

На правах рукописи

ГАВИСОВА
Алла Анатольевна

**АНДРОГЕННЫЙ ДЕФИЦИТ
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА:
ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва, 2022

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

Долгушина Наталия Витальевна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Коган Игорь Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» Минобрнауки России

Балан Вера Ефимовна - доктор медицинских наук, профессор, руководитель поликлинического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Мельниченко Галина Афанасьевна – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России

Ведущая организация: ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России

Защита диссертации состоится «21» марта 2023 г. на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.В.И. Кулакова» Минздрава России <https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Gavisova%20A.A-disser.pdf?1805499508>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, доктор
медицинских наук, профессор

Е.А. Калинина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Андрогены – группа стероидных половых гормонов, синтезируемых половыми железами и корой надпочечников как в мужском, так и в женском организмах, различные концентрации которых сопровождаются проявлениями либо андрогенизации, либо андрогенного дефицита.

Синдром андрогенного дефицита характеризуется развитием симптомокомплекса соматических, психоэмоциональных расстройств и нарушений сексуального функционирования на фоне низкого сывороточного уровня биодоступного тестостерона (Т). Данный синдром хорошо изучен у мужчин при эндокринной патологии (гипогонадизм) или при физиологическом старении организма, определена его распространенность, диагностические критерии и подходы к терапии.

Проблема андрогенного дефицита у женщин является дискуссионной, так как до настоящего времени не сформирована концепция андрогенного дефицита у женщин, не известна встречаемость данного состояния в репродуктивном и постменопаузальном периодах, не определены нижние референсные значения уровня андрогенных стероидов, не предложены методы коррекции андрогенов. Клинически андрогенный дефицит у женщин, также как у мужчин, реализуется в виде психоэмоциональных, сексуальных расстройств, нарастании массы тела, развития инсулинорезистентности, остеопороза, диспареунии, дизурии и ряда других симптомов. В 2002 г. Принстонским Консенсусом были обозначены дополнительные симптомы женского андрогенного дефицита, включающие снижение либидо и чувства благополучия, усталость, уменьшение мышечной силы, истончение волос, изменение когнитивных функций и памяти [Bachmann G, Bancroft J, 2002].

Состояние андрогенного дефицита у женщин может развиваться в любом возрасте. Известно, что, начиная снижаться с 30 лет, в фазе менопаузального перехода уровень Т достигает половины уровня 20-летних женщин [Braunstein GD, 2002]. Также закономерно формирование андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста с хирургической менопаузой, гипопитуитаризмом или надпочечниковой недостаточностью, однако его развитие не исключается у женщин репродуктивного возраста с сохранной функцией яичников и надпочечников. Из возможных этиологических факторов, способствующих его развитию, отмечается низкая масса тела, ВИЧ-инфекция, иммуновоспалительные ревматические заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.), прием некоторых гормональных препаратов [Тюзиков И.А., 2014].

Оценка уровня андрогенных стероидов (общего Т ($T_{\text{общ}}$), свободного Т ($T_{\text{св}}$), индекса свободных андрогенов (ИСА), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), андростендиона (А), глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС)) проводится с помощью методов

иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА) и высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС) [Гончаров Н.П., Дедов И.И., 2020]. Однако, окончательного консенсуса о преимуществе использования ВЭЖХ-МС или ИХЛА, а также наиболее чувствительном и специфичном андрогенном стероиде, отражающем состояние андрогенного дефицита у женщин, до сих пор нет. Некоторые данные свидетельствуют о том, что $T_{св}$ (без ГСПС), либо индекс свободных андрогенов, отражает наиболее точно уровень тканевых андрогенных стероидов [Rosner R, 2008]. Также следует отметить, что, согласно Принстонскому Консенсусу, диагноз андрогенный дефицит у женщин может быть установлен только после адекватного восполнения дефицита эстрогенов [Bachmann G, Bancroft J, 2002].

Согласно рекомендациям Международного Общества по менопаузе (International Menopause Society - IMS, 2016), Т может быть назначен женщинам после исключения других причин, кроме андрогенного дефицита, нарушения сексуального функционирования в течение 6 месяцев и затем отменен в случае отсутствия заметного улучшения состояния [Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group, 2016]. Согласно Российским рекомендациям по менопаузе (2021), менопаузальная гормональная терапия (МГТ) с андрогенной активностью рекомендуется пациенткам с клиническими признаками/симптомами андрогенного дефицита в виде нарушений сексуального функционирования. Подобная терапия также показана женщинам, перенесшим двустороннюю овариэктомию, при потере 25% андрогенных стероидов, образующихся в яичниках [Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», 2021].

Существуют многочисленные доказательства снижения риска развития остеопороза [Braunstein GD, 2002, улучшения сексуального функционирования [Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group, 2016] и качества жизни женщин после назначения андроген-содержащих препаратов в виде трансдермального геля Т или перорального приема ДГЭА. Однако четкие критерии, дозировки лекарственных средств, способы приема, методы и критерии контроля использования препаратов с андрогенными свойствами в разных группах женщин с учетом их клинико-лабораторных данных не определены.

Андрогенам также отводится значительная роль в реализации репродуктивной функции у женщин. Синтезируясь клетками теки под контролем лютеинизирующего гормона (ЛГ), они оказывают синергическое влияние на фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) при инициации роста первичных фолликулов. При этом избыток андрогенных стероидов характеризуется ростом множества фолликулов, и, наоборот, андрогенный дефицит способствует неадекватному фолликулярному развитию.

Отдельные экспериментальные работы доказывают увеличение экспрессии ФСГ в клетках гранулезы и нормализацию овариальной функции на фоне лечения тестостероном [Davis SR, 2013], повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при

применении ДГЭА у женщин со сниженным овариальным резервом (СОР) [Gleicher N, Kim A, Weghofer A, 2013].

Польза применения препаратов с андрогенными свойствами пациенткам со сниженным овариальным резервом и безуспешными результатами предыдущих программ ВРТ, была представлена в значительном количестве исследований. Тем не менее, предлагаемые методики не достигли уровня необходимой доказательности, что нашло свое отражение в рекомендациях ESHRE 2019 г., в которых сказано, что назначение препаратов с андрогенными свойствами, вероятно, может быть полезным, но это направление требует дальнейшего изучения [Anderson RA, Amant F. ESHRE guideline: female fertility preservation, 2019].

Анализ имеющихся исследований позволяет сделать вывод о том, что первостепенной задачей является точная дефиниция самого понятия «андрогенный дефицит», определение наиболее значимых андрогенных маркеров, диагностирующих это состояние в различные возрастные периоды жизни женщины, и их референсные значения, что в свою очередь, будет являться базой для формирования последующих лечебных мероприятий [Jakiel G, 2005]. Особенно актуальным это является для женщин с бесплодием и множественными неудачами программ ВРТ вследствие развития бедного овариального ответа на овариальную стимуляцию [Bolour S, 2005].

Все выше изложенное определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

Разработать диагностические критерии, определяющие состояние андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста, уточнить влияние андрогенного дефицита на качество жизни и репродуктивный потенциал и определить принципы терапии андрогендефицитных состояний.

Задачи исследования

1. Определить клинические характеристики андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста на основании анкетирования.
2. Рассчитать нижние референсные значения уровня андрогенных стероидов у женщин репродуктивного возраста иммунохимическими методами.
3. Оценить диагностическую точность (чувствительность и специфичность) определения уровня андрогенных стероидов в крови женщин репродуктивного возраста иммунохимическими и масс-спектрометрическими методами.
4. На основании полученных клиничко-лабораторных данных разработать критерии андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста.
5. Оценить распространенность андрогенного дефицита у женщин с бесплодием с учетом ответа яичников на овариальную стимуляцию и влияние

андрогенного дефицита на исходы программ ВРТ.

6. Проанализировать связь между уровнем андрогенных стероидов в сыворотке крови и фолликулярной жидкости и исходами программ ВРТ (ответ яичников на овариальную стимуляцию, параметры оо- и эмбриогенеза, клинические исходы программ ВРТ).

7. Оценить эффективность назначения препаратов с андрогенными свойствами (ДГЭА пероральный, тестостерон трансдермальный) для исходов программ ВРТ у женщин с андрогенным дефицитом.

8. На основании полученных данных разработать алгоритм диагностики и терапии андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста.

Научная новизна

Рассчитаны нижние референсные значения уровня андрогенных стероидов для женщин репродуктивного возраста.

Определена диагностическая точность измерения уровня андрогенных стероидов у женщин репродуктивного возраста методом масс-спектрометрии и иммунохимическими методами.

Создана диагностическая модель андрогенного дефицита у женщин на основании выявленных клиничко-anamнестических факторов.

Сформулировано понятие «Андрогенный дефицит» у женщин репродуктивного возраста на основании выявленных клиничко-лабораторных параметров.

Доказана связь уровня андрогенных стероидов в сыворотке крови и в фолликулярной жидкости у женщин с бедным ответом на овариальную стимуляцию в программах ВРТ.

Доказано негативное влияние андрогенного дефицита у женщин на лабораторные и клинические исходы программ ВРТ.

Практическая значимость

Определены референсные значения андрогенных стероидов у женщин репродуктивного возраста, клинические и лабораторные характеристики андрогенного дефицита.

Оценена диагностическая значимость и клиническая эффективность определения андрогенных стероидов в сыворотке крови с помощью метода масс-спектрометрии по сравнению с иммунохимическими методами.

Определена распространенность и диагностическая модель андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста.

Показана эффективность и безопасность назначения препаратов с андрогенными свойствами для повышения эффективности программ ВРТ у женщин со сниженным овариальным резервом.

Разработан алгоритм выявления андрогенного дефицита и принципы его терапии у женщин репродуктивного возраста.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на базе 1-го гинекологического отделения института репродуктивной медицины (руководитель д.м.н., профессор Т.А. Назаренко), лаборатории протеомики и метаболомики репродукции человека (руководитель к.м.н. Н.Л. Стародубцева) отдела системной биологии в репродукции (руководитель д.ф.-м.н. В.Е. Франкевич) и клинко-диагностической лаборатории (руководитель д.м.н. Т.Ю. Иванец) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН, профессор Г.Т. Сухих).

Методология исследования заключалась в системном подходе и комплексном анализе результатов клинко-лабораторных исследований андрогенного профиля и психодиагностического тестирования. В рамках диссертации был проведен критический анализ отечественных и зарубежных работ об андрогенном дефиците и вариантах его терапии. На основе анализа были сформулированы цель и задачи исследования. В работе была сформирована концепция выявления ранних проявлений андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста и обоснованы новые подходы к методам лечения андрогенного дефицита. У пациенток, проходящих лечение бесплодия в программах ВРТ, были оценены исходы программ ВРТ и беременностей в зависимости от наличия андрогенного дефицита и применяемой терапии.

В исследование были включены женщины репродуктивного возраста, в том числе с бесплодием.

