

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и ГИНЕКОЛОГИЯ



11 /2021

■ Калугина А.А., Боярский К.Ю.,
Маколкин А.А., Зверева И.О.,
Вознесенская Ю.В., Холодов Д.В.

Обзор результатов клинических
исследований фоллитропина
дельта в протоколах овариальной
стимуляции. Первый опыт
применения в России

Scientific and practical journal **AND**
OBSTETRICS
GYNECOLOGY
(Moscow)

■ Kalugina A.A., Boyarsky K.Yu.,
Makolkin A.A., Zvereva I.O.,
Voznesenskaya Yu.V., Kholodov D.V.

Review of the results of clinical studies
of follitropin delta in ovarian stimulation
protocols. The first experience
of its use in Russia

© Коллектив авторов, 2021

А.А. КАЛУГИНА^{1,2}, К.Ю. БОЯРСКИЙ^{3,4}, А.А. МАКОЛКИН⁵,
И.О. ЗВЕРЕВА^{6,7}, Ю.В. ВОЗНЕСЕНСКАЯ⁸, Д.В. ХОЛОДОВ⁷

ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФОЛЛИТРОПИНА ДЕЛЬТА В ПРОТОКОЛАХ ОВАРИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ. ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В РОССИИ

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²Клиника «Сканферт», Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴Центр персонального здоровья и репродукции «Генезис», Санкт-Петербург, Россия

⁵Клиника «Дельта Фертилити», Санкт-Петербург, Россия

⁶ФГБОУ ВО «Московский государственный университет тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

⁷Клиника Фомина, Москва, Россия

⁸Европейский Медицинский Центр, Москва, Россия

В работе представлены результаты клинических исследований ESTHER-1, ESTHER-2, MARCS, STORK и GRAPE, в ходе которых оценивалась эффективность применения фоллитропина дельта при овариальной стимуляции (ОС) в программах преодоления бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Исследования ESTHER-1 и ESTHER-2 проводились в нескольких странах по всему миру с участием 1326 женщин. В ходе исследований оценивались эффективность индивидуального расчета дозировки препарата при ОС, а также профиль безопасности, особенно с точки зрения развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) — одного из наиболее частых и серьезных осложнений контролируемой ОС. В исследовании ESTHER-2 оценивался профиль безопасности при проведении 2-го и 3-го циклов стимуляции яичников. В исследованиях STORK и GRAPE с участием 347 пациенток из Японии и 1009 женщин из нескольких азиатских стран оценивалась эффективность фоллитропина дельта с учетом этнических особенностей пациентов. В исследовании MARCS, в котором приняли участие 110 пациенток, анализировали эффективность приема фоллитропина дельта в комбинации с мочевым высокоочищенным менопаузальным гонадотропином в формате «смешанного протокола». В проведенных клинических исследованиях были показаны преимущества индивидуального расчета дозировки фоллитропина дельта, заключающиеся в значительном снижении рисков развития СГЯ при сопоставимых или лучших показателях по числу полученных ооцитов, частоте наступления беременности и т.д., которые также позволяют использовать меньшие суммарные дозы фоллитропина дельта при сравнении со стандартными схемами стимуляции препаратами фоллитропинов. После обзора исследований приведены примеры клинического опыта применения фоллитропина дельта в моно- и смешанных протоколах у женщин с низким, нормальным и высоким овариальным резервом.

Заключение: Полученный опыт применения фоллитропина дельта подтверждает его эффективность как в моно-, так и в смешанных протоколах у пациенток с низким, нормальным и высоким овариальным резервом. Фоллитропин дельта помогает достигнуть предсказуемого овариального ответа с минимизированием риска развития СГЯ, включая пациенток с эндокринным фактором бесплодия (в том числе с синдромом поликистозных яичников).

Ключевые слова: бесплодие, ВРТ, синдром гиперстимуляции яичников, гонадотропины, фоллитропин дельта.

Вклад авторов: Калугина А.А., Боярский К.Ю., Маколкин А.А., Зверева И.О., Вознесенская Ю.В., Холодов Д.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Калугина А.А., Боярский К.Ю., Маколкин А.А., Зверева И.О., Вознесенская Ю.В., Холодов Д.В. Обзор результатов клинических исследований фоллитропина дельта в протоколах овариальной стимуляции.

Первый опыт применения в России.

Акушерство и гинекология. 2021; 11: 246-264

<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.246-264>

©A group of authors, 2021

A.A. KALUGINA^{1,2}, K.YU. BOYARSKY^{3,4}, A.A. MAKOLKIN⁵,
I.O. ZVEREVA^{6,7}, YU.V. VOZNESENSKAYA⁸, D.V. KHOLODOV⁷**REVIEW OF THE RESULTS OF CLINICAL STUDIES OF FOLLITROPIN DELTA
IN OVARIAN STIMULATION PROTOCOLS.
THE FIRST EXPERIENCE OF ITS USE IN RUSSIA**¹Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia²Scanfert Clinic, Saint Petersburg, Russia³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia⁴Genesis Reproduction Center, Saint Petersburg, Russia⁵Delta Fertility Clinic, Saint Petersburg, Russia⁶M.V. Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, Russia⁷Fomin Clinic, Moscow, Russia⁸European Medical Center, Moscow, Russia

The paper presents the results of the clinical studies ESTHER-1, ESTHER-2, MARCS, STORK, and GRAPE, which have evaluated the efficacy of follitropin delta for ovarian stimulation (OS) in infertility programs with assisted reproductive technologies (ART). The ESTHER-1 and ESTHER-2 studies have been conducted on 1,326 women from several countries around the world. The studies have evaluated the effectiveness of individual calculation of the dosage of the OS drug, as well as its safety profile, especially in terms of the development of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), one of the most common and serious complications of controlled OS. The ESTHER-2 study has assessed the safety profile of the second and third OS cycles. The STORK and GRAPE studies of 347 patients from Japan and 1009 women from several Asian countries have evaluated the efficacy of follitropin delta, taking into account the ethnic characteristics of the patients. The MARCS study enrolling 110 patients has analyzed the efficacy of a mixed protocol of follitropin delta and a highly purified urine-derived menopausal gonadotropin. The conducted clinical studies have shown that individual calculation of the dosage of follitropin delta offers benefits in a significant reduction in the risks of OHSS with comparable or better indicators for the number of oocytes collected, in the frequency of pregnancy, etc., which also allow the use of smaller total follitropin delta doses than those in the standard regimens. Following a review of the studies examples of clinical experience with follitropin delta in mono- and mixed protocols for women with low, normal, and high ovarian reserves are given.

Conclusion: *The gained experience with follitropin delta confirms its efficacy in both mono- and mixed protocols in patients with low, normal and high ovarian reserves. Follitropin delta helps achieve a predictable ovarian response while minimizing the risk of OHSS, including patients with endocrine factor infertility (including polycystic ovary syndrome).*

Keywords: *infertility, ART, ovarian hyperstimulation syndrome, gonadotropins, follitropin delta.*

Authors' contributions: Kalugina A.A., Boyarsky K.Yu., Makolkin A.A., Zvereva I.O., Voznesenskaya Yu.V., Kholodov D.V.: concept and design of the investigation; material collection and processing; writing the text; editing.

Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.

Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Kalugina A.A., Boyarsky K.Yu., Makolkin A.A., Zvereva I.O., Voznesenskaya Yu.V., Kholodov D.V. Review of the results of clinical studies of follitropin delta in ovarian stimulation protocols. The first experience of its use in Russia. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2021; 11: 246-264 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.11.246-264>

Проблема бесплодия во всем мире является одной из самых актуальных. Согласно статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 48 млн пар и 186 млн людей страдают бесплодием [1], в России каждая шестая пара сталкивается с проблемами планирования семьи [2]. Овариальная стимуляция (ОС) является неотъемлемой частью экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), позволяющей получить достаточное количество ооцитов, которые затем оплодотворяются *in vitro* методами ЭКО/ИКСИ. К настоящему времени нет международно- или общенационального консенсуса по проведе-

нию программ ОС, в результате чего подбор оптимальной дозы фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) для получения приемлемого количества ооцитов остается крайне сложным и субъективным, нередко решение о подборе необходимой дозы препарата принимается исходя из личного клинического опыта врача. Особенность ОС заключается в назначении гормональных препаратов, чаще всего фармацевтических аналогов человеческого ФСГ (чФСГ), при этом ответ яичников зависит от многих факторов: овариального резерва пациентки, массы тела, наличия различных сопутствующих заболеваний и т.д. При бедном ответе яичников

значительно снижаются шансы получить blastocysts хорошего качества, которые впоследствии могут привести к беременности и рождению здорового ребенка; при чрезмерном ответе яичников на стимуляцию может развиться крайне опасная для здоровья женщины ситуация – синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ).

Фоллитропин дельта (Рековелль, Ferring Pharmaceuticals) представляет собой новый препарат рекомбинантного чФСГ (р-чФСГ), экспрессируемый с использованием клеточной линии человека (PER.C6), для которого разработан алгоритм индивидуального расчета дозировки с учетом концентрации антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови пациентки и ее массы тела. Использование алгоритма индивидуального дозирования позволяет уменьшить риск развития СГЯ без снижения эффективности стимуляции яичников.

В данной работе представлены обобщающие результаты клинических исследований ESTHER-1, ESTHER-2, MARCS, STORK и GRAPE, в ходе которых оценивались эффективность применения и профиль безопасности фоллитропина дельта при стимуляции яичников в программах преодоления бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в различных странах.

Доказательное исследование применения рчФСГ для контролируемой стимуляции яичников в Европе и мире (ESTHER-1)

Особенности фармакокинетического/фармакодинамического профиля и отсутствие релевантного эталонного соединения для оценки биоактивности фоллитропина дельта с помощью теста Стилмана–Поли (Sleelman–Pohley) предопределили расчет дозировки по массе фармацевтической субстанции. Алгоритм дозирования фоллитропина дельта подразумевает расчет индивидуальной дозировки в зависимости от массы тела и концентрации АМГ в сыворотке крови пациентки, которая ежедневно

вводится подкожно на протяжении всей стимуляции суперовуляции яичников. Эффективность индивидуального расчета дозировки фоллитропина дельта по сравнению со стратегией стандартного дозирования фоллитропина альфа оценивалась в первом проспективном исследовании, получившем название ESTHER-1 (от англ. Evidence-based Stimulation Trial with Human Recombinant Follicle-Stimulating Hormone in Europe and Rest of the World-1) [3].

Исследование ESTHER-1 проводилось в 37 исследовательских центрах, расположенных в 11 странах по всему миру: Бельгии, Бразилии, Канаде, Чехии, Дании, Франции, Италии, Польше, Российской Федерации, Испании и Великобритании. Участниками исследования стали 1326 женщин в возрасте 18–40 лет с индексом массы тела от 17,5 до 32,0 кг/м² и регулярными менструальными циклами продолжительностью 24–35 дней, которые впервые обратились за помощью с применением методов ЭКО/ИКСИ, при этом причиной бесплодия был один из следующих диагнозов: бесплодие неясного генеза, трубный фактор бесплодия, эндометриоз I–II степени и мужское бесплодие. Дополнительными главными критериями включения в исследование были наличие обоих яичников и концентрация эндогенного ФСГ в сыворотке крови в ранней фолликулярной фазе не более 15 МЕ/л. Пациентки с эндометриозом III–IV степени, привычным невынашиванием беременности в анамнезе и использованием гормональных препаратов (за исключением гормонов щитовидной железы) во время последнего менструального цикла перед началом стимуляции не включались в состав участников исследования [3].

Женщины распределялись случайным образом в соотношении 1:1 в анализируемую и контрольную группы с учетом возраста: 35, 35–37 и 38–40 лет. Таким образом, в группу приема фоллитропина дельта и группу приема фоллитропина альфа были включены 665 и 661 пациентка соответственно. Сформированные группы пациенток были сопоставимы по возрасту, массе тела, индексу массы тела (ИМТ), количеству антральных фолликулов (КАФ) и концентрации АМГ (табл. 1).

Таблица 1. Базовые характеристики пациенток, включенных в исследование

Параметр	Фоллитропин дельта	Фоллитропин альфа
Возраст пациентки, лет	33,4±3,9	33,2±3,9
<35 лет	394 (59%)	392 (59%)
35–37 лет	161 (24%)	167 (25%)
38–40 лет	110 (17%)	102 (15%)
Вес, кг	64,7±10,7	63,4±10,4
ИМТ, кг/м ²	23,7±3,4	23,3±3,3
Количество антральных фолликулов от 2 до 10 мм	14,7±6,9	14,4±6,8
Концентрация АМГ, пмоль/л	16,3 (9,0–24,8) = 2,2 нг/мл	16,0 (9,1–25,5) = 2,2 нг/мл
АМГ < 15 пмоль/л	280 (44%)	290 (45%)
АМГ ≥ 15 пмоль/л	355 (56%)	353 (55%)

В группе приема фоллитропина дельта препарат вводился подкожно в дозировке, индивидуально рассчитанной на основании сывороточной концентрации АМГ и массы тела пациентки в течение всего цикла стимуляции. При концентрации АМГ менее 15 пмоль/л ежедневная доза фоллитропина дельта была максимально допустимой и составляла 12 мкг; при концентрации АМГ в сыворотке крови выше 15 пмоль/л дозировка препарата подбиралась из расчета 0,10–0,19 мкг/кг/сут, но не более максимально допустимой 12 мкг. В группе приема фоллитропина альфа препарат вводился подкожно в стандартной дозировке (150 МЕ/сут) в течение первых 5 дней, с 6-го дня стимуляции дозировка могла быть скорректирована в зависимости от ответа яичников на стимуляцию, с максимальной допустимой суточной дозой фоллитропина альфа 450 МЕ/сут. Во всех группах исследования стимуляция яичников препаратами р-чФСГ начиналась на 2–3-й день менструального цикла, а препарат антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) (Цетротид) назначался с 6-го дня ОС в дозировке 0,25 мг подкожно ежедневно. Триггер назначался при наличии трех и более фолликулов с диаметром от 17 мм. Женщинам с количеством фолликулов менее 25 с диаметром от 12 мм в качестве триггера вводили рекомбинантный хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) (хориогонадотропин альфа, Овитрель, EMD Serono) в дозировке 250 мкг, подкожно. Женщинам с 25–35 фолликулами, диаметр которых оценивался более 12 мм, вводили препарат агониста ГнРГ (трипторелина ацетат, Ferring Pharmaceuticals) в дозировке 0,2 мг. Цикл исключали из исследования при ожидаемом количестве фолликулов более 35 (с диаметром от 12 мм) и плохом ответе яичников на стимуляцию, когда были опасения не получить три или более фолликулов с диаметром ≥ 7 мм к 20-му дню стимуляции. Пункцию фолликулов проводили через 36 ± 2 ч после введения триггера, оплодотворение ооцитов проводили методами ЭКО или ИКСИ с

использованием спермы партнера или донора. При введении в качестве триггера агониста ГнРГ все полученные эмбрионы криоконсервировали.

Для женщин, получивших ХГЧ, одна бластоциста была перенесена на 5-й день для всех женщин в возрасте ≤ 37 лет, а для женщин в возрасте ≥ 38 лет при наличии бластоцисты качества ЗВВ и выше. В остальных случаях было перенесено 2 бластоцисты. Оставшиеся бластоцисты криоконсервировали.

В качестве первичных конечных точек были выбраны частота продолжающейся беременности на 10–11-й неделе после переноса и частота имплантации эмбриона, определяемая как количество внутриутробных жизнеспособных плодов через 10–11 недель после переноса. Анализ полученных данных продемонстрировал сопоставимую эффективность стимуляции препаратами фоллитропина дельта и фоллитропина альфа в отношении первичных конечных точек (табл. 2).

Вторичными конечными точками стали исход беременности, частота живорождений (определяется как рождение по меньшей мере одного живого ребенка), целевой ответ яичников (8–14 ооцитов), диапазон ответа яичников ниже/выше целевого (< 4 , ≥ 15 или ≥ 20 ооцитов), эмбриологические показатели, безопасность и нежелательные явления, доля женщин с развитием раннего и позднего СГЯ (включая СГЯ средней/тяжелой степени, классифицированные с использованием системы Голана) и/или профилактическими вмешательствами в отношении раннего СГЯ (т. е. отмена цикла из-за избыточного ответа яичников, замена триггера на агонист ГнРГ или применение агониста дофамина у женщин с ≥ 20 фолликулами диаметром ≥ 12 мм).

Достижение целевого ответа яичников с получением 8–14 ооцитов во время пункции позволяет получить достаточное количество ооцитов для развития оптимального числа бластоцист и в то же время снизить риск чрезмерного ответа яичников и избежать СГЯ. Как показано в таблице 3,

Таблица 2. Первичные исходы и исходы беременности в группах приема препаратов фоллитропина альфа при стандартной схеме расчета дозировки и фоллитропина дельта при индивидуальном расчете дозировки в исследовании ESTHER-1

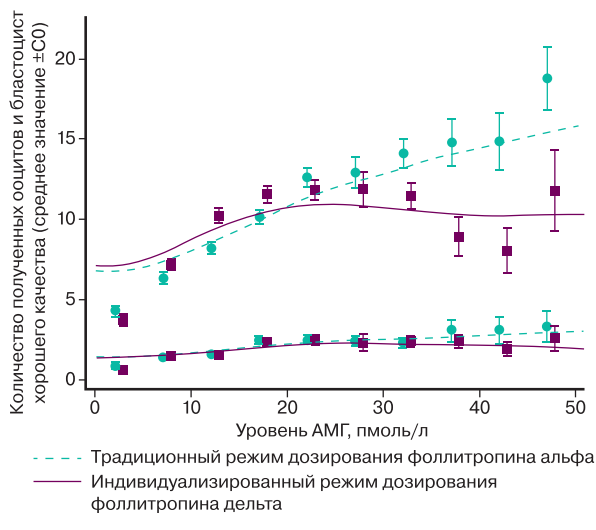
	Фоллитропин дельта (n=665)	Фоллитропин альфа (n=661)	Различия (95% ДИ)
Первичные конечные точки беременности			
Продолжающаяся беременность	204 (30,7%)	209 (31,6%)	-0,9 (-5,9–4,1)
Продолжающаяся имплантация	206/585 (35,2%)	209/584 (35,8%)	-0,6 (-6,1–4,8)
Вторичные конечные точки беременности			
Женщины, родившие живых детей	198 (29,8%)	203 (30,7%)	-0,9 (-5,8–4,0)
Клиническая беременность	232 (34,9%)	241 (36,5%)	-1,5% (-6,6–3,6)
Имплантация	233/585 (39,8%)	241/584 (41,3%)	-1,4 (-7,0–4,2)
Частота многоплодной беременности	4 (2,0%)	8 (3,8%)	-2,0 (-5,0–1,1)

Обозначения: ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Вторичные конечные точки ответа яичников, эмбриологические показатели и оценка безопасности в группах приема препаратов фоллитропинов альфа и дельта в исследовании ESTHER-1

	Фоллитропин дельта (n=665)	Фоллитропин альфа (n=661)	p
Число полученных ооцитов	10,0±5,6	10,4±6,5	0,692
Целевой ответ яичников (8–14 ооцитов)	43,3%	38,4%	0,019
Число blastocyst хорошего качества (класса 3BB и выше)	2,0±2,2	2,1±2,4	0,580
% пациенток, снятых с протокола из-за плохого или чрезмерного ответа	плохой 3,8% триггер-агонист 1,5%	плохой 2,7% триггер-агонист 3,5%	0,302 0,019
% пациенток с экстремальным ответом (на триггер)	26,6% (<4 или >15) 14,5% (<4 или >20)	31,3% (<4 или >15) 18,4% (<4 или >20)	0,001 0,002
% пациенток с ранним СГЯ и/или с превентивными мерами	2,3%	4,5%	0,005

Рис. 1. Количество полученных ооцитов (две верхние кривые) и количество blastocyst хорошего качества для переноса (две нижние кривые) в зависимости от концентрации АМГ в сыворотке крови пациенток в двух группах лечения: группа стимуляции фоллитропином альфа (зеленый) и фоллитропином дельта (фиолетовый)



целевой ответ яичников чаще достигался в группе с индивидуальным расчетом дозировки фоллитропина дельта по сравнению со стандартным дозированием фоллитропина альфа (43,3 и 38,4% при $p=0,019$ соответственно). Стоит отметить, что целевой ответ с получением в среднем 8 ооцитов также был достигнут в группе пациенток с низким АМГ <15 пмоль/л.

Согласно представленным данным, в группе приема фоллитропина дельта во время пункции реже получали менее 4 ооцитов (18 и 12% случаев в группах приема фоллитропина альфа и дельта соответственно), а также значительно различалось количество пункций с большим количеством полученных ооцитов. Так, в 35 и 28% случаев в группах приема фоллитропина альфа и фоллитропина дельта соответственно во время пункции получали более 15 ооцитов, из которых в 16 и 10% случаев количество клеток достигало более 25 ооцитов. Анализ зависимости числа получаемых ооцитов и концентрации АМГ в сыворотке крови пациенток показал, что применение индивидуального про-

токола подбора дозировки фоллитропина дельта позволяет избежать резкого увеличения количества ооцитов при увеличении уровня АМГ, что снижает риски развития СГЯ, при этом снижения числа blastocyst хорошего качества не происходит (рис. 1).

Таким образом, в ходе исследования ESTHER-1 доказаны эффективность индивидуального расчета дозировки фоллитропина дельта по сравнению с обычным режимом дозирования фоллитропина альфа, а также сопоставимость исследуемых препаратов в отношении первичных конечных точек с достижением более целенаправленного ответа яичников с меньшими рисками развития СГЯ без значительного снижения количества blastocyst хорошего качества.

Доказательное исследование применения рЧФСГ для контролируемой стимуляции яичников в Европе и мире (ESTHER-2)

Изучение профиля безопасности фоллитропина дельта было продолжено в рамках исследования, получившего название ESTHER-2 (от англ. Evidence-based Stimulation Trial with Human Recombinant Follicle-Stimulating Hormone in Europe and Rest of the World-2).

Участниками исследования стали пациентки, которые принимали участие в испытании эффективности препарата в рамках исследования ESTHER-1, но не достигли продолжающейся беременности. Для оценки иммунного ответа, а также эффективности фоллитропина дельта при повторных циклах стимуляции с точки зрения ответа яичников, частоты наступления беременности и живорождений пациенткам назначался второй курс приема фоллитропина дельта, а затем и третий, если в предыдущую стимуляцию не наступала беременность (рис. 2). Таким образом, исследование ESTHER-2 проводилось в 32 исследовательских центрах, расположенных в 10 странах: Бельгии, Бразилии, Канаде, Чехии, Дании, Италии, Польше, Российской Федерации, Испании и Великобритании [4].

Женщины распределялись случайным образом в соотношении 1:1 в анализируемую и контрольную группы с учетом возраста. Пациенты с тяжелым СГЯ в предыдущем цикле или с любым клинически

значимым изменением любого из критериев отбора в рамках ESTHER-1 или клинически значимыми изменениями в истории болезни с момента предыдущего цикла исключались из исследования. Таким образом, в группу приема фоллитропина дельта и группу приема фоллитропина альфа были включены 252 и 261 пациенток соответственно при второй стимуляции; 95 и 93 пациентки – при третьей. В отличие от исследования ESTHER-1, в исследовании ESTHER-2 фоллитропин альфа назначался с учетом овариального ответа в предыдущем цикле (табл. 4).

Доля пациенток, которые сохранили ту же дозировку/начальную дозировку во 2-м цикле стимуляции, составила 40,9% против 33,3% при приеме фоллитропина дельта и фоллитропина альфа соответственно; в третьем цикле стимуляции – 43,2% против 41,9% соответственно.

В качестве первичной конечной точки была определена доля женщин с индуцированными лечением анти-ФСГ антителами после двух повторных циклов стимуляции яичников, вторичная конечная точка при исследовании иммуногенности фоллитропина дельта оценивала долю женщин с нейтрализующими антителами и антителами, индуцированными лечением, по циклам (общими и нейтрализующими). Антитела к ФСГ измеряли до и после введения препарата пациенткам, которым проводилось до трех повторных циклов лечения. Показано, что частота появления антител к ФСГ после стиму-

ляции фоллитропином дельта составила 1,05% – в 1-м, 0,79% – во 2-м и 1,05% – в 3-м цикле. У всех пациентов с антителами к ФСГ титры были неопределяемыми или очень низкими и не имели нейтрализующей способности. Повторное лечение препаратом фоллитропина дельта пациентов с ранее существовавшими или вызванными лечением антителами к ФСГ не увеличивало титр антител, не было связано со снижением ответа яичников и не вызвало побочных эффектов, связанных с иммунитетом (табл. 5) [5].

Другими вторичными конечными точками исследования стали наступление беременности, частота живорождений, ответ яичников на стимуляцию, эмбриологические показатели, побочные явления, частота применения превентивных мер для предотвращения развития СГЯ и частота возникновения СГЯ.

Сравнение кумулятивных данных по частоте достижения продолжающейся беременности, родов и неонатальной выживаемости в течение 4 недель после родов в результате третьей стимуляции препаратами фоллитропина альфа и дельта показало сопоставимую эффективность (рис. 3) [4].

Индивидуальный подбор дозы фоллитропина дельта позволяет значительно снизить частоту развития СГЯ, а также минимизировать проведение профилактических вмешательств для его предотвращения на протяжении всех трех циклов контролируемой овариальной стимуляции (КОС). В частности, частота умеренного/выраженного СГЯ была стабильной во всех трех циклах КОС при использовании фоллитропина дельта (примерно 2,1%), тогда как в группе фоллитропина альфа имелась тенденция к повышению частоты развития СГЯ (рис. 4).

Кумулятивная частота умеренного/тяжелого СГЯ и профилактических вмешательств в трех циклах КОС представлена в таблице 6. Расчет индивидуальной дозы фоллитропина дельта по сравнению со стандартным протоколом фоллитропина альфа показал статистически значимые преимущества: развитие СГЯ средней/тяжелой степени составило 0,50 (95% ДИ 0,26–0,97 при $p=0,036$), необходимость профилактических вмешательств – 0,56 (95% ДИ

Рис. 2. Схема исследований ESTHER-1 и ESTHER-2

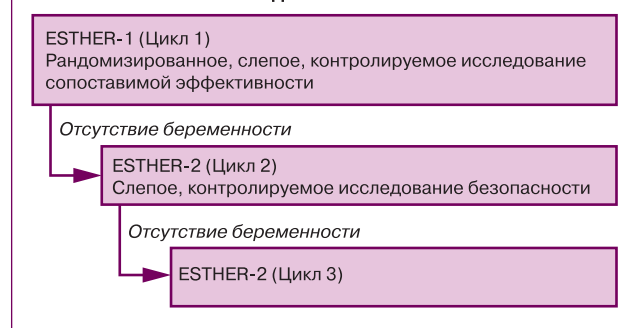


Таблица 4. Режимы дозирования фоллитропина дельта и фоллитропина альфа во 2-м и 3-м цикле стимуляции в рамках исследования ESTHER-2

Количество ооцитов, полученных в предыдущем цикле	Суточная доза фоллитропина дельта по сравнению с суточной дозой в предыдущем цикле*	Начальная доза фоллитропина альфа по сравнению с начальной дозой в предыдущем цикле**
<4***	+50%	+75 ME
4–7	+25%	+37,5 ME
8–14	Та же	Та же
15–19	-20%	-37,5 ME
≥ 20****	-33%	-75 ME

* Назначается на протяжении всей стимуляции. Максимальная суточная доза во 2-м и 3-м циклах составляла 18 и 24 мкг соответственно.

** Назначается в течение первых 5 дней стимуляции, после чего может быть скорректирована на 75 ME в зависимости от индивидуального ответа. Максимальная суточная доза составляла 450 ME.

*** Также с включением женщин с отменой цикла вследствие низкого ответа яичников.

**** Также с включением женщин с отменой цикла из-за чрезмерной реакции яичников и женщин и приемом препаратов ГнРГ в качестве триггера.

Рис. 3. Кумулятивная частота продолжающейся беременности, родов и неонатальной выживаемости в течение 4 недель после родов в исследованиях ESTHER-1 и ESTHER-2

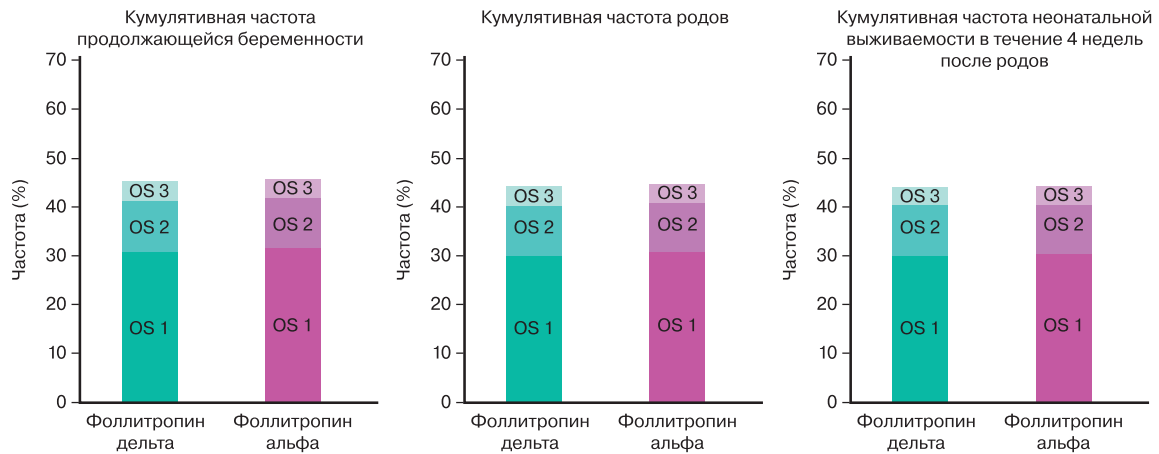


Таблица 5. Иммуногенность в трех циклах КОС в исследованиях ESTHER-1 и ESTHER-2

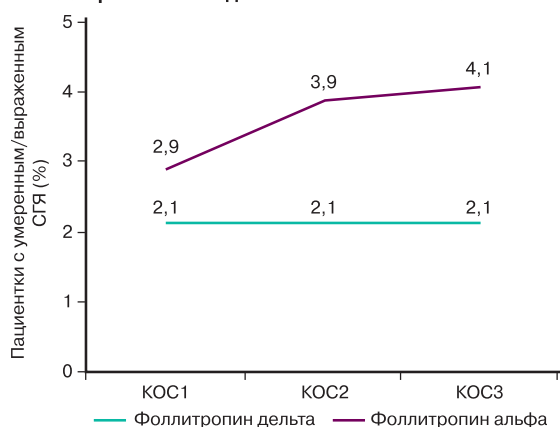
Параметр	Цикл 1		Цикл 2		Цикл 3	
	ФД n=665	ФА n=661	ФД n=252	ФА n=261	ФД n=95	ФА n=93
Существующие ранее антитела к ФСГ	9 (1,35%)	6 (0,91%)	4 (1,59%)	2 (0,77%)	0	0
Индукцированные лечением антитела к ФСГ, всего	7 (1,05%)	5 (0,76%)	2 (0,79%)	1 (0,38%)	1 (1,05%)	1 (1,08%)
Анти-ФСГ антитела, индуцированные лечением, новые	–	–	1 (0,40%)	1 (0,38%)	0	0
Индукцированные лечением анти-ФСГ антитела, нейтрализующая способность	0	0	0	0	0	0

Обозначения: ФА – фоллитропин альфа, ФД – фоллитропин дельта.

Таблица 6. Кумулятивная частота умеренного/тяжелого СГЯ и профилактических вмешательств в трех циклах КОС

Параметр	Фоллитропин дельта (n=665)	Фоллитропин альфа (n=661)	Разница в лечении	
			ОШ (95% ДИ)	p
СГЯ средней/тяжелой степени	14 (2,1%)	27 (4,1%)	0,50 (0,26–0,97)	0,036
Частота профилактических вмешательств	19 (2,9%)	33 (5,0%)	0,56 (0,31–0,99)	0,044
СГЯ средней/тяжелой степени и/или частота профилактических вмешательств	33 (5,0%)	54 (8,2%)	0,59 (0,38–0,92)	0,018

Рис. 4. Частота умеренного/выраженного СГЯ в трех циклах КОС в рамках исследований ESTHER-1 и ESTHER-2



0,31–0,99 при $p=0,044$), СГЯ средней/тяжелой степени и/или профилактические вмешательства – 0,59 (95% ДИ 0,38–0,92 при $p=0,018$). Наибольшая статистическая значимость наблюдается в группе пациенток с АМГ более 25,35 пмоль/л (рис. 5).

Таким образом, результаты исследования ESTHER-2 показали низкую иммуногенность, а также подтвердили эффективность и безопасность индивидуального расчета дозировки фоллитропина дельта в повторяющихся циклах стимуляции яичников.

Комбинированное исследование препаратов Менопур и Рековелль (MARCS)

Результаты исследования ESTHER-1 показали сопоставимую эффективность индивидуально подобранной дозировки фоллитропина дельта по

сравнению с традиционным режимом дозирования фоллитропина альфа в отношении частоты развивающейся беременности и живорождения, в то время как частота развития СГЯ была значимо ниже в группе индивидуального дозирования с помощью фоллитропина дельта. Однако есть данные, что у пациенток со сниженным овариальным резервом и неадекватным ответом в предыдущих циклах исходы контролируемой стимуляции яичников значительно улучшаются при добавлении лютеинизирующего гормона (ЛГ) во время стимуляции.

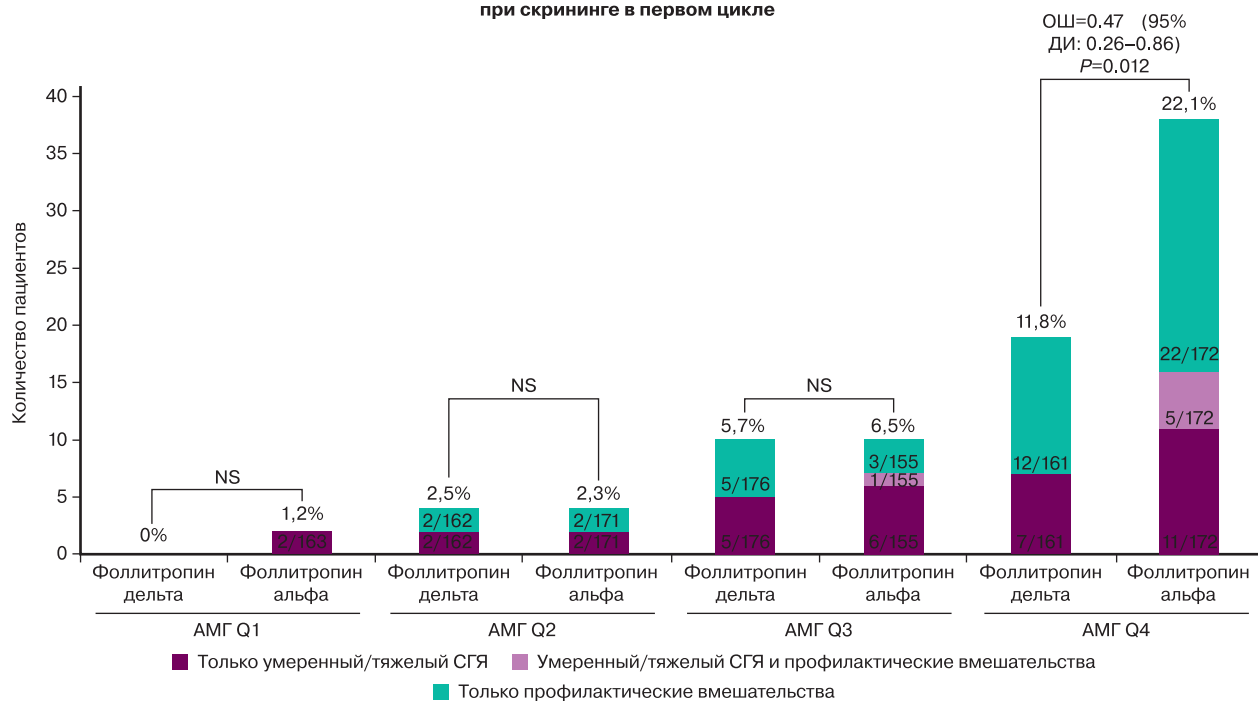
В комбинированном исследовании препаратов Менопур и Рековелл (MARCS, от англ. Menopur and Rekovelle Combination Study) авторы изучали новую схему, которая учитывала массу тела и сывороточную концентрацию АМГ каждой пациентки для определения подходящих доз гонадотропинов при стимуляции овуляции. Так называемые смешанные протоколы стимуляции яичников, в которых также дополнительно используют препараты человеческого мочевого высокоочищенного менопаузального гонадотропина (ЧМГ-ВО), как правило, применяются при попытке получить более качественные ооциты и эмбрионы и, следовательно, увеличить частоту наступления беременности по сравнению с использованием только рекомбинантного ФСГ у пациентов со сниженным овариальным резервом или у пациентов с неадекватным ответом яичников в предыдущих циклах стимуляции.

MARCS – многоцентровое открытое исследование, в которое были включены 110 пациенток в возрасте 18–40 лет с подтвержденным диагнозом «бесплодие» (включая эндометриоз I–II степени,

трубный и мужской факторы бесплодия), регулярным менструальным циклом продолжительностью 24–35 дней, наличием обоих яичников и концентрацией ФСГ в ранней фолликулярной фазе менее 10 МЕ/л. Пациентки с эндометриозом III–IV степени, привычным невынашиванием беременности (более трех последовательных выкидышей) в анамнезе, высоким риском развития СГЯ (при концентрации АМГ ≥ 35 пмоль/л) и использованием гормональных препаратов (за исключением гормонов щитовидной железы) во время последнего менструального цикла перед началом стимуляции не включались в состав участников исследования.

Все участницы исследования ежедневно получали индивидуальную дозировку фоллитропина дельта подкожно, рассчитанную по алгоритму в зависимости от массы тела и сывороточной концентрации АМГ, а также ЧМГ-ВО (Менопур): 75 МЕ/сут при дозе фоллитропина дельта ниже 12 мкг, 150 МЕ/сут при дозе фоллитропина дельта 12 мкг и массе тела менее 100 кг и 225 МЕ/сут ЧМГ-ВО вводили пациенткам с массой тела более 100 кг (табл. 7). Стимуляцию начинали со 2-го дня цикла и на 6-й день оценивали ее эффективность по количеству растущих фолликулов и сывороточной концентрации эстрадиола. В зависимости от уровня эстрадиола могла быть скорректирована дозировка ЧМГ-ВО с 6-го дня стимуляции при максимально допустимой дозировке 225 МЕ/сут. Триггер овуляции назначался при наличии трех и более фолликулов с диаметром от 17 мм. В качестве триггера вводился препарат ХГЧ в дозировке 5000–10 000 МЕ при концентрации эстрадиола менее 10 000 пмоль/л или агонист ГнРГ в дозировке 0,2 мг

Рис. 5. Частота умеренного/тяжелого СГЯ и/или профилактических вмешательств в зависимости от концентрации АМГ при скрининге в первом цикле



Квартили АМГ: Q1: АМГ < 8,99 пмоль/л, Q2: АМГ от 8,99 до < 16,14 пмоль/л, Q3: АМГ от 16,14 до < 25,35 пмоль/л, Q4: АМГ $\geq 25,35$ пмоль/л. Обозначения: NS = не значимо, ОШ – отношение шансов

при больших значениях сывороточного эстрадиола. В качестве контрольной группы использовались данные из исследования ESTHER-1.

В качестве первичной конечной точки определяли количество blastocyst качества выше ЗВВ, полученных на 5-е и 6-е сутки культивирования эмбрионов. Вторичными конечными точками стали овариальный ответ, эмбриологические показатели и безопасность данного подхода стимуляции овуляции, включая оценку длительности стимуляции, суммарную дозу фоллитропина дельта, процент пациентов с вынужденной коррекцией дозировки, частоту использования препаратов агонистов ГнРГ в качестве триггера овуляции, количества полученных зрелых ооцитов при пункции, среднее количество эмбрионов на 3-и сутки культивирования, из которых впоследствии сформировались blastocyst. Профиль безопасности стимуляции оценивался по частоте и серьезности развития раннего и позднего СГЯ (включая СГЯ средней/тяжелой степени, классифицированные с использованием системы Голана).

Сравнение основных показателей исследований ESTHER и MARCS показало, что в исследовании ESTHER пациентки были более молодыми и с более высоким уровнем АМГ, что, вероятно, стало причиной более высоких дозировок (общей и стартовой) фоллитропина дельта у пациенток в исследовании MARCS. В частности, максимально допустимая доза фоллитропина дельта (12 мкг/сут) в исследовании MARCS была назначена в 71% случаев, а также отмечалась более длительная продолжительность стимуляции и более высокая частота замены триггера. В то же время в исследовании MARCS было большее число полученных ооцитов и blastocyst. Интересно, что в отличие от исследования ESTHER-1 случаев СГЯ средней или тяжелой степени тяжести при применении комбинированного протокола Рековелль и Менопур отмечено не было (табл. 8).

Стоит отметить, что в исследовании MARCS во всех возрастных группах в среднем получали 4 blastocyst хорошего качества, при этом средний возраст и вес были выше, а концентрация АМГ ниже, чем у пациентов в исследовании ESTHER-1. В среднем количество blastocyst хорошего качества в исследовании MARCS составило $4,9 \pm 3,9$, что практически в 2 раза больше среднего числа полученных blastocyst по всем возрастным группам в исследовании ESTHER-1 ($2,0 \pm 2,2$), при этом частота отмены цикла из-за бедного ответа яичников на стимуляцию была ниже [6].

Таким образом, в исследовании MARCS показано статистически значимое увеличение количества blastocyst хорошего качества на 5-й или 6-й день стимуляции с чуть повышенным риском развития СГЯ, не требующего медицинского вмешательства или госпитализации, при использовании смешанного протокола стимуляции яичников препаратами фоллитропина дельта и ЧМГ-ВО. Данная схема стимуляции особенно актуальна для пациентов старшей возрастной группы в возрасте старше 35 лет, однако для подтверждения эффективности выбора дозировки ЧМГ-ВО для пациенток моложе 35 лет необходимы дополнительные исследования в соответствующей возрастной группе.

Исследование по установлению зависимости ответа яичников от дозы фоллитропина дельта в циклах контролируемой овариальной стимуляции у японских женщин (STORK)

Эффективность индивидуального расчета дозировки в основном доказана на данных испытаний, проведенных в странах Европы, Северной и Южной Америки. Исследования ESTHER и MARCS не проводились в азиатских странах, где характеристики

Таблица 7. Предполагаемый алгоритм назначения препаратов Рековелль (фоллитропин дельта) и Менопур (ЧМГ-ВО) в исследовании MARCS

А. Назначение стартовой дозировки препарата Рековелль согласно алгоритму. Протокол с антагонистами, ОС со 2-го дня цикла, измерение концентрации сывороточного эстрадиола на 6-й день цикла

Б. Назначение стартовой дозировки препарата Менопур				
Дозировка фоллитропина дельта, мкг/сут	Концентрация АМГ, нг/мл		Вес, кг	Дозировка ЧМГ-ВО, МЕ/сут
<12	>2,0	и	Не имеет значения	75
12	>2,0	и	<100	150
12	<2,0	или	>100	225

В. Препарат Менопур: изменение дозы в соответствии с уровнем эстрадиола на 6-й день

<750 пмоль/л	750–999 пмоль/л	1000–3000 пмоль/л	>3000 пмоль/л
Увеличение до 225 МЕ	Увеличение дозы на 75 МЕ с 75 до 150 МЕ с 150 до 225 МЕ	Доза не меняется	Уменьшение дозы на 75 МЕ с 225 МЕ до 150 МЕ с 150 МЕ до 75 МЕ

Г. Критерии назначения триггера (> 3 фолликулов >17 мм в диаметре)

Менее 3 фолликулов >17 мм в диаметре на 20-й день стимуляции	Эстрадиол < 10 000 пмоль/л	Эстрадиол > 10 000 пмоль/л	Эстрадиол > 15 000 пмоль/л или >20 фолликулов >12 мм в диаметре
Отмена цикла	ХГЧ 5000–10 000 МЕ	Декапептил 0,2 мг	Декапептил 0,2 мг и заморозка всех эмбрионов

пациентов и/или диагностические маркеры овариального резерва могут значительно отличаться. В частности, азиатские женщины обычно характеризуются более низкими значениями ИМТ и разным составом тела при одинаковом ИМТ по сравнению с европейскими женщинами. Кроме того, сообщалось о значительно более низких концентрациях АМГ у китайских женщин по сравнению с женщинами европеоидной расы [7] и европейскими женщинами того же возраста [8]. Кроме того, исследование, проведенные в США и Великобритании, выявили этнические различия в результатах лечения, что подтверждает необходимость дополнительных исследований в популяциях из разных географических регионов. Так, в исследовании STORK сравнивалась реакция яичников, связанная с индивидуальной дозировкой фоллитропина дельта, по сравнению с обычным дозированием фоллитропина бета у японских женщин в циклах КОС.

Исследование по установлению зависимости ответа яичников от дозы фоллитропина дельта при проведении стимуляции яичников у японских женщин проводилось в 2014–2015 гг. в 10 исследовательских центрах в Японии с участием 158 женщин в возрасте 20–39 лет, с индексом массы тела от 17,5 до 32,0 кг/м², регулярным менструальным циклом продолжительностью 24–35 дней, которые обратились за помощью с применением методов оплодотворения ЭКО/ИКСИ, при этом причиной бесплодия был один из следующих диагнозов: бесплодие неясного генеза, трубный фактор бесплодия, эндометриоз I/II степени и мужское бесплодие. Дополнительными главными критериями включения в исследование были наличие обоих яичников и концентрация эндогенного ФСГ в сыворотке крови в ранней фолликулярной фазе 1–12 МЕ/л и концентрация АМГ в диапазоне 5,0–44,9 пмоль/л. Пациентки с эндометриозом III–IV степени, привычным невынашиванием беременности, тремя и более попытками с применением методов оплодотворения ЭКО/ИКСИ в анамнезе и использованием гормональных препаратов (за исключением гормонов щитовидной железы) во время последнего мен-

струального цикла перед началом стимуляции не включались в состав участников исследования [9].

Женщины распределялись случайным образом в соотношении 1:1:1, в зависимости от сывороточной концентрации АМГ: группа с низким значением АМГ (5,0–14,9 пмоль/л) и группа с высоким значением АМГ (15,0–44,9 пмоль/л), в которых ежедневно подкожно вводили по 6, 9 или 12 мкг/сут фоллитропина дельта (Рековелль) или 150 МЕ/сут фоллитропина бета на протяжении всего периода стимуляции. Во всех группах исследования стимуляция яичников препаратами р-чФСГ начиналась на 2–3-й день менструального цикла, а препарат антагониста ГнРГ (торговое наименование Ganirest, MSD К.К) назначался с 6-го дня ОС в дозировке 0,25 мг подкожно ежедневно. В качестве триггера препарат мочевого ХГЧ в дозировке 5000 МЕ подкожно назначался при наличии трех и более фолликулов с диаметром от 17 мм. Женщинам с количеством фолликулов более 25 и их диаметром от 12 мм назначался препарат агониста ГнРГ (Suprecur, Sanofi/Mochida Pharmaceuticals Co.) в дозировке 300 мг. Цикл исключали из исследования при ожидаемом количестве фолликулов более 35 (с диаметром от 12 мм) и при плохом ответе яичников на стимуляцию, когда были опасения не получить три или более фолликула с диаметром ≥ 10 мм к 10-му дню стимуляции.

Первичной конечной точкой данного исследования было число полученных ооцитов; вторичными конечными точками стали число зигот, особенность роста фолликулов, изменение сывороточной концентрации некоторых гормонов яичников, длительность стимуляции, частота наступления беременности и рождения. Профиль безопасности стимуляции оценивался по частоте и серьезности развития раннего и позднего СГЯ, наличию побочных реакций, в том числе в местах введения препаратов, а также появлению ассоциированным с лечением анти-ФСГ-антител [9].

При оценке параметров ответа яичников (число полученных ооцитов, число оплодотворенных ооцитов, концентрация эстрадиола, ингибина А

Таблица 8. Сравнительный анализ исследований MARCS и ESTHER-1

Параметр	MARCS (n=110)	ESTHER-1 (n=665)	p (MARCS vs. ESTHER-1)
Средний возраст пациенток, лет	34,0±3,5	33,4±3,9	0,076
Масса тела пациенток, кг	71,7±14,6	64,7±10,7	<0,0001
Концентрация АМГ, нг/мл	1,9 (1,3±2,9)	2,3 (1,3±3,0)	<0,001
Число blastocyst хорошего качества	4,9±3,9	2,0±2,2	<0,001
Продолжительность стимуляции, дни	11,3±1,3	8,9±1,9	<0,001
Плохой ответ, приведший к отмене цикла	3 (2,7%)	25 (3,8%)	0,289
Общая дозировка фоллитропина дельта, мкг	123,7±21,8	90,0±25,3	<0,001
Частота использования триггера а-ГнРГ	43,0%	1,5%	<0,001
Число полученных ооцитов	14,6±5,8	10,0±5,6	<0,001
Частота всех форм СГЯ	9,3%	2,6%	0,02
Частота средней/выраженной СГЯ	0%	1,4%	0,62

и прогестерона) отмечена положительная зависимость от дозировки фоллитропина дельта (табл. 9). В то же время у пациентов контрольной группы (фоллитропин бета 150 МЕ/сут) в среднем было получено 11 ооцитов, что сопоставимо с результатами в группах приема фоллитропина дельта в дозировке 9–12 мкг/сут. Разделение пациенток по группам в зависимости от сывороточной концентрации АМГ позволило зафиксировать получение от 3 до 6 дополнительных ооцитов у пациенток с высоким уровнем АМГ при сравнении с пациентками с более низкими концентрациями гормона на фоне приема одинаковых доз фоллитропина дельта.

При оценке продолжительности стимуляции также очевидна прямая зависимость от дозировки препарата фоллитропина дельта. В частности, средняя продолжительность стимуляции значительно уменьшалась в группах приема 9–12 мкг/сут фоллитропина дельта. Сывороточная концентрация АМГ также имела прямое влияние на длительность стимуляции (табл. 10) [9].

Частота наступления клинической беременности в ответ на начатый цикл в группе фоллитропина дельта варьировалась в группах приема, но была не ниже контрольной группы. Так, в группах приема 6, 9 и 12 мкг/сут частота наступления клинической беременности составила 24, 20 и 33% соответственно, в то время как в группе приема фоллитропина бета – 20%. Процент живорождения в группе фоллитропина дельта также незначительно превышал показатели в группе фоллитропина бета. Таким образом, максимально исследованная дозировка фоллитропина дельта 12 мкг/сут позволила достигнуть максимального ответа яичников, что было показано по частоте наступления беременности и живорождения (рис. 6).

Все случаи СГЯ регистрировались как нежелательные явления и классифицировались по степени тяжести. Частота СГЯ возрастала с увеличением

дозировки фоллитропина дельта, причем в большинстве случаев (82%) развитие СГЯ наблюдалось у пациенток в группах с высокой концентрацией АМГ. Режим индивидуального расчета дозировки фоллитропина дельта привел к улучшенному профилю безопасности при сравнении с единой дозировкой в группе приема фоллитропина бета. В частности, в контрольной группе фоллитропина бета частота раннего СГЯ составляла 22%, при этом частота развития СГЯ в группах приема фоллитропина дельта составляла ниже 20% при любой дозировке, что ниже среднепопуляционной. Стоит отметить, что ни один из ранних случаев не был классифицирован как тяжелый (табл. 11).

Следующая фаза исследования STORK проходила в 2017–2019 гг. и проводилась в 17 исследовательских центрах Японии, ее участниками стали 347 женщин в возрасте 20–40 лет с аналогичными критериями включения и исключения [10].

Женщины распределялись случайным образом в соотношении 1:1 в зависимости от сывороточной концентрации АМГ: группа с низким значением АМГ (<15 пмоль/л) и группа с высоким значением АМГ (>15 пмоль/л). Ежедневная дозировка фолли-

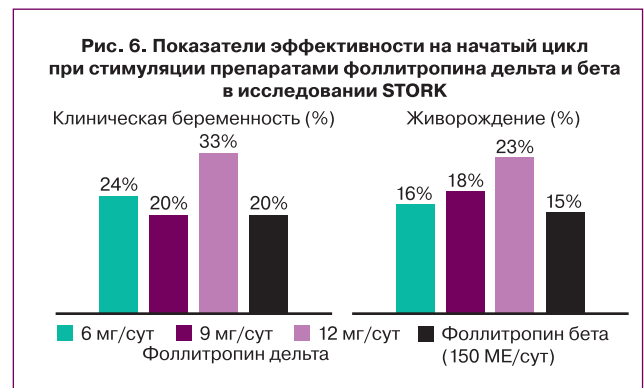


Таблица 9. Первичная конечная точка при стимуляции препаратами фоллитропина дельта и бета в исследовании STORK

	Фоллитропин дельта			Фоллитропин бета, 150 МЕ/сут (n=41)	p
	6 мкг/сут (n=37)	9 мкг/сут (n=40)	12 мкг/сут (n=40)		
Количество полученных ооцитов					
Общее количество	7,0±4,1	9,1±5,6	11,6±5,6	11,0±4,7	< 0,001
АМГ < 15 пмоль/л	5,3±3,7	5,6±3,5	9,5±3,0	9,3±4,3	0,004
АМГ ≥ 15 пмоль/л	7,9±4,1	11,2±5,6	12,9±6,4	11,8±4,7	< 0,001

Таблица 10. Продолжительность овариальной стимуляции препаратами фоллитропина дельта и бета в исследовании STORK

	Фоллитропин дельта			Фоллитропин бета, 150 МЕ/сутки (n=41)	p
	6 мкг/сутки (n=37)	9 мкг/сутки (n=40)	12 мкг/сутки (n=40)		
Продолжительность стимуляции, дни	9,8±2,2	8,9±1,4	8,7±1,4	8,9±1,8	0,002
АМГ < 15 пмоль/л	10,9±2,4	9,1±1,9	9,1±1,9	9,3±1,9	0,195
АМГ ≥ 15 пмоль/л	9,3±2,0	8,4±1,0	8,4±1,0	8,7±1,8	0,005

тропина дельта составляла 12 мкг/сут в группе с низким значением АМГ и 0,10–0,19 мкг/кг/сут в зависимости от массы тела и концентрации АМГ в группе пациенток с высоким уровнем гормона. Стимуляция продолжалась от 6 до 12 дней, в контрольной группе пациенткам подкожно ежедневно вводили фоллитропин бета в дозировке 150 МЕ/сут в течение первых 5 дней, после чего дозировку могли корректировать с шагом 75 МЕ и максимально допустимой дозой 375 МЕ/сут.

Первичной конечной точкой данного исследования было число полученных ооцитов, вторичными конечными точками стали длительность стимуляции, суммарная доза гонадотропинов, распределение по группам числа полученных ооцитов, неадекватный ответ яичников (менее 4 ооцитов в группе с низкими значениями АМГ и более 15–20 ооцитов в группе с высокими значениями концентрации АМГ), частота наступления беременности и рождения. Профиль безопасности стимуляции оценивался по частоте и серьезности развития раннего и позднего СГЯ, превентивным мерам при риске развития СГЯ, отменам цикла или переноса эмбриона в свежем цикле, местной переносимости.

Одной из целей исследования было показать сопоставимую эффективность фоллитропина дельта и фоллитропина бета в отношении числа полученных ооцитов (при этом нижняя граница разли-

цы между группами для демонстрации преимущества должна быть не менее 3 ооцитов), что и было продемонстрировано, как будет показано ниже. Общее количество ооцитов, полученных в группе фоллитропина дельта, составляло 9,3, тогда как в группе фоллитропина бета данный показатель составил 10,5. Что касается целевого ответа яичников, при котором получают 8–14 ооцитов, то в группе фоллитропина дельта его достигли в 40,8% случаев, тогда как в группе фоллитропина бета этот показатель составил 42,8% (табл. 12).

Среднее число ооцитов, полученных у пациенток с нормальным и высоким овариальным резервом, было в среднем на 2 меньше в группе фоллитропина дельта, чем в группе фоллитропина бета: $10,8 \pm 5,9$ и $12,9 \pm 6,4$ соответственно. Поскольку при высокой концентрации АМГ (>15 пмоль/л) повышается риск чрезмерного ответа яичников и СГЯ, пациенток, у которых получили больше 15 и больше 20 ооцитов, рассматривали по отдельности. Так, в группе приема фоллитропина дельта процент пациенток, у которых получили более 20 ооцитов, был значительно меньше. В группах приема препаратов пациентками с низким овариальным резервом в числе полученных ооцитов статистически значимых различий не зафиксировано. Данные по частоте наступления беременности и живорождения в группах приема фоллитропина дельта и бета были сопоставимыми и коррелировали

Таблица 11. Частота развития СГЯ при стимуляции препаратами фоллитропина дельта и бета в исследовании STORK

	Фоллитропин дельта			Фоллитропин бета, 150 МЕ/сут (n=41)
	6 мг/сут (n=37)	9 мг/сут (n=40)	12 мг/сут (n=40)	
Ранний СГЯ				
Любая степень	4/37 (11%)	3/40 (8%)	7/40 (18%)	9/41 (22%)
Умеренная/тяжелая степень	3/37 (8%)	3/40 (8%)	5/40 (13%)	8/41 (20%)
Поздний СГЯ				
Любая степень	1/37 (3%)	0	0	0
Умеренная/тяжелая степень	1/37 (3%)	0	0	0

Таблица 12. Параметры овариального ответа при стимуляции препаратами фоллитропина дельта и бета в исследовании STORK

	Фоллитропин дельта (n=170)	Фоллитропин бета, 150 МЕ/сут (n=177)	Отношение шансов [95% ДИ] Значение p
Количество полученных ооцитов			
Общее количество ооцитов	9,3±5,4	10,5±6,1	-1,2 [2,3--0,1] Нижняя граница разницы между полученными ооцитами -3,0
АМГ < 15 пмоль/л	7,2±3,7	7,0±3,4	–
АМГ ≥ 15 пмоль/л	10,8±5,9	12,9±6,4	–
Доля женщин с количеством полученных 8–14 ооцитов, %	40,8%	42,8%	–
АМГ < 15 пмоль/л			
< 4 извлеченных ооцитов	11,6%	12,3%	0,893
АМГ ≥ 15 пмоль/л			
>15 извлеченных ооцитов	22,0%	42,0%	0,002
≥ 20 извлеченных ооцитов	8,0%	19,0%	0,021

с ранее полученными данными в предыдущем исследовании STORK: 23,5 и 18,6% в группах приема фоллитропина дельта и бета соответственно.

Несмотря на сравнительно одинаковую продолжительность стимуляции суперовуляции яичников и корректировки дозировки только в группе приема фоллитропина бета, ежедневная дозировка и общая суммарная дозировка в группе приема фоллитропина дельта были значительно ниже (табл. 13). Стоит отметить, что в группе приема фоллитропина бета стартовую дозу корректировали в 46,3% случаев.

Частота СГЯ по всем показателям (частота развития СГЯ, степени тяжести, с применением профилактических мероприятий и т.д.) была значительно ниже в группе приема фоллитропина дельта (табл. 14) [10].

Таким образом, данное рандомизированное контролируемое исследование доказало эффективность фоллитропина дельта в отношении количества полученных ооцитов при сравнении с фоллитропином бета. Индивидуальный подбор дозы позволяет получать сопоставимое количество ооцитов, при этом значительно (в некоторых группах до 50%) снизить риск развития СГЯ, а также использовать меньшие количества гонадотропинов, что делает лечение с применением методов ЭКО/ИКСИ экономически более дешевым, а значит, более доступным [7].

Исследование по изучению фоллитропина дельта с его новым индивидуальным режимом дозирования в популяции азиатских пациентов (GRAPE)

Помимо разнообразия популяционных характеристик, клинические практики, такие как день переноса, количество перенесенных эмбрионов и другие важные аспекты, потенциально влияющие на пока-

затели успеха, различаются в зависимости от географических регионов, что еще больше подчеркивает необходимость индивидуальных региональных клинических испытаний. Целью другого крупного рандомизированного контролируемого исследования, получившего название GRAPE, стало изучение фоллитропина дельта с его новым индивидуальным режимом дозирования в популяции азиатских пациентов, а также сравнение его эффективности и безопасности с фоллитропином альфа при использовании стандартного подхода дозирования среди пациентов нескольких азиатских стран: Китая, Южной Кореи, Тайваня и Вьетнама [11].

В исследовании GRAPE приняли участие 1009 пациенток в возрасте 20–40 лет с подтвержденным диагнозом «бесплодие» (включая эндометриоз I–II степени, трубный и мужской факторы бесплодия, бесплодие неясного генеза), регулярным менструальным циклом продолжительностью 24–35 дней, наличием обоих яичников и концентрацией ФСГ в ранней фолликулярной фазе от 1 до 15 МЕ/л, которые раньше не обращались за лечением с использованием методов ВРТ. Пациентки с эндометриозом III–IV степени, привычным невынашиванием беременности и наличием одного или более фолликулов диаметром более 10 мм на момент рандомизации не включались в исследование.

Пациентки были разделены поровну на три возрастные группы: менее 35 лет, 35–37 лет и 38–40 лет: 499 пациенток в группе приема фоллитропина дельта и 510 пациенток в контрольной группе приема фоллитропина альфа. Расчет дозировки фоллитропина дельта проводился на основании сывороточной концентрации АМГ и массы тела на момент рандомизации: при концентрации АМГ менее 15 пмоль/л дозировка фоллитропина дельта составляла 12 мкг независимо от массы тела; при концентрации АМГ в сыворотке крови более 15 пмоль/л дозировка составляла

Таблица 13. Параметры терапии при стимуляции препаратами фоллитропина дельта и бета в исследовании STORK

	Фоллитропин дельта (n=170)	Фоллитропин бета, 150 МЕ/сут (n=177)	p
Продолжительность стимуляции, дни	8,9±1,9	8,8±1,7	0,694
Суммарная доза препарата, мкг	83,5±28,9	149,0±51,4 (1499±514 МЕ)	< 0,001
Ежедневная доза, мкг/день	9,4±2,5	16,7±2,5 (167±25 МЕ/день)	< 0,001
Доля пациентов с корректировкой дозы	0%	46,3%	< 0,001

Таблица 14. Частота развития СГЯ при стимуляции препаратами фоллитропина дельта и бета в исследовании STORK

	Фоллитропин дельта (n=170)	Фоллитропин бета, 150 МЕ/сут (n=177)	p
СГЯ			
Любой степени тяжести	11,2%	19,8%	0,021
Средней/тяжелой степени	7,1%	14,1%	0,027
Любой степени тяжести и/или профилактические вмешательства	11,8%	22,0%	0,008
Средней/тяжелой степени и/или профилактические вмешательства	8,2%	17,5%	0,007

0,10–0,19 мкг/кг/сут при минимально допустимой суточной дозировке 6 мкг и максимальной суточной дозировке 12 мкг. Стартовая дозировка в группе фоллитропина альфа составила 150 МЕ/сут, по истечении 5 дней стимуляции дозировка могла корректироваться в зависимости от индивидуального ответа яичников до максимально возможной суточной дозировки 450 МЕ/день. Все пациентки получали стандартный протокол с назначением антагонистов с 6-го дня стимуляции в дозировке 0,25 мг/сут до окончания стимуляции. Триггер назначали при наличии более трех фолликулов с диаметром от 17 мм. В качестве триггера выступали препараты ХГЧ при количестве фолликулов до 25 или агонисты рецептора ГнРГ при большем количестве. В случае бедного ответа яичников с визуализацией 1–2 фолликулов с диаметром от 17 мм при ультразвуковом исследовании или наличии более 35 фолликулов с диаметром более 12 мм пациента исключали из исследования.

Первичной конечной точкой данного исследования была частота продолжающейся беременности на сроке 10–11 недель после переноса эмбриона в свежем цикле, вторичными конечными точками стали частота наступления беременности, частота живорождения и неонатальная выживаемость в течение 4 недель, ответ яичников на стимуляцию (число ооцитов и зигот, достижение целевого ответа с получением 8–14 ооцитов, чрезмерный ответ яичников на стимуляцию с получением более 15 и 20 ооцитов у пациенток с концентрацией более 15 пмоль/л), изменения эндокринного профиля (эстрадиол, ингибины А и В, прогестерон), ежедневная дозировка и суммарная доза гонадотропинов. Профиль безопасности стимуляции оценивался по наличию побочных реакций, частоте и серьезности развития раннего и позднего СГЯ, наличию местных реакций в местах введения препаратов.

Средняя продолжительность стимуляции в группах приема фоллитропинов альфа и дельта составила $8,7 \pm 5,5$ и $7,0 \pm 4,8$ дня соответственно, с общей дозой препаратов $109,9 \pm 2,9$ мкг (фоллитропин альфа) и $77,5 \pm 24,4$ мкг (фоллитропин дельта) (табл. 15). Желаемый эффект по количеству полученных ооцитов (от 8 до 14 ооцитов) достигнут в 42,6 и 46,7% случаев при стимуляции фоллитропинами альфа и дельта соответственно. У женщин

с риском развития СГЯ (с концентрациями АМГ >5 пмоль/л) после стимуляции фоллитропином альфа на пункции получали более 15 и 20 фолликулов в 39,1 и 18,5% соответственно; при стимуляции фоллитропином дельта – в 20,2 и 6,7% соответственно. Полученные данные коррелируют с результатами предыдущих исследований ESTHER-1 и STORK, которые показывают эффективность индивидуального расчета дозировки фоллитропина у пациентов с риском СГЯ. В ходе исследований ранняя степень СГЯ без обращения за медицинской помощью выявлена у 4,0% в группе приема фоллитропина дельта и 6,5% – в группе приема фоллитропина альфа; с превентивными мерами – 5,0 и 9,6% соответственно.

Таким образом, исследование GRAPE дополнительно доказывает, что, помимо снижения риска развития СГЯ на ранних стадиях, прием фоллитропина дельта в индивидуализированной схеме приема фиксированных доз позволяет повысить вероятность успеха в циклах ЭКО/ИКСИ для возрастных групп с более низким потреблением гонадотропина по сравнению с обычным дозированием фоллитропина альфа.

Фоллитропин дельта – рекомбинантный препарат чФСГ, продуцируемый с использованием линии клеток человека, показывает высокую эффективность и безопасность как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике. Благодаря своим фармакокинетическим свойствам, а также четкому индивидуализированному алгоритму дозирования (основанному на уровне сывороточного АМГ и массе тела), использование фоллитропина дельта для ОС значительно снижает вероятность недостаточного или чрезмерного ответа яичников. Этот фактор имеет особенно важное значение при лечении таких пациенток, как женщины с низким овариальным резервом, с эндометриозом – группа риска по недостаточному ответу яичников, а также с высоким овариальным резервом и с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) – группа риска по чрезмерному ответу.

Фоллитропин дельта показал свою эффективность при применении у различных групп пациенток: с низким, нормальным и высоким овариальным резервом, в моно- и в микст-протоколах.

Таблица 15. Показатели клинической эффективности при стимуляции фоллитропином альфа и дельта в исследовании GRAPE [11]

Параметр	Фоллитропин	
	альфа	дельта
Частота продолжающейся беременности	25,7%	31,3%
Частота живорождения в родах	24,7%	31,3%
Количество эмбрионов на 3-и сутки культивирования	$8,7 \pm 5,5$	$7,0 \pm 4,8$
Длительность стимуляции, дни	$8,7 \pm 1,6$	$9,2 \pm 1,9$
Общая доза препарата, мкг	$109,9 \pm 32,9$	$77,5 \pm 24,4$
Получение от 8 до 14 ооцитов	42,6%	46,7%
Получение более 15 ооцитов	39,1%	20,2%
Получение более 20 ооцитов	18,5%	6,7%

Таблица 16. Основные особенности анамнеза пациентов и результаты КОС при применении смешанного протокола с использованием ВО-чМГ и фоллитропина дельта

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Описание анамнеза				
Возраст, лет	43	42	43	39
Вес, кг	68	65	60	56
ИМТ	24,0	26,0	19,82	24
Концентрация АМГ, нг/мл	0,67	0,33	0,19	0,8
Особенности овариального резерва	экстремально низкий	экстремально низкий	экстремально низкий	низкий
Особенности менструального цикла	регулярный	регулярный	регулярный	регулярный
Циклы ЭКО в анамнезе	первый цикл ЭКО	повторный цикл ЭКО	повторный цикл ЭКО	повторный цикл ЭКО
Гинекологический анамнез	Беременности в анамнезе – 1 (аборт). Гистероскопия в 2018 г. (без патологии)	Беременности в анамнезе – 0. Правосторонняя аднексыэктомия (овариальная киста)	Беременности в анамнезе – 0. 2019 г. – лапарогистероскопия, иссечение эндометриодных узлов, удаление левой овариальной кисты (эндометриоз, эндометриома левого яичника); диеногест 2 мг/сутки – 6 месяцев	Беременности в анамнезе – 1. Неразвивающаяся беременность 7 недель
Наличие соматических заболеваний	нет	нет	нет	нет
Показатели биоматериала партнера	астенотератозооспермия	нормозооспермия	нормозооспермия	астенозооспермия I
Протоколы КОС				
Особенности стимуляции				
Особенности протокола	Flare-up		Протокол с антагонистами	
Препарат ФСГ	Фоллитропин альфа		Фоллитропин альфа	
Стартовая доза	рФСГ альфа: 200 МЕ Менопур: 150 МЕ		рФСГ альфа: 150 МЕ Менопур: 150 МЕ	
Общая доза	рФСГ альфа: 1475 МЕ Менопур: 1500 МЕ		рФСГ альфа: 975МЕ Менопур: 1050 МЕ	
Продолжительность стимуляции, дней	10		7	
Ранне проводимые протоколы			10	
Эмбриологические показатели				
Количество фолликулов	6		4	
Количество ооцитов	3		4	
Количество клеток МII	3		4	
Количество зигот	1		2	
Количество биопсированных blastocist	0		1	
Количество зуплоидных blastocist	-		0	

Особенности стимуляции					
Протокол	Flare-up	Flare-up	Протокол с антагонистами	Протокол с антагонистами	Протокол с антагонистами
Стартовая доза	рФСГ дельта: 12 мкг/сут Менопур: 150 МЕ/сутки	рФСГ дельта: 12 мкг/сут Менопур: 150 МЕ/сут	рФСГ дельта: 12 мкг/сут Менопур: 150 МЕ/сут	18 мкг/сут 150 МЕ/сут	рФСГ дельта: 12 мкг/сут Менопур: 75 МЕ
Общая доза	рФСГ дельта: 96 мкг Менопур: 1050 МЕ	рФСГ дельта: 96 мкг Менопур: 825 МЕ	рФСГ дельта: 120 мкг Менопур: 1350 МЕ	180 1050	рФСГ дельта: 108 мкг/сут Менопур: 750 МЕ
Продолжительность стимуляции, дней	8	8	10	10	10
Эмбриологические показатели					
Количество фолликулов	5	3	7	8	
Количество ооцитов	3	2	6	5	4
Количество клеток МII	3	2	6	5	4
Количество зигот	2	2	6	4	3
Количество биопсированных blastocist	1	1	1	2	3
Количество зуплоидных blastocist	0	1	0	1	2

Клинический опыт применения фоллитропина дельта

Клинический опыт применения фоллитропина дельта у пациенток при низком овариальном резерве в смешанных протоколах

По данным исследований, ЛГ-активность в протоколах ОС необходима для того, чтобы обеспечить лучшее качество ооцитов и эмбрионов, а также более высокий уровень живорождения, особенно у пациенток старшего репродуктивного возраста или с низким показателем АМГ. Ниже представлен опыт применения фоллитропина дельта в смешанных протоколах у пациенток, установленным первичным и вторичным бесплодием с уровнем АМГ 0,67 нг/мл и ниже, с регулярным менструальным циклом и индексом массы тела в диапазоне 19,82–26,0. Возраст пациенток составил 42–43 года, у двух женщин в анамнезе отмечены проводимые ранее циклы ЭКО, в дополнение у двух пациенток были проведены хирургические вмешательства гинекологического профиля: правосторонняя аднексэктомия у одной пациентки и лапарогистероскопия, иссечение эндометриоидных узлов, удаление левой овариальной кисты – у другой (табл. 16). Назначенная терапия включала применение ЧМГ-ВО (Менопур) и фоллитропина дельта в комбинации с 1-го дня стимуляции. Стартовая доза ЧМГ-ВО составляла 150 МЕ и корректировалась при необходимости на 5–6-й день стимуляции по итогам ультразвукового исследования; доза фоллитропина дельта подбиралась в соответствии с алгоритмом и оставалась постоянной на протяжении всего протокола.

Полученные результаты дополнительно подтверждают эффективность применения фоллитропина дельта в комбинации с препаратами ЧМГ-ВО для индивидуализации ОС в рамках смешанного протокола, что позволяет получить эмбрионы хорошего качества, в том числе у пациенток с экстремально низким овариальным резервом и отягощенным анамнезом, в частности, с эндометриозом.

Клинический опыт применения фоллитропина дельта у пациенток с нормальным овариальным резервом в моно- и в смешанных протоколах

Ниже представлен опыт применения фоллитропина дельта в смешанных и моно- протоколах у пациенток с нормальным уровнем АМГ. Назначенная терапия включала применение ЧМГ-ВО (Менопур) и фоллитропина дельта в комбинации с 1-го дня стимуляции либо только фоллитропина дельта в дозировке, подобранной в соответствии с алгоритмом (табл. 17).

Клинический опыт применения фоллитропина дельта у пациенток с высоким овариальным резервом в монопротоколах

Ниже представлен опыт применения фоллитропина дельта в монопротоколах у пациенток с высоким уровнем АМГ (6,2 нг/мл и выше). Назначенная терапия включала применение фоллитропина дельта с первого дня стимуляции, в дозировке, подобранной в соответствии с алгоритмом (табл. 18).

Таблица 17. Основные особенности анамнеза пациентов с нормальным овариальным резервом и результаты КОС при применении в моно- и смешанных протоколах с использованием ВО-ЧМГ и фоллитропина дельта

Описание анамнеза	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4
Возраст, лет	31	35	42	27
Вес, кг	62	65	80	51
ИМТ	23,0	22,8	31,25	19,68
Концентрация АМГ, нг/мл	4,1	3,31	3,26	4,4
Особенности овариального резерва	нормальный	нормальный	нормальный	нормальный
Особенности менструального цикла	регулярный	регулярный	нерегулярный	регулярный
Циклы ЭКО в анамнезе	первый цикл ЭКО	первый цикл ЭКО	повторный цикл ЭКО	повторный цикл ЭКО
Гинекологический анамнез	Беременности в анамнезе – 0	Беременности в анамнезе – 0. Гистерорезектоскопия, полипактомия (январь 2021 г.)	Беременности в анамнезе – 0. СПКЯ	Беременности в анамнезе – 0
Наличие соматических заболеваний	неотягощен	хронический гастрит	нет	нет
Фактор бесплодия	мужской фактор	трубно-перитонеальный фактор	эндокринный фактор	идиопатическое бесплодие
Особенности стимуляции				
Протокол	Монопротокол с антагонистом	Монопротокол с антагонистом	Flare-up	Монопротокол с антагонистом
Стартовая доза	рФСГ дельта: 7,66 мкг/сутки	рФСГ дельта: 8,66 мкг/сутки	рФСГ дельта: 11,33 мкг/сутки Менопур: 75 МЕ/сутки	рФСГ дельта: 6 мкг/сут
Общая доза	рФСГ дельта: 84,26 мкг	рФСГ дельта: 103,92 мкг	рФСГ дельта: 101,97 мкг Менопур: 600 ME	66 мкг
Продолжительность стимуляции, дней	11	12	9	11
Эмбриологические показатели				
Количество фолликулов			8	9
Количество ооцитов	14	13	4	7
Количество клеток МII			3	6
Количество зигот	6	7	3	5
Количество blastocyst	2: одну перенесли в свежем цикле (исход – прогрессирующая беременность), и одну криоконсервировали	4: одну перенесли в свежем цикле (исход – прогрессирующая беременность), и три криоконсервировали	1 (криоконсервирована)	3 (произведена биопсия трофобласта, образцы отправлены на исследование)

Таблица 18. Основные особенности анамнеза пациентов с высоким овариальным резервом и результаты КОС при применении в монопротокола с использованием фоллитропина дельта

	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Описание анамнеза			
Возраст, лет	33	29	32
Вес, кг	59	59	60
ИМТ	24,0	23,63	24,2
Концентрация АМГ, нг/мл	10,4	6,2	5,3
Особенности овариального резерва	высокий	высокий	высокий
Особенности менструального цикла	регулярный	50–100 дней	нерегулярный, задержки до 14 дней
Циклы ЭКО в анамнезе	0	3	1
Беременности в анамнезе	0	0	0
Наличие соматических заболеваний	нет	гипергонадотропный гипогонадизм	нет
Фактор бесплодия	неясного генеза	мужской (криптозооспермия) и эндокринный фактор	СПКЯ
Особенности стимуляции			
Протокол	Монопротокол с антагонистом	Монопротокол с антагонистом	Монопротокол с антагонистом
Стартовая доза рФСГ дельта, мкг/сутки	5,3	10,0	6,6
Общая доза рФСГ дельта, мкг	58,3	90,0	66,0
Продолжительность стимуляции, дней	11	9	10
Эмбриологические показатели			
Количество ооцитов	12	13	11
Количество blastocysts	4 (2 из них – на 5-е сутки). Одну перенесли в свежем цикле, исход – биохимическая беременность. Перенос 1 эмбриона в криоцикле (исход – прогрессирующая беременность)	8	5 Перенос эмбриона в свежем цикле – исход клиническая беременность. 4 blastocysts криоконсервированы

Заключение

Полученный опыт применения фоллитропина дельта подтверждает эффективность фоллитропина дельта как в моно-, так и в смешанных протоколах у пациентов с низким, нормальным и высоким овариальным

резервом. Фоллитропин дельта помогает достигнуть предсказуемого овариального ответа с минимизированием риска развития СГЯ, включая пациенток с эндокринным фактором бесплодия (в том числе с СПКЯ).

Литература/References

1. World Health Organization. Infertility. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
2. Гусаров Д.А., Государев А.И., Гусарова В.Д., Бырчихина Д.В., Ижаева Ф.М. Создание промышленной технологии биосинтеза фолликулостимулирующего гормона в культуре клеток CHO. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016; 2: 80-4. [Gusarov D.A., Gosudarev A.I., Gusarova V.D., Byrkhina D.V., Izhaeva F.M. The development of a production
3. Andersen A.N., Nelson S.M., Fauser B.C.J.M., Garcia-Velasco J.A., Klein B.M., Arce J.-C.; ESTHER-1 study group. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. Fertil. Steril. 2017; 107(2): 387-396.e4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.033>.

4. *Fernández-Sánchez M., Visnova H., Yuzpe A., Klein B.M., Mannaerts B., Arce J.-C.*; ESTHER-1 and ESTHER-2 Study Group. Individualization of the starting dose of follitropin delta reduces the overall OHSS risk and/or the need for additional preventive interventions: cumulative data over three stimulation cycles. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 38(4): 528-37. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.12.032>.
5. *Bosch E., Havelock J., Martin F.S., Rasmussen B.B., Klein B.M., Mannaerts B.* et al.; ESTHER-2 Study Group. Follitropin delta in repeated ovarian stimulation for IVF: a controlled, assessor-blind Phase 3 safety trial. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 38(2): 195-205. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.10.012>.
6. *Bissonnette F., Masip J.M., Kadoch I.-J., Librach C., Sampalis J., Yuzpe A.* Individualized ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, open label, exploratory study with a mixed protocol of follitropin delta and highly purified human menopausal gonadotropin. *Fertil. Steril.* 2021; 115(4): 991-1000. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.158>.
7. *Bleil M.E., Gregorich S.E., Adler N.E., Sternfeld B., Rosen M.P., Cedars M.I.* Race/ethnic disparities in reproductive age: an examination of ovarian reserve estimates across four race/ethnic groups of healthy, regularly cycling women. *Fertil. Steril.* 2014; 101(1): 199-207. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.015>.
8. *Nelson S.M., Aijun S., Ling Q., Tengda X., Wei X., Yan D.* et al. Ethnic discordance in serum anti-Müllerian hormone in healthy women: a population study from China and Europe. *Reprod. Biomed. Online.* 2020; 40(3): 461-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.11.013>.
9. *Ishihara O., Klein B.M., Arce J.-C.*; Japanese Follitropin Delta Phase 2 Trial Group. Randomized, assessor-blind, antimüllerian hormone-stratified, dose-response trial in Japanese in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection patients undergoing controlled ovarian stimulation with follitropin delta. *Fertil. Steril.* 2021; 115(6): 1478-86. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.10.059>.
10. *Ishihara O., Arce J.-C.*; Japanese Follitropin Delta Phase 3 Trial (STORK) Group. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial. *Reprod. Biomed. Online.* 2021; 42(5): 909-18. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.01.023>.
11. *Qiao J., Zhang Y., Liang X., Ho T., Huang H.-Y., Kim S.-H.* et al. A randomised controlled trial to clinically validate follitropin delta in its individualised dosing regimen for ovarian stimulation in Asian IVF/ICSI patients. *Hum. Reprod.* 2021; 36(9): 2452-62. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deab155>.

Поступила 14.10.2021

Принята в печать 21.10.2021

Received 14.10.2021

Accepted 21.10.2021

Сведения об авторах:

Калугина Алла Станиславовна, репродуктолог, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ; клиника «Сканферт», Санкт-Петербург, Alla19021962@gmail.com, 191186, Россия, Санкт-Петербург, Невский пр., д. 22-24.

Боярский Константин Юрьевич, репродуктолог, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова педиатрического факультета, СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ; Центр персонального здоровья и репродукции «Генезис», Санкт-Петербург, konstantinbojarsky@icloud.com, 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кировская ул., д. 64, лит.А.

Маколкин Александр Алексеевич, репродуктолог, клиника «Дельта Фертилити», Санкт-Петербург, 199034, Россия, Санкт-Петербург, 13-я линия Васильевского острова, д. 10.

Зверева Ирина Олеговна, эмбриолог, к.х.н., доцент кафедры аналитической химии им. И.П. Алимарина отделения фундаментальной и инженерной химии, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова; Клиника Фомина, Zvereva.sochi2014@gmail.com, 127006, Россия, Москва, Долгоруковская ул., д. 17 стр. 1. *Вознесенская Юлия Владимировна*, репродуктолог, руководитель школы репродуктологии EMC Medical School, клиника EMC, Москва, klimka7@yahoo.com, 125040, Россия, Москва, ул. Правды, д. 15 стр. 1.

Холодов Дмитрий Владимирович, репродуктолог, Клиника Фомина, dmitrykholodov@gmail.com, 127006, Россия, Москва, Долгоруковская ул., д. 17 стр. 1.

Authors' information:

Alla S. Kalugina, reproductologist, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Skanfert Clinic, St. Petersburg, Alla19021962@gmail.com, 191186, Russia, St. Petersburg, Nevskiy Ave., 22-24.

Konstantin Yu. Boyarsky, reproductologist, Ph.D., Associate Professor of the S.N. Davydov Department of Obstetrics and Gynecology, Pediatric Faculty, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Genesis Reproduction Center, St. Petersburg, konstantinbojarsky@icloud.com, 191015, Russia, St. Petersburg, Kirochnaya str., 64A.

Alexander A. Makolkin, reproductologist, Delta Fertility Clinic, St. Petersburg, 199034, Russia, St. Petersburg, 13th Line of Vasilevsky Island, 10.

Irina O. Zvereva, embryologist, Ph.D., Associate Professor of the Department of Analytical Chemistry named after I.P. Alimarin, Department of Fundamental and Engineering Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies; Fomin Clinic, Zvereva.sochi2014@gmail.com, 127006, Russia, Moscow, Dolgorukovskaya str., 17-1.

Julia V. Voznesenskaya, reproductologist, Head of the EMC Medical School of Reproduction, EMC Clinic, Moscow, klimka7@yahoo.com, 125040, Russia, Moscow, Pravdy str., 15-1.

Dmitry V. Kholodov, reproductologist, Fomin Clinic, dmitrykholodov@gmail.com, 127006, Russia, Moscow, Dolgorukovskaya str., 17-1.

