влияние возраста на эффективность терапии оценивали по различиям среднего числа пригодных бластоцист хорошего качества на 5-ый и 6-ой дни у пациенток, распределенных в следующие возрастные группы: 18,0–34,9, 35,0–36,9 и 37,0–40,0 лет. Мы использовали ANOVA для оценки различий между разными возрастными когортами относительно первичной конечной точки.

Требуемый для настоящего исследования объем выборки в 150 пациенток был основан на ожидаемом размере эффекта в 25 %, обобщенном стандартном отклонении, равном 2,2; 5 % статистической значимости ( $\alpha=0,05$ ) и силе в 80 %. Даже с учетом того, что 47 пациенток были исключены из исследования из-за отклонений от протокола, размер выборки все же был достаточно большим для того, чтобы показать статистически значимые различия относительно пригодных бластоцист хорошего качества.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Сравнение между исследованием MARCS и исследованием ESTHER-1

**Исходные характеристики.** Настоящее исследование проводили с мая 2018 года по февраль 2019 года, в него были включены женщины в возрасте 18–40 лет, впервые проходящие процедуру ЭКО-ИКСИ. Пациенток набирали для участия в четырех исследовательских центрах; два центра включили в исследование по 50 пациенток, один

## СТАТЬЯ В ПРЕССЕ

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ: ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

центр набрал 10 пациенток, и еще один центр набрал 47 пациенток. Тем не менее, 47 пациенток, включенных в исследование в одном центре, были исключены из анализа по причине статистически значимых больших потерь пациенток для последующего наблюдения и нескольких случаев несоблюдения режима дозирования, установленного в исследовании MARCS. Демографические и исходные характеристики данных 47 пациенток были схожи с характеристиками оставшихся 110 пациенток, включенных в финальный анализ.

Результаты в таблице 1 показывают, что различия в среднем возрасте пациенток, включенных в настоящее исследование, и пациенток, включенных в группу фоллитропина дельта в исследовании ESTHER-1, не наблюдались ( $P=0,076$ ). Однако, была обнаружена статистически значимо большая пропорция пациенток в возрасте от 38 до 40 лет ( $P=0,013$ ). По сравнению с когортой фоллитропина дельта в исследовании ESTHER-1 у пациенток в исследовании MARCS был более низкий средний уровень АМГ ( $P<0,001$ ) и меньшая доля случаев бесплодия, связанного с женщиной ( $P<0,001$ ), но более высокая средняя масса тела ( $P<0,001$ ). Различия между исследованием MARCS и когортой фоллитропина дельта в исследовании ESTHER-1 относительно доли пациенток с первичным бесплодием, периода времени с момента диагностирования бесплодия, среднего ЧАФ и средней исходной концентрации ФСГ отсутствовали.

**Первичная конечная точка.** Резюме анализа первичной эффективности представлено в таблице 2. Среднее значение и стандартное отклонение числа пригодных blastocyst хорошего качества в период с 5-ого по 6-ой день составили  $4,9 (\pm 3,9)$  в исследовании MARCS по сравнению с  $2,0 (\pm 2,2)$  в когорте фоллитропина дельта в исследовании ESTHER-1 ( $P<0,001$ ).

Анализ двух переменных показал, что среди переменных, в отношении которых наблюдалось значимое различие между исследованием MARCS и когортой фоллитропина дельта в исследовании ESTHER-1, только возраст пациенток ( $P=0,025$ ) и уровень АМГ ( $P<0,001$ ) были также связаны с количеством пригодных blastocyst хорошего качества на 5-ый и 6-ой дни и, таким образом, должны рассматриваться как потенциальные вмешивающиеся факторы. Число антральных фолликулов было также статистически значимо связано ( $P<0,001$ ) с количеством пригодных blastocyst хорошего качества на 5-ый и 6-ой дни и было включено в сглаженный анализ, потому что разница между исследованиями по этой переменной была клинически важной (дополнительная таблица 3, доступна онлайн). Таким образом, анализ чувствительности был основан на множественной модели, которая включала возраст пациенток, ЧАФ и уровень АМГ в качестве ковариат для корректировки на разницу между исследованием MARCS и когортой фоллитропина дельта в исследовании ESTHER-1 относительно первичной конечной точки (дополнительная таблица 4, доступна онлайн).

После корректировки на потенциальные вмешивающиеся факторы, описанной выше, разница между исследованиями оставалась статистически значимой. В действительности, скорректированная разница была больше, чем разница, которую наблюдали при проведении несглаженного анализа (таблица 2).

**Вторичные конечные точки.** Таблица 2 показывает, что у пациенток из исследования MARCS наблюдались большая продолжительность стимуляции ( $P<0,001$ ), большая суммарная доза фоллитропина дельта ( $P<0,001$ ), большая доля пациенток, требующих введение триггера агониста ГнРГ ( $P<0,001$ ), большее число извлеченных ооцитов ( $P<0,001$ ), большее число ооцитов метафазы II (МII) ( $P<0,001$ ), большее число эмбрионов на 3-ий день ( $P<0,001$ ), и более высокие уровни выбывания между 3-дневными эмбрионами и blastocystами ( $P<0,001$ ).

**ТАБЛИЦА 1**  
**Демографические и исходные характеристики по когортам**

Характеристика	Когорта		Р-значение MARCS против ESTHER-1 <sup>a</sup>
	MARCS (n=110)	ESTHER-1 (n=665) <sup>a</sup>	
Возраст (лет)	34,05 ±3,47	33,4 ±3,9	0,076
Возрастная группа (лет)			
<35	55 (50,0 %)	394 (59,2 %)	0,013
35-37	24 (21,8 %)	161 (24,2 %)	
38-40	31 (28,2 %)	110 (16,5 %)	
Масса тела (кг)	71,65 ±14,6	64,7 ±10,7	<0,0001
Первичное бесплодие	80 (72,7 %)	470 (70,7 %)	0,667
Причина бесплодия			
Необъяснимая	52 (47,3 %)	281 (42,3 %)	<0,001
Мужской фактор	26 (23,6 %)	268 (40,3 %)	
Женский фактор <sup>b</sup>	18 (16,4 %)	114 (17,1 %)	
Смешанная	14 (12,7 %)	н/д	
Другая	0	2 (0,3 %)	
Продолжительность бесплодия (лет)	2,94 ±1,97	2,94 ±2,03	0,999
ЧАФ, 2-10 мм (n)	16,1 ±16,1	14,7 ±6,9	0,371
АМГ (пмоль/л)	13,6 (9-20,5)	16,3 (9-24,8) <sup>d</sup>	<0,001
АМГ (нг/мл)	1,9 (1,26-2,87)	2,28 (1,26-3,47)	<0,001
ФСГ <sup>c</sup>	7,31 (6,25-8,37)	7,5 (6,2-9,2)	н/з

*Примечание:* значения являются средними значениями ± стандартное отклонение или числом, или процентной долей, если не указано иное. ЧАФ = число антральных фолликулов; АМГ = антимюллеров гормон; ESTHER-1 = Научно-обоснованное исследование стимуляции рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном человека в Европе и остальном мире 1; ФСГ = фолликулостимулирующий гормон; MARCS = Комбинированное исследование препаратов «Менопур» и «Рековелль»; н/д = нет данных (в исследовании ESTHER-1 регистрировали все причины бесплодия, вариант «смешанная причина» отсутствовал); н/з = не статистически значимо.

<sup>a</sup>Персонализированная доза фоллитропина дельта (ESTHER-1).

<sup>b</sup>Сумма трубного бесплодия и эндометриоза в исследовании ESTHER-1 рассматриваются как отдельная категория, «женский фактор» в исследовании MARCS в качестве причины бесплодия.

<sup>c</sup>Медиана (межквартильный интервал).

<sup>d</sup>Данные из отчета о клиническом исследовании.

*Биссоннет. Смешанный протокол ЭКО с фоллитропином дельта. Fertil Steril 2020.*

**ТАБЛИЦА 2**  
**Первичные и вторичные конечные точки по когортам**

Характеристика	Когорта		Р-значение MARCS против ESTHER-1 <sup>b</sup>
	MARCS (n=110) <sup>a</sup>	ESTHER-1 (n=665) <sup>b</sup>	
Первичные конечные точки			
Пригодные бластоцисты хорошего качества на 5-6 дни <sup>c</sup>	4,9 ±3,9 <sup>d</sup>	2,0±2,2	<0,001
Анализ чувствительности			
Пригодные бластоцисты хорошего качества на 5-6 дни <sup>c</sup>	5,39 ±2,0 <sup>d</sup>	2,0±2,2	<0,001
Вторичные конечные точки			
Продолжительность стимуляции (дни)	11,33 ±1,29 <sup>e</sup>	8,9 ±1,9	<0,001
Суммарная доза фоллитропина дельта (мкг)	123,72 ±21,75 <sup>e</sup>	90,0 ±25,3	<0,001
Женщины, для которых исследователь запросил корректировку дозы гонадотропина	67 (39,1 %)	221 (33,2 %) <sup>f</sup>	<0,001
Слабый ответ, ведущий в отмене цикла	3 (2,7 %)	25 (3,8 %)	0,289
Введение триггера агониста ГнРГ	46 (43 %) <sup>e</sup>	10 (1,5 %)	<0,001
Извлеченные ооциты ССОО	14,55 ±7,58 <sup>e</sup>	10,0 ±5,6	<0,001
Извлеченные зрелые ооциты (МII)	11,28 ±5,76 <sup>e</sup>	7,4 ±4,3 <sup>g</sup>	<0,001
Эмбрионы на 3-ий день	8,30 ±5,05 <sup>d</sup>	5,4 ±3,7	<0,001
Частота выбывания между 3-дневными эмбрионами и бластоцистами	59,03 % <sup>d</sup>	37,03 %	<0,001

*Примечание:* значения являются средними значениями ± стандартное отклонение или числом, или процентной долей, если не указано иное. ССОО (cumulus oophorous) =

яйцевой бугорок; ESTHER-1 = Научно-обоснованное исследование стимуляции рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном человека в Европе и остальном мире 1; ГнРГ = гонадотропин-рилизинг гормон; MARCS = Комбинированное исследование препаратов «Менопур» и «Рековелль»; МП = метафаза II.

<sup>a</sup>Где N – это число участниц, взятых в расчет для каждой переменной, отличается в случаях, отмеченных d и e.

<sup>b</sup>Группа исследования ESTHER-1 (P) с персонализированной дозой фоллитропина дельта.

<sup>c</sup>Наблюдаемые/нескорректированные значения.

<sup>d</sup>N = 106 пациенток. Четыре пациентки не получили пригодный эмбрион на 5-ый или 6-ой день (см. дополнительный рис. 1).

<sup>e</sup>N = 107 пациенток. У трех пациенток наблюдался слабый ответ, приведший к отмене цикла.

<sup>f</sup>Несмотря на то, что исследователь запрашивал корректировку, согласно протоколу корректировку в группе исследования ESTHER-1 не делали.

<sup>g</sup>Данные из отчета о клиническом исследовании.

*Биссоннет. Смешанный протокол ЭКО с фоллитропином дельта. Fertil Steril 2020.*

## СТАТЬЯ В ПРЕССЕ

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ: ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Доля пациентов, которым вводили триггер агонист ГнРГ была статистически значимо больше в исследовании MARCS (43 %), чем доля таких пациентов в когорте фоллитропина дельта в исследовании ESTHER-1 (2,3 %) ( $P < 0,001$ ).

Частота случаев СГЯ любой степени тяжести в исследовании MARCS составила 9,3 % в сравнении с 2,6 % в когорте участников исследования ESTHER-1, которые получали индивидуальную дозу фоллитропина дельта ( $P = 0,001$ ). В настоящем исследовании не отмечались случаи СГЯ средней и тяжелой степени (0), а в когорте фоллитропина дельта в исследовании ESTHER-1 доля таких случаев составила 1,4 % ( $P = 0,21$ ).

#### Сравнение возрастных групп

**Исходные характеристики.** Результаты, резюмированные в таблице 3, показывают, что у пациентов в возрастной группе от 18,0 до 34,9 лет отмечались статистически значимо более низкая средняя масса тела ( $P = 0,047$ ), более высокое среднее ЧАФ ( $P < 0,001$ ) и более высокий средний уровень АМГ ( $P = 0,006$ ), чем в старших возрастных группах пациенток. Между увеличением возраста и ЧАФ наблюдалась обратная линейная зависимость ( $\beta = -1,228$ ,  $P < 0,001$ ).

**Первичная конечная точка.** У пациенток из младшей возрастной группы отмечалось статистически значимо большее среднее число пригодных бластоцист хорошего качества на 5-6 дни ( $P = 0,006$ ). Однако, после корректировки на уровень АМГ и ЧАФ различия между возрастными группами, хотя и остались клинически важными, больше не были статистически значимыми ( $P = 0,244$ ) (таблица 4). Среднее количество пригодных бластоцист хорошего качества на 5-ый и 6-ой дни было статистически значимо больше во всех возрастных группах исследования MARCS, чем данное количество в когорте фоллитропина дельта исследования ESTHER-1 ( $P < 0,001$ ) (таблица 2). Результаты анализа множественной линейной регрессии показали, что самым важным фактором, вносящим вклад в различия между возрастными группами относительно количества пригодных бластоцист хорошего качества на 5-ый и 6-ой дни, было число ооцитов и ооцитов МП (дополнительная таблица 3).

#### Вторичные конечные точки

По сравнению со старшими по возрасту пациентками пациентки в младшей возрастной группе получали меньшую среднюю дозу фоллитропина дельта ( $P = 0,054$ ) и ВО-чМГ ( $P = 0,002$ ), и у них наблюдалось большее среднее число извлеченных ооцитов ( $P < 0,001$ ), большее среднее число ооцитов МП ( $P = 0,003$ ) и большее среднее число эмбрионов, достигших 3-его дня развития ( $P = 0,009$ ) (таблица 4). Отмечалось различие относительно препарата-триггера: большая доля пациенток, которым вводили агонист ГнРГ, в младшей возрастной группе и большая доля пациенток, которым вводили ХГЧ в дозе 10 000 МЕ, в старшей возрастной группе ( $P = 0,024$ ).

#### Безопасность

Частота случаев СГЯ была низкой и одинаковой во всех возрастных группах исследования MARCS, хотя в младшей возрастной группе наблюдалась большая частота случаев СГЯ 1-ой степени по сравнению со старшими группами (11,1 % против 7,4 % соответственно), но данная разница не была статистически значимой ( $P = 0,507$ ).

Стратегия «полной заморозки» с переносом замороженного эмбриона была применена у 63,6 % пациенток исследования MARCS. Статистически значимые различия между возрастными группами не наблюдались ( $P = 0,164$ ) (таблица 4).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

## СТАТЬЯ В ПРЕССЕ

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ: ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Результаты настоящего исследования показывают, что стимуляция яичников в ходе процедур ЭКО-ИКТИ со смешанным протоколом, включающим применение фоллитропина дельта и ВО-чМГ, приводит к статистически значимо большему числу пригодных blastocyst хорошего качества на 5-ый и 6-ой дни, чем при проведении данных процедур, использующих монотерапию фоллитропином дельта. Наш результат согласуется с результатами недавно проведенного метаанализа, который показывает, что число зрелых ооцитов и эмбрионов, а также частота имплантации выше при использовании ВО-чМГ в комбинации с рекомбинантным ФСГ вместо монотерапии рекомбинантным ФСГ (13).

#### ТАБЛИЦА 3

**Данные распределения: демографические и исходные характеристики по возрастным группам**

Характеристики	Возрастная группа (лет)			Суммарно	Р-значение
	18,0-34,9	35,0-36,9	37,0-40,0		
N (%)	55 (50 %)	24 (22 %)	31 (28 %)	110 (100 %)	
Масса тела (кг)	68,45 ±12,06	76,88 ±16,19	73,26 ±16,42	71,65 ±14,61	0,047
Анамнез бесплодия					
Первичное	43 (78,2 %)	17 (70,8 %)	20 (64,5 %)	80 (72,7 %)	0,382
Вторичное	12 (21,8 %)	7 (29,2 %)	11 (35 %)	30 (27,3 %)	
Причина бесплодия					
Необъяснимая	22 (40 %)	13 (54,17 %)	17 (54,84 %)	52 (47,3 %)	0,360
Мужской фактор	17 (30,91 %)	5 (20,83 %)	4 (12,9 %)	26 (23,6 %)	
Женский фактор	11 (20 %)	2 (8,33 %)	5 (16,13 %)	18 (16,4 %)	
Смешанная	5 (9,09 %)	4 (16,67 %)	5 (16,13 %)	14 (12,7 %)	
Продолжительность бесплодия (лет)	2,65 ±1,58	2,79 ±1,74	3,55 ±2,59	2,94±1,97	0,119
ЧАФ, 2-10 мм	19,65 ±8,78	14,32 ±9,50	11,42 ±6,39	16,1 ±9,02	<0,001
Эндокринный профиль					
АМГ (пмоль/л)	17,71 ±8,76	12,76 ±8,28	12,16 ±8,22	15,07 ±8,84	0,006
АМГ (нг/мл)	2,48 ±1,23	1,78 ±1,16	1,7 ±1,15	2,11 ±1,24	0,006
ФСГ	6,72 ±1,48	8,48 ±11,27	7,45 ±3,23	7,31 ±5,59	0,437
E <sub>2</sub> (пг/мл)	1759 ±1133	1391 ±907	1563 ±1061	1624 ±1068	0,348
E <sub>2</sub> (нг/мл)	479 ±309	379 ±247	426 ±289	442 ±291	0,348

*Примечание:* значения являются средними значениями ± стандартное отклонение или числом, или процентной долей соответственно. ЧАФ = число антральных фолликулов; АМГ = антимюллеров гормон; E<sub>2</sub> = эстрадиол; ФСГ = фолликулостимулирующий гормон.

*Биссоннет. Смешанный протокол ЭКО с фоллитропином дельта. Fertil Steril 2020.*

ТАБЛИЦА 4

Первичные и вторичные конечные точки, распределенные по возрастным группам

Характеристики	Возрастная группа (лет)			Суммарно	P-значение
	18,0-34,9	35,0-36,9	37,0-40,0		
N (%)	55 (50 %)	24 (22 %)	31 (28 %)	110 (100 %) <sup>a</sup>	
Количество бластоцист хорошего качества					
День 5-6 (без корректировки)	6,08 ±4,23	4,22 ±3,49	3,45 ±2,84	4,91 ±3,87 <sup>c</sup>	0,006
День 5-6 (скорректированное) <sup>b</sup>	5,36 ±0,49	4,03±0,72	4,24±0,62	нет данных	0,244
Вторичные конечные точки					
Доза фоллитропина дельта/сут	10,48 ±2,06	11,35 ±1,69	11,38 ±1,7	10,92 ±1,92 <sup>d</sup>	0,054
Доза ВО-чМГ/сут	120 ±39,79	146,88 ±41,25	147,58 ±36,14	133,64 ±41,12 <sup>d</sup>	0,002
Дни стимуляции	11,23 ±1,12	11,57 ±1,50	11,32 ±1,42	11,33 ±1,29 <sup>d</sup>	0,581
Число фолликулов <15 мм <sup>a</sup>	11,58 ±9,64	6,87 ±7,10	4,33 ±4,81	8,51 ±8,56 <sup>d</sup>	<0,001
≥15 мм <sup>a</sup>	10,72 ±5,38	7,57 ±3,27	7,77 ±3,69	9,20 ±4,76 <sup>d</sup>	0,004
Толщина эндометрия (мм)	11,18 ±2,11	11,11 ±2,56	10,54 ±2,04	11,05 ±2,24 <sup>d</sup>	0,296
E <sub>2</sub> на 6-ой день стимуляции	1760 ±1134	1392 ±907	1563 ±1060	1624 ±1068 <sup>d</sup>	0,348
пг/мл	479 ±309	379 ±247	426 ±289	442 ±291	
Финальная концентрация E <sub>2</sub>	11 090 ±5278	9742 ±5970	8952 ±4558	10 181 ±5276 <sup>d</sup>	0,183
пг/мл	3021 ±1438	2654 ±1626	2438 ±1242	2773 ±1437	
Корректировка дозы ВО-чМГ					
Без изменений	33 (60 %)	17 (70,83 %)	17 (54,84 %)	67 (60,9 %)	0,410
225 МЕ	13 (23,64 %)	7 (29,17 %)	11 (35,48 %)	31 (28,2 %)	
150 МЕ	3 (5,45 %)	0 (0)	0 (0)	3 (2,7 %)	
75 МЕ	2 (3,64 %)	0 (0)	2 (6,45 %)	4 (3,6 %)	
37,5 МЕ	4 (7,27 %)	0 (0)	1 (3,23 %)	5 (4,5 %)	
Отмена ВО-чМГ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Препарат-триггер Декапептил 0,2 мг	29 (54,72 %)	6 (26,09 %)	11 (35,48 %)	46 (43 %)	0,024

СТАТЬЯ В ПРЕССЕ

Fertility and Sterility®

ХГЧ 5000 МЕ	15 (28,30 %)	5 (21,74 %)	8 (25,81 %)	28 (26,2 %)	
ХГЧ 10 000 МЕ	9 (16,98 %)	12 (52,17 %)	12 (38,71 %)	33 (30,8 %)	
Кол-во ССОО	17,79 ±8,23	12,39 ±5,11	10,61 ±5,32	14,55 ±7,58 <sup>d</sup>	<0,001
Кол-во ооцитов (МП)	13,13 ±6,24	10,17 ±5,02	8,94 ±4,34	11,28 ±5,76 <sup>d</sup>	0,003
Кол-во эмбрионов на 3-ий день	9,66 ±5,48	7,96 ±4,51	6,23 ±3,92	8,30 ±5,05 <sup>c</sup>	0,009
Частота выбывания между 3-дневными эмбрионами и бластоцистами	62,94 %	53,02 %	55,37 %	59,16 % <sup>c</sup>	0,411
Результаты оценки безопасности СГЯ <sup>b</sup>					
Нет	48 (88,89 %)	21 (91,30 %)	29 (93,55 %)	98 (90,7 %)	0,771
Легкая степень 1	6 (11,11 %)	2 (8,70 %)	2 (6,45 %)	10 (9,3 %)	
Легкая степень 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Тип переноса <sup>b</sup>					
Нет переноса (нет доступных бластоцист)	0 (0)	2 (8,70 %)	2 (6,45 %)	4 (3,7 %)	0,164
Перенос свежего эмбриона	17 (32,08 %)	10 (43,48 %)	8 (25,81 %)	34 (32,7 %)	
«Полная заморозка»	36 (67,92 %)	11 (47,83 %)	21 (67,74 %)	68 (63,6 %)	

*Примечание:* значения являются средними значениями ± стандартное отклонение или числом, или процентной долей, если не указано иное. ССОО = яйцевой бугорок; E<sub>2</sub> = эстрадиол; ВО-чМГ = высокоочищенный человеческий менопаузальный гормон; МП = метафаза II; СГЯ = синдром гиперстимуляции яичников.

<sup>a</sup>N = число участниц, взятых в расчет для каждой переменной, отличается в случаях, отмеченных с и d.

<sup>b</sup>Наименьшее среднее квадратическое ± стандартная ошибка среднего значения, скорректированное на число антральных фолликулов и уровень антимюллерова гормона.

<sup>c</sup>N = 106 пациенток. Четыре пациентки не получили пригодный эмбрион на 5-ый или 6-ой день (см. дополнительный рис. 1).

<sup>d</sup>N = 107 пациенток. У трех пациенток наблюдался слабый ответ, приведший к отмене цикла.

*Биссоннет. Смешанный протокол ЭКО с фоллитропином дельта. Fertil Steril 2020.*

Тем не менее, в другой недавней публикации, сравнивающей применение монотерапии рекомбинантным ФСГ с ее использованием в комбинации с ВО-чМГ, не было обнаружено статистически значимых различий в количестве ооцитов МП и эмбрионов, полученных в двух группах; однако, при этом отмечалось статистически значимое различие по частоте имплантации, выступающее в пользу применения комбинированной

схемы (18). Другое ретроспективное когортное исследование также пришло к выводу, что добавление ВО-чМГ к рекомбинантному ФСГ не может улучшить характеристики эмбрионов (19). Противоречивые результаты, полученные в данных исследованиях, указывают на то, что требуется больше исследований для выяснения потенциальных преимуществ смешанных протоколов.

У нашего исследования тоже есть некоторые ограничения. Учитывая его изыскательскую природу, мы сконцентрировали наше внимание на количестве пригодных blastocyst хорошего качества на 5-ый и 6-ой дни вместо частоты имплантации и беременностей. Еще одним недостатком является использование ретроспективной контрольной группы вместо контрольной группы, полученной путем рандомизации. Несмотря на то, что критерии включения обоих исследований были достаточно похожи, мы все-таки обнаружили различия исходных характеристик: в исследовании MARCS пациентки были старше и имели больший ИМТ и более низкий уровень АМГ.

## СТАТЬЯ В ПРЕССЕ

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ: ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Для того чтобы справиться с этим ограничением, мы использовали анализ чувствительности с целью учета потенциальных вмешивающихся факторов, о наличии которых предполагали некоторые исследователи (20). Другим ограничением дизайна исследования с внешним (синтетическим) контролем является отсутствие возможности менять критерии включения и исключения. Это не позволило нам оценить безопасность нашего режима дозирования у пациенток с высоким риском СГЯ (с уровнем АМГ  $\geq 35$  пмоль/л).

Как и при применении любой терапии, риски использования более агрессивных протоколов должны быть уравновешены преимуществами эффективности. Необходимо серьезно оценивать вопросы безопасности, касающиеся СГЯ, при использовании комбинации гонадотропинов (смешанные протоколы) (21-23).

Данные показали взаимосвязь между количеством извлеченных ооцитов и коэффициентами живорождения. До 15 ооцитов увеличение коэффициентов живорождения не наблюдается (1, 2), но риск СГЯ растет по экспоненте (1). Кроме того, в случае извлечения 15 и более ооцитов у большинства пациенток наблюдается увеличение дискомфорта в животе по оценке по визуальной аналоговой шкале. В настоящем исследовании  $17,79 \pm 8,23$  ооцитов были получены в возрастной группе 18,0-34,9 лет;  $12,39 \pm 5,11$  – в возрастной группе 35,0-36,9 лет и  $10,61 \pm 5,32$  – в возрастной группе 37,0-40,0 лет. У младшей группы отмечался избыточный ответ на комбинированную терапию. Однако, у пациенток старше 35 лет наблюдалось достижение желаемого ответа. Данное наблюдение согласуется с тем фактом, что репродуктивная способность снижается в возрасте между 30 и 40 годами частично по причине связанного с этим периодом уменьшения овариального резерва и частично из-за деградации качества ооцитов (24). Полученные результаты позволяют предположить, что женщины старше 35 лет извлекли бы наибольшую пользу, что касается полученных ооцитов, из комбинированного протокола, который оценивали в настоящем исследовании. Полученные данные также позволяют предположить, что усовершенствование режима дозирования ВО-чМГ и влияние возраста пациенток заслуживают дальнейшего изучения.

Суммарная доза фоллитропина дельта и продолжительность стимуляции в исследовании MARCS были статистически значимо больше, чем в когорте фоллитропина дельта в исследовании ESTHER-1. Данные отличия можно объяснить различием исходных характеристик, таких как большая средняя масса тела пациенток в исследовании MARCS; фармакокинетические данные показывают, что сывороточная концентрация ФСГ обратно пропорциональна массе тела и прямо пропорциональна дозе фоллитропина дельта. Считается, что данная взаимосвязь обусловлена тем, что фоллитропин дельта распределяется во внеклеточном пространстве. Следовательно, объем распределения фоллитропина дельта увеличивается с ростом массы тела, что необходимо учитывать при дозировании фоллитропина дельта для оптимизации овариального ответа (10).

Так как это было экспериментальное исследование, ожидалось корректировки режимов дозирования препаратов, поэтому примечательно, что более 60 % пациенток не потребовалось изменение дозы ВО-чМГ. Кроме того, уменьшение дозы ВО-чМГ не потребовалось у пациенток в возрасте от 35 до 36 лет, что указывает на то, что предлагаемый комбинированный режим, вероятно, подходит данной возрастной группе. Доля пациенток, которым вводили триггер агонист ГнРГ, была статистически значимо больше в исследовании MARCS (43 %), чем в когорте фоллитропина дельта исследования ESTHER-1 (2,3 %). В нашем исследовании был экспериментально установлен и обоснован порог в 10 000 пмоль/л  $E_2$ , за пределами которого использовался триггер агонист ГнРГ вместо ХГЧ. В результате чего, в исследовании MARCS было

## СТАТЬЯ В ПРЕССЕ

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ: ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

произведено меньшее число переносов свежих эмбрионов (32,7 %). Логично предположить, что комбинация двух гонадотропинов может стимулировать более сильный овариальный ответ, особенно у молодых пациенток и пациенток с высоким уровнем АМГ. Увеличение числа ооцитов неизбежно влечет за собой увеличение размеров живота и дискомфорта в животе во время терапии, но в настоящем исследовании другие нежелательные явления, такие как тошнота и диарея, не отмечались.

Сильной стороной настоящего исследования является тот факт, что это первое исследование, сообщаемое об использовании комбинации (смешанный протокол) фоллитропина дельта и ВО-чМГ, которое показывает увеличение числа blastocyst хорошего качества у пациенток старше 35 лет с ростом риска СГЯ только легкой степени, которая не требует медицинского вмешательства и госпитализации.

Результаты настоящего исследования важны. Исследование показало, что количество пригодных blastocyst хорошего качества, получаемое на 5-ый или 6-ой день культивирования эмбрионов, может быть статистически значимо увеличено при использовании смешанного протокола без снижения безопасности. Данный факт наиболее очевиден у пациенток в возрасте  $\geq 35$  лет. Количество пригодных эмбрионов становится очень важным критерием, особенно там, где нет достаточного или совсем отсутствует финансирование ЭКО.

Необходимо дальнейшее усовершенствование режима дозирования ВО-чМГ, которое должно привести к уменьшению числа нежелательных явлений без угрозы преимуществ смешанного протокола. Кроме того, необходимо проведение исследования с рандомизированной когортой для определения возможности экстраполяции результатов нашего исследования на другие популяции, такие как женщины старше 40 лет. Также, необходимо сравнить данный смешанный протокол с другими смешанными протоколами, использующими другие препараты рекомбинантного ФСГ, в исследовании, которое бы также оценивало частоту наступления беременности и коэффициент живорождения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимизация овариального ответа при ЭКО с помощью смешанного протокола с индивидуализированными режимами дозирования и фоллитропина дельта, и ВО-чМГ приводит к статистически значимому увеличению числа пригодных blastocyst хорошего качества на 5-ый или 6-ой день с ростом риска возникновения СГЯ только легкой степени тяжести, которая не требует медицинского вмешательства и госпитализации. Отмечается, что подгруппы пациенток в возрасте от 35 до 36 лет и от 37 до 40 лет – это те группы, которые извлекают наибольшую пользу из применения комбинированного режима, хотя усовершенствование выбора режима дозирования ВО-чМГ может привести к улучшению показателей и в группе пациенток младше 35 лет. Требуется проведение дополнительных исследований для подтверждения полученных результатов в других популяциях пациенток.

**Выражение признательности.** Авторы благодарят младших научных сотрудников, ответственных за данное исследование, за их усилия: Мишель Робер и Софи Леблан из Клиники Ово, Дженнифер Лайфорд из Центра репродукции «Олив» и Паршви Вьяс из Центра репродукции «Криэйт» (CReATe).