Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Кубанский государственный медицинский университет»

На правах рукописи

БАКЛАКОВА Алиса Антиноевна

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОК С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Попандопуло Виктория Александровна

Краснодар – 2024 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ..... 4

ГЛАВА 1. ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОК С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СГЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)..... 14

1.2 Современные меры прогнозирования и предотвращения развития СГЯ 16

1.3 Особенности лютеиновой фазы при смене триггера овуляции 23

1.4 Интенсивная стероидная поддержка лютеиновой фазы 26

1.5 Применение адъювантных низких доз ХГЧ и ЛГ..... 34

1.6 Современные тенденции в применении агониста гонадотропин-рилизинг-гормона для ПЛФ 36

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 47

2.1 Дизайн исследования 47

2.2 Методы исследования..... 50

2.2.1 Общеклинические методы исследования..... 50

2.2.2 Специальные методы исследования 51

2.3 Этапы программы ВРТ 52

2.7 Статистические методы..... 55

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТА 56

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ..... 62

ГЛАВА 5. ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ИСХОДА ПРОГРАММ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СГЯ..... 68

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 83

ВЫВОДЫ..... 88

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 89

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... 90

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 92

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

С каждым годом во всем мире все большее число пар с бесплодием получают лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в связи с чем поиск путей повышения их эффективности является актуальным и по настоящее время.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) – чрезмерный системный ответ на стимуляцию яичников, характеризующейся широким спектром клинических и лабораторных проявлений по определению, данному в Клинических рекомендациях МЗ РФ «Синдром гиперстимуляции яичников» 2021г. [11] В основе развития данного осложнения программ ВРТ лежит феномен «повышенной сосудистой проницаемости», приводящей к массивному выходу жидкости, богатой протеинами, из сосудистого русла и формированию асцита, гидроторокса, гидроперикарда, а при развитии полиорганной недостаточности – анасарки [1]. Данное осложнение программ ВРТ широко изучается и описано также в клинических рекомендациях других стран: American Society for Reproductive Medicine (ASRM) [131], European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)[150], Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) [134]. По последним данным, представленным в Регистре РАРЧ за 2021год, было зарегистрировано 161 705 начатых циклов ВРТ, однако СГЯ, который требовал госпитализации по тяжести течения, встретился лишь в 429 случаях (2020г. – 462 случая), что в расчете на число начатых циклов составило 0,3% [21].

В настоящее время рутинной практикой считается успешная профилактика СГЯ, которая включает в себя низкую стартовую дозу стимулирующих препаратов, применение протоколов ЭКО с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ), смену индуктора овуляции на агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ), сегментацию цикла. Так, исследование, проведенное Lambalk C.B. и соавт. в 2017г., заключалось в

наблюдении за женщинами с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), которые были рандомизированны для вступления либо в протокол ЭКО с ант-ГнРГ, либо в длинный протокол с а-ГнРГ, и продемонстрировало сопоставимые показатели живорождения (3 РКИ, ОР 0,90, 95% Ди 0,69-1,19, 363 женщины). Применение ант-ГнРГ значительно снижало риск СГЯ по сравнению с протоколом а-ГнРГ [101]. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) Trenkic M. и соавт. (2016г.), включавшем 90 пациентов с СПКЯ, сравнивали длинный протокол с а-ГнРГ и протокол с ант-ГнРГ. Не было выявлено достоверной разницы в частоте наступления клинической беременности между длинным протоколами с а-ГнРГ и ант-ГнРГ [151]. Все эти данные свидетельствуют о том, что протокол с ант-ГнРГ так же эффективен, как и протокол с а-ГнРГ, и значительно снижает риск СГЯ у женщин с предполагаемым высоким ответом на овариальную стимуляцию (ОС). Кроме того, в случае использования протокола с а-ГнРГ у женщин с высоким уровнем ответа низкая стартовая доза гонадотропина может значительно нивелировать риск СГЯ.

В Кокрановском мета-анализе, проведённом Youssef и соавт., сравнили триггер а-ГнРГ с хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) и обнаружили, что использование а-ГнРГ было связано со значительно меньшим риском умеренного/тяжелого СГЯ по сравнению с ХГЧ у женщин с высоким риском СГЯ. Однако применение протоколов ЭКО с ант-ГнРГ и сменой триггера овуляции на а-ГнРГ может вызвать неадекватное развитие эндометрия [31]. В свою очередь дефицит лютеиновой фазы может привести к значительному снижению частоты имплантации, частоты наступления беременности и повышению частоты самопроизвольных выкидышей [47, 94]. Анализируя данную информацию, можно сделать логичный вывод, что в протоколах ВРТ ЭКО у женщин с высоким ответом и риском развития СГЯ при проведении всех возможных мер профилактики данного осложнения снижается и шанс на наступление беременности, что в первую очередь связанно с дефектной

лютеиновой фазой. А так как во всем мире еще не пришли к единому мнению относительно внедрения тактики «freeze all», поиск решения данной проблемы остается актуальным [66, 30].

Современные стратегии поддержки лютеиновой фазы (ПЛФ) включают применение препаратов стероидных гормонов - эстрадиола и прогестерона как в режиме монотерапии, так и в комбинации, адъювантную терапию низкими дозами ХГЧ, введенными одновременно с а-ГнРГ («двойной триггер») или после трансвагинальной пункции яичников (ТВП), введение рекомбинантного лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также добавление а-ГнРГ к стандартной общепринятой ПЛФ препаратами прогестерона [14, 132, 85]. Необходимо отметить, что применение вышеуказанных способов ПЛФ не позволяет достичь достаточно высокой эффективности у пациенток группы риска СГЯ, чем и была обусловлена необходимость проведения данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Проблеме ПЛФ в программах ЭКО уделяется большое внимание, поскольку эффективность их остается неизменной на протяжении многих лет и не имеет тенденции к повышению, несмотря на внедрение новых методик [16, 24, 50]. Вне зависимости от используемого триггера овуляции наблюдается дефицит лютеиновой фазы, но после введения а-ГнРГ в качестве индуктора созревания ооцитов он более выражен, поскольку вызван ограниченным по времени всплеском ЛГ.

Kol S. и соавт. пришли к выводу, что ранний лютеолиз, связанный с введением а-ГнРГ, является ключом к предотвращению СГЯ [93]. Если не повлиять на уровень ЛГ, это приведет к гибели желтых тел и ранней потере беременности, поэтому для обеспечения положительного результата в цикле ЭКО крайне важно скорректировать лютеиновую фазу [104]. В настоящее время ни один из существующих методов ПЛФ в циклах ЭКО после смены триггера овуляции на а-ГнРГ не позволяет достичь достаточно высокой эффективности у пациенток группы риска СГЯ.

Цель исследования

Повышение эффективности программ ВРТ у пациенток с высоким ответом на ОС и риском развития СГЯ путем модификации поддержки лютеиновой фазы.

Задачи исследования:

1. Определить клинико-анамнестические особенности пациенток с прогнозируемым гиперответом на стимуляцию яичников и риском развития СГЯ.
2. Исследовать ультразвуковые характеристики эндометрия в стимулированном цикле у пациенток с риском развития СГЯ и сменой индуктора овуляции на а-ГнРГ.
3. Оценить влияние стероидных гормонов в крови у женщин группы риска СГЯ и сменой триггера овуляции на исход программ ЭКО на различных этапах стимуляции функции яичников.
4. Оптимизировать алгоритм ведения лютеиновой фазы цикла в протоколах с ант-ГнРГ у пациенток, с угрозой развития СГЯ.
5. Провести анализ частоты наступления беременности и живорождения в протоколах ЭКО с ант-ГнРГ с применением различных схем поддержки лютеиновой фазы после смены триггера овуляции на а-ГнРГ.

Научная новизна исследования

В настоящем исследовании впервые выявлена прогностическая значимость уровня прогестерона в день переноса эмбрионов и его взаимосвязь с наступлением клинической беременности и живорождением у пациентов с риском развития СГЯ после смены триггера овуляции на а-ГнРГ.

Предложен новый алгоритм ведения лютеиновой фазы у пациенток с риском развития СГЯ и сменой триггера овуляции, основанный на монотерапии а-ГнРГ и мониторинге уровня прогестерона.

Проведен сравнительный анализ исходов программ ЭКО у пациенток с риском развития СГЯ и сменой триггера овуляции, оценено влияние различных способов лютеиновой поддержки на частоту наступления беременности и

живорождения. При помощи нейросетей построена прогностическая модель наступления беременности у пациенток с риском СГЯ и сменой триггера овуляции в протоколах ЭКО с учетом уровня прогестерона крови в день переноса.

Теоретическая и практическая значимость работы

Были внесены дополнительные данные в современные теоретические представления о факторах, влияющих на результативность программ ЭКО с переносом эмбрионов в «свежем» цикле у пациенток с риском СГЯ и сменой триггера овуляции на а-ГнРГ.

Практическая значимость работы заключается в повышении эффективности программ ЭКО у пациенток с высоким ответом и сменой триггера на а-ГнРГ, увеличением частоты наступления клинический беременности и живорождения путем модификации лютеиновой фазы и применения прогностической модели.

Результаты данной научной работы были успешно внедрены в повседневную клиническую практику врачей – акушеров-гинекологов клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Методология и методы исследования

Методология данного исследования состояла в сравнительной оценке данных анамнеза, гормонального профиля и ультразвукового исследования пациенток с избыточным ответом на ОС и риском СГЯ до и после смены триггера овуляции на а-ГнРГ. При выполнении представленной научной работы проводился строгий и тщательный отбором пациентов и исключением любых факторов, влияющих на чистоту эксперимента, соблюдались общие принципы доказательной медицины, в том числе современная статистическая обработка полученных данных с применением современного программного обеспечения.

Дизайн исследования – открытое сравнительное проспективное рандомизированное контролируемое исследование в группах с оценкой

применяемых клинических и лабораторно-инструментальных методов. Полученные в результате проведенной научной работы данные были обработаны при помощи биомедицинской статистики.

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России до его начала (протокол №83 от 07.11.2019г.). Перед включением в исследование со всеми пациентками была проведена беседа, и ими было подписано информированное добровольное согласие на обработку их персональных данных в научных целях.

В настоящее исследование были включены пациенты с прогнозируемым гиперответом на ОС, прошедшие лечение в отделении дневного стационара ВРТ Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в течение 2019–2021 гг. За данный период времени было отобрано 75 пациенток с предположительно высоким ответом на ОС, которым был проведен протокол ЭКО со сменой триггера овуляции на а-ГнРГ, а ПЛФ осуществлялась путем введения а-ГнРГ в режиме монотерапии со дня проведения ТВП. Во вторую группу были включены 75 пациенток с гиперответом и сменой триггера овуляции на а-ГнРГ, ПЛФ у которых осуществлялась с применением микронизированного прогестерона и эстрадиола.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Модификация поддержки лютеиновой фазы у женщин с гиперответом в протоколах ЭКО со «свежим» переносом эмбрионов после смены триггера овуляции на а-ГнРГ ведет к повышению частоты наступления беременности у пациентов данной группы.

2. Усовершенствованный метод поддержки лютеиновой фазы после смены триггера овуляции на а-ГнРГ характеризуется высокой эффективностью, удобством для пациента, низкой частотой развития нежелательных явлений.

3. Фактором, влияющим на эффективность программ ВРТ со сменой триггера овуляции на а-ГнРГ, является уровень прогестерона в день переноса эмбрионов.

4. Монотерапия а-ГнРГ для поддержки лютеиновой фазы в стимулированных циклах со сменой триггера овуляции на а-ГнРГ ассоциировано с повышением частоты живорождения и отсутствием нежелательных явлений во время беременности.

Личный вклад автора в получении результатов

Автор осуществлял отбор пациенток в обе группы исследования, принимал непосредственное участие в сборе данных: анамнестических, клинического и лабораторно-инструментального исследования. Автор самостоятельно вел все 150 протоколов ЭКО у пациенток обеих групп исследования. Наблюдение за всеми 150 пациентками после завершения протокола ЭКО, так же как и мониторинг на предмет осложнений во время беременности и после родов, осуществлялись непосредственно автором. Систематизация и последующий анализ полученных в ходе проведённого исследования данных были проведены лично автором, а также он непосредственно участвовал в их дальнейшей статистической обработке. Автором были выполнены 4 научные публикации по теме диссертационной работы.

Степень достоверности результатов

Настоящий научный труд может считаться достоверным, что подтверждается достаточным количеством наблюдений, использованием современных методов исследования, которые в полной мере отвечают его целям и задачам. Практические рекомендации и выводы, которые были сформулированы по завершении данного исследования, обоснованы полученными точными статистическими данными, отображенными в представленных в тексте рисунках и таблицах. Статистический анализ и последующая интерпретация полученных результатов были выполнены с применением новейших методов статистического анализа, в том числе нейросетей. Чтобы оценить количественные показатели, рассчитывали среднее арифметическое, квантиль, межквартильный размах, моду, медиану,

стандартное отклонение, коэффициент вариации, стандартную ошибку среднего. Применяли сравнение средних значений, которое графически было продемонстрировано в работе при помощи диаграмм размаха. За границу приемлемой величины уровня значимости p было принято значение 0,05. При помощи непараметрических критериев осуществлялось сравнение количественных показателей в обеих группах. Аналитическую оценку качественных показателей в группах выполняли при помощи кросстабуляции (сопряжения). Анализ взаимосвязи между качественными переменными осуществлялся с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, максимум правдоподобия (М-П) хи-квадрат и непараметрические корреляции. Силу взаимосвязи также оценивали при помощи статистик: Фи, Крамера V, коэффициента сопряженности и корреляции Спирмена. Для оценки эффективности предлагаемого метода повышения эффективности программ ВРТ на различных этапах исследования обследовано 150 пациенток, в отношении которых были соблюдены все нормы медицинского права.

Апробация работы и внедрение полученных результатов в практику

Апробация данной диссертационной работы состоялась в ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (в рамках Государственной итоговой аттестации). Основные материалы диссертации были представлены на следующих научных мероприятиях:

1. Межрегиональная научно-практическая онлайн-конференция "Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья", онлайн, г. Краснодар, Седина 4, 11-12 марта 2021 г.

2. VIII Общероссийский конгресс с международным участием. Ранние сроки беременности: от прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Проблемы ВРТ. Онлайн, г. Москва, 20-22 мая 2023 г.

3. I-й Конгресс акушеров-гинекологов ЮФО «Современные инновации в акушерстве и гинекологии», г. Геленджик, 2-3 октября 2020 г.

4. Научно-практическая конференция с международным участием «Вспомогательные репродуктивные технологии: взгляд в будущее», онлайн, на базе Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ,г. Краснодар, 4 декабря 2021 г.

5. XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине в рамках которого на конкурсе молодых ученых настоящему научному исследованию было присуждено 1 место, г. Москва, ФГБОУ «Национальный медицинский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», 21 января 2022 г.

6. Межрегиональная научно-практическая онлайн-конференция «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья», г. Краснодар, онлайн, 10 - 11 марта 2022 г.

7. Межрегиональная научно-практическая онлайн-конференция онлайн, на базе Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ «Современные аспекты лечения бесплодия: от амбулаторного звена до ВРТ», 03 июня 2022 г.

8. IX Общероссийский конференц-марафон «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», г. Санкт-Петербург, отель «Санкт-Петербург», 18 февраля 2023 г.

Полученные результаты научного исследования были внедрены в клиническую практику отделения дневного стационара ВРТ Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Также полученные данные были использованы на лекциях и практических занятиях по репродуктивной медицине в ходе обучения врачей – акушеров-гинекологов по программе повышения квалификации, проводимом на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Публикации по теме диссертации

Опубликовано 4 печатных работы по теме данного исследования, из которых 3 статьи были напечатаны в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Из трех научных статей две были напечатаны в журналах, индексируемых реферативной базой данных SCOPUS.

Структура и объем диссертации

Предоставленные материалы диссертационной работы были изложены на 117 страницах машинописного текста диссертация состоит из 6 глав и включает обзор литературы, методологию и методы, результаты проведенного исследования и их обсуждение, выводы и практические рекомендации. В список использованной литературы вошли 174 источника, из них 27 отечественных и 147 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 22 рисунками и 13 таблицами.

ГЛАВА 1. ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ПАЦИЕНТОК С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СГЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Основными факторами, влияющими на результативность ВРТ, является возраст и овариальный резерв [79], женщины молодого возраста, обладающие достаточным запасом ооцитов, имеют самый высокий шанс на наступление беременности, ее вынашивание и рождение здорового ребенка. Этот показатель часто встречается в иностранной научной литературе как Take Home Baby Rate [6], однако высокий ответ на ОС чреват риском развитием осложнений, что значимо снижает шансы на успешный исход программ ЭКО [91, 16]. Самым распространённым осложнением ОС у этой группы пациенток является СГЯ [97, 129, 34], с целью профилактики которого были разработаны эффективные меры, позволившие значительно снизить риск его возникновения, но их применение повлекло за собой снижение частоты наступления беременности и живорождения, что было обусловлено развитием выраженного дефицита ЛФ [87, 108, 131].

1.1 Этиология и патогенез развития СГЯ

Согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ «Синдром гиперстимуляции яичников» 2021 года, наиболее важным и опасным для жизни ятрогенным осложнением ОС экзогенными гонадотропинами в программах ВРТ является СГЯ. Принято классифицировать его ~~на~~ легкую, умеренную, тяжелую и критическую степени, в зависимости от напряженности асцита, размера яичников, наличия и выраженности дыхательных, гемадинамических и метаболических осложнений [11]. Ранний СГЯ может развиться сразу после ТВП или в течение последующих 10 дней и связан с выработкой эндогенного ХГ на фоне наступившей беременности. Достаточно редко развитие СГЯ возможно после индукции овуляции кломифеном и даже на фоне спонтанно наступившей беременности. Проявляется СГЯ чрезмерным системным ответом на стимуляцию яичников, характеризующимся широким спектром клинических и лабораторных проявлений

[20, 22, 63]. В связи с применением эффективных профилактических мер на всех этапах протокола ЭКО частота СГЯ в настоящее время низкая, а заболеваемость тяжелой формой составляет от 2% до 9% в популяции, по данным, представленным в Клинических рекомендациях МЗ РФ «Синдром гиперстимуляции яичников» 2021 года [1].

Al-Inany H.G. и соавт. отмечают, что в последние годы было разработано множество стратегий, направленных на снижение заболеваемости среднетяжелыми и тяжелыми СГЯ у пациенток, перенесших ЭКО, что, возможно, оказало влияние на частоту возникновения СГЯ [31].

Tavmergen E. и соавт. в своем исследовании 2020 года показывают, что основным патофизиологическим механизмом, лежащим в основе СГЯ, является острая сосудистая проницаемость, развивающаяся вследствие воздействия экзогенного и/или эндогенного человеческого ХГЧ, который, в свою очередь, повышает секрецию ангиогенных факторов, в том числе и сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), ангиотензина II, интерлейкинов, гистамина, пролактина, простагландинов, эндотелина-1, которые влияют на сосудистую проницаемость, что приводит к переходу жидкости из внутрисосудистого пространства к «третьему пространству», скоплению ее в брюшной полости, плевральных полостях, перикарде [148].

Hugh S.T. и соавт. в своей научной работе по патофизиологии СГЯ, проведенной в 2020 г., показали, что снижение объема жидкости в сосудистом русле может вызвать выраженное нарушение перфузии органов, а также гидроторакс, асцит, электролитный дисбаланс, гемоконцентрацию, диссеминированное внутрисосудистое свертывание и даже полиорганную недостаточность. Кроме того, венозный тромбоз, который является основной причиной заболеваемости и смертности, непосредственно связан с СГЯ и является его осложнением, что делает особенно важным проведение тромбопрофилактики в случае развития СГЯ [80]

В своем исследовании Soares S.R. и соавт. от 2016г. выяснили, что ХГЧ-зависимое увеличение концентрации в крови СЭФР, основного регулятора проницаемости сосудистой стенки, является главным пусковым механизмом развития патофизиологических процессов при СГЯ. Экспрессия молекул м-РНК, ответственных за выработку СЭФР в гранулезных клетках фолликулов, индуцируется высоким уровнем ХГЧ крови. Рекрутирование и рост большого числа фолликулов во время проведения ОС, безусловно, приводит к повышению синтеза СЭФР, который является основным регулятором сосудистой проницаемости, что реализуется за счет формирования связи с рецептором (СЭФР2) на эндотелиальных клетках, приводит к повреждению сосудистой стенки и развитию симптомов СГЯ. Именно поэтому управление выработкой СЭФР является одним из основных направлений профилактики осложнений СГЯ и нивелирования его клинических проявлений. [143]

Gómez R и соавт. в своем исследовании выяснили, что существует корреляция между уровнем СЭФР в крови и некоторыми особенностями патогенеза повышенной сосудистой проницаемости и гемоконцентрации. В данной работе предполагается, что в патофизиологический процесс СГЯ вовлечены и некоторые другие медиаторы воспаления, например такие как ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, гистамин, элементы ренин–ангиотензиновой системы яичников и простагландины [73]. Таким образом, патогенез СГЯ является сложным процессом, в развитии которого принимают участие множество медиаторов воспаления, что дает основание считать СГЯ следствием системного асептического воспалительного ответа эндотелия на ОС [56].

1.2 Современные меры прогнозирования и предотвращения развития СГЯ

Согласно данным Schirmer D. A. и соавт., любая женщина, которой проводится ОС, включая доноров ооцитов, подвержена риску развития СГЯ, но некоторые исходные характеристики могут подвергать пациента большему или меньшему риску [139]. Факторы риска развития СГЯ до лечения: предшествующий

диагноз СПКЯ, высокий уровень антимюллерового гормона (АМГ), СГЯ в анамнезе, молодой возраст и низкий индекс массы тела (ИМТ). Во время и после ОС высокие концентрации эстрадиола в сыворотке крови, извлечение более 30 ооцитов во время ТВП, наступление беременности после переноса эмбриона в «свежем» цикле ЭКО, а также большое количество и размер фолликулов в яичнике ассоциированы с повышенным риском СГЯ [6].

В своем исследовании Humaidan P. И соавт. выявили, что, хотя полностью устранить СГЯ невозможно, значительного снижения заболеваемости можно достичь при раннем выявлении факторов риска и тщательном клиническом ведении женщин, перенесших ОС [88]. Меры профилактики СГЯ подразделяются на первичные и вторичные. Стратегии первичной профилактики сосредоточены на персонализации протокола ЭКО с учетом индивидуальных факторов риска реакции пациента на ОС. Стратегии вторичной профилактики используются для того, чтобы избежать СГЯ у пациентов, у которых уже была зарегистрирована чрезмерная реакция на ОС. Женщины с СПКЯ, СГЯ в анамнезе, тромбофилией, тромбоэмболией в семейном анамнезе и антифосфолипидными антителами должны быть идентифицированы до начала ОС, и лечение у этих женщин должно проводиться в самой низкой эффективной дозе гонадотропина с рутинным мониторингом (периодическое УЗИ и/или измерения уровня эстрадиола в сыворотке крови). Для достижения этой цели были использованы различные протоколы, включая применение низких доз гонадотропинов, ограниченную ОС, мягкую стимуляцию и исследование ФСГ в день триггера ХГЧ. Важной первичной стратегией профилактики СГЯ является использование протоколов ант-ГнРГ. Современные научные данные подтверждают гипотезу о том, что циклы с ант-ГнРГ приводят к значительно более низкой частоте СГЯ по сравнению с циклами а-ГнРГ [116, 8, 26]. Важно, чтобы каждая женщина, проходящая лечение гонадотропинами, была информирована о ее личном риске развития СГЯ и могла обратиться за медицинской консультацией при появлении симптомов гиперстимуляции [39].

В последние годы было разработано несколько стратегий, направленных на снижение заболеваемости среднетяжелыми и тяжелыми формами СГЯ у пациенток в протоколах ЭКО, что, возможно, оказало влияние на частоту развития данного осложнения. К ним относятся снижение стартовой дозы экзогенных гонадотропинов, протокол с ант-ГрРГ, отсрочка применения ХГЧ до тех пор, пока уровень сывороточного эстрадиола не снизится до безопасного уровня, смена триггера овуляции на а-ГнРГ, сегментация цикла ВРТ с переносом эмбриона в криоцикле [126, 113, 77, 65]. По данным, полученным Фаруковой Н.А. и соавт. при анализе 618 индивидуальных карт пациенток, находившихся на лечении в отделении ВРТ Окружной клинической пациенток г. Ханты-Мансийска, было выяснено, что использование сегментации циклов ЭКО позволило избежать развития СГЯ средней и тяжелой степени у всех пациенток, при этом общая эффективность программы ЭКО не снижалась [27].

В работе Neveu S. и соавт. отмечается, что в середине 1980-х годов появились аналоги а-ГнРГ и они стали одобрены для лечения рака предстательной железы и, таким образом, свободно доступны для клиницистов. ВРТ-сообщество, быстро начало использовать а-ГнРГ в протоколах ОС для предотвращения преждевременного повышения уровня лютеинизирующего гормона. Использование а-ГнРГ в ВРТ имело место задолго до того, как он был одобрен для использования в этой области. Цель а-ГнРГ состояла в том, чтобы блокировать переднюю долю гипофиза и предотвратить преждевременный подъем ЛГ и, как следствие, повышение уровня прогестерона, что повлекло бы за собой раннюю секреторную трансформацию эндометрия и смещение окна имплантации. Хотя предполагаемые эффекты а-ГнРГ должны были иметь место во время фолликулярной фазы, их влияние на пульсацию ЛГ выходит за пределы длительности фолликулярной фазы и переходит в лютеиновую фазу стимулированного цикла [117].

Fraser H.M. и соавт. упоминают в своей работе о том, что практически а-ГнРГ вызывает длительное подавление пульсации ЛГ во время лютеиновой фазы, тем

самым препятствуя выработке прогестерона желтыми телами, когда стимулирующие эффекты ХГЧ исчезают [68]. Это породило концепцию "лютеинового разрыва" между стимулирующими эффектами экзогенного ХГЧ, используемого для запуска овуляции, и эндогенного ХГЧ. Эндогенная продукция прогестерона может снижаться вследствие отсутствия достаточной пульсации ЛГ, вызывая тем самым вред для потенциально имплантирующегося эмбриона. С тех пор как а-ГнРГ стал регулярно использоваться в ВРТ, никто больше не ставил под сомнение обоснованность ПЛФ в циклах ОС, и многочисленные мета-анализы в подавляющем большинстве случаев подтверждали ее необходимость [85, 96]. Протоколы с а-ГнРГ в качестве рутинного шага при ОС значительно увеличивали риск развития СГЯ по причинам, которые не были четко определены на заре его применения. Повышенный риск СГЯ, вызванный рутинным использованием протоколов с а-ГнРГ, почти привел к отказу от ХГЧ для ПЛФ при использовании классических доз.

В последнее время а-ГнРГ обычно заменяется антагонистическими аналогами ГнРГ, которые сегодня называются просто «антагонистами». Основной мотивацией для перехода к антагонистическим протоколам была существенно более низкая частота СГЯ. В случае применения ант-ГнРГ при ОС нарушение функции гипофиза имеет более короткую продолжительность. Антагонисты наиболее часто используются в ВРТ сегодня главным образом потому, что вследствие их применения не только снижается риск СГЯ, но и существует возможность запуска овуляции с помощью применения а-ГнРГ при избыточной реакции яичников на ОС [55, 23, 26]. С клинической точки зрения, триггер а-ГнРГ произвел революцию в современном ЭКО, и в сочетании с витрификацией эта концепция триггера обеспечивает почти полное устранение СГЯ, а также отличные показатели живорождения в последующих криоциклах, а при адекватной ПЛФ – и в «свежих» циклах ЭКО [84, 168].

В исследовании Castillo J.C. и соавт. упоминается, что, когда были введены протоколы ант-ГнРГ для профилактики преждевременного всплеска ЛГ, стало

возможным вызвать окончательное созревание ооцитов и овуляцию с помощью одного болюса а-ГнРГ в качестве альтернативы применения ХГЧ как триггера овуляции. Индукцию окончательного созревания ооцитов с помощью болюса а-ГнРГ у пациенток, подвергающихся ОС, можно считать более физиологичной, потому что вызванный всплеск имитирует естественный цикл всплеска гонадотропинов в обычном менструальном цикле. Однако по сравнению с естественным циклом общее количество гонадотропинов, высвобождаемых во время всплеска, вызванного а-ГнРГ, значительно снижается, но возможным преимуществом триггера а-ГнРГ перед триггером ХГЧ является одновременная индукция выброса ФСГ. Точная роль всплеска ФСГ в середине цикла в естественном цикле до конца не изучена, но имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ФСГ способствует созревание ядер ооцитов, то есть возобновление мейоза и индукция рецепторов ЛГ на клетках гранулезы для содействия образованию желтого тела [46].

В своей работе Kaye L. и соавт. говорят об использовании а-ГнРГ для индукции созревания ооцитов в протоколах ЭКО как стандартном методе профилактики развития СГЯ для пациентов группы риска. Однако из этого также следует, что из-за укороченной продолжительности всплеска ЛГ после введения а-ГнРГ пациенты испытывают ранний лютеолиз, дефектное образование желтых тел и снижение продукции вазоактивных и ангиогенных факторов, тем самым снижается не только риск СГЯ, но и частота наступления беременности в этой группе [92].

Также важно отметить, что существует такой современный метод предотвращения СГЯ, как созревание ооцитов in vitro (IVM), который был применен впервые в 1991г. Cha K.Y. и включает в себя дозревание незрелых ооцитов, полученных из небольших антральных фолликулов. Данный метод позволяет не прибегать к ОС вовсе либо применять ее в минимальных дозах непродолжительный период. [172, 52, 115]. С момента рождения первого ребенка с помощью IVM было зарегистрировано примерно 5000–6000 живорождений [159].

Данный метод набирает популярность, и недавно Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) признало полезность IVM в некоторых клинических применениях и объявило его неэкспериментальным [131].

В своем ретроспективном исследовании Zhao J.Z. и соавт. взяли данные 152 циклов с применением IVM. Забор яйцеклеток осуществляли путем ТВП на 9-14 дни цикла, ооциты культивировали in vitro с использованием культуральной среды для созревания, которая состояла из М-199 + 20% фетальной бычьей сыворотки (FBS) + 75 мМЕ/мл рекомбинантного ФСГ +/- 0,5 МЕ/мл ХГЧ. После созревания ооцитов in vitro проводили оплодотворение и перенос эмбрионов. Перенос эмбрионов проводился в 140 циклах ЭКО, при этом процент ЧНБ составлял 40,0% на каждый перенос. Полученные учеными результаты показали, что использование дозревающих in vitro ооцитов из нестимулированных яичников может быть предложено в качестве альтернативы традиционному ЭКО у женщин с СПКЯ [172]. Однако технический опыт, необходимый для проведения IVM, и его более низкие показатели успеха по сравнению с традиционными циклами ЭКО по-прежнему создают серьезные проблемы, и данный способ лечения бесплодия еще является развивающейся методикой, в связи с чем продолжаются исследования по совершенствованию протоколов и определению методов повышения его эффективности и результативности [52, 115].

Для снижения риска СГЯ успешно применяется ряд перечисленных выше довольно эффективных стратегий, но также имеется еще один важный метод профилактики СГЯ - отмена переноса в «свежем» цикле и криоконсервация всех полученных эмбрионов - «freeze all» [78].

Ozgur K. и соавт. в своей работе отмечают, что сегментация цикла стала оптимальным вариантом лечения по сравнению с рутинным ЭКО, благодаря серьезным изменениям в ОС, применяемом триггере овуляции и возможности криоконсервации эмбрионов. При оптимальной реализации эта стратегия может потенциально ограничить ряд текущих ятрогенных осложнений, таких как СГЯ [124].

D’Angelo A. и соавт. также отмечают в своем исследовании, что использование а-ГнРГ для запуска окончательного созревания ооцитов, инфузия альбумина во время извлечения ооцитов, созревание ооцитов in vitro, криоконсервация всех эмбрионов и использование агонистов дофамина, например каберголина, после извлечения ооцитов являются важными стратегиями профилактики СГЯ. Но единственный гарантированный метод профилактики СГЯ, по их мнению, заключается в отмене переноса эмбрионов в «свежем» цикле ЭКО [51]. В исследовании Chen Z.J. и соавт. показано, что перенос размороженных эмбрионов привел к более высокой частоте живорождений после первого переноса, чем перенос эмбрионов в «свежих» циклах ВРТ (49,3% против 42,0%). Женщины, перенесшие криоперенос эмбрионов, также имели более низкую частоту потери беременности (22,0% против 32.7%) и СГЯ (1,3% против 7.1%), но более высокую частоту преэклампсии (4.4% против 1,4%) в циклах заместительной гормональной терапии, что связанно с отсутствием собственного желтого тела, вырабатывающего релаксин. Достоверных межгрупповых различий в частоте других осложнений беременности и неонатальных осложнений не было. Так, в группе криопереносов было пять случаев смерти новорожденных, а в группе «свежего» переноса эмбрионов всего один(p=0,06) [162]. Перинатальные риски являются важным аргументом против предложения криоконсервации всех эмбрионов и эмбриотрансфера в криоцикле. В 2013–2018 годах во Франции было проведено общенациональное когортное исследование, включившее 68025 пациентов, в котором сравнили риски развития преэклампсии в 3 группах одноплодных беременностей: криопернос в естественном цикле, криоперенос в цикле заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и перенос в «свежем» цикле ЭКО. В результате было доказано, что риск преэклампсии был выше в группе криопереносов на ЗГТ по сравнению с группами криоциклов в естественном цикле и «свежими» переносами (5,3% против 2,3% и 2,4% соответственно, P <0,0001) [64]. В недавнем мета-анализе, проведенном Wong K.M. и соавт. (2017),

включающем четыре РКИ и 1892 пациента, были получены доказательства умеренного качества об отсутствии существенной разницы в показателях эффективности при сравнении отложенного переноса с переносом эмбрионов в «свежем цикле», при адекватной ПЛФ [165]. Большинство врачей неохотно отменяют протоколы ЭКО вследствие наличия значительных финансовых и психологических затрат для пациента [33].

Наблюдения показывают, что «свежий» перенос эмбрионов может достичь высоких показателей имплантации при условии, что преовуляторный прогестерон остается нормальным, потому что асинхронный эндометрий не является особенностью стимуляции яичников как таковой, а скорее, связан с преовуляторным подъемом прогестерона, в связи с этим поиск эффективных способов борьбы с паразитарными пиками ЛГ идут по настоящее время [38].

По мнению Ма Х. И соавт. использование протоколов а-ГнРГ или ант-ГнРГ в циклах ЭКО может вызвать неадекватное развитие эндометрия и асинхронность между восприимчивостью эндометрия и эмбрионом в лютеиновую фазу [107].

Дефицит лютеиновой фазы может привести к снижению частоты имплантации, частоты наступления беременности и увеличению частоты прерывания беременности. Путем оптимизации профиля лютеиновой фазы для «свежего» переноса в цикле ЭКО после введения триггера а-ГнРГ, частота наступления беременности может быть сопоставима с той, которая была бы получена после запуска овуляции триггером ХГЧ и даже выше, в то время как снизятся риски, связанные с СГЯ. Достижение поставленной цели требует поиска новых стратегий ПЛФ в циклах ВРТ ЭКО.

1.2 Особенности лютеиновой фазы при смене триггера овуляции

По мнению L. N. Vuong и соавт, в циклах ЭКО лютеиновая фаза начинается с момента образования желтых тел после введения триггера овуляции до имплантации эмбриона или до начала менструации, если имплантация не происходит [156]. Эта фаза играет решающую роль в развитии беременности,

подготавливая эндометрий к имплантации бластоцисты. Когда наступает беременность, ХГЧ вначале вырабатывается бластоцистой, поддерживающей желтое тело и его секрецию до начала плацентарного стероидогенеза на пятой неделе беременности, что принято называть лютеоплацентарным сдвигом [50, 149, 125]. Общеизвестен факт, что дефицит лютеиновой фазы – распространенная проблема в программах ЭКО [38, 2, 7, 3]. Первая из предполагаемых причин дисфункции желтых тел – это супрафизиологические уровни стероидных гормонов, возникающие при ОС, они мешают правильному функционированию гипоталамо-гипофизарной системы [71, 45]. Повышенное содержание эстрадиола в фолликулярной фазе и прогестерона в первые дни лютеиновой фазы ухудшает секрецию ЛГ. При ОС в циклах ЭКО, как правило, эстрадиол достигает и превышает в десятки раз значения, встречающиеся в менструальном цикле, также как и прогестерон в первые дни ЛФ. Результат этих гормональных изменений – нарушение секреции ЛГ гипофизом. Таким образом, проведение ОС представляет собой показания для ПЛФ в циклах ВРТ ЭКО [55, 158, 53].

Как триггер овуляции, а-ГнРГ индуцирует более физиологичное окончательное созревание яйцеклеток, вытесняет ант-ГнРГ из рецептора ГнРГ в гипофизе, что вызывает первоначальный всплеск гонадотропинов. Однако это приводит к недостаточности лютеиновой фазы из-за короткой продолжительности индуцированного пика ЛГ/ФСГ: длительность его 28–32 часа (для сравнения: время всплеска гонадотропинов в естественном цикле – 48 часов, а при введении ХГЧ – примерно 6,5 дней после извлечения ооцитов) [74, 157]. Он также предотвращает секрецию вазоактивных веществ, главным образом СЭФР, из желтых тел, таким образом действуя в качестве агента лютеолитического действия. Лютеолиз, индуцированный а-ГнРГ, является ключом к профилактике СГЯ [5,122]. Недостаточность лютеиновой фазы, приводящая к неприемлемо высокому уровню ранней потери беременности,

несмотря на использование стандартного ПЛФ, была замечена в ходе ранних исследований триггера а-ГнРГ [40].

В исследовании Tannus S. и соавт. было показано, что использование а-ГнРГ для запуска окончательного созревания ооцитов в циклах ЭКО с ант-ГнРГ значительно снижает или даже полностью устраняет риск СГЯ, индуцируя быстрый лютеолиз на ранних стадиях лютеиновой фазы. Точный механизм этого раннего лютеолиза до сих пор до конца неизвестен. Поскольку ЛГ играет важную роль в поддержании желтого тела, они стремились изучить характер секреции ЛГ на ранних стадиях развития лютеиновой фазы. В исследование были включены десять пациентов с высоким риском развития СГЯ и применением а-ГнРГ как триггера овуляции. Было обнаружено, что средняя концентрация ЛГ и скорость его секреции значительно снизились во 2-й группе по сравнению с 1-й. Обе группы имели одинаковое количество импульсов ЛГ, характеризующихся очень малой амплитудой. Во 2-й группе наблюдалось устойчивое значительное снижение уровня эстрадиола и прогестерона с течением времени. Результаты этого исследования показывают, что секреция ЛГ значительно отклоняется от нормальной физиологической картины, что может объяснить, по крайней мере частично, что а-ГнРГ запускает механизм раннего лютеолиза [147].

В своем исследовании Крутова В.А. и соавт. оценивали влияние своевременной диагностики и комплексного лечения хронического эндометрита на успешность имплантации в программах ЭКО. Была проведена ретроспективная оценка медицинских карт 55 женщин с двумя и более неэффективными попытками ЭКО в анамнезе. Количество пациенток с подтвержденным иммуногистохимическим методом исследования эндометритом составило 96,4%. Из них у 16,9% хронический эндометрит сочетался с наличием гиперпластического полипа эндометрия, что послужило поводом для проведения гистероскопии и удаления полипа. Выраженную степень хронического эндометрита выявили в 54,0%. После лечения хронического эндометрита всем пациенткам проведена программа ЭКО.

Клиническая беременность наступила у 41,2% пациенток. Была подтверждена высокая распространенность хронического эндометрита у пациенток с повторными неудачами в программах ЭКО [12]. СГЯ и проведение мер по его профилактике также снижает частоту имплантации в циклах ВРТ, что создает необходимость в поиске повышения эффективности циклов ЭКО у пациенток группы риска.

Основные стратегии ПЛФ включают интенсивную экзогенную стероидную поддержку и тщательный мониторинг сывороточных уровней эстрадиола и прогестерона, адъювантную терапию низкими дозами ХГЧ, введенными в момент а-ГнРГ-триггера («двойной триггер») или после ТВП, введение рекомбинантного ЛГ [13], добавление а-ГнРГ к стандартной ПЛФ препаратами прогестерона; также существует экспериментальная стратегия ведения ЛФ с применением монотерапии а-ГнРГ после смены триггера овуляции [164].

До настоящего времени споры о лучшем агенте для ПЛФ, его дозе и продолжительности введения, а также времени инициации и прекращения введения не прекращаются, что делает актуальным проведение крупных исследований в этой области.

1.4 Интенсивная стероидная поддержка лютеиновой фазы

Прогестерон является важным компонентом заместительной терапии для компенсации дефицита ЛФ, вызванного ОС в программах ВРТ. Хотя первичное нарушение выработки прогестерона лежит на уровне гипофиза, снижено пульсирующее высвобождение ЛГ, конечным результатом является отсутствие поддержки желтых тел в течение лютеиновой фазы [67]. Прогестерон однозначно рекомендуется для ПЛФ в протоколах ЭКО, по данным, представленным в Eshre Guideline Group On Ovarian Stimulation, 2020г. [150]

Результаты систематического обзора, проведенного M. T. Connell и соавт., свидетельствуют о том, что сроки начала ПЛФ могут повлиять на вероятность

наступления беременности. Инициация ПЛФ до извлечения ооцитов по сравнению с днем ТВП предполагает потенциальное снижение вероятности наступления беременности. Начало введения прогестерона на 3-й или 6-й день после извлечения ооцитов также ведет к снижению вероятности наступления беременности [50]. Начало ПЛФ не было изучено должным образом. Необходимы дополнительные исследования для изучения оптимальных способов ведения ЛФ и правильного выбора времени начала поддержания уровня эндогенного прогестерона [69]. ПЛФ должна быть обеспечена в окне между вечером дня извлечения яйцеклетки и 3-м днем после ТВП [160]. По данным крупного интернет-опроса врачей, специализирующихся на ЭКО, за десятилетний период (2009–2019 гг.) ПЛФ чаще назначалась в день ТВП или на следующий день после забора ооцитов (48,7 % и 36,3 % соответственно) [142]. Согласно доказательствам, имеющимся в настоящее время, не было обнаружено никаких серьезных различий в эффективности при сравнении различных путей введения прогестерона или продолжительности его действия для ПЛФ. В стимулированных циклах ЭКО наблюдается значительная эндогенная продукция прогестерона, начиная немедленно после, и, возможно, даже немного ранее введения триггера ХГЧ. Хотя добавление экзогенного прогестерона в ЛФ важно, но также важно не опережать созревание эндометрия вне синхронизации с развитием эмбриона. Было доказано, что введение прогестерона в начале цикла, то есть до извлечения яйцеклетки, по сравнению с добавлением его в течение 24 часов после этого, приведет к более низким показателям наступления беременности. Существует приемлемое окно времени – 24-48 часов после извлечения яйцеклеток для начала приема прогестерона [150].

Безопасная и эффективная доза микронизированного прогестерон в капсулах составляет 600 мг в день (200 мг трижды в день), тогда как доза вагинального геля с прогестероном, как однократная, так и двукратная, эффективны для ПЛФ [17, 15, 4, 58]. Внутримышечное введение прогестерона также эффективно, но инъекции болезненны для пациентов, неудобны для введения, обычно требуют помощи

другого человека и связаны с серьезными побочными эффектами, такими как рубцы, абсцессы, инфекции, аллергические реакции, которые могут потребовать госпитализации, в связи с чем внутримышечный прогестерон все реже стал использоваться в клинической практике [9].

В обзоре M. van der Linden и соавт., включившем 875 женщин в восьми РКИ было показано, что добавление прогестогена имеет преимущества для увеличения показателей клинической беременности, продолжающейся беременности и живорождения в сравнении с плацебо или без лечения, кроме того, внутримышечный способ введения прогестерона показал больше преимуществ по сравнению с вагинальным/ ректальным в отношении живорождения, несмотря на сложности в применении [154, 89]. Денисовой В.М. и соавт. был проведен ретроспективный анализ 111 циклов ЭКО со сменой триггера овуляции на а-ГнРГ, с поддержкой ЛФ микронизированным прогестероном 600 мг, дидрогестероном 60 мг/сут и эстрогенами от 2 до 6 мг/сут, которые назначали в зависимости от толщины эндометрия в день введения триггера. Перенос эмбрионов в 77,4% случаев произошел на стадии бластоцисты, в 22,6% - морулы. Количество перенесенных эмбрионов в среднем составило 1,5±0,05. Ни в одном случае не был зарегистрирован СГЯ, ЧНБ составила 40,5%, частота прогрессирования беременности – 31,5%, частота рождения живых детей – 76,9% [5].

Применение одновременно нескольких препаратов прогестерона разными способами введения является спорным, однако существуют исследования, доказывающие эффективность данного подхода к ведению лютеиновой фазы в циклах ЭКО [135, 89]. Так Tu J. и соавт. в своем ретроспективном исследовании включили 1401 женщину, проходящих лечение в протоколе ЭКО с ант-ГнРГ. Все пациентки были разделены на пять групп в зависимости от уровня прогестерона в средней лютеиновой фазе (I группа >40 нг/мл, II группа 31-40 нг/мл, III группа 21-30 нг/мл, IV группа 11-20 нг/мл и группа V 0-10 нг/мл). С целью усиления стандартной ПЛФ, группе V был введен дополнительный пероральный дидрогестерон 10 мг дважды в день в течении 14 дней. Группа IV, где уровень

прогестерона был минимальным, показала значительно более низкий уровень имплантации (ОШ = 0,65 [0,43; 0,99], p = 0,05), а также процент наступления клинической беременности (OR = 0,60 [0,41; 0,88], p <0,01) и значительно более высокий уровень потери беременности на ранних сроках (OR = 1,80 [1,08; 2,99], p). = 0,02). Группа III также продемонстрировала достоверно более низкую ЧНБ (ОШ = 0,56 [0,36; 0,87], p = 0,01). Частота живорождения была выше в группе I и группе V по сравнению с другими группами [152].

Относительно не так давно в клинической практике стал применяться подкожный прогестерон как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими гестагенами [43,49,136.]. В проспективное рандомизированное одноцентровое исследование, проведенное Gawron I.M. и соавт., были включены женщины, перенесшие хотя бы одну неудачную попытку ЭКО в анамнезе, прошедшие еще один цикл ЭКО. Женщины были рандомизированы в группы в зависимости от протокола ЛПС: дидрогестерон и прогестерон в вагинальном геле против водного раствора прогестерона для подкожной инъекции и прогестерона в вагинальном геле. Всем женщинам был произведен перенос свежих эмбрионов. Результаты были таковы: ни один из двух протоколов ЛПС не является более эффективным у женщин с предшествующей неудачей ЭКО, при выборе терапии необходимо принимать во внимание удобство дозирования и предпочтения пациента [72].

Целью проспективного рандомизированного исследования Kao T.C. и соавт. являлось сравнение эффективности и переносимости водного раствора прогестерона и удовлетворенности пациентов способом его введения в качестве ПЛФ при циклах ЭКО со «свежим» переносом. Все 65 пациенток были отобраны и случайным образом распределены либо в группу подкожного введения прогестерона (25 мг в день, n = 33), либо в группу вагинального введения прогестерона (90 мг в день, n = 32). Схемы лютеиновой поддержки применялись ежедневно, начиная со второго дня после ТВП. Если сывороточный ХГЧ был положительным, ПЛФ продолжали до 7 недель беременности. Не было существенных различий в показателях клинической беременности (подкожный

прогестерон 25,0% против вагинального прогестерона 33,3%, p = 0,699), уровнях сывороточного прогестерона и удовлетворенности пациентов между группами пролютекса и Крайнона. Хотя пациентки, принимавшие пролютекс, жаловались на более сильную локальную боль в местах инъекций, у них также было меньше раздражающих выделений из влагалища и дискомфорта вульвы [90].

Schütt M. и соавт. в своем ретроспективном когортном исследовании сравнили 273 цикла ЭКО у 195 женщин, в которых для ПЛФ применяли 200 мг микронизированного прогестерона три раза в день или 25 мг в день подкожного прогестерона; они не наблюдали существенных различий в частоте клинической беременности (CPR) за цикл лечения между группой подкожного (39,9%) и вагинального введения (36,5%) (p=0,630). 140. [140]

Ozcan P. и соавт. в многоцентровом проспективном когортном исследовании, включающем в общей сложности 238 пациенток, планирующих криоперенос на ЗГТ, изучали влияние различных комбинаций препаратов для ПЛФ на ЧНБ, учитывая уровень прогестерона крови. Пациентки были разделены на группы с ≥10 нг/мл и <10 нг/мл в зависимости от концентрации прогестерона в сыворотке крови в день криопереноса. Пациентам с уровнем <10 нг/мл добавляли 25 мг прогестерона подкожно. Статистически значимой разницы в отношении кумулятивной частоты беременности, частоты продолжающейся беременности и выкидышей между группами не было (55,4% против 61,5%, P = 0,4; 78,2% против 72,5% на одну беременность, P = 0,5; 21,8% против 27,5%, P = 0,5 соответственно ≥10 нг/мл и <10 нг/мл). В восьмидесяти трех процентах случаев низкие значения прогестерона в сыворотке крови в день криопереноса достигли адекватной отметки при помощи подкожного введения прогестерона; 90% случаев наступления беременности у пациенток с концентрацией прогестерона в сыворотке <10 нг/мл в день переноса эмбрионов приходились на тех, кому удалось нормализовать показатель прогестерона путем его ежедневного подкожного введения [123].

На сегодняшний день нет однозначных данных о том, какую форму прогестерона эффективнее применять для ПЛФ в «свежих» циклах ЭКО, так как

они обладают сопоставимой эффективностью, и лишь вопрос комплаентности стоит перед врачом при выборе способа введения прогестерона [118].

Вопрос о необходимости использования препаратов эстрадиола для ПЛФ, их дозах и формах остается дискуссионным. По данным Клинических Рекомендаций «Женское бесплодие» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (2021), в случаях применения а-ГнРГ в качестве триггера финального созревания ооцитов для ПЛФ возможно использовать препараты прогестерона в сочетании с эстрогенами [10].

Mohammed и соавт. (2019) в своем исследовании пришли к выводу, что одновременное применение эстрогена и прогестерона имело последствия в виде отсутствия общей пользы для клинических показателей беременности. Когда различные способы введения прогестогена были рассмотрены отдельно, было выявлено, что клинические показатели беременности не изменились от добавления эстрадиола к прогестерону либо вагинальным, либо внутримышечным путем введения. Равным образом не было никакой пользы для клинических показателей беременности при лечении эстрадиолом, тогда как добавление прогестерона было обязательным [114]. Добавление эстрадиола к прогестерону для ПЛФ, вероятно, не рекомендуется в связи с отсутствием доказательной эффективности его применения в «свежих» циклах ЭКО [62, 150, 171].

Целью небольшого исследования пациентов с риском СГЯ, проведенного Babayof R. и соавт., было выявить значимость добавления только стероидных гормонов в ЛФ после триггера а-ГнРГ, а также оценить маркеры функции лютеиновой фазы с целью выявления пациентов, нуждающихся в интенсивной поддержке после триггера а-ГнРГ [35]. Этот подход также был проанализирован в РКИ Engmann L. и соавт. (2008), где сравнивались а-ГнРГ-триггер и ХГЧ-триггер с помощью мониторинга уровня стероидов в сыворотке крови. Все пациентки получали 50 мг внутримышечного прогестерона ежедневно, начиная с вечера после ТВП и продолжая до 10 недель беременности. Кроме того,

пациенты получали три трансдермальных пластыря по 0,1 мг эстрадиола через день, начиная со дня извлечения яйцеклеток. Уровни эстрадиола и прогестерона в сыворотки крови измеряли в день переноса эмбриона, через 1 неделю после извлечения яйцеклеток и еженедельно после этого. Дозу трансдермальных пластырей с эстрадиолом при необходимости увеличивали максимум до четырех пластырей по 0,1 мг через день и/или добавляли перорально микронизированный эстрадиол для поддержания уровня его в сыворотке крови >200 пг/мл. Внутримышечная доза прогестерона также была при необходимости увеличена до максимума 75 мг в день и/или добавлением микронизированного вагинального прогестерона для поддержания уровня прогестерона в сыворотке крови >20 нг/мл. Частота продолжающейся беременности составила 53%, а СГЯ не было зарегистрировано в триггерной группе а-ГнРГ по сравнению с 34% в триггерной группе ХГЧ. Имплантация (34,4% против 25,3%; p =0.02) и клинические показатели беременности (53,6% против 38,1%; p =0.02) были достоверно выше у пациенток с пиковым уровнем эстрадиола 4000 пг/мл по сравнению с пациентками с пиковым уровнем эстрадиола <4000 пг/мл. Пациенты, чей уровень эстрадиола находится в этих пределах, также могут иметь более высокий уровень ЛГ во время лютеиновой фазы, что приводит к гипотетически более высокой степени сохранения желтых тел, более высоким уровням прогестерона и эстрадиола, а затем к более высокой частоте имплантации. Авторы предположили, что некоторая форма низкой дозы ЛГ-подобной активности может спасти функцию желтых тел у пациентов с низким пиковым уровнем эстрадиола в сыворотке крови без значительного увеличения риска СГЯ [63].

Относительно времени начала и длительности применения препаратов прогестерона для ПЛФ существуют различные мнения. Общепринятой практикой было проводить ПЛФ в циклах ЭКО примерно до 10-й недели беременности, после она прекращалась. ПЛФ может быть прекращена на момент

проведения первого УЗИ, через 2-3 недели после положительного теста на беременность [54, 104, 24, 98].

В проспективном исследовании на двух группах из 200 пациентов Engmann L. и соавт. показали, что исход беременности не отличался от того, была ли ПЛФ прекращена во время положительного теста на беременность или продолжалась [63]. Эти данные согласуются с предполагаемым механизмом, указывающим на то, что именно поддержка желтых тел нарушается в циклах ЭКО. Поэтому прерывание ПЛФ в день положительного теста на беременность согласуется с этим, потому что после этого желтые тела поддерживаются ХГЧ эмбрионального происхождения. [163, 54, 63].

Систематический обзор и мета-анализ 7 РКИ, проведенный M. Watters и соавт., свидетельствуют о том, что длительное применение прогестерона после положительного результата ХГЧ может не потребоваться, а раннее прекращение приема препарата не повлияет отрицательно на клинические исходы. В частности, не было никакой разницы в продолжающейся беременности, частоте живорождений и выкидышей между группами, в которых прием прогестерона был прекращен раньше, по сравнению с длительным приемом прогестерона. Это поддерживает гипотезу о том, что повышение эндогенного ХГЧ, связанное с имплантацией, обеспечивает адекватную ПЛФ на ранних стадиях беременности в преддверии лютеоплацентарного сдвига, который происходит на сроке от семи до восьми недель беременности [161].

Di Guardo и соавт. был проведен двухэтапный веб-опрос гинекологов/репродуктологов, занимающихся ВРТ. Результаты этого исследования показывают: большинство клиницистов (71%) начинают введение прогестерона для ПЛФ в день забора яйцеклеток; вагинальный прогестерон является препаратом выбора (80%), используется только или в сочетании с прогестероном внутримышечно или пероральным прогестероном; использование ХГЧ для ПЛФ было полностью исключено; в 10% врачей назначают поддержку прогестерона, используя подкожное ведение (5%) или

пероральное (5%). Если беременность наступает, то более половины клиницистов (52%) продолжают ПЛФ до 12 недель беременности. Что касается инициации ПЛФ, то текущее исследование показывает, что почти все клиницисты начинают прием прогестерона в день извлечения яйцеклеток (71%) или на следующий день (23.6%) [59]. Благоприятные клинические исходы после начала добавления прогестерона между вечером дня извлечения ооцитов и третьим днем после извлечения ооцитов могут быть связаны с ингибирующим влиянием на сократительную способность матки перед переносом эмбриона. Однако введение прогестерона до извлечения яйцеклеток оказывает пагубное влияние на исходы программ ЭКО [54].

1.5 Применение адъювантных низких доз ХГЧ и ЛГ.

Последовательная поддержка ХГЧ после триггерного действия а-ГнРГ обеспечивает лучшую концентрацию прогестерона в лютеиновой фазе [146, 28].

В своей работе Bildik G. и соавт. отмечают, что ХГЧ сам по себе действует как лютеотропный агент и увеличивает эндогенную продукцию прогестерона из существующих множественных желтых тел, для ПЛФ в стимулированных циклах ЭКО. Они продемонстрировали, что ХГЧ улучшает жизнеспособность, повышает регуляцию экспрессии антиапоптотических генов и улучшает выход прогестерона из клеток гранулезы, особенно в циклах ЭКО с применением в качестве триггера а-ГнРГ, в которых лютеиновая фаза оказывается наиболее дефектной [40].

Данные, представленные S. Kol и соавт., четко указывают на то, что существует большая вариабельность склонности к развитию лютеолиза между пациентами. Хотя большинство пациентов получали ХГЧ-болюс между днем +2 и днем +4 от забора ооцитов, у некоторых наблюдался относительно медленный лютеолитический процесс: они получали болюс на день +5, +7 и +8. Это открытие отражает значительную популяционную изменчивость в контексте кинетики лютеолитического процесса и подчеркивает основную концепцию

тщательного индивидуального наблюдения при определении сроков введения болюса ХГЧ [93].

Любую дозу ХГЧ в дополнение к триггеру а-ГнРГ, а также с целью ПЛФ следует использовать осторожно, потому что это может потенциально повысить риск развития СГЯ [25, 138]. Цель двойного триггера с низкой дозой ХГЧ в то же время, что и а-ГнРГ, состоит в том, чтобы обеспечить достаточный уровень ХГЧ для поддержки желтых тел, подать дополнительный сигнал, необходимый для адекватной лютеинизации [83, 86]. Данная концепция была разработана далее для включения ежедневных микродоз ХГЧ всего 100-150 МЕ в течение всей лютеиновой фазы без использования каких-либо экзогенных препаратов прогестерона [91]. Это позволяет достичь в середине лютеиновой фазы стимулированного цикла концентрацию прогестерона, сходную с концентрацией при введении триггера ХГЧ. Необходимость повторных анализов крови для измерения уровня прогестерона представляет важный недостаток этого подхода. С 7-го дня оплодотворения эмбрион начинает вырабатывать ХГЧ, и с этого момента времени эндогенно-продуцируемый ХГЧ будет компенсировать дефицит ЛГ, вызванный супрафизиологическими стероидными уровнями, и позволит избежать регрессии лютеиновых тел [102]. Ограничивающим препятствием является трудность введения микродозы ХГЧ из-за отсутствия широкодоступных препаратов для проведения таких мероприятий [51].

Так, Carosso A.R. и соавт. провели ретроспективное исследование, включив в него 240 пациенток с СПКЯ с ожидаемым гиперответом на ОС (АМГ >2,5 нг/мл), которым поводился или перенос в «свежем» цикле ЭКО плюс 100 МЕ ХГЧ ежедневно в качестве ПЛФ (n = 133), или сегментации цикла с замораживанием всех полученных эмбрионов и отсрочкой эмбриотрансфера (n = 107). Первичными исходами были частота имплантации, частота живорождения после переноса эмбрионов и частота СГЯ. В целом в группе сегментации наблюдались достоверно более высокие показатели, чем в группе

«свежего» переноса (42,9% против 27,8%, p <0,05 и 32,7% против 19,5%, p < 0,05 соответственно); превосходство стратегии отсроченного переноса было особенно очевидным, когда получали 16-19 ооцитов (живорождение 42,2% против 9,5%, p = 0,01). Легкая форма СГЯ встречалась с одинаковой частотой в обеих группах исследования, а умеренная и тяжелая формы СГЯ наблюдались только в группе со «свежим» переносом (1,5% и 0,8% соответственно)[44].

Кроме того, Seyhan A. и соавт. было проведено исследование на 23 женщинах с риском развития СГЯ. При среднем значении эстрадиола - 4,891 пг/мл в день введения триггера а-ГнРГ им был введен ХГЧ (1500 МЕ), в течение 1 часа после извлечения яйцеклетки частота развития СГЯ тяжелой степени составила 26% [141].

В РКИ, проведенном Papanikolaou E. G. и соавт., включавшем 35 женщин, не было отмечено различий в частоте живорождения (22,2% (4/18) против 23,5% (4/17)) или количестве извлеченных ооцитов (11,7±1,9 против 13,8±1,8) между группой приема ЛГ и группой только приема прогестерона. Ни в одной из этих групп не было зарегистрировано ни одного случая СГЯ [127]. Но стоит помнить, что на сегодняшний день добавление ЛГ к прогестерону для ПЛФ может быть использовано только в контексте клинических испытаний.

1.6 Современные тенденции в применении агониста гонадотропин-рилизинг-гормона для ПЛФ

В настоящее время имеются данные о благотворном влиянии введения однократных или повторных доз а-ГнРГ для ПЛФ на исход беременности. Точный механизм действия а-ГнРГ, до сих пор не ясен, хотя и предполагается, что а-ГнРГ поддерживает функцию желтых тел, индуцируя секрецию ЛГ из гонадотропных клеток гипофиза, стимулирует эндометрий через рецепторы к гонадотропин-рилизинг-гормону (ГнРГ) [39, 75].

Данные, представленные в работах С.Г. Перминовой и соавт., свидетельствуют о позитивном влиянии аГнРГ в сочетании с препаратами микронизированного прогестерона для ПЛФ в программах ЭКО [18, 19].

Подтверждением этому служат и обзоры Кохрановского сообщества, в которых отмечено существенное повышение частоты имплантации, клинической развивающейся беременности и частоты родов живым плодом при использовании комбинированного режима ведения ЛФ [31].

Тем не менее открытыми остаются вопросы об оптимальном препарате а-ГнРГ, дозе и режиме его введения в лютеиновой фазе программ ВРТ [29].

В метаанализ, проведенный Wu H. И соавт., были включены 89 РКИ с участием 29 625 женщин, в которых сравнивались протоколы ЭКО с различной ПЛФ. В результате не было обнаружено существенных различий с точки зрения наступления беременности и живорождения, когда ПЛФ начинали в течение 48 часов после забора ооцитов, по сравнению с отсроченным началом между 48 и 96 часами после ТВП. Добавление а-ГнРГ к вагинальному прогестерону показало значительное улучшение показателей живорождения (ОШ 1,39, 95% ДИ от 1,08 до 1,78) [166].

Целью проспективного РКИ, проведенного Pirard и соавт., была оценка эффективности введения интраназального а-ГнРГ для ПЛФ и сравнение его эффективности со стандартным вагинальным прогестероном в циклах ЭКО с ант-ГнРГ. Сорок пациенток подверглись ОС человеческим менопаузальным гонадотропином при ингибировании гипофиза ант-ГнРГ, в то время как триггер овуляции и лютеиновая поддержка были достигнуты с помощью интраназального а-ГнРГ (группа А). У двадцати пациентов был протокол с а-ГнРГ, с ОС человеческим менопаузальным гонадотропином, в то время как триггером овуляции был ХГЧ 10 000 МЕ, с лютеиновой поддержкой интравагинальным прогестероном (группа В). Никакой разницы в уровне эстрадиола не наблюдалось. Уровень прогестерона на 5-й день был значительно ниже в группе А. Однако значительно более высокие уровни ЛГ наблюдались в группе А в течение всей лютеиновой фазы. Частота беременностей (31,4% против 22,2%), частота имплантации (22% против 15,4%) и ЧНБ (25,7% против 16,7%) статистически не различались между группами, хотя тенденция к более

высоким показателям наблюдалась в группе А. Ни в одной из групп не было зарегистрировано лютеиновой фазы продолжительностью менее 10 дней. Было доказано, что интраназальное введение а-ГнРГ эффективно для обеспечения ПЛФ в протоколах с ант-ГнРГ [129].

D. Qu и Y. Li полагают, что основной благотворный эффект от введения а-ГнРГ в середине лютеиновой фазы осуществляется на трех уровнях: желтое тело, эндометрий и эмбрион. Желтые тела могут поддерживаться а-ГнРГ за счет активации секреции ЛГ гипофизом, а также непосредственно связывать ГнРГ рецепторы на эндометрии, имитировать выработку ангиогенных факторов роста и снижение естественной киллерной цитотоксичности, что делает эндометрий более восприимчивым для имплантации эмбриона. Кроме того, а-ГнРГ может оказывать прямое благотворное воздействие на раннее развитие эмбриона путем повышения уровня ХГЧ, прогестерона и эстрадиола [132].

В исследование Eftekhar M. и соавт. были включены 200 участников, которые прошли протокол ЭКО с ант-ГнРГ и были разделены поровну. Обе группы получали прогестерон с целью ПЛФ, после чего исследовательская группа пациентов получала а-ГнРГ подкожно 0/1 мг через ноль, три и шесть дней после «свежего» переноса эмбрионов, тогда как контрольная группа ничего не получала дополнительно. Результаты показали, что прием всего нескольких доз а-ГнРГ в лютеиновую фазу циклов ЭКО не улучшает ни имплантацию эмбриона, ни частоту наступления беременности, поэтому необходимы дальнейшие исследования [61].

Zafardoust S. и соавт. было проведено РКИ, включившее 83 женщины, показавшее благоприятное влияние болюса а-ГнРГ в дополнение к прогестерону для ПЛФ, по сравнению с одним только прогестероном, на клиническую частоту беременности (27.9% (12/43) и 10% (4/40) [170]. В другом РКИ приняли участие 400 женщин и не было выявлено разницы в частоте встречаемости СГЯ между группой а-ГнРГ и контрольной группой с применением только препаратов прогестерона (p=0.94) [167]. В метааналитических исследованиях была

подтверждена ценность применения добавки а-ГнРГ в циклах ЭКО [120, 109, 144]. Представленные РКИ подтверждают положительные результаты: повторные дозы а-ГнРГ, особенно при назальном введении, могут стать привлекательной альтернативой классическим формам ПЛФ в протоколе с ант-ГнРГ.

В исследовании N. Fusi и соавт. (2019) приняли участие 1344 пациента, они были рандомизированы на группы со стандартной ПЛФ препаратами прогестерона, с многократным введением а-ГнРГ после переноса эмбрионов и с однократным введением а-ГнРГ на 6 день после переноса эмбрионов в сочетании с прогестероном. Наблюдалось увеличение положительных результатов ХГЧ, клинических показателей беременности и родов, когда а-ГнРГ был добавлен в лютеиновой фазе как одиночный болюс или как повторная инъекция. В частности, циклы ЭКО с положительным ХГЧ составили соответственно 37,85% и 36,1% при использовании пяти инъекций или одного болюса у пациентов <35 лет, 33,8% и 32,9% – у пациентов старше 35 лет. Никаких различий не наблюдалось, когда а-ГнРГ был добавлен в виде одного болюса или нескольких инъекций [70].

В своем исследовании Demir. A. И соавт. оценили эффективность влияния введения однократной дозы а-ГнРГ в циклах с двойным триггером на исходы беременности. Все 80 пациенток были разделены на две группы с точки зрения ПЛФ. В исследуемую группу вошли пациентки, которым вводили однократную дозу ГнРГ-а (0,1 мг ацетата трипторелина) подкожно через 6 дней после забора ооцитов в дополнение к 600 мг микронизированного прогестерона в день, и контрольную группу составили пациентки, принимавшие микронизированный прогестерон в дозе 600 мг ежедневно с первого дня после ТВП. В качестве триггера применяли а-ГнРГ и ХГЧ - двойной триггер. В результате было выявлено, что введение однократной дозы а-ГнРГ в день переноса эмбриона в дополнение к обычной ПЛФ прогестероном статистически не увеличивает частоту имплантации, клинической беременности или живорождения [57].

Bar-Hava I. и соавт. в своем крупном ретроспективном исследовании 2529 циклов с ант-ГнРГ, обнаружили, что при условии положительного ХГЧ показатели живорождения были значительно выше в группе а-ГнРГ (OR 1,59, P=.02), в то время как биохимические беременности и частота выкидышей статистически не отличались между группами а-ГнРГ и стандартной поддержкой ЛФ только препаратами прогестерона [37].

В исследовании A.Wiser и соавт. пациенты были рандомизированы на группы: 1 группа - повторные дозы 0,1 мг а-ГнРГ каждые 3 дня с 3 дня после получения ооцитов; 2 группа - 80 мкг рекомбинантного ХГЧ на 3-й день после извлечения ооцитов; набор в группу ХГЧ был остановлен после того, как у семи пациентов был диагностирован СГЯ. Группа а-ГнРГ состояла из молодых женщин (средний возраст 30,9 лет) со средним значением максимальной концентрации эстрадиола 3232,3 пг/мл. Случаев СГЯ, кровотечений до сдачи крови на ХГЧ, а значит, и никаких случаев недостаточного лютеиновой фазы выявлено не было. Клиническая частота наступления беременности, достигнутая с помощью модифицированной ПЛФ с применением а-ГнРГ,(зпт) составила 43,6%[164].

В исследовании Mendoza-Tesarik и соавт. были включены пятьдесят женщин, которые не смогли достичь клинической беременности и имели аномально низкую концентрацию прогестерона в сыворотке крови лютеиновой фазы при первой попытке ЭКО. Двадцать пять из них лечились по тому же протоколу, но с включением 14 ежедневных инъекций а-ГнРГ, начиная со дня забора яйцеклеток, во время второй попытки ЭКО (группа I). Женщины, включенные в группу I, были сопоставлены с 25 женщинами с теми же характеристиками и результатами первой попытки ЭКО, но у которых вторая попытка была выполнена без применения а-ГнРГ после переноса эмбриона (группа II). В обеих группах две последовательные попытки сравнивались по концентрации прогестерона в сыворотке крови через 14 дней после извлечения яйцеклеток и к исходу беременности. Концентрация прогестерона в сыворотке

крови, измеренная в день переноса эмбриона, достоверно не отличалась во вторых попытках с использованием ПЛФ с а-ГнРГ по сравнению с первыми попытками без введения а-ГнРГ. Напротив, концентрация прогестерона на 14-й день после извлечения яйцеклеток была почти в три раза выше (P<0,001) при введении а-ГнРГ в лютеиновой фазе по сравнению с теми, кто не принимал а-ГнРГ. Разница в концентрации прогестерона на 14 день после пункции фолликулов между группой а-ГнРГ и стандартной группой лечения была значительной, как и у пациенток, которые забеременели и тех, кто не забеременел, хотя разница была более выражена у группы беременных пациенток, что позволяет предположить, что имплантация эмбриона сама немного способствовала стимуляция желтого тела в дополнение к экзогенному введению а-ГнРГ. Несмотря на одинаковое количество и качество переносимых эмбрионов одной пациентке в двух последующих попытках, частота наступления беременности (60% против 12%) и клинические показатели беременности (48% против 0%) были значительно выше в циклах ЭКО с ПЛФ а-ГнРГ по сравнению с группой без добавления а-ГнРГ. Все клинические беременности привели к рождению нормальных детей [112].

W. Q. Zhou соавт. в РКИ обследовали 40 женщин с первичным бесплодием, использовавших ВРТ в связи с мужским фактором, которые в соответствии с порядком групп были случайным образом разделены на экспериментальную и контрольную. На 7-й день после овуляции экспериментальная группа получала подкожную инъекцию 0,1 мг а-ГнРГ, в то время как контрольная группа получала подкожную инъекцию только плацебо (0,9% физиологического раствора 2 мл), через 3 дня введение повторили. В результате не было достоверной разницы между экспериментальной и контрольной группой в уровне эстрадиола до и после лечения (все p>0,05). Уровень прогестерона в опытной группе после лечения [(66,8±14,9) нмоль / л] был достоверно выше, чем до лечения(P<0,05); также достоверно выше, чем за аналогичный период контрольной группы (P<0,05). Достоверной разницы в экспрессии рецепторов

эстрадиола в экспериментальной группе до и после лечения не было (P>0,05). Экспрессия рецепторов прогестерона в опытной группе после лечения была достоверно ниже, чем до лечения (P<0,05); также ниже, чем в аналогичный период контрольной группы (P<0,05). Количество экспрессии пиноподий в экспериментальной группе после лечения было достоверно выше, чем до лечения [65% (13/20) против 25% (5/20), P <0,05], а тенденция развития была более зрелой [процент созревания:75% (15/20) против 35% (7/20), p<0,05]. Количество экспрессии пиноподий после лечения и процент созревания в опытной группе были достоверно выше, чем в тот же период в контрольной группе (p<0,05). Исследователи пришли к выводу, что а-ГнРГ в ПЛФ может играть определенную роль через желтое тело, которое может способствовать секреции прогестерона, снижению экспрессии прогестероновых рецепторов, стимулированию роста пиноподий и улучшению восприимчивости эндометрия [174].

В слепом РКИ, проведенном Zafardoust и соавт., оценивалось влияние введения а-ГнРГ на исход ЭКО в протоколе стимуляции яичников ант-ГнРГ у женщин с двумя или более предыдущими неудачами ЭКО. В исследование были включены сто женщин, перенесших неудачные протоколы ЭКО с ант-ГнРГ. Хотя возраст женщин, количество перенесенных эмбрионов в текущем цикле и качество перенесенных эмбрионов были одинаковыми в обеих группах, в группе вмешательства наблюдалась значительно более высокая частота имплантации (критерий Манна-Уитни, P = 0,041) и беременности (32,6% против 12,5%, p= 0,030). Результаты исследования показали, что в дополнение к рутинной ПЛФ с использованием прогестерона введение 0,1 мг а-ГнРГ через 6 дней после извлечения яйцеклеток у женщин с предшествующими неудачами ЭКО в анамнезе привело к значительному улучшению показателей имплантации и беременности в протоколах с ант-ГнРГ [170].

В 2017г. Benmachiche A. и соавт. провели РКИ с целью изучения возможности добавления в середине лютеиновой фазы болюса а-ГнРГ и влияния

его на частоту имплантации в циклах ЭКО. Всего в исследование было включено 328 женщин. Данное исследование демонстрирует, что однократная доза а-ГнРГ, введенная через 6 дней после ТВП при смене триггера на а-ГнРГ в циклах ЭКО, дополненная небольшим болюсом ХГЧ в день ТВП, не улучшали репродуктивные исходы в основной группе по сравнению с контрольной, несмотря на то что достоверно более высокие уровни среднелютеиновых эндогенных гонадотропинов и стероидов были в основной группе. Результаты многомерного регрессионного анализа, проведенного в группе приема а-ГнРГ, подтверждают концепцию "индивидуализированной" лютеиновой поддержки на основе ответа яичников и позволяют предположить, что вышеупомянутый режим представляется перспективной альтернативой для обеспечения оптимального уровня активности ЛГ на протяжении всего периода ранней-средней лютеиновой фазы, чтобы максимизировать шансы каждой пациентки на беременность с минимальными проблемами безопасности [39].

Хотя ПЛФ с а-ГнРГ, по-видимому, приносит пользу для достижения беременности, остается неясным, может ли применение а-ГнРГ после переноса эмбриона отрицательно сказаться на его здоровье, повлиять на мать или ребенка или увеличить частоту возникновения врожденных пороков развития [103, 48].

По мнению Zhou W. и соавт., однократное введение а-ГнРГ в периимплантационной период вряд ли влияет на качество эмбриона, но способствует имплантации и прогрессированию беременности. Кроме того, в середине лютеиновой фазы (до установления кровообращения между матерью и плодом) введение лекарственных средств будет иметь токсический эффект “все или ничего”, то есть эмбрион, который развивается в продолжающуюся беременность, не подвергается никакому воздействию. Их исследование показывает, что добавление а-ГнРГ для ПЛФ является относительно безопасным и эффективным, если ограничить количество имплантируемых эмбрионов для снижения частоты многоплодных беременностей [173].

В своем проспективном РКИ Qu D. и Li Y. сравнивали эффективность и безопасность однократных и ежедневных доз а-ГнРГ в сочетании с прогестероном в качестве ПЛФ для беременности, родов и послеродовых исходов. Их результаты показали, что непрерывное добавление а-ГнРГ может быть достаточным для ПЛФ, чему соответствуют нормальные сывороточные уровни прогестерона в середине лютеиновой фазы при ежедневном введении а-ГнРГ, что привело к более высоким показателям клинической беременности и живорождения по сравнению с однократной дозой а-ГнРГ. Кроме того, во время двухлетнего наблюдения за детьми женщин данной группы, было установлено, что их поведение в процессе развития было сходным с поведением детей, рожденных в результате стандартного протокола ЭКО [132].

В рандомизированном контролируемом исследовании Salehpour S. И соавт. сорок четыре пациента в протоколе ЭКО были случайным образом разделены на две группы: в группе 1 пациентки получали стандартную ПЛФ (триггер ХГЧ 10 000 МЕ и прогестерон дважды в день 400 мг/сутки для ПЛФ); во 2-й группе пациентки получали дозу а-ГнРГ (0,2 мг) для триггера овуляции и подкожную инъекцию а-ГнРГ два раза в день (0,2 мг) для ПЛФ. Частота наступления клинической беременности, выкидышей и живорождения у пациенток, получавших ПЛФ после триггера а-ГнРГ, была аналогична таковой у пациенток, получавших стандартный триггер -ХГЧ [137].

В своем исследовании Buhbut E. и соавт. провели сравнение частоты наступления беременности в циклах ант-ГнРГ, вызванных ХГЧ после поддержки лютеиновой фазы с интраназальным а-ГнРГ в качестве единственной поддержки лютеиновой фазы, по сравнению со стандартным вагинальным препаратом прогестерона. Всего 150 пациентов прошли 164 цикла, 127 циклов из которых были включены в группу исследования. Из них 64 (50,4%) и 63 (49,6%) цикла лечились а-ГнРГ или прогестероном соответственно в качестве единственной ПЛФ. Значительно более высокий уровень наступления беременности был продемонстрирован в группе а-ГнРГ по сравнению с группой прогестерона. После

корректировки нескольких потенциальных факторов, таких как возраст, индекс массы тела, акушерский анамнез в прошлом, количество циклов ЭКО, полученные ооциты и перенесенные эмбрионы, а-ГнРГ по-прежнему ассоциировался с более высокой частотой наступления беременности. Частота развития СГЯ была одинаковой в группах [42].

В настоящее время большое внимание уделяется маркерам полноценности лютеиновой фазы, в частности прогестерону, его значениям на разных этапах цикла ЭКО и влиянию этих значений на исход программы ВРТ[111, 100, 60, 162, 128, 153]. Так, в своем исследовании Blakemore, J. и соавт. показали связь между коэффициентом живорождения и процентным изменением уровня прогестерона. Снижение уровня прогестерона на 10% или более с 19-го по 28-й день программы ЭКО привело к снижению показателя живорождения на 26% против 63% [41]. Labarta E. и соат. провели проспективное когортное исследование за период с сентября 2017 года по ноябрь 2018 года и включало 1205 пациенток, которым был назначен перенос эмбриона после цикла подготовки эндометрия с использованием эстрадиола валерата и микронизированного вагинального прогестерона. У женщин с уровнем прогестерона в сыворотке крови <8,8 нг / мл (30-й процентиль) были значительно более низкими ЧНБ (36,6% против 54,4%) и коэффициент живорождения (35,5% против 52,0%), чем у остальных пациенток. Многофакторная логистическая регрессия показала, что сывороточный Р <8,8 нг/ мл был независимым фактором, влияющим на эффективность в программах ВРТ [99].

В проспективном обсервационном исследовании, проведенном Álvarez M. и соавт. было проанализировано 574 цикла (453 пациента): 348 циклов (криопереносы эуплоидных эмбрионов) с адекватным уровнем прогестерона за день до криопереноса и 226 циклов (криопереносы эуплоидных эмбрионов) с усилением ПЛФ и повышением уровня сывороточного прогестерона в день криопереноса. Значение прогестерона >10,6 нг/мл считалось адекватным, и на следующий день выполняли криоперенос. Уровень прогестерона <10,6 нг/мл

считался низким, в этом случае добавляли в качестве ПЛФ подкожный прогестерона, на следующий день проводили исследование крови на прогестерон. Криоперенос проводился только в тот день, когда было достигнуто восстановленное прогестерона >10,6 нг/мл (98,2% случаев). Статистически значимых различий не было обнаружено в отношении частоты клинической беременности (56,4% против 59,1%: разница в показателях (RD) -2,7%, 95% ДИ [-11,4; 6,0]), частоты продолжающейся беременности (49,4% против 53,6%: RD) -4,2%, 95% ДИ [-13,1; 4,7]) или коэффициента живорождения (49,1% против 52,3%: RD -3,2%, 95% ДИ [-12; 5,7]). По частоте выкидышей также не было обнаружено существенных различий (12,4% против 9,2%: RD 3,2%, 95% ДИ [-4,3; 10,7]) [32].

Результаты проведенного анализа литературных данных свидетельствует о том, что при наличии риска СГЯ и проведении мер профилактики, таких как применение протоколов с ант-ГнРГ, смена триггера овуляции приводят не только к снижению частоты возникновения СГЯ, но и к раннему лютеолизу и, как следствие, к дефектному развитию лютеиновой фазы стимулированного цикла ЭКО. Эти процессы приводят к снижению частоты наступления беременности, в связи с чем до сих пор ведется активный поиск оптимального алгоритма ведения лютеиновой фазы стимулированного цикла: комбинация препаратов, время начала введения, дозы препаратов, пути введения, время прекращения приема. К настоящему времени не достигнут консенсус в отношении оптимальной ПЛФ, вопрос является актуальным и требует дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ректор университета – профессор С. Н. Алексеенко (заведующий кафедрой – д. м. н., профессор И. И. Куценко). Исследование проводилось в Клинике ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в период с 2019 по 2023 годы (главный врач – А.В. Лукина). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России до его начала (протокол №83 от 07.11.2019г.). Согласно требованиям Этического комитета Минздрава России, пациентки включались в исследование после подписания информированного согласия, что означало всестороннее их информирование об особенностях предстоящего лечения, его преимуществах и недостатках.

2.1 Дизайн исследования

Данное исследование является открытым сравнительным проспективным рандомизированным контролируемым исследованием, которое проводилось в двух группах.

Критерии включения:

- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- возраст от 18 до 35 лет (включительно);
- АМГ >2,5 нг/мл;
- количество антральных фолликулов (КАФ) более 15 на 1-5 день менструального цикла;
- стимуляция функции яичников в протоколе с ант-ГнРГ в циклах ЭКО;
- бесплодие: ановуляторное, неясного генеза, связанное с трубным фактором;
- ИМТ от 18 до 29 (включительно);
- 15 и более фолликулов в день введения триггера овуляции;
- отсутствие противопоказаний для лечения бесплодия методом ЭКО согласно приказу от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных

репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Критерии невключения:

- наличие наружного генитального эндометриоза;
- мужской фактор бесплодия;
- гидросальпинкс и/или тубоовариальное образование (с одной или обеих сторон) по данным гистеросальпингографии и/или ультразвукового исследования;
- пороки развития внутренних половых органов, включая состояния после хирургической коррекции пороков развития внутренних половых органов;
- приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности;
- противопоказания к проведению программы ЭКО; тяжелые системные заболевания.

Критерии исключения:

- нежелание пациента продолжать участие в исследовании;
- неявка пациента на контрольные осмотры;
- иные причины, в связи с которыми участие в исследование не может быть продолжено.

Испытуемые были разделены на две группы:

1 группа (основная): пациентки с риском развития СГЯ, у которых была проведена смена триггера на а-ГнРГ, ПЛФ которых осуществлялась а-ГНрГ в дозе 0,2 мг подкожно, ежедневно с первых суток после ТВП.

2 группа (сравнения): пациентки с риском развития СГЯ, у которых была проведена смена триггера на а-ГнРГ, ПЛФ которых осуществлялась препаратами прогестерона в дозировке 600 мг вагинально в сутки и эстрадиолом в дозировке 3 г в сутки трансдермально с первых суток после ТВП.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

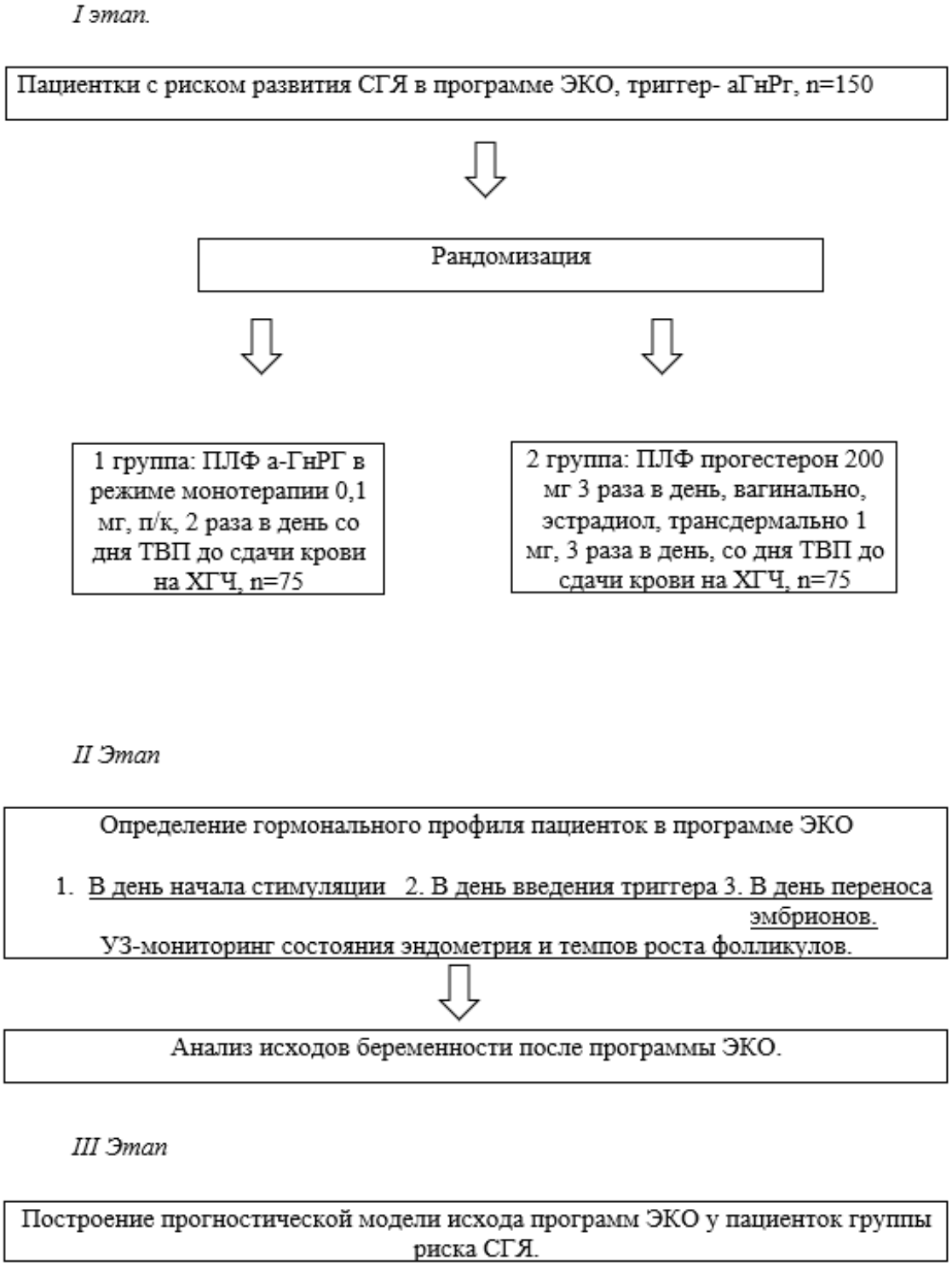

Рисунок 1. Дизайн исследования.

2.2 Методы исследования

1) Клинические: опрос (сбор жалоб, данных анамнеза заболевания и жизни), осмотр, в том числе осмотр в зеркалах, бимануальное исследование;

2) лабораторные: определение содержания гормонов в периферической крови;

3) инструментальные: ультразвуковое исследование органов малого таза (трансвагинальное, трансабдоминальное) с определением количества фолликулов и мониторингом их роста; структуры матки и эндометрия в протоколе ЭКО;

4) статистические: анализ историй болезни пациенток отделения ВРТ и амбулаторных карт клинико-диагностического отделения пациенток Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, соответствующих критериям включения; анализ материала с использованием пакета статистических программ Excel 2019 и прикладных программ Statistica 6.0.

2.2.1 Общеклинические методы исследования

Анамнез пациенток был собран с акцентом на детальной оценке репродуктивной функции (количество беременностей, фактор бесплодия, количество попыток ЭКО, СПКЯ в анамнезе, продолжительность бесплодия), гормонального статуса (АМГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон). Эмбриологические параметры (выбор гонадотропинов, стартовая доза гонадотропинов, количество полученных ооцитов и их зрелось, количество эмбрионов высокого качества, перенесенных в полость матки) и клинические характеристики подлежали подробному анализу. При проведении гинекологического осмотра были оценены особенности наружных половых органов, характер оволосения, состояние слизистой влагалища и шейки матки. При проведении бимануального исследования основное внимание уделялось матке и придаткам, в частности размеру, подвижности, болезненности, наличию дополнительных образований.

2.2.2 Специальные методы исследования

Гормональное обследование

Исследования гормонального профиля выполнялись в КДЛ Клиники ФГБОУ КубГМУ МЗ РФ, гор. Краснодар. Концентрации гормонов в сыворотке крови проанализированы с применением иммуноферментных тест-систем. Основными мишенями гормонального мониторинга в циклах ВРТ являлись ФСГ, ЛГ, прогестерон, эстрадиол в день начала ОС, прогестерон, эстрадиол в день введения триггера овуляции, а также прогестерон в день переноса эмбриона. Диагностика беременности проводилась при помощи определения концентрации ХГЧ в венозной крови на 14-й день после эмбриотрансфера, с критической отсечкой концентрации β-субъединицы ХГЧ более 50 МЕ/л.

Ультразвуковое исследование органов малого таза

Трансвагинальные ультразвуковые исследования (УЗИ) выполняли с использованием сканера Voluson E10 (2013г, Mindray Company, Китай), кавитальный полостной датчик 6-10 МГц, в режимах серошкальной эхографии (2D,3D). Исследования проводили на гинекологическом кресле при опорожненном мочевом пузыре с соблюдением правил асептики. Изображения матки и яичников последовательно получали в сагиттальной и поперечной плоскостях. Ультразвуковое исследование с подсчетом количества антральных фолликулов выполняли на 2-5 день менструального цикла, перед началом ОС (рис.2). В протоколе УЗ-исследования(дефис) выполнялось описание тела и шейки матки с уточнением положения, размеров, формы, эхоструктуры, наличия дополнительных образований и включений; определение яичников с уточнением их расположения, размеров, количества антральных фолликулов, определение и описание дополнительных образований в малом тазу. В процессе УЗ-мониторинга ОС оценивали динамику диаметров доминирующих фолликулов и толщины эндометрия.

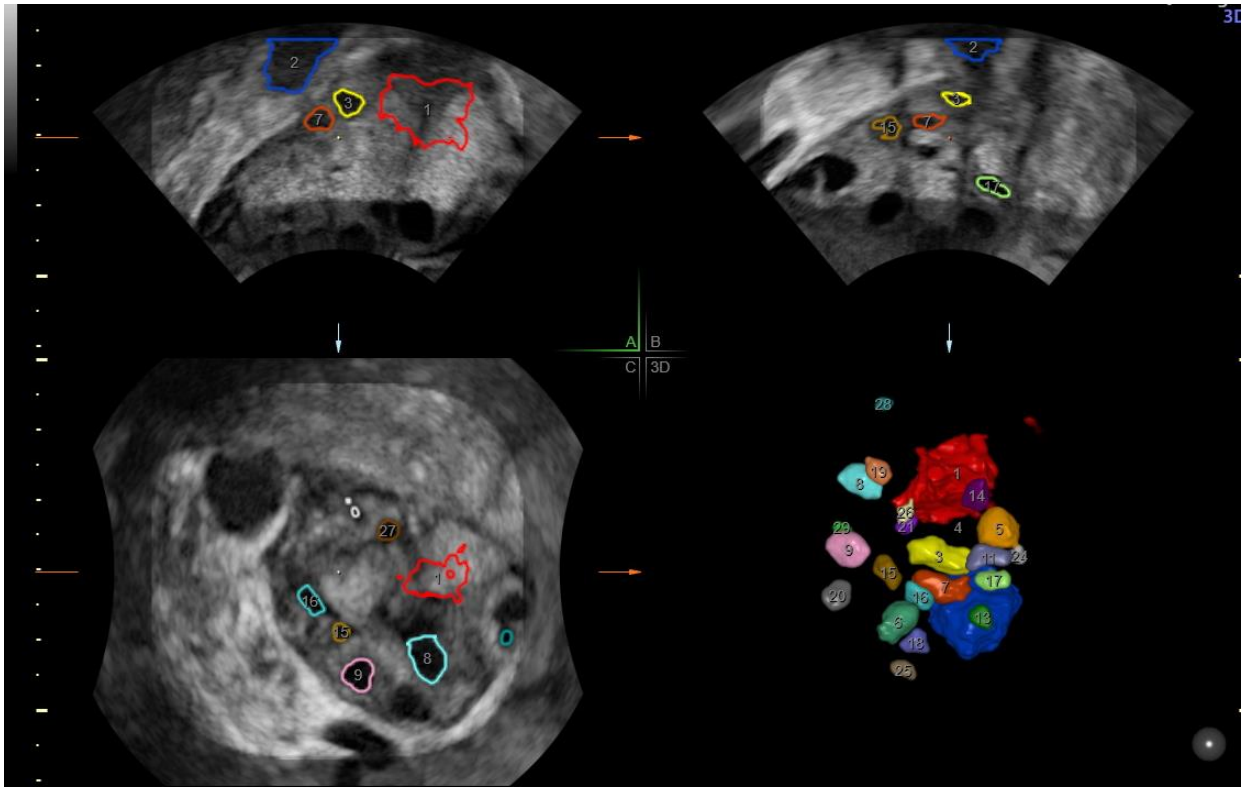

Рисунок 2. Автоматический подсчет КАФ.

Клиническую маточную беременность регистрировали при визуализации плодного яйца в полости матки начиная с 20-го дня после переноса эмбриона.

2.3 Этапы программы ВРТ

Стимуляция функции яичников начиналась на второй-третий дни менструального цикла ежедневными подкожными инъекциями гонадотропинов в дозе 150-300МЕ: GONAL-F, (Follitropin alfa), MERCK SERONO S.p.A. (Италия); PERGOVERIS, (Follitropin alfa + Lutropin alfa), MERCK SERONO S.p.A. (Италия); MENOPUR, (Menotropins), FERRING-LECIVA a.s. (Чешская Республика). Подкожное введение гонадотропинов проводилось один раз в день медицинской сестрой отделения ВРТ. С учетом предполагаемого высокого ответа применялся стандартный протокол с ант-ГнРГ. Критерием начала десенситизации гипофиза было достижение двух и более фолликулов диаметра 14 мм. Суточная доза антГнРГ- 0,25мг CETROTIDE® (Cetrorelix), MERCK SERONO S.p.A. (Италия). Назначение триггера овулуляции - а-ГнГР - 0,2 мг DECAPEPTYL, FERRING,

GmbH (Германия) проводилось по достижении тремя и более фолликулами диаметра 18 мм. Забор ооцитов происходил через 36-38 часов после введения индуктора созревания яйцеклеток. Манипуляция ТВП выполнялась под внутривенным обезболиванием (Diprivan®1,0%, Россия). Для пункции фолликулов использовали иглы диаметром 16-17G и длинной 330-350 мм, COOK Medical (Австрия).

Эмбриологический этап программы ЭКО (инкубация гамет и эмбрионов) осуществляли в инкубаторах «PLANER BT37» (США), снабжаемых готовой стандартной газовой смесью (6,0%CO2, 5,0%O2, баланс N2). Преинкубация, оплодотворение ооцитов, а также культивирование эмбрионов осуществлено в средах для культивирования «ORIGIO» (Дания). Оценку степени зрелости ооцитов выполняли по традиционной системе на основании общепринятых критериев. Внимание акцентировали на наличии морфологических дефектов цитоплазмы (грануляция, вакуолизация), цитоплазматической ориентации ядра внутри клетки. По морфологическим признакам ооциты были разделены на зрелые, незрелые и дегенеративные. Оплодотворение выполняли методом ЭКО, а в случае снижения качества спермы, а также при неудачных попытках оплодотворения методом ЭКО в анмнезе дополнялось методом ИКСИ. Оплодотворение полученных ооцитов производили через 3-6 часов после пункции. При проведении ЭКО сперматозоиды и яйцеклетки инкубировали вместе в соотношении 50000:1 в среде для оплодотворения в течение 16-18 часов. При оплодотворении методом ИКСИ использовали только живой сперматозоид. Инъекцию сперматозоида выполняли под большим увеличением (х400) инвертированного микроскопа «OLYMPUS». Свободная работа с гаметами обеспечивалась микроманипуляционной гидравлической техникой «NARISHIGE SCIENTIFIC INST. LAB.» (Япония). Факт оплодотворения устанавливали при регистрации двух пронуклеусов. Оплодотворение расценивали как нормальное в случае наличия двух пронуклеусов через 14-16 часов после инсеминации или инъекции. При отсутствии двух пронуклеусов оплодотворение считали несостоявшимся, а при наличии одного или

более двух пронуклеусов – аномальным. Эмбрионы культивировали 5-6 суток до стадии бластоцисты. Этапы формирования бластоцисты характеризовали как стадии расправленности от Grade 1 – ранняя бластоциста, до Grade 6 – полностью вылупившаяся из zonae pellucidae (зоны пеллюцида) бластоциста. Оценка качества бластоцисты устанавливалась по характеристикам внутренней клеточной массы (ВКМ) и трофоэктодермы (ТЭ). Большую и компактную ВКМ оценивали индексом «А», а недифференцирующюся ВКМ – «С». Если ТЭ была представлена большим количеством равных клеток, окружающих бластоцель, то бластоцисте присваивали индекс «А», а в случае, если клетки ТЭ имели различный размер и не формировали целостный покров, – «С». К эмбрионам хорошего качества относили бластоцисты не ниже Grade 1 и индексов «В» по ВКМ и ТЭ.

Отбор эмбрионов для дальнейшего переноса в полость матки осуществлен согласно системе морфологической классификации. При этом учитывали количество клеток на каждые сутки культивирования эмбриона, равномерность роста, степень фрагментации. В целом при выборе эмбриона для переноса придерживались стратегии переноса одной бластоцисты наивысшего качества. При эмбриотрансфере применяли стандартную технику, с обязательным соблюдением правил: строгая стерильность всех расходных материалов и оборудования, контактирующих с биологическими тканями и эмбрионами; контроль эмбриотоксичности материалов, контактирующих с эмбрионами; контроль оптимальной температуры, осмолярности, Ph и газового состава среды с эмбрионами; максимальное ускорение этапов работы с эмбрионами. Для переноса эмбрионов использовали двухкомпонентные катетеры The Tulip (Gynetics Medical Products N.V., Бельгия). Контроль успешности манипуляции производился путем промывания катетеров под микроскопом, а также ультразвукового сканирования в процессе или после процедуры эмбриотрансфера.

2.7 Статистические методы

Статистический анализ был проведен программой STATISTICA 13.3 (USA, Tibco).

Для всех количественных данных (анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных) применен метод вариационной статистики. При анализе каждого количественного параметра оценено среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (δ), ошибка среднего (m), медиана (Me). При анализе качественных данных определена частота (%).

Применили непараметрический метод Манна-Уитни сравнения средних в двух независимых выборках и при повторных измерениях. Также применялся метод двухмерного частотного анализа таблицы сопряженности (кросстабуляции). Корреляционные связи оценивали при помощи коэффициента корреляции Спирмена, сопряженности, Фи, Крамера. Использован общепринятый уровень статистической значимости p = 0,05.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТА

Для исследования было рандомизированно 150 пациенток, отвечающих критериям включения, а также в соответствии с целью исследования и поставленными задачами основную группу составили 75 пациенток с риском СГЯ, получавших в качестве ПЛФ а-ГнРГ ежедневно, а в группу контроля вошли 75 пациенток с риском СГЯ, которые принимали вагинальный прогестерон и трансдермальный эстрадиол для ПЛФ.

При сборе анамнеза обращал на себя внимание молодой возраст женщин, что является предиктором СГЯ в программах ЭКО. Так, средний возраст в группах был сопоставим и составил 30,71±4,59 (от 18 до 35 лет) в первой группе и 32,19±3,67 (от 18 до 35 лет) во второй группе (рис.3).

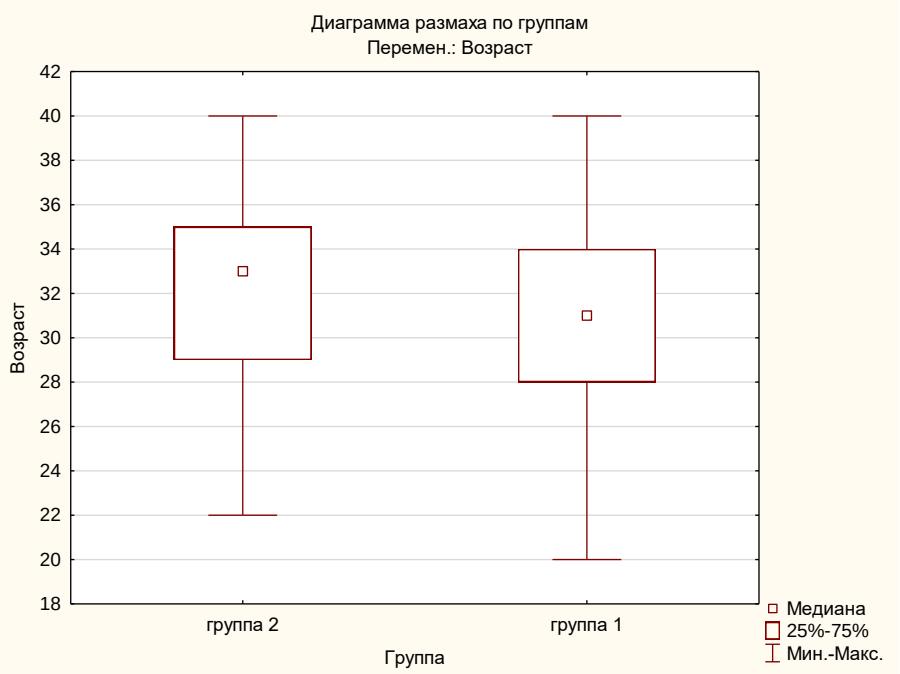

Рисунок 3. Возраст пациенток в изучаемых группах.

Среднее значение ИМТ было несколько ниже в 1 группе 23,67±3,69(от 18 до 29), чем в группе 2 - 23,8±3,83 (от 18 до 29), но так как уровень p = 0,823, то отличие средних значений показателя статистически незначимо (рис. 4).

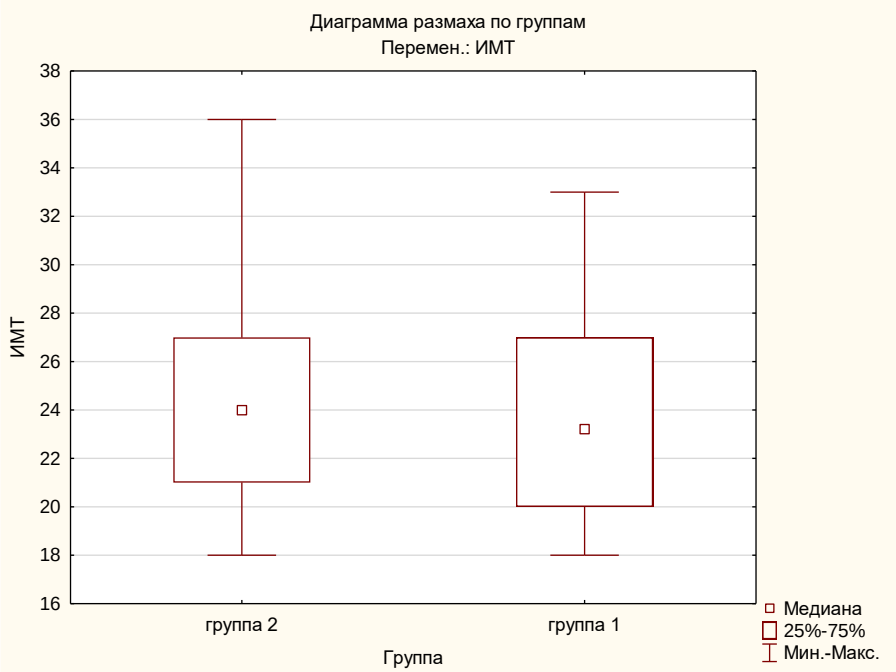

Рисунок 4. ИМТ пациенток в изучаемых группах.

В качестве показателей репродуктивного анамнеза были взяты продолжительность бесплодия, наличие беременностей, количество неудачных попыток ЭКО.

Так как уровень значимости p = 0,48 критерия Манна-Уитни больше, чем 0,05, то отличие средних значений продолжительности бесплодия в группах 1 и 2 статистически незначимо (рис.5).

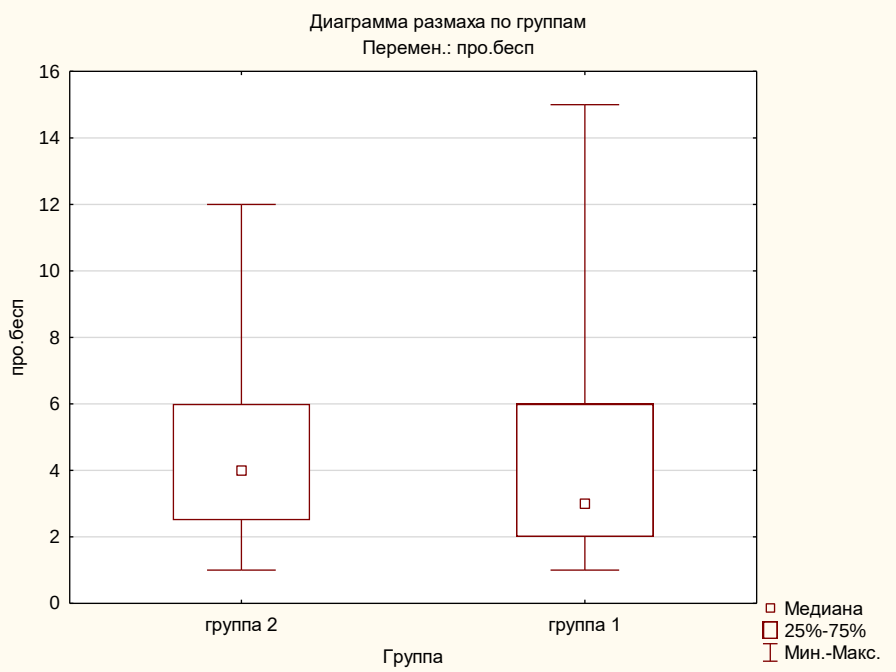

Рисунок 5. Продолжительность бесплодия у пациенток в изучаемых группах.

Так как уровень значимости p критерия Манна-Уитни больше, чем 0,05, то отличие средних значений количества беременностей в анамнезе в группах 1 и 2 статистически не отличалось (рис.6).

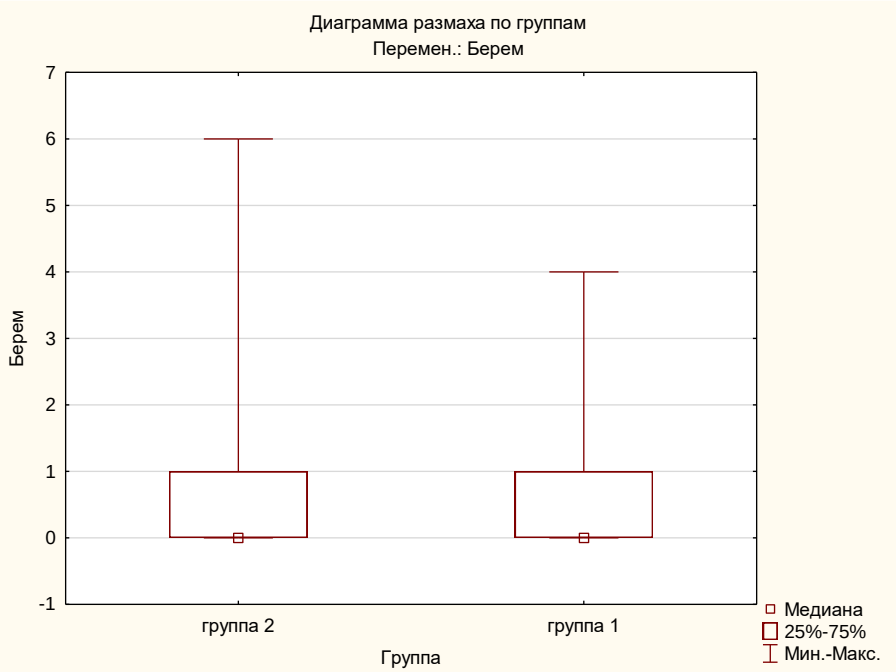

Рисунок 6. Наличие беременностей у пациенток в изучаемых группах.

Так как уровень значимости p критерия Манна-Уитни больше, чем 0,05, то отличие средних значений количества неудