

# Место соматотропного гормона при овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий

А.Ю. Романов, А.Г. Сыркашева, Н.В. Долгушина, Е.А. Калинина  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия  
romanov1553@yandex.ru

## Аннотация

Проведен анализ данных, имеющихся в современной литературе, о применении соматотропного гормона (СТГ) при овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Рутинное использование СТГ при овариальной стимуляции у пациенток с нормальным исходным уровнем данного гормона не повышает частоту наступления беременности и рождения ребенка в программах ВРТ. Также никаких преимуществ применения СТГ не выявлено для пациенток с синдромом поликистозных яичников, несмотря на отмеченное в исследовании увеличение уровней инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови пациенток. Основное внимание исследователей в данной области направлено на изучение применения СТГ у пациенток с бедным овариальным ответом. Согласно результатам метаанализа, проведенного Х.-Л. Ли и соавт. (2017 г.), применение СТГ при овариальной стимуляции пациенток с бедным овариальным ответом позволяет добиться повышения числа полученных ооцитов, числа зрелых (МП) ооцитов, снижения частоты отмены переноса эмбриона и не влияет на частоту оплодотворения. Частота наступления беременности и частота живорождения значимо выше в группе применения СТГ в 1,65 (95% доверительный интервал 1,23–2,22) и 1,73 раза (95% доверительный интервал 1,25–2,40) соответственно. Таким образом, целесообразно использовать СТГ при овариальной стимуляции у пациенток с бедным овариальным ответом, поскольку это позволяет повысить частоту живорождения в программах ВРТ почти в 2 раза. Тем не менее дальнейшие исследования должны быть направлены на определение оптимальной дозировки препарата и оценку безопасности его применения в программах ВРТ с изучением отдаленных исходов.

**Ключевые слова:** бесплодие, соматотропный гормон, бедный овариальный ответ, овариальная стимуляция, соматотропный гормон, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.

**Для цитирования:** Романов А.Ю., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В., Калинина Е.А. Место соматотропного гормона при овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Гинекология. 2019; 21 (4): 6–8. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190526

Review

## The role of the growth hormone in assisted reproductive technologies cycles

Andrey Y. Romanov, Anastasiya G. Syrkasheva, Nataliya V. Dolgushina, Elena A. Kalinina  
Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia  
romanov1553@yandex.ru

## Abstract

The paper analyzes the literature data on the use of the growth hormone (GH) in ovarian stimulation in assisted reproductive technologies (ART). Routine use of GH in ovarian stimulation in patients with a normal GH level does not increase pregnancy and childbirth rates in ART. Also, no benefits of using GH have been identified for patients with polycystic ovary syndrome, despite the increase in insulin and IGF-1 blood levels. The main research focus is to study the use of GH in patients with poor ovarian response. According to the meta-analysis conducted by X.-L. Li et al. (2017), GH in ovarian stimulation of poor ovarian responders increases the number of received oocytes, mature oocytes number, reduces the embryo transfer cancellation rate and does not affect the fertilization rate. The pregnancy and live birth rates are significantly higher in the group of GH use – by 1.65 (95% CI 1.23–2.22) and 1.73 (95% CI 1.25–2.40) times, respectively. Thus, it is advisable to use GH in ovarian stimulation in poor ovarian responders, since it allows to increase live birth rate in ART. However, further studies should determine the optimal GH dose and assess its safety in ART programs.

**Key words:** infertility, growth hormone, ovarian reserve, ovarian stimulation, reproductive techniques, assisted reproductive technologies.

**For citation:** Romanov A.Yu., Syrkasheva A.G., Dolgushina N.V., Kalinina E.A. The role of the growth hormone in assisted reproductive technologies cycles. Gynecology. 2019; 21 (4): 6–8. DOI: 10.26442/20795696.2019.4.190526

## Введение

Проведен анализ данных, имеющихся в современной литературе, о применении соматотропного гормона при овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Поиск источников первичной информации проводили в базах PubMed, Scopus, Web of Science и eLibrary. Использовали ключевые слова: growth hormone, GH, IVF, in vitro fertilization.