Для 1-го (основного) этапа исследования (выявление клинических и гормональных критериев андрогенного дефицита, оценка эффективности программ ВРТ) проспективно были сформированы 2 группы пациенток: группа 1 - пациентки с бесплодием и СОР; группа 2 - пациентки с бесплодием и нормальным овариальным резервом (НОР). Дополнительно для валидации опросника была сформирована группа 3 - пациентки, не страдающих бесплодием. Для оценки эффективности программ ВРТ пациентки были дополнительно стратифицированы на группы в зависимости от возраста: группа 1а - пациентки с СОР раннего репродуктивного возраста (18-34 года) (РРВ) (n=120); группа 1б - пациентки с СОР позднего репродуктивного возраста (35-42 года) (ПРВ) (n=136); группа 2а - пациентки с НОР РРВ (n=126); группа 2б - пациентки с НОР ПРВ (n=114).

Для 2-го этапа исследования (определение нижних референсных значений уровней андрогенных стероидов у женщин разного возраста) были сформированы 3 группы пациенток, обратившихся в Центр в период 2019-2021 гг. и имевших образцы крови в Биобанке Центра: группа 1 - пациентки РРВ (18-34 лет) (n=549); группа 2 - пациентки среднего репродуктивного возраста (СРВ) (35-39 лет) (n=316); группа 3 - пациентки ПРВ (40-49 лет) (n=236).

Для 3-го этапа исследования (оценки влияния экзогенных андрогенов на исходы программ ВРТ у пациенток с СОР) были сформированы 3 группы

пациенток: группа 1 - пациентки с СОР, сниженным ответом яичников на овариальную стимуляцию в предыдущих циклах ВРТ и наличием клинических проявлений андрогенного дефицита, которым был назначен пероральный прием ДГЭА 25 мг 3 раза в сутки ежедневно в течение 4 недель до проведения овариальной стимуляции (n=105); группа 2 - пациентки с СОР, сниженным ответом яичников на овариальную стимуляцию в предыдущих циклах ВРТ и наличием клинических проявлений андрогенного дефицита, которым был назначен трансдермальный прием тестостерона - 1 г геля (10 мг тестостерона)/сутки ежедневно в течение 4 недель до проведения овариальной стимуляции (n=98); группа 3 - пациентки с СОР, сниженным ответом яичников на овариальную стимуляцию в предыдущих циклах ВРТ и наличием клинических проявлений андрогенного дефицита, которым не были назначены препараты с андрогенными свойствами до проведения овариальной стимуляции (n=102).

Критериями включения в исследование были: возраст 18-42 года; подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения в исследование были: противопоказания к ВРТ, программа с донорскими ооцитами или эмбрионами и программа суррогатного материнства (для пациенток программ ВРТ); хирургическая менопауза (двусторонняя овариэктомия или гистерэктомия); гормон продуцирующие опухоли; ожирение; ВИЧ-инфекция и другие иммунодефицитные состояния; иммуно-воспалительные ревматические заболевания; прием иммуномодулирующей терапии; прием гормональных препаратов (для пациенток программ ВРТ – до программы ВРТ), кроме L-тироксина; онкологические заболевания; беременность и лактация; противопоказания к приему андроген-содержащих препаратов (для 3-го этапа исследования); хромосомные и генетические аномалии.

Для определения критериев андрогенного дефицита проводилось: (1) анкетирование по разработанному опроснику андрогенного дефицита у женщин (англ. - Female androgen deficiency – FAD); (2) гормональное обследование методами ИХЛА и ВЭЖХ-МС; (3) дополнительное анкетирование для оценки сексуального функционирования (индекс сексуальной функции женщин – ИСФЖ, англ. - Female Sexual Function Index - FSFI).

Обследование перед вступлением в программу ВРТ до 2020 г. проводилось в соответствии с приказом Минздрава России №107н от 30.08.2012 "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению", после 2020 г. - согласно клиническим рекомендациям «Женское бесплодие» (https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/641_1).

Специальные методы исследования включали определение уровня андрогенных стероидов методами ИХЛА и ВЭЖХ-МС в сыворотке крови и фолликулярной жидкости (ФЖ). Все обследования в рамках проводимого исследования, за исключением УЗИ и психодиагностического тестирования,

проводились однократно. Пациенткам с СОР, получающим препараты с андрогенными свойствами, уровень андрогенных стероидов был оценен дважды: до и после терапии.

Овариальную стимуляцию проводили в протоколе с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ант-ГнРГ), препаратами рекомбинантного ФСГ (рФСГ) и/или препаратами, содержащими в составе лютеинизирующий гормон (ЛГ): человеческим менопаузальным гонадотропином (чМГ) или комбинированным препаратом рФСГ/рЛГ. Доза гонадотропинов подбиралась индивидуально на основании возраста, анамнеза и параметров овариального резерва. Гонадотропины вводились со 2-3-го дня менструального цикла. Введение ант-ГнРГ осуществлялось по достижении лидирующим фолликулом диаметра 14 мм ежедневно до дня введения триггера овуляции (включительно). Триггер овуляции вводился при достижении лидирующим фолликулом диаметра 19 мм. В качестве триггера овуляции использовался хорионический гонадотропин (ХГ) однократно в дозе 8000 - 10000 МЕ или комбинация ХГ с агонистом гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ). Трансвагинальная пункция фолликулов (ТВП) проводилась под ультразвуковым контролем через 36 часов после введения триггера овуляции.

Просмотр аспирированной фолликулярной жидкости осуществлялся эмбриологом под контролем стереомикроскопа. Определялось число полученных ооцит-кумулюсных комплексов, затем после денудирования ооцитов оценивалась степень зрелости клеток. Параллельно с очисткой ооцитов производилось центрифугирование, флотирование и обработка спермы партнера. Все зрелые ооциты подвергались оплодотворению методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ). Нормальное оплодотворение регистрировалось при наличии двух симметричных по размеру пронуклеусов в цитоплазме через 16-18 часов после оплодотворения. После проведения оплодотворения зиготы переносились в культуральную среду для дальнейшего культивирования. Морфологическая оценка эмбрионов проводилась через 120-122 часа (на 5-е сутки) культивирования. Учитывались морфологические характеристики эмбрионов по классификации Гарднера (степень зрелости бластоцист, качество трофэктодермы и внутриклеточной массы. Перенос одного или 2-х эмбрионов (ПЭ) в полость матки осуществляли на 5-е сутки культивирования при помощи «мягкого» катетера в цикле овариальной стимуляции. Поддержка посттрансферного периода проводилась путем назначения вагинального введения микронизированного прогестерона в дозировке 600 мг в день или перорального приема дидрогестерона в дозировке 30 мг в день. Наступление беременности определялось по уровню β -ХГ в сыворотке крови через 10-14 дней после проведения ПЭ в полость матки. Тест на беременность считали положительным, если уровень β -ХГ превышал 20 МЕ/л. Через 21 день после ПЭ при визуализации плодного яйца в полости матки по данным УЗИ регистрировалась клиническая беременность.

Статистическая обработка данных выполнялась на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистических программ «Statistica V10», StatSoft Inc. (США) и «SPSS Statistics V17» (США) с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, многофакторного анализа (логистической регрессии) для контроля множественных конфаундеров с построением ROC-кривых с расчетом площади под кривой (AUC).

Референсные интервалы уровня андрогенных стероидов рассчитывались согласно рекомендациям Международной Ассоциации Клинической Химии (IFSS) по статистической обработке референсных значений и Института Клинических Лабораторных Стандартов (CLSI).

Статистическая обработка данных ВЭЖХ-МС проводилась с помощью скриптов, написанных на языке R [R CoreTeam (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>] в RStudio [RStudio Team (2016). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>].

Положения, выносимые на защиту

1. Андрогенный дефицит - симптомокомплекс, характеризующийся клиническими симптомами и подтвержденный уровнями андростендиона и ДГЭА-С в сыворотке крови. Применение жидкостной масс-спектрометрии может быть использовано для подтверждения результатов оценки андрогенного профиля иммунохимическими методами.

2. Клинические проявления андрогенного дефицита характерны для пациенток с бесплодием и сниженным овариальным резервом, и проявляются в виде нарушений сексуального функционирования, когнитивных и психоэмоциональных нарушений разной степени выраженности. Андрогенный дефицит встречается у 19,5% пациенток со сниженным резервом яичников. Факторами риска формирования андрогенного дефицита являются указание на более раннюю менопаузу у матерей пациенток и наличие аутоиммунных заболеваний.

3. Андрогенный дефицит сопряжен с формированием сниженного овариального резерва и бедного ответа на овариальную стимуляцию в программах ВРТ, а также с нарушениями параметров раннего эмбриогенеза, что подтверждает роль андрогенных стероидов в овариальной регуляции фолликулогенеза и формировании когорты фолликулов, чувствительных к гонадотропинам.

4. Предварительное назначение препаратов с андрогенными свойствами увеличивает количество зрелых ооцитов и улучшает показатели оо- и эмбриогенеза у женщин со сниженным овариальным резервом, бедным овариальным ответом и клиническими проявлениями андрогенного дефицита, что способствует повышению частоты наступления беременности в программах ВРТ.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в выборе темы научной работы, самостоятельном анализе актуальной научной литературы, разработке цели, задач и дизайна исследования, планировании и проведении исследования, анализе и интерпретации полученных результатов, в обобщении и статистической обработке полученных данных, подготовке материалов к печати, представлении результатов на конференциях и написании диссертационной работы. Основные результаты диссертационного исследования получены лично автором при его непосредственном участии в клинической и научно-исследовательской работе. Автором лично осуществлялось обследование и ведение супружеских пар на всех этапах лечения бесплодия методом ВРТ.

Апробация работы

Материалы настоящей диссертационной работы доложены на межклинической конференции ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 27 июня 2022., а также представлены в виде устных докладов и тезисов на следующих российских и зарубежных конференциях: Ежегодная международная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии вчера, сегодня, завтра» (2021 г., 2022 г.), Международный конгресс по репродуктивной медицине (2020 г., 2021 г., 2022 г.), Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя» (2021 г., 2022 г.), Российский научно-практический конгресс «Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте» (2021 г.), Региональный форум «Мать и Дитя» (2022 г.), Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (2022 г.), Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний (2022 г.), Онлайн-школа «Гинекологическая эндокринология и менопауза: алгоритмы принятия решений» (2022 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе отделений института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Материалы и результаты исследования включены в лекции и практические занятия для клинических ординаторов и аспирантов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 18 в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, и отправлена заявка на 1 патент.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционной форме на 234 страницах машинописного текста, состоит из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы и дополнительные материалы. Рукопись иллюстрирована 41 рисунком и содержит 51 таблицу. Список используемой литературы включает 291 работ, из них 18 русскоязычных работ и 273 англоязычных работ. Дополнительные материалы включают 8 приложений, в том числе 2 клинических случая.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

На 1-м этапе исследования было проведено сравнение групп пациенток с СОР и НОР. Пациентки с СОР в отличие от женщин с НОР были старше, имели более короткий менструальный цикл, у их матерей менопауза наступала раньше, продолжительность бесплодия была больше, чаще отмечалось первичное бесплодие, было большее число попыток ЭКО/ИКСИ в анамнезе, заболеваемость НГЭ и аденомиозом была меньше, а миомой матки, хроническим эндометритом, аутоиммунным тиреоидитом и хроническим тонзиллитом - больше (Таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-анамнестические показатели пациенток, включенных в исследование

Показатели	Группа СОР (n=256)	Группа НОР (n=240)	p
Возраст (лет)	37,6(5,1)	37,1(5,3)	0,66*
ИМТ (кг/м ²)	23,6(5,1)	22,8(3,7)	0,12*
Длительность менструального цикла (дней)	27,4(2,1)	28,8(3,4)	<0,001*
Продолжительность менструации (дней)	4,9(1,1)	5(1,1)	0,51*
Возраст менопаузы у матери (лет)	46,2(3,2)	53,5(2,6)	<0,001*
Продолжительность бесплодия (лет)**	6,5 (5,4)	4,7 (3,8)	0,04*
Число пациенток с первичным бесплодием/ число пациенток*	181/256 (70,7%)	136/240 (56,7%)	0,001**
Число попыток ЭКО в анамнезе*	2,6(0,2)	1,8(0,3)	0,01*
Число пациенток с ЭКО в анамнезе*	98 (38,3 %)	71 (29,6 %)	0,04**
Число пациенток с первичным бесплодием/ число пациенток*	181/256 (70,7%)	136/240 (56,7%)	0,001**
Число родов/ число беременностей в анамнезе*	57/160 (35,6%)	66/170(38,8%)	0,55**
Хронический эндометрит	28 (11,7%)	15 (5,9%)	0,02**

Показатели	Группа СОР (n=256)	Группа НОР (n=240)	p
Аденомиоз/эндометриоз 1-2 ст.	51 (21,3%)	117 (45,7%)	<0,001**
Миома матки	56 (23,3%)	40 (15,6%)	0,03**
Аутоиммунный тиреоидит	35 (13,7%)	15 (6,3%)	0,006**
Хронический тонзиллит	31 (12,1%)	14 (5,8%)	0,01**

* среднее значение (стандартное отклонение), t-тест; ** абсолютное число (%), χ^2 -тест

Далее был разработан и валидирован опросник для оценки андрогенного дефицита у женщин с бесплодием (FAD) на основании основных описанных в литературе клинических симптомов андрогенного дефицита. В анкетировании участвовали 496 женщин, обратившихся в Центр до вступления в программу ВРТ. Была дополнительно набрана группа женщин, не страдающих бесплодием (группа 3) в количестве 240 человек. Набор женщин в данную группу производился методом пар для пациенток группы 2. Пары подбирались по возрасту, ИМТ и гравидарности/паритету. Поэтому женщины данной группы не отличались по клинико-anamnestическим параметрам от пациенток группы 2 за исключением заболеваемости бесплодием в группе 2.

На начальном этапе опросник включал в себя 24 вопроса, однако после валидации в него были включены 12 вопросов, которые были разделены на 3 группы по 4 вопроса в каждой:

1 группа – психологические факторы: проблемы со сном, нервозность, потеря мотивации, депрессия.

2 группа – соматические факторы: ухудшение самочувствия и общего состояния, боль и ломоту в мышцах и суставах, потливость и снижение мышечной силы.

3 группа – сексуальные факторы: снижение частоты сексуальных отношений, снижение сексуального желания/либидо, отсутствие оргазма при половых контактах, отсутствие сексуальных фантазий и сновидений.

Для отбора вопросов был проведен факторный анализ с помощью метода главных компонент, проверен методом Веримакс с применением критерия адекватности Кайзера-Мейера-Олкина. Каждый пункт опросника был оценен в соответствии с пятью степенями выраженности симптомов: нет – 1 балл, редко (меньше, чем в половине случаев) – 2 балла, в половине случаев – 3 балла, часто (больше, чем в половине случаев) – 4 балла, постоянно – 5 баллов. По каждой группе факторов тяжесть симптомов рассчитывалась путем суммирования баллов, полученных за соответствующие вопросы. Общий балл, характеризующий степень выраженности симптомов андрогенного дефицита у женщин, высчитывался при суммировании показателей всех параметров.

Тестовую версию FAD проверяли в фокусной популяции 20 пациенток различных социально-экономических групп на внутреннюю и внешнюю валидность. Затем проводили апробацию опросника на пациентках с

установленным андрогенным дефицитом (20 женщин в постменопаузе, получающих МГТ, с жалобами на нарушения сексуального функционирования) и пациентках без андрогенного дефицита (20 женщин 25-28 лет без жалоб со стороны репродуктивной системы, соматически и гинекологически здоровых), затем на полных группах пациенток, включенных в исследование.

Валидация разработанного опросника FAD включала оценку валидности, надежности и чувствительности. Анализ валидности проводился на основании определения конструктивной, дискриминантной, критериальной и конвергентной валидности. Конструктивную валидность опросника проверяли с помощью изучения его структуры факторным анализом. Анализ надежности проводили с помощью оценки внутреннего постоянства путем вычисления коэффициента α -Кронбаха (коэффициента внутренней согласованности). Дискриминантную валидность оценивали методом известных групп, сравнивая суммарный балл по опроснику у женщин с бесплодием и СОР с пациентками групп 2 и 3. Для оценки критериальной валидности проводили анализ корреляций между суммарным баллом и количеством испытываемых симптомов.

Далее было проведено сравнение 2-х групп пациенток на основании опросника FAD (Таблица 2).

Таблица 2 – Данные опросника FAD у пациенток с бесплодием в зависимости от овариального резерва.

№	Параметры	Группа СОР (n=256)	Группа НОР (n=240)	p*
	Психологические факторы	11 (8 - 13,5)	7 (6 - 11)	<0,001
1.	Проблемы со сном (трудности с засыпанием, ранним пробуждением, бессонница, ощущение недосыпания)	3 (2 - 3)	2 (1 - 3)	0,008
2.	Нервозность (раздражительность и /или агрессивность, и /или беспокойство и /или плаксивость, и/или тревожность)	4 (2 - 5)	2 (2 - 3)	<0,001
3.	Потеря мотивации к чему-либо	2 (1,5 - 3)	2 (1 - 3)	0,003
4.	Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливость, колебания настроения, чувство бесполезности)	2 (1 - 3)	1 (1 - 2)	0,010
	Соматические факторы	10 (8 - 12)	6 (5 - 8)	<0,001
5.	Ухудшение самочувствия и общего состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения)	3 (1 - 4)	1 (1 - 2)	<0,001
6.	Боль и ломота в мышцах и суставах	2 (2 - 3)	1 (1 - 2)	<0,001
7.	Повышенная потливость (неожиданные/внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения)	2 (2 - 3)	2 (1 - 2)	0,041
8.	Снижение мышечной силы (ощущение слабости)	3 (2 - 3)	2 (1 - 3)	<0,001

№	Параметры	Группа СОР (n=256)	Группа НОР (n=240)	p*
	Сексуальные факторы	11 (8,5 - 13)	4,5 (2 - 6)	<0,001
9.	Снижение способности и частоты сексуальных отношений	3 (2 - 4)	1 (0 - 2)	<0,001
10.	Снижение сексуального желани/либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желани сексуальных контактов)	3 (2 - 3)	1 (0 - 2)	<0,001
11.	Отсутствие оргазма при половых контактах	3 (2 - 3)	1 (1 - 1)	<0,001
12.	Отсутствие сексуальных фантазий, сновидений	2 (1 - 3)	1 (1 - 1)	<0,001
	Сумма баллов	30 (26 - 37)	17 (15 - 23)	<0,001

*медиана (интерквартильный интервал), тест Манна-Уитни

При ранжировании частоты встречаемости клинических проявлений андрогенного дефицита было выявлено, что данные проявления у пациенток с СОР встречаются в 3-6 раз чаще, чем у пациенток без СОР, в том числе и нарушения сексуального функционирования. Был проведен многофакторный бинарный регрессионный анализ с построением ROC-кривой для выявления порогового суммарного балла, максимально отражающего клинические проявления андрогенного дефицита, различающего пациенток с СОР и НОР. Данный порог составил 27 баллов (чувствительность модели 97,22%, специфичность - 96,49%, AUC - 0,8±0,04, p<0,001). Таким образом, сумма баллов 27 и более по данным опросника FAD у женщин репродуктивного возраста с бесплодием свидетельствует о наличии симптомов андрогенного дефицита.

На 2-м этапе исследования был произведен расчет референсных интервалов для андрогенных стероидов. В данную часть исследования были включены 1140 женщин в возрасте от 18 до 49 лет. Был произведен расчет медиан и перцентильного интервала 2,5-97,5 для всех андрогенов как в 2-х группах РРВ и ПРВ, так и в подгруппах 35-39 лет и 40-49 лет. Медианы всех андрогенов были значимо ниже у женщин ПРВ.

Таблица 3 – Медианы и референсные интервалы андрогенных стероидов и ГСПС у женщин различного возраста

	Группа 18-34 лет	Группа 35-49 лет	Группа 35-39 лет	Группа 40-49 лет	РИ производителя реагентов (20-49 лет)
Тестостерон общ. (нмоль/л)					
Медиана	0,90	0,71	0,74	0,69	
Нижний предел	0,24	0,17	0,19	0,15	0,52
Верхний предел	2,25	1,80	1,91	1,72	2,50

	Группа 18-34 лет	Группа 35-49 лет	Группа 35-39 лет	Группа 40-49 лет	РИ производителя реагентов (20-49 лет)
Тестостерон св. (пг/мл)					
Медиана	1,60	1,20	1,23	1,10	
Нижний предел	0,30	0,28	0,30	0,28	0,04
Верхний предел	4,00	3,74	3,80	3,31	4,18
ГСПС (нмоль/л)					
Медиана	61,00	62,40	65,90	61,20	
Нижний предел	19,50	15,90	15,90	27,60	26,00
Верхний предел	115,00	118,00	118,00	114,00	114,00
ДГТ (пг/мл)					
Медиана	269,00	231,50	234,15	222,80	
Нижний предел	125,35	92,90	92,90	79,20	24,00
Верхний предел	352,40	353,30	351,50	353,60	368,00
Андростендион (нмоль/л)					
Медиана	9,42	7,95	8,24	6,20	
Нижний предел	3,96	1,47	2,48	1,05	1,0
Верхний предел	14,30	12,80	13,40	10,70	12,2
ДГЭА-С (мкмоль/л)					
Медиана	5,60	4,04	4,23	3,91	
Нижний предел	1,65	1,20	1,40	0,96	0,90
Верхний предел	11,70	9,85	10,30	9,44	11,70

Далее было произведено исследование уровня андрогенных стероидов двумя методами – ВЭЖХ-МС и ИХЛА. Для этого каждая пациентка сдавала кровь в две пробирки. Статистически значимые различия в группах сравнения наблюдались для кортизола, кортикостерона, ДГЭА-С и Т_{общ.}, андростендиона, 17-ОП (Таблица 4, 5).

Таблица 4 - Результаты измерения гормонов методом ВЭЖХ-МС

Показатель	Группа СОР n=256	Группа НОР n=240	p*
Кортизол, нмоль/л	215,1(196,2, 300,6)	344,3(284,5, 410,0)	0,003
Деооксикортизол, нмоль/л	0,63 (0,40, 0,79)	0,63(0,57, 0,82)	0,61
Кортикостерон, нмоль/л	4,27(3,21, 7,80)	8,90(5,71, 14,86)	0,03
ДГЭА-С, мкмоль/л	3,83(2,78, 5,44)	5,64(4,21, 8,0)	0,03
Т _{общ.} , нмоль/л	0,67(0,56, 0,96)	0,93(0,77, 1,04)	0,03
Андростендион, нмоль/л	3,18(2,48, 4,27)	4,52(3,31, 4,99)	0,06
17-ОП, нмоль/л	0,93(0,65,1,84)	1,24(0,69, 1,87)	0,52
ДГТ, пг/мл	94,3(76,6, 190,8)	122,4(121,9, 224,4)	0,24

*медиана (интерквартильный интервал), тест Манна-Уитни

Таблица 5 - Результаты измерения гормонов пациенток методом ИХЛА

Показатель	Группа СОР n=256	Группа НОР n=240	p*
Кортизол, нмоль/л	247 (222, 342)	354,5 (289 453,3)	0,035
ДГЭА-С, мкмоль/л	4,5 (2,4;6,8)	4,6 (2,6;7,7)	0,20
T _{общ} , нмоль/л	0,7 (0,5;1,2)	1,1 (0,6;1,7)	0,06
T _{св} , пг/мл	1,7 (0,6;2,1)	2,1 (0,7;3,3)	0,47
Андростендион, нмоль/л	4,5 (2,5;7,0)	8,9 (7,1;11,6)	<0,001
17-ОП, нмоль/л	2,2 (1,0;4,3)	3,15 (2,3;3,8)	0,02
ДГТ, пг/мл	294 (152;554)	269(201,5;422,0)	0,08
АМГ, нг/мл	1,0 (0,2;1,2)	2,7 (1,3;5,6)	<0,001

* медиана (интерквартильный интервал), тест Манна-Уитни

Для ответа на вопрос о согласованности измерений, полученных методами ИХЛА и ВЭЖХ-МС, в одной и той же пробе был проведен корреляционный анализ. Была продемонстрирована сильная корреляционная связь между уровнями андрогенных стероидов в сыворотке крови, измеренным двумя методами: для ДГЭА-С ($r=0,96$), кортизола ($r=0,92$), 17-ОП ($r=0,82$), андростендиона ($r=0,76$) и тестостерона ($r=0,78$) (Рисунок 1).

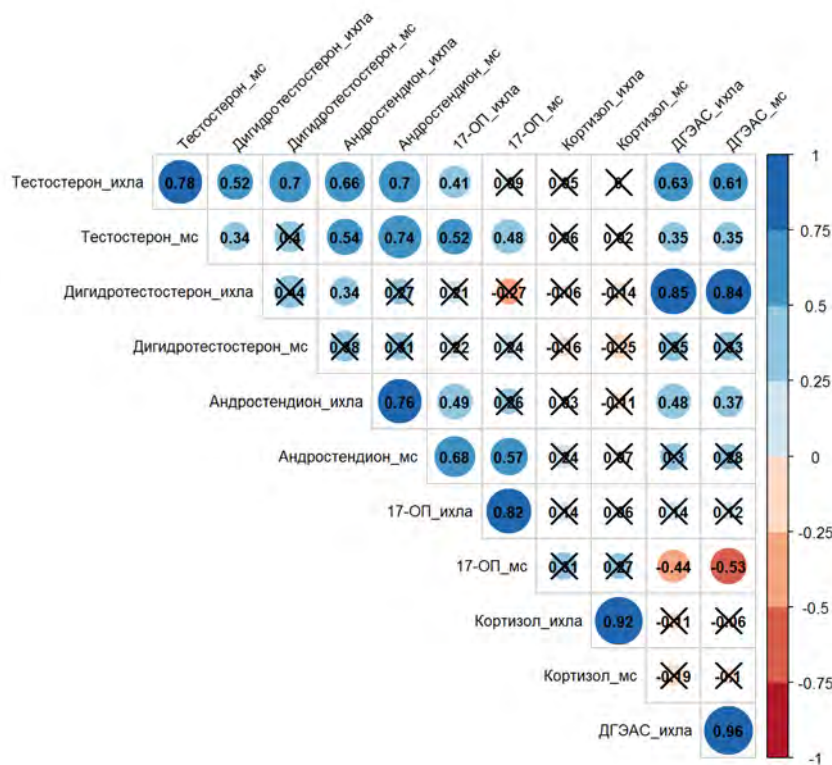


Рис.1. – Коэффициенты корреляции между концентрациями гормонов, определенных методом ИХЛА и ВЭЖХ-МС в одном и том же образце («МС» - результат масс-спектрометрических измерений, «ИХЛА» - результат методом иммуно-хемилюминесцентного анализа)

Далее был произведен поиск андрогенных стероидов и их уровней, максимально связанных с клиническими проявлениями андрогенного дефицита в исследуемых группах пациенток (при сумме баллов опросника FAD 27 и более баллов). Для диагностики андрогенного дефицита требуется

измерение панели гормонов, при этом можно использовать как ВЭЖХ-МС, так и ИХЛА. Так как в клинической практике метод ИХЛА доступен повсеместно в отличие от ВЭЖХ-МС, то был выбран данный метод для оценки уровня андрогенных стероидов. На рисунке 2 приведен ROC анализ по данным, полученным методом ИХЛА, в случае наличия клинических проявлений андрогенного дефицита по результатам опросника. Из всего множества кривых отображены 4 с максимальным AUC. Среди отобранных вариантов не было ни одного, способного выделить группу пациенток с андрогенным дефицитом по значениям концентраций только одного гормона. Поэтому была выбрана модель, состоящая из двух андрогенных стероидов - андростендиона и ДГЭА-С (AUC=0,88, чувствительность=0,73(0,55; 1), специфичность=1(0,67; 1)).

Уровень указанных андрогенных стероидов ниже референсных интервалов - ДГЭА-С <1,65 мкмоль/л для пациенток РРВ и <1,20 мкмоль/л для пациенток ПРВ и андростендион <3,96 нмоль/л для пациенток РРВ и <1,47 нмоль/л для пациенток ПРВ не выявлялся ни в одном случае в группах 2 и 3, но был отмечен у 50 пациенток группы 1, что составило 19,5%: 15 пациенток РРВ (12,5%) и 35 пациенток ПРВ (25,7%).

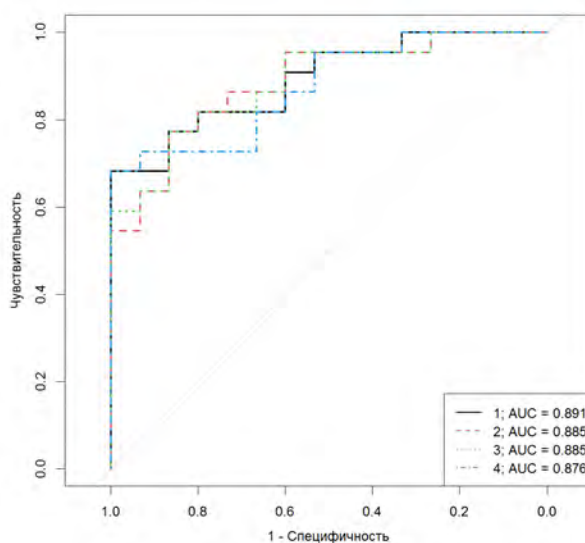


Рис. 2. - ROC-кривые логистических регрессионных моделей, разработанных на основании данных по концентрациям стероидных гормонов, измеренных методом ИХЛА, при наличии клинических проявлений андрогенного дефицита по результатам опросника (цифры соответствуют следующим панелям гормонов, используемых для построения модели: 1 - ДГЭА-С, 17-ОП, Андростендион; 2 - ДГЭА-С, 17-ОП; 3 - ДГЭА-С, 17-ОП, Тестостерон; 4 – ДГЭА-С, Андростендион)

Таким образом, критериями андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста с бесплодием можно считать наличие СОР, сумму баллов опросника FAD 27 и выше, уровень андростендиона в сыворотке крови <1,47 нмоль/л и уровня ДГЭА-С в сыворотке крови <1,20 мкмоль/л для

женщин ПРВ, уровня андростендиона в сыворотке крови $<3,96$ нмоль/л и уровня ДГЭА-С в сыворотке крови $<1,65$ мкмоль/л для женщин РРВ. Распространенность его у женщин репродуктивного возраста с бесплодием и СОР составила 19,5% и была в 2 раза выше у женщин ПРВ по сравнению с РРВ (25,7% и 12,5% соответственно).

Далее был проведен поиск пороговых величин уровня данных андрогенных стероидов, который бы с большей точностью созданных моделей при проведении ROC-анализа отличал пациенток с СОР от пациенток с НОР. Было выявлено, что наибольшей чувствительностью и специфичностью отличается модель с пороговым уровнем андростендиона 7,0 нмоль/л ($AUC=0,85$) и пороговым уровнем ДГЭА-С 4,2 мкмоль/л ($AUC=0,78$). При стратификации пациенток на группы в зависимости от порогового уровня андростендиона и ДГЭА-С, были получены следующие данные согласно опроснику FAD (Таблица 6).

Таблица 6 - Клинические проявления андрогенного дефицита согласно опроснику FAD в зависимости от уровня андростендиона и ДГЭА-С у пациенток с СОР

№	Симптомы андрогенного дефицита	Группа СОР ДГЭА-С и/или А $<$ порога	Группа НОР ДГЭА-С и/или А \geq порога	p (χ^2)
1.	Проблемы со сном (трудности с засыпанием, ранним пробуждением, бессонница, ощущение недосыпания)	79,7%	62,5%	0,041
2.	Нервозность (раздражительность и /или агрессивность, и /или беспокойство и /или плаксивость, и/или тревожность)	89,8%	80,3%	0,001
3.	Потеря мотивации к чему-либо	75,3%	57,1%	0,039
4.	Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливость, колебания настроения, чувство бесполезности)	72,4%	50,0%	0,036
5.	Ухудшение самочувствия и общего состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения, скорость движения, действий)	72,4%	44,6%	0,001
6.	Боль и ломота в мышцах и суставах	78,2%	42,8%	0,001
7.	Повышенная потливость (внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения)	81,1%	62,5%	0,043
8.	Снижение мышечной силы /ощущение слабости	76,8%	35,7%	$<0,001$
9.	Снижение частоты сексуальных отношений	76,8%	35,7%	$<0,001$
10.	Снижение сексуального желания/либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)	72,4%	26,8%	$<0,001$
11.	Отсутствие оргазма при половых контактах	52,2%	51,8%	$<0,001$

№	Симптомы андрогенного дефицита	Группа СОР ДГЭА-С и/или А <порога	Группа НОР ДГЭА-С и/или А ≥порога	р (χ^2)
12.	Отсутствие сексуальных фантазий, сновидений	69,5%	35,7%	0,001

Т.е. критериями начальных проявлений андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста с бесплодием можно считать наличие СОР, сумму баллов опросника FAD 27 и выше, уровень андростендиона в сыворотке крови <7,0 нмоль/л, ДГЭА-С <4,2 мкмоль/л.

Также у всех пациенток была проведена оценка сексуального функционирования с помощью опросника FSFI, и анализ конвергентной валидности между суммарным баллом FAD и FSFI. Женское сексуальное функционирование оценивалось по 6 показателям в баллах: влечение, возбуждение, лубрикация, оргазм, удовлетворение, боль. Баллы подсчитывались по каждому пункту посредством умножения полученного показателя (0(1)-5) на множитель, общий балл - сумма по всем шкалам. Пороговым значением для здоровых женщин с отсутствием нарушений сексуального функционирования является 29 баллов. Меньший суммарный балл по данным опросника соответствует более выраженным нарушениям сексуального функционирования (Таблица 7).

В процессе корреляционного анализа выявлены статистически значимые положительные корреляции между суммарным показателем по данным опросника FAD и FSFI и показателями сексуального функционирования. Таким образом, показана удовлетворительная конвергентная валидность опросника FAD.

Таблица 7 - Сравнительная оценка сексуального функционирования женщин по данным опросника FSFI

	Группа СОР А и/или ДГЭА-С <порога	Группа НОР А и/или ДГЭА-С ≥порога	р*
Влечение*	2,58±0,95	3,45±1,55	0,003
Возбуждение*	2,15±0,8	2,98±1,39	0,003
Лубрикация*	2,88±0,49	3,96±0,87	<0,001
Оргазм*	2,4±0,8	3,48±1,36	<0,001
Удовлетворение*	2,68±0,98	3,54±1,43	0,002
Боль*	2,45±1,0	3,79±1,26	<0,001
Сумма*	15,17±3,0	21,2±7,2	<0,001

* среднее значение (стандартное отклонение), t-тест

Для оценки факторов риска развития андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста была создана модель с включением выявленных клинических отличий пациенток 2-х групп. Возможными факторами риска

развития андрогенного дефицита у пациенток репродуктивного возраста с бесплодием являются: более ранний возраст менопаузы у их матерей и наличие аутоиммунного тиреоидита как проявления аутоиммунного состояния (AUC=0,84, чувствительность=84,0%; 95% ДИ=79,4%-87,7%, специфичность=85,4%; 95% ДИ=80,8%-89,7%).

Для оценки исходов программ ВРТ была проведена дополнительная стратификация женщин в каждой группе по возрасту: ранний репродуктивный возраст - 18-34 лет и поздний репродуктивный возраст - 35-42 года. В группе 1 показатели оогенеза и эмбриогенеза были значимо хуже по сравнению с группой 2 с учетом возраста (Таблица 8). Для оценки влияния возраста на показатели овариального резерва, как ассоциированного с уровнем андрогенных стероидов, был проведен корреляционный анализ между возрастом и данными оогенеза и эмбриогенеза. Выявлена обратная корреляционная связь умеренной силы между возрастом и количеством антральных фолликулов (КАФ) ($r=-0,417$ $p<0,001$), возрастом и числом ооцитов ($r=-,429$ $p<0,001$), числом зигот ($r=-0,419$, $p<0,001$), числом бластоцист ($r=-0,366$ $p<0,001$).

Таблица 8 - Параметры оогенеза и эмбриогенеза в программах ВРТ у исследуемых пациенток

Параметры оогенеза, эмбриогенеза	Группа 1а СОР 18-34 года (n=120)	Группа 2а НОР 18-34 года (n=126)	p*	Группа 1б СОР 35-42 года (n=136)	Группа 2б НОР 35-42 года (n=114)	p
Число ооцитов*	6 (2-8)	12 (9-15)	0,001*	3 (1-6)	7 (3-10)	0,001*
Число ооцитов на стадии М2*	5 (2-7)	11 (4-15)	0,001*	2 (1-4)	6 (2-9)	0,001*
Число зигот*	4 (2-6)	9 (3-12)	0,001*	2 (1-3)	4 (2-7)	0,001*
Число бластоцист*	2(0-4)	6(1-9)	0,001*	1 (0-1)	2 (1-4)	0,001*
Частота бластуляции**	50%	66,7%	0,042**	50%	50%	1,0**

*медиана (интерквартильный интервал), тест Манна-Уитни; **абс. число (%), χ^2 -тест

Независимо от возраста наблюдалась сильная прямая связь между концентрацией 17-ОП и КАФ ($r=0,76$), числом полученных ооцитов ($r=0,76$), числом зрелых ооцитов ($r=0,77$). Прямая связь умеренной силы наблюдалась между концентрацией андростендиона и КАФ ($r=0,51$), числом полученных ооцитов ($r=0,51$), числом зрелых ооцитов ($r=0,55$), числом зигот ($r=0,52$), между концентрацией 17-ОП и числом зигот ($r=0,68$), между концентрацией тестостерона и КАФ ($r=0,47$), числом полученных ооцитов ($r=0,47$), числом зрелых ооцитов ($r=0,49$) и числом зигот ($r=0,49$) (Рисунок 3).

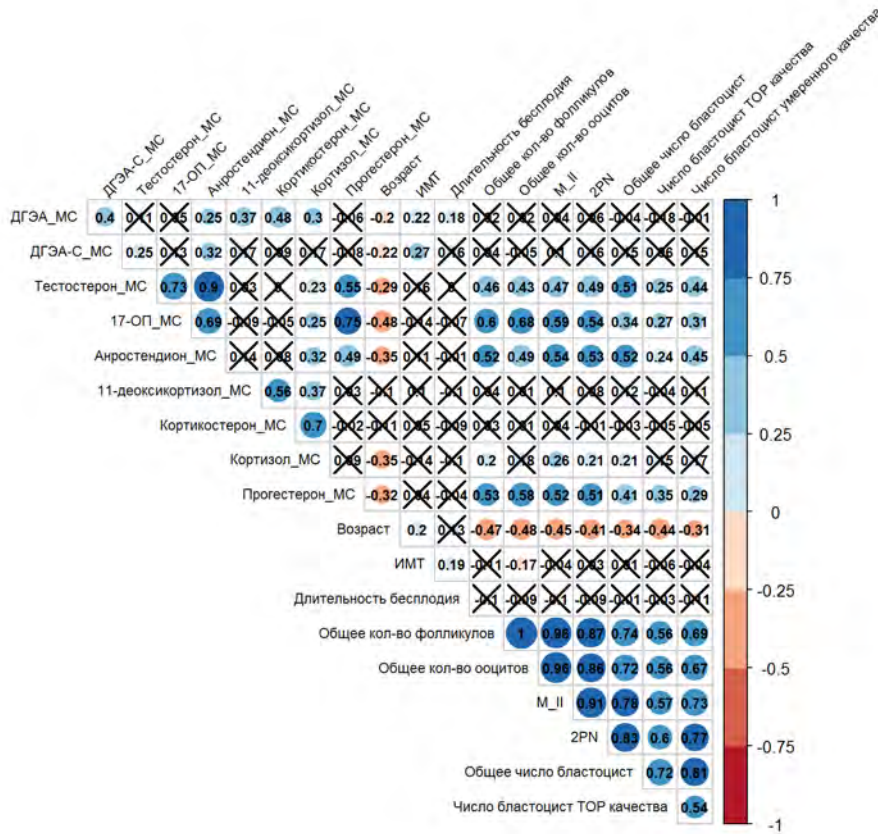


Рис. 3. - Коэффициенты корреляции содержания гормонов в сыворотке крови с эмбриологическими параметрами

При стратификации по возрасту были выявлены значимые корреляционные связи между уровнем андростендиона и эмбриологическими параметрами (Рисунок 4).

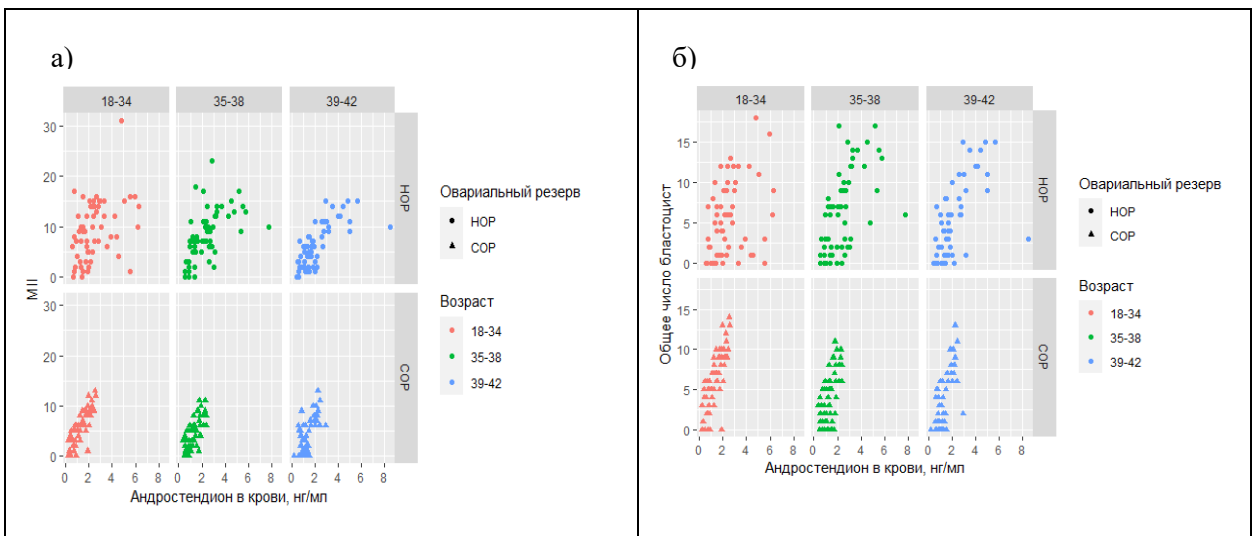


Рис. 4. - Зависимость числа полученных зрелых ооцитов (а) и blastocист (б) от концентрации андростендиона в зависимости от возраста по данным ВЭЖХ-МС в сыворотке крови

Было рассчитано, что при снижении концентрации андростендиона менее 7,0 нмоль/л, риск снижения овариального резерва увеличивается у женщин РРВ в 8,56 раз, а у женщин ПРВ - в 7,34 раза (Таблица 9).

Таблица 9 - Относительный риск (ОР) бедного овариального ответа от концентрации андростендиона и ДГЭА-С

Бедный овариальный ответ		ОР (95% ДИ)
Ранний репродуктивный возраст		
Андростендион <7,0 нмоль/л		8,56 (4,26 - 17,21)
ДГЭА-С < 4,2 мкмоль/л		5,31 (2,69 - 10,46)
Поздний репродуктивный возраст		
Андростендион <7,0 нмоль/л		7,34 (3,65 - 15,21)
ДГЭА-С < 4,2 мкмоль/л		3,15 (1,41 – 6,08)

Клинические исходы программ ВРТ у исследуемых пациенток представлены в таблице 10. Клинические исходы программ ВРТ были значимо хуже у пациенток с СОР.

Таблица 10 - Исходы программ ВРТ у исследуемых пациенток

Исходы ВРТ	Группа СОР (n=256)		Группа НОР (n=240)		p*
	n	%	n	%	
Число переносов нативных эмбрионов	78	30,5%	169	70,7%	<0,001
Частота клинической беременности (на число циклов с ПЭ)	17	21,8%	59	34,9%	<0,001
Частота живорождения (на число циклов с ПЭ)	15	19,2%	54	32%	<0,001

* χ^2 -тест, ПЭ – перенос эмбрионов

Также дополнительно был проведен сравнительный анализ данных о концентрациях гормонов, полученных в плазме крови и в ФЖ в день аспирации ооцитов методом ВЭЖХ-МС. Большинство анализируемых гормонов (ДГЭА-С, тестостерон общий, 17-ОП, андростендион) в сыворотке крови и в ФЖ значимо коррелировали между собой (Рисунок 5).

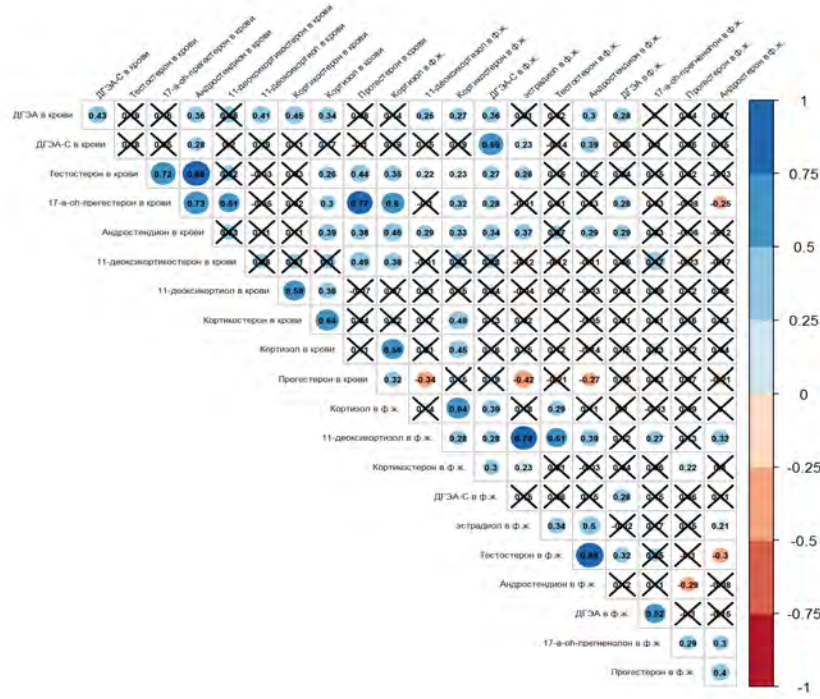


Рис. 5. - Коэффициенты корреляции между концентрациями гормонов в плазме крови и фолликулярной жидкости методом ВЭЖХ-МС у женщин с бесплодием и СОР

Было выявлено снижение изучаемых андрогенных стероидов не только в сыворотке крови, но и в ФЖ у пациенток с СОР и бедным ответом яичников на овариальную стимуляцию (Рисунок 6).

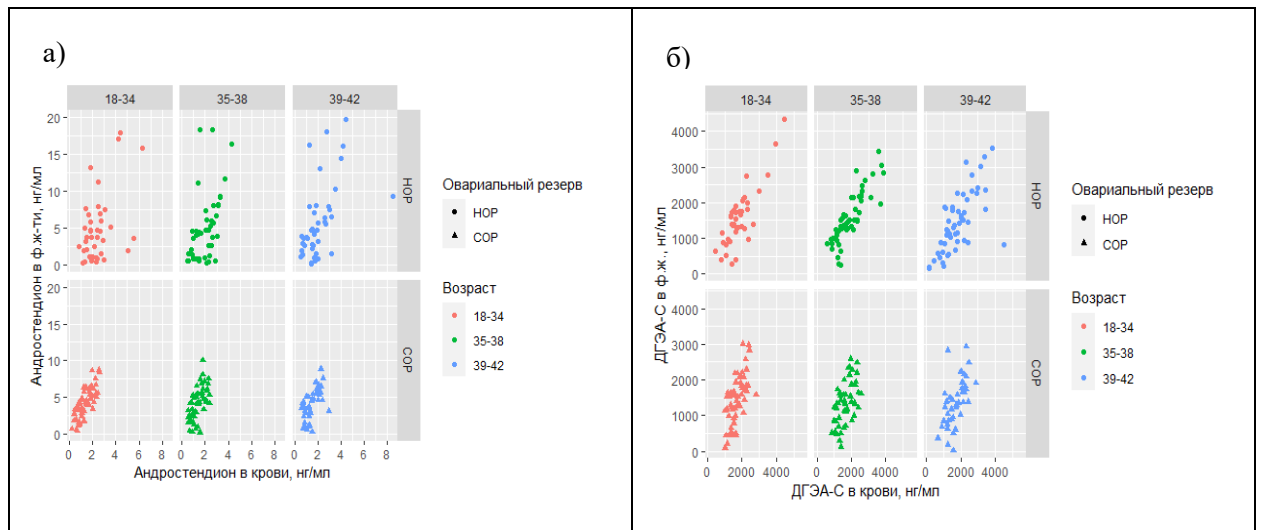


Рис. 6. - Зависимость концентрации андростендиона (а) и ДГЭА-С (б) в ФЖ от его концентрации в плазме крови для разных возрастных групп: младше 35 лет (группа 1), от 35 до 38 лет включительно (группа 2), старше 39 лет (группа 3) с СОР (подгруппа 1) и НОР (подгруппа - 0)

На 3-м этапе исследования, было проведено рандомизированное контролируемое исследование с блочной рандомизацией по оценке эффективности назначения препаратов с андрогенными свойствами (ДГЭА

пероральный, тестостерон трансдермальный) для исходов программ ВРТ. Для этого была сформирована группа из 315 женщин с бесплодием, СОР, клиническими проявлениями андрогенного дефицита по данным опросника FAD и множественными неудачами программ ЭКО/ИКСИ в анамнезе (более 2-х).

Так как исследование было рандомизированным, группы пациенток исходно были сопоставимы всем основным показателям, включая гормональные параметры (Таблица 11).

Таблица 11 - Клиническая характеристика женщин, включенных в исследование

Характеристика пациенток	Группа 1 (ДГЭА) (n=105)	Группа 2 (Т) (n=98)	Группа 3 (n=102)	Р
Возраст	37,6 (5,2)	38,0 (4,7)	37,3 (4,8)	0,34*
ИМТ (кг/м ²)	23,5 (4,1)	24,0 (4,9)	23,1 (3,5)	0,22*
Длительность бесплодия (лет)	6,0 (1,8)	5,4 (1,7)	5,6 (2,4)	0,41*
Первичное бесплодие (%)	51 (48,6%)	48 (49%)	62 (60,8%)	0,14**
Вторичное бесплодие (%)	54 (51,4%)	50 (51%)	40 (39,2%)	

*среднее (стандартное отклонение), ANOVA; **абсолютное значение (%), χ^2 -тест

Для определения степени выраженности андрогенного дефицита и мониторинга проводимой терапии сначала было проведено психодиагностическое тестирование 203 женщин, которым была назначена терапия, с помощью опросника FAD. По данным анкетирования отмечены статистически значимые изменения с улучшением на фоне применения препаратов с андрогенными свойствами по сравнению с исходными данными (Таблица 12).

При оценке сексуального функционирования было выявлено, что у женщин отмечались нарушения, соответствующие суммарному баллу 14,6, что характерно для выраженных проявлений. Уже на фоне приема андроген-содержащих препаратов в течение 1 месяца отмечалась нормализация нарушений сексуального функционирования и их минимизация (Таблица 13).

У пациенток, получавших терапию, отмечалось значимое увеличение исходно низких уровней андрогенных стероидов и КАФ через 4 недели приема терапии (Таблица 14, 15). После терапии препаратами с андрогенными свойствами отмечено статистически значимое повышение уровня андростендиона и КАФ в группах 1 и 2 по сравнению с группой 3 ($p < 0,001$) (Таблица 16).

Таблица 12 - Проявления андрогенного дефицита по данным опросника FAD

Характеристика пациенток	До терапии (n=203)	После терапии (n=203)	p*
Психологические факторы	10,51(3,75)	8,6(2,83)	<0,001
Проблемы со сном (трудности с засыпанием, ранним пробуждением, бессонница, ощущение недосыпания)	2,5(1,2)	2,22(1,02)	0,009
Нервозность (раздражительность и /или агрессивность, и /или беспокойство и /или плаксивость, и/или тревожность)	3,27(1,37)	2,69(1,32)	<0,001
Потеря мотивации к чему-либо	2,46(1,25)	1,8±0,9	<0,001
Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливость, колебания настроения, чувство бесполезности)	2,28±1,08	1,89(0,75)	0,004
Соматические факторы	10,28(2,44)	7,54(2,16)	<0,001
Ухудшение самочувствия и общего состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения, скорость движения в целом)	2,72(1,28)	2,05(0,95)	<0,001
Боль и ломота в мышцах и суставах	2,5(1,05)	1,89(0,81)	<0,001
Повышенная потливость (неожиданные/внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения)	2,44(1,24)	1,86(1,37)	<0,001
Снижение мышечной силы (ощущение слабости)	2,65(0,9)	1,77(0,93)	<0,001
Сексуальные факторы	10,23(2,79)	6,78(1,84)	<0,001
Снижение способности и частоты сексуальных отношений	2,83(1,17)	1,75(0,72)	<0,001
Снижение сексуального желания/либидо (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)	2,75(1,12)	1,67(0,77)	<0,001
Отсутствие оргазма при половых контактах	2,55(1,11)	1,85(0,75)	<0,001
Отсутствие сексуальных фантазий, сновидений	2,09(1,15)	1,51(0,66)	<0,001
Сумма баллов	31,01(5,9)	22,92(4,6)	<0,001

*среднее (стандартное отклонение), t-тест для парных выборок

Таблица 13 - Характеристики сексуального функционирования женщин на фоне терапии андрогенсодержащими препаратами по данным опросника FSFI

Характеристика пациенток	До терапии (n=203)	После терапии (n=203)	p*
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
Влечение	2,4 (2,4;3,6)	3,4 (2,2;4,6)	0,003
Возбуждение	2,1 (1,5;2,4)	3,31 (1,1;4,1)	0,002
Лубрикация	2,7 (2,7;3,0)	3,6 (3,0;4,6)	<0,001
Оргазм	2,4 (2,0;2,8)	3,1 (2,2;4,8)	<0,001
Удовлетворение	2,6 (1,6;3,2)	3,4 (2,8;4,6)	0,002
Боль	2,8 (2,0;2,8)	3,4 (2,4;4,7)	<0,001
Сумма	14,6 (13,9;15,4)	19,01 (15,4;28,6)	<0,001

* медиана (интерквартильный интервал), Sign-тест

Таблица 14 - Характеристика гормонального профиля и маркеров овариального резерва у пациенток на фоне применения ДГЭА

Показатели	Группа ДГЭА до лечения (n=105)	Группа ДГЭА после лечения (n=105)	p
ФСГ, мМЕ/мл	9,3 (1,8)	8,6 (1,1)	0,04*
ЛГ, мМЕ/мл	5,2 (0,7)	7,2 (0,9)	0,003*
Эстрадиол, пмоль/л	135,6 (56,4)	149,8(61,3)	0,114*
T _{общ.} , нмоль/л	0,29 (0,05)	0,39 (0,05)	<0,001*
Андростендион, нмоль/л	1,2 (0,1)	5,2 (0,15)	<0,001*
АМГ, нг/мл	0,84 (0,2)	1,1 (0,25)	0,34*
КАФ	3,2(0,3)	4,7(0,3)	<0,001*
Объем яичников, см ³	4,6 (2,4; 6,4)	4,9 (2,5; 7,1)	0,312**

*среднее (стандартное отклонение), t-тест; ** медиана (интерквартильный размах), Sign тест

Таблица 15 - Характеристика гормонального профиля и маркеров овариального резерва у пациенток на фоне применения тестостерон-содержащего геля

Показатели	Группа Т до лечения (n=98)	Группа Т после лечения (n=98)	p
ФСГ, мМЕ/мл	10 (2,4)	8,7 (2,3)	0,024*
ЛГ, мМЕ/мл	8 (1,3)	7,6 (2,6)	0,427*
Эстрадиол, пмоль/л	136,5 (60,8)	152,6 (54,9)	0,314*
T _{общ.} , нмоль/л	0,4 (0,2)	0,44 (0,05)	<0,001*
Андростендион, нмоль/л	1,3 (0,6)	5,6 (0,6)	<0,001*
АМГ, нг/мл	0,87 (0,3)	1,0 (0,2)	0,344*
КАФ	3,4(0,5)	4,4(0,5)	<0,001*
Объем яичников, см ³	4,5 (2,5; 6,3)	4,8 (2,6; 7,2)	0,429**

*среднее (стандартное отклонение), t-тест; ** медиана (интерквартильный размах), Sign тест

Таблица 16 - Сравнительная оценка гормонального профиля и маркеров овариального резерва у женщин с бесплодием и СОР на фоне андрогенного прайминга

Гормоны крови	Группа 1 ДГЭА (n = 105)	Группа 2 Т (n=98)	Группа 3 (n=102)	р
Эстрадиол, пмоль/л	149,8(61,3)	152,6 (54,9)	182,0(73,6)	0,007*
Тобщ, нмоль/л	0,39 (0,05)	0,44 (0,05)	0,47 (0,03)	0,54*
Андростендион, нмоль/л	5,2 (0,15)	5,6 (0,6)	1,9 (0,1)	<0,001*
АМГ, нг/мл	1,1 (0,25)	1,0 (0,2)	0,94 (0,3)	0,35*
КАФ	4,7 (0,3)	4,4 (0,5)	3,3 (0,5)	<0,001*
Объем яичников, см ³	4,9 (2,5; 7,1)	4,8 (2,6; 7,2)	6,2 (4,2;8,0)	0,002**

*среднее (стандартное отклонение), ANOVA; ** медиана (интерквартильный размах), тест Крускала-Уоллиса

Применение препаратов с андрогенными свойствами не оказало влияния на длительность проводимой стимуляции (группа ДГЭА – $p=0,53$, группа Т – $p=0,76$) и суммарную дозу гонадотропинов (группа ДГЭА $p=0,82$, группа Т – $p=0,83$) во всех исследуемых группах. На фоне терапии не было выявлено побочных эффектов.

При сравнительном анализе параметров эмбриологического этапа групп было выявлено статистически значимое изменение количества ооцитов, в том числе зрелых, улучшение показателей раннего эмбриогенеза и бластуляции в группах 1 и 2 по сравнению с группой 3, что ассоциировано с положительным влиянием применения препаратов с андрогенными свойствами и подтверждает его влияние на ранние исходы ВРТ. При оценке клинических исходов программ ВРТ, частота наступления беременности (ЧНБ) составила 10,5% в группе ДГЭА и 12,2% в группе Т. В группе 3 данный показатель был ниже и составил 8,8% и 6,9%, соответственно. Частота живорождения в группе ДГЭА составила 7,6%, в группе Т несколько выше – 9,2%, в группе без терапии данный показатель не превышал 2,9%. Хотя статистически значимой разницы при оценке всех параметров выявлено не было, следует отметить, что при применении препаратов с андрогенными свойствами все показатели были выше. Не было выявлено значимых отличий в доле выкидышей и преждевременных родов, а также в состоянии рожденных детей. Не было выявлено ни одного случая больших акушерских синдромов, таких как преэклампсия и задержка роста плода, а также пороков развития плода (Таблица 17).

Таблица 17 - Сравнительная оценка исходов программ ВРТ на фоне терапии препаратами с андрогенными свойствами

	Группа 1 ДГЭА (n = 105)	Группа 2 Т (n=98)	Группа 3 (n=102)	р
Число полученных ооцитов	4,4 (0,3)	4,1 (0,5)	3,1 (0,5)	<0,001*
Число зрелых ооцитов МП	3,3 (1,05)	3,4 (0,6)	2,9 (0,4)	<0,001*
Число зигот (2PN)	2,1 (0,7)	2,2 (0,6)	1,1 (0,5)	<0,001*
Число бластоцист	1,4 (0,6)	1,5 (0,7)	0,7 (0,35)	<0,001*
Частота бластуляции (число бластоцист/ число ооцитов) *100%	31,8%	36,6%	23,9%	<0,001**
ЧНБ	11 (10,5%)	12 (12,2%)	7 (6,9%)	0,69**
Частота выкидыша	3 (27,3%)	3 (25%)	4 (57,1%)	0,20**
Частота живорождения	8 (7,6%)	9 (9,2%)	3 (2,9%)	0,46**
Частота преждевременных родов	2/8 (25%)	2/9 (22,2%)	1/3 (33,3%)	0,14**
Рост новорожденных (см)	50,5(2,1)	50,1(1,5)	49 (1,4)	0,45*
Масса тела новорожденных (г)	3025 (324)	3112 (271)	3233 (153)	0,21*
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте (балл)	8 (8-9)	8 (8-9)	8 (6-9)	0,41***
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте (балл)	8 (8-9)	8 (8-9)	8 (7-9)	0,46***

*среднее (стандартное отклонение), ANOVA; **абсолютное значение (%), χ^2 -тест; *** медиана (интерквартильный интервал), тест Крускалла-Уоллиса

Таким образом, использование препаратов с андрогенными свойствами у пациенток с бесплодием, СОР и бедным ответом на овариальную стимуляцию, имеющих множественные неудачи программ ЭКО/ИКСИ в анамнезе, позволяет улучшить как эмбриологические, так и клинические результаты программ ВРТ: повышение ЧНБ на 2,9-4% по сравнению с прошлыми попытками ЭКО/ИКСИ и на 3,6-5,3% по сравнению с группой без терапии, частоты живорождения на 1,9-3,1% по сравнению с прошлыми попытками ЭКО/ИКСИ и на 4,7-6,3% по сравнению с группой без терапии.

По результатам проведенного исследования и полученных данных был разработан алгоритм диагностики и терапии проявлений андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста с бесплодием в программах ЭКО/ИКСИ. У пациенток с бесплодием и клинико-лабораторном проявлении СОР целесообразно проводить психодиагностическое тестирование для выявления проявлений андрогенного дефицита. При суммарном балле 27 и более по данным психодиагностического тестирования рекомендовано исследование уровня андрогенных стероидов в сыворотке крови. Диагноз андрогенного дефицита подтверждается при наличии в сыворотке крови уровня андростендиона <1,47 нмоль/л и ДГЭА-С <1,20 мкмоль/л для женщин ПРВ и уровня андростендиона <3,96 нмоль/л и ДГЭА-С <1,65 мкмоль/л для женщин РРВ по данным ИХЛА. Начальные проявления андрогенного дефицита диагностируются при уровне андростендиона <7,0 нмоль/л, уровне

ДГЭА-С $<4,2$ мкмоль/л. При подтверждении диагноза патогенетически обоснованным и рекомендованным является терапия препаратами с андрогенными свойствами (ДГЭА или тестостерон-содержащий гель) в течение 4-х недель для купирования симптомов андрогенного дефицита и подготовки к программе ЭКО/ИКСИ. При наличии клинических симптомов андрогенного дефицита и уровне андростендиона $<7,0$ нмоль/л и ДГЭА-С $<4,2$ мкмоль/л (начальных проявлениях андрогенного дефицита) при указании на и множественные неудачные попытки ЭКО/ИКСИ в анамнезе также патогенетически обоснованным является терапия андроген-содержащими препаратами (ДГЭА или тестостерон-содержащий гель) в течение 4-х недель перед программой ВРТ (Приложение).

ВЫВОДЫ

1. Критериями андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, являются: снижение овариального резерва яичников; сумма баллов опросника FAD, отражающего клинические проявления данного состояния в виде психологических, соматических и сексуальных нарушений, 27 и выше; снижение в сыворотке крови уровня андростендиона менее 1,47 нмоль/л и уровня ДГЭА-С менее 1,20 мкмоль/л для женщин 35-49 лет, уровня андростендиона менее 3,96 нмоль/л и уровня ДГЭА-С менее 1,65 мкмоль/л для женщин 18-34 лет (иммунохемилюминесцентный метод).

2. У женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, критериями начальных проявлений андрогенного дефицита являются: снижение овариального резерва яичников; сумма баллов опросника FAD 27 и выше; снижение в сыворотке крови уровня андростендиона менее 7,0 нмоль/л и уровня ДГЭА-С менее 4,2 мкмоль/л (иммунохемилюминесцентный метод).

3. Факторами риска развития андрогенного дефицита у женщин в репродуктивном возрасте являются: указание на более раннюю менопаузу у матери пациентки и наличие аутоиммунных заболеваний.

4. Для оценки уровня андрогенов в сыворотке крови могут быть использован как иммунохемилюминесцентный метод, так и метод высокоэффективной жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии, между которыми была продемонстрирована сильная корреляционная связь. Чувствительность и специфичность для ВЭЖХ-МС составила 84% и 87%, соответственно, для ИХЛА – 77% и 100%. Наиболее высокую корреляцию уровня гормонов по данным ВЭЖХ-МС и ИХЛА продемонстрировали ДГЭА-С и андростендион, что делает возможным их определение двумя методами как маркеров андрогенного дефицита у пациенток репродуктивного возраста.

5. Андрогенный дефицит имеет место у 19,5% пациенток с бесплодием и снижением овариального резерва и встречается в 2 раза чаще в позднем репродуктивном возрасте (35-49 лет).

6. Уровень андрогенных стероидов прямо влияет на параметры оогенеза и эмбриогенеза. У пациенток с бесплодием и снижением овариального резерва с начальными проявлениями андрогенного дефицита в

программах вспомогательных репродуктивных технологий было получено значительно меньшее количество зрелых ооцитов, зигот, бластоцист, в том числе отличного качества.

7. Имеет место прямая корреляционная связь между уровнями ДГЭА-С и андростендиона в сыворотке крови с их интрафолликулярными концентрациями, как андрогенов, сопряженных с фолликулогенезом.

8. Использование препаратов с андрогенными свойствами у пациенток с бесплодием, сниженным овариальным резервом и бедным овариальным ответом на овариальную стимуляцию, имеющих множественные неудачи программ ЭКО/ИКСИ в анамнезе, позволяет улучшить как эмбриологические, так и клинические результаты программ ВРТ: повышение частоты наступления беременности на 3,6-5,3%, частоты живорождения на 4,7-6,3% по сравнению с отсутствием терапии.

9. Применение трансдермального геля с тестостероном позволяет в короткие сроки устранить проявления андрогенного дефицита, в том числе нарушений сексуального функционирования, тогда как на фоне приема ДГЭА отмечены более выраженные, но отсроченные во времени эффекты, что может быть рекомендовано у пациенток с начальными проявлениями андрогенного дефицита.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациенток со сниженным овариальным резервом и жалобами на бесплодие рекомендовано проведение анкетирования на основании разработанной анкеты FAD, сочетающей оценку соматических, психологических и сексуальных проявлений андрогенного дефицита. При суммарном балле 27 и более по данным анкеты FAD рекомендовано исследование уровня андрогенов в сыворотке крови методом ИХЛА. При этом, ВЭЖХ-МС является методом, который может быть использован в тестовом режиме для подтверждения результатов оценки андрогенного профиля иммунохимическими методами.

2. Для диагностики состояния андрогенного дефицита у пациенток репродуктивного возраста рекомендовано использовать следующие критерии: наличие клиничко-лабораторного подтверждения снижения овариального резерва (АМГ <1,2 нг/мл, КАФ <5 в обоих яичниках), суммы баллов опросника FAD, отражающего клинические проявления данного состояния в виде психологических, соматических и сексуальных нарушений, 27 и выше, снижения в сыворотке крови уровня андростендиона менее 1,47 нмоль/л и уровня ДГЭАС менее 1,20 мкмоль/л для женщин 35-49 лет, уровня андростендиона менее 3,96 нмоль/л и уровня ДГЭАС менее 1,65 мкмоль/л для женщин 18-34 лет (метод ИХЛА).

3. Для диагностики начальных проявлений андрогенного дефицита у пациенток с бесплодием рекомендовано использовать следующие критерии: наличие клиничко-лабораторного подтверждения снижения овариального резерва (АМГ <1,2 нг/мл, КАФ <5 в обоих яичниках), суммы баллов опросника

FAD, отражающего клинические проявления данного состояния в виде психологических, соматических и сексуальных нарушений, 27 и выше, снижения в сыворотке крови уровня андростендиона менее 7,0 нмоль/л и уровня ДГЭАС менее 4,2 мкмоль/л (метод ИХЛА).

4. При наличии клинических симптомов андрогенного дефицита, уровне андростендиона <7,0 нмоль/л и ДГЭА-С <4,2 мкмоль/л (начальные проявления андрогенного дефицита), указании на множественные неудачные попытки ЭКО/ИКСИ в анамнезе, патогенетически обоснованным является использование препаратов с андрогенными свойствами (ДГЭА или тестостерон-содержащий гель) в течение 4 недель для купирования симптомов андрогенного дефицита и в программе подготовки к ВРТ.

5. У пациенток репродуктивного возраста с бесплодием при наличии выраженных соматических, психологических нарушений и нарушений сексуального функционирования по данным опросника FAD применение тестостерона более предпочтительно по сравнению с ДГЭА.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности метаболизма дегидроэпиандростерона и современные возможности его использования для коррекции нарушений репродуктивной функции / Н.П. Гончаров, И.И. Дедов, Г.В. Кацяя, **А.А. Гависова**, Г.Т. Сухих // **Акушерство и гинекология**. – 2017. - № 7. – с. 18-26.

2. Андрогенный дефицит у женщин различного возраста: диагностика и терапия / А.Ю. Романов, **А.А. Гависова**, Н.В. Долгушина // **Акушерство и гинекология**. – 2020. - № 5. – с. 58-64.

3. Гормональный профиль и клинические проявления дефицита андрогенов у женщин в период менопаузы и актуальные аспекты, связанные с назначением гормональной терапии / М.А. Шевцова, Л.Т. Цховребова, **А.А. Гависова** // **Акушерство и гинекология**. – 2020. - № 7. – с. 12-19.

4. Применение дегидроэпиандростерона у пациентки с бесплодием и андрогенным дефицитом / **А.А. Гависова**, М.А. Шевцова, Л.Т. Цховребова [и др.] // **Акушерство и гинекология**. – 2020. - № 11. – с. 237-242.

5. Андрогенные рецепторы и их уникальность / Л.Т. Цховребова, М.А. Шевцова, А.А. Аксененко, Э.Р. Дуринян, **А.А. Гависова** // **Акушерство и гинекология**. – 2020. - № 12 - с. 62-66.

6. Searching for female reproductive aging and longevity biomarkers / S. Yureneva, V. Averkova, D. Silachev, A. Donnikov, **A. Gavisova**, V. Serov, G. Sukhikh // **Aging** (Albany NY). – 2021. - №13(12). – p. 16873-16894.

7. Референсные интервалы для уровня андрогенов в крови у женщин раннего и позднего репродуктивного возраста / **А.А. Гависова**, Т.Ю. Иванец, Н.В. Долгушина // **Акушерство и гинекология**. – 2021. - № 8. – с. 127-132.

8. Особенности тканевого метаболизма андрогенов в эндометрии: современный взгляд / **А.А. Гависова**, М.А. Шевцова, Л.Т. Цховребова // **Акушерство и гинекология**. – 2021. - № 9. – с. 21-27.

9. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий с проведением преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии у женщин с синдромом поликистозных яичников / Н.Д. Михайлова, А.А. Аксененко, М.Х. Ибрагимова, А.Н. Екимов, **А.А. Гависова** // **Акушерство и гинекология.** – 2022. - № 7. – с. 60-67.

10. Эффективность комбинированного прайминга у пациентки позднего репродуктивного возраста с дефицитом андрогенов в программе вспомогательных репродуктивных технологий / **А.А. Гависова**, М.А. Шевцова, А.Г. Бурдули // **Акушерство и гинекология.** – 2022. - № 7. – с. 137-141.

11. Уровень андрогенов в крови и фолликулярной жидкости у женщин с бесплодием и сниженным овариальным резервом в программах ВРТ / **А.А. Гависова**, М.А. Шевцова, С.В. Киндышева, [и др.] // **Вестник РГМУ.** - 2022. - №4.

12. Влияние гормонального статуса на сексуальную активность женщин репродуктивного возраста с бесплодием // **А. А. Гависова**, Н. Н. Стеняева, Ж. Р. Гарданова, [и др.] // **Вестник РГМУ.** - 2022. - №5.

13. Применение тестостерон-содержащего геля при сниженном овариальном резерве у женщин с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение/интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) / **А.А. Гависова**, Т.А. Кодылева, Т.А. Назаренко // **Проблемы репродукции.** – 2022. - № 28(5). – с. 39-45.

14. Применение андрогенного прайминга при сниженном овариальном резерве у женщин с бесплодием в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО/ИКСИ) / **А.А. Гависова**, Н.С. Камалетдинов, Т.А. Назаренко, [и др.] // **Акушерство и гинекология.** – 2022. - № 9. с. 94-101.

15. Особенности программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин позднего репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников / Н.Д. Михайлова, А.А. Аксененко, Э.Р. Дуринян, **А.А. Гависова** // **Акушерство и гинекология.** – 2022. - № 9. – с. 87-93.

16. Андрогенный профиль у женщин с бесплодием в программах ВРТ в зависимости от овариального ответа / **А.А. Гависова**, С.В. Киндышева, Н.Л. Стародубцева, [и др.] // **Акушерство и гинекология.** – 2022. - № 10. – с.129-137.

17. Разработка и валидация опросника оценки андрогенного дефицита у женщин (FAD - Female androgen deficiency) репродуктивного возраста / А.А. Чаусов, **А.А. Гависова**, Ж.Р. Гарданова, [и др.] // **Акушерство и гинекология.** – 2022. - № 11.-с.69-78

18. Особенности измерения стероидных гормонов методами МСМ и ИХЛА у женщин с бесплодием и бедным ответом / С.В. Киндышева, **А.А. Гависова**, М.А. Шевцова, [и др.] // **Biomedical chemistry: research and method.** – 2022. – в печати

19. Стероидный профиль (ВЭЖХ-МС/МС) для прогнозирования исходов программ ВРТ у женщин при дисбалансе андрогенов / **А.А. Гависова**, Н.Л. Стародубцева, С.В. Киндышева, [и др.] // Материалы конгресса «XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине». – 2022. – Москва. – с. 46-47.

20. Отправлена заявка на патент №2022124231 от 13.09.2022 «Способ диагностики возрастного андрогенного дефицита у женщин».

ПРИЛОЖЕНИЕ

Алгоритм диагностики и терапии андрогенного дефицита у женщин репродуктивного возраста с бесплодием.