Гормон роста, или соматотропный гормон (СТГ), вырабатывается в передней доле гипофиза под действием соматотропин-либерина и обладает выраженным анаболическим действием. Кроме того, увеличение продукции СТГ происходит под действием грелина и эстрогенов, а соматостатин, напротив, ведет к снижению выработки СТГ.

СТГ применяется достаточно давно в качестве вспомогательного компонента схем овариальной стимуляции, проводимой в программах ВРТ [1, 2]. Преимущественно цель его использования заключается в повышении рекрутирования и активации роста фолликулов, что может являться как пря-

мым действием СТГ, так и опосредованным – через повышение локального (фолликулярного) и общего уровней инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [3–5]. Предпосылками к использованию СТГ послужил ряд особенностей состава фолликулярной жидкости пациенток в программах ВРТ. Так, по данным С. Mendoza и соавт. (2002 г.), концентрации СТГ и ИФР-1 в фолликулярной жидкости ассоциированы с наступлением клинической беременности [6]. Кроме того, показана положительная связь между уровнем данных факторов и ответом на овариальную стимуляцию [7], а также частотой оплодотворения ооцитов и морфологией эмбрионов [8]. С другой стороны, в исследовании В. Tarlatzis и соавт. (1993 г.) получены противоположные данные – уровень СТГ в фолликулярной жидкости был значимо ниже у пациенток с наступившей беременностью [9].

## Рутинное применение СТГ в программах ВРТ

Применение СТГ связано с достаточно большим количеством клинических вопросов. Неоднозначны дозировки

препарата, а также схемы стимуляции, в которых его стоит использовать. Отсутствуют четкие показания для применения СТГ в программах овариальной стимуляции [3]. Обсуждается вопрос применения СТГ у пациенток позднего репродуктивного возраста [10, 11], пациенток со сниженным овариальным резервом [12, 13] или повторными неудачами имплантации [14]. В ряде исследований изучено использование СТГ в данных подгруппах пациенток, однако число пациенток, включенных в исследование, было невелико [15, 16].

Рутинное использование СТГ при овариальной стимуляции у пациенток с нормальным исходным уровнем данного гормона не повышает частоту наступления беременности и рождения ребенка в программах ВРТ [15]. Также никаких преимуществ применения СТГ не выявлено для пациенток с синдромом поликистозных яичников, несмотря на выявленное в исследовании увеличение уровней инсулина и ИФР-1 в сыворотке крови пациенток [17].

Основное внимание исследователей в данной области направлено на изучение применения СТГ у пациенток с бедным овариальным ответом [18–21]. Откладывание планирования семьи на более поздний возраст, увеличение распространенности ожирения, доли оперативных вмешательств на яичниках и органах малого таза привели к повышению числа пациенток с бедным овариальным ответом в программах ВРТ [20, 22–25]. Применение СТГ при овариальной стимуляции приводит к значительному повышению уровней СТГ и ИФР-1 в сыворотке крови и фолликулярной жидкости пациенток, что лежит в основе патогенетического обоснования возможности применения препаратов данной группы у пациенток с бедным овариальным ответом [26].

### Применение СТГ у пациенток с бедным ответом

Согласно метаанализу, проведенному Y. Jevе и соавт. (2016 г.), в литературе можно найти 10 стратегий преодоления бедного овариального ответа [27]. Наиболее изучаемым методом является применение антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (17 исследований, 1696 пациенток). В метаанализе не выявлено повышения эффективности программ ВРТ при использовании препаратов данной группы (в сравнении с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона) [27]. Применение лютеинизирующего гормона также оказалось неэффективным (8 исследований, 847 пациенток). На третьем месте стоит применение СТГ (7 исследований, 251 пациентка). Применение СТГ повышает частоту наступления беременности в 2,13 раза (95% доверительный интервал – ДИ 1,06 – 4,28), частоту живорождения – в 2,96 раза (95% ДИ 1,17–7,52). Вторым эффективным методом лечения пациенток с бедным овариальным ответом является применение при стимуляции суперовуляции тестостерона (3 исследования, 225 пациенток), что повышает частоту наступления беременности в 2,18 раза (95% ДИ 1,16–5,04), частоту живорождения – в 2,18 раза (95% ДИ 1,01–4,68). Применение ингибиторов ароматазы (4 исследования, 223 пациентки) и дигидроэпиандростерона (3 исследования, 57 пациенток) при овариальной стимуляции не повышает эффективность программ ВРТ у пациенток с бедным овариальным ответом [27].

Более подробно вопрос применения СТГ при бедном или субоптимальном овариальном ответе рассмотрен в последнем метаанализе X.-L. Li и соавт. (2017 г.) [20]. Согласно результатам метаанализа, применение СТГ при овариальной стимуляции позволяет добиться повышения количества полученных ооцитов (стандартизованная разность средних – СТС 1,09; 95% ДИ 0,54 – 1,64), числа зрелых (MII) ооцитов (СТС 1,48; 95% ДИ 0,84–2,13) и не влияет на частоту оплодотворения (относительный риск – ОР 0,99, 95% ДИ 0,85–1,15). Частота отмены переноса эмбриона в полость матки была значимо ниже в группе применения СТГ (ОР 0,65, 95% ДИ 0,45–0,94). Частота наступления беременности и частота живорождения значимо выше в группе

применения СТГ в 1,65 (95% ДИ 1,23–2,22) и 1,73 раза (95% ДИ 1,25–2,40) соответственно [20]. Затем отдельно проанализированы исходы программ ВРТ в зависимости от типа применения СТГ в протоколах овариальной стимуляции. В 1-й группе пациенток (7 исследований) СТГ назначался вместе с гонадотропинами в дозировке от 4 до 12 МЕ/сут. Во 2-й группе (3 исследования) СТГ назначался в посттрансферном периоде в дозировке от 4 до 24 МЕ однократно [20]. В 1-й группе применение СТГ оказалось эффективным, частота наступления беременности была выше в 1,76 раза (95% ДИ 1,25–2,48), частота живорождения – в 1,91 раза (95% ДИ 1,29–2,83). Во 2-й группе пациенток применение СТГ не приводило к повышению частоты наступления беременности (ОР 1,37, 95% ДИ 0,76–2,47), оценка частоты живорождения не проведена ни в одном из 3 исследований [28–30]. Небольшое число пациенток, включенных в метаанализ, не позволяет сделать однозначный вывод о целесообразности клинического применения данного способа использования СТГ при бедном овариальном ответе. Из 7 исследований, в которых приведена информация о наличии (отсутствии) побочных эффектов, только в одном исследовании сообщается о развитии слабовыраженных отеков у 2 пациенток, получавших СТГ [20]. Это может быть связано с задержкой жидкости в организме под действием СТГ [31, 32].

### Заключение

Почему же СТГ недостаточно часто применяется у самой сложной категории пациентов? Именно этим вопросом задаются D. Meldrum и соавт. (2018 г.) [21]. Отчасти это может быть связано с тем, что у СТГ отсутствует одобрение Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США для применения в программах ВРТ [3]. Другой причиной может быть достаточно высокая стоимость препарата. Тем не менее, учитывая данные последнего метаанализа [20], применение СТГ у пациенток с бедным овариальным ответом во время стимуляции суперовуляции является клинико-экономически эффективной стратегией [21].

Таким образом, целесообразно использовать СТГ при овариальной стимуляции у пациенток с бедным овариальным ответом, поскольку это позволяет повысить частоту живорождения в программах ВРТ почти в 2 раза. Тем не менее дальнейшие исследования должны быть направлены на определение оптимальной дозировки препарата и оценку безопасности его применения в программах ВРТ с изучением отдаленных исходов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

### Литература/References

- Homburg R, Eshel A, Abdalla HI, Jacobs HS. Growth hormone facilitates ovulation induction by gonadotrophins. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 29 (1): 113–7.
- Owen EJ, West C, Mason BA, Jacobs HS. Co-treatment with growth hormone of sub-optimal responders in IVF-ET. *Hum Reprod* 1991; 6 (4): 524–8.
- Hari RJ, Rombauts L, Norman RJ. Growth hormone in IVF cycles: any hope? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017; 29 (3): 119–25.
- Menezo YJR, Nicollet B, Rollet J, Hazout A. Pregnancy and delivery after in vitro maturation of naked ICSI-GV oocytes with GH and transfer of a frozen thawed blastocyst: case report. *J Assist Reprod Genet* 2006; 23 (1): 47–9.
- Bachelot A, Monget P, Imbert-Bolloré P et al. Growth hormone is required for ovarian follicular growth. *Endocrinology* 2002; 143 (10): 4104–12.
- Mendoza C, Ruiz-Requena E, Ortega E et al. Follicular fluid markers of oocyte developmental potential. *Hum Reprod* 2002; 17 (4): 1017–22.
- Oosterhuis GJ, Vermes I, Lambalk CB et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding protein-3 concentrations in fluid from human stimulated follicles. *Hum Reprod* 1998; 13 (2): 285–9.

8. Mendoza C, Cremades N, Ruiz-Requena E et al. Relationship between fertilization results after intracytoplasmic sperm injection, and intrafollicular steroid, pituitary hormone and cytokine concentrations. *Hum Reprod* 1999; 14 (3): 628–35.
9. Tarlatzis BC, Pazaitou K, Bili H et al. Growth hormone, oestradiol, progesterone and testosterone concentrations in follicular fluid after ovarian stimulation with various regimes for assisted reproduction. *Hum Reprod* 1993; 8 (10): 1612–6.
10. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Improvement of delivery and live birth rates after ICSI in women aged >40 years by ovarian co-stimulation with growth hormone. *Hum Reprod* 2005; 20 (9): 2536–41.
11. Regan SLP, Knight PG, Yovich JL et al. Growth hormone during in vitro fertilization in older women modulates the density of receptors in granulosa cells, with improved pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2018; 110 (7): 1298–310.
12. Bassiouny YA, Dakhly DMR, Bayoumi YA, Hashish NM. Does the addition of growth hormone to the in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection antagonist protocol improve outcomes in poor responders? A randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2016; 105 (3): 697–702.
13. Bayoumi YA, Dakhly DMR, Bassiouny YA, Hashish NM. Addition of growth hormone to the microflare stimulation protocol among women with poor ovarian response. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131 (3): 305–8.
14. Chen Y, Liu F, Nong Y et al. Clinical efficacy and mechanism of growth hormone action in patients experiencing repeat implantation failure. *Can J Physiol Pharmacol* 2018; 96 (9): 929–32.
15. Younis JS, Simon A, Koren R et al. The effect of growth hormone supplementation on in vitro fertilization outcome: a prospective randomized placebo-controlled double-blind study. *Fertil Steril* 1992; 58 (3): 575–80.
16. Bergh C, Hillensjö T, Wikland M et al. Adjuvant growth hormone treatment during in vitro fertilization: a randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 1994; 62 (1): 113–20.
17. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. Adjuvant growth hormone for induction of ovulation with gonadotrophin-releasing hormone agonist and gonadotrophins in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Hum Reprod* 1995; 10 (10): 2550–3.
18. Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K et al. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15 (6): 613–22.
19. Kyrou D, Kolibianakis EM, Venetis CA et al. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009; 91 (3): 749–66.
20. Li X-L, Wang L, Lv F et al. The influence of different growth hormone addition protocols to poor ovarian responders on clinical outcomes in controlled ovary stimulation cycles: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (12): e6443.
21. Meldrum DR, Quaas AM, Su HI. Why is growth hormone underutilized for our most difficult IVF couples? *Fertil Steril*. 2018; 110 (7): 1261–2.
22. Papathanasiou A, Searle BJ, King NMA, Bhattacharya S. Trends in “poor responder” research: lessons learned from RCTs in assisted conception. *Hum Reprod Update* 2016; 22 (3): 306–19.
23. Сыркашева А.Г., Ильина Е.О., Долгушина Н.В. Бесплодие у женщин старшего репродуктивного возраста: причины, тактика ведения, перспективы использования преимплантационного генетического скрининга (обзор литературы). *Гинекология*. 2016; 18 (3): 40–3. [Syrcasheva A.G., Ilina E.O., Dolgushina N.V. Infertility in women of advanced age: etiology, management, application of preimplantation genetic screening. *Gynecology*. 2016; 18 (3): 40–3. (in Russian).]
24. Ванян Р.Э., Долгушина Н.В. Клинико-anamnestические факторы риска развития «бедного» овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Гинекология*. 2014; 16 (5): 73–7. [Vanyan R.E., Dolgushina N.V. Risk factors of poor ovarian response in IVF practice. *Gynecology*. 2014; 16 (5): 73–7. (in Russian).]
25. Бейк Е.П., Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток позднего репродуктивного возраста. *Гинекология*. 2018; 20 (1): 109–12. [Beik E.P., Syrcasheva A.G., Dolgushina N.V. Effectiveness of programs of auxiliary reproductive technologies in patients of late reproductive age. *Gynecology*. 2018; 20 (1): 109–12. DOI: 10.26442/2079-5696\_20.1.109-112 (in Russian).]
26. Huang ZH, Baxter RC, Hughes SM et al. Supplementary growth hormone treatment of women with poor ovarian response to exogenous gonadotrophins: changes in serum and follicular fluid insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF binding protein-3 (IGFBP-3). *Hum Reprod* 1993; 8 (6): 850–7.
27. Jevic YB, Bhandari HM. Effective treatment protocol for poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis. *J Hum Reprod Sci* 2016; 9 (2): 70–81.
28. Guan Q, Ma H, Wang Y, Zhang F. Effects of co-administration of growth hormone (GH) and aspirin to women during in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) cycles. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007; 13 (9): 798–800.
29. Kucuk T, Kozinoglu H, Kaba A. Growth hormone co-treatment within a GnRH agonist long protocol in patients with poor ovarian response: a prospective, randomized, clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25 (4): 123–7.
30. Eftekhari M, Afatoonian A, Mohammadian F, Eftekhari T. Adjuvant growth hormone therapy in antagonist protocol in poor responders undergoing assisted reproductive technology. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287 (5): 1017–21.
31. Møller J, Nielsen S, Hansen TK. Growth hormone and fluid retention. *Horm Res* 1999; 51 (Suppl. 3): 116–20.
32. Kokshoorn NE, Biermasz NR, Roelfsema F et al. GH replacement therapy in elderly GH-deficient patients: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2011; 164 (5): 657–65.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Романов Андрей Юрьевич** – аспирант, специалист отд. наукометрии департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: romanov1553@yandex.ru

**Сыркашева Анастасия Григорьевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: anast.syrkasheva@gmail.com

**Долгушина Наталия Витальевна** – д-р мед. наук, доц, зам. дир. – рук. департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n\_dolgushina@oparina4.ru

**Калинина Елена Анатольевна** – д-р мед. наук, рук. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e\_kalinina@oparina4.ru

**Andrey Y. Romanov** – Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: romanov1553@yandex.ru

**Anastasiya G. Syrcasheva** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: anast.syrkasheva@gmail.com

**Nataliya V. Dolgushina** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n\_dolgushina@oparina4.ru

**Elena A. Kalinina** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: e\_kalinina@oparina4.ru

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication: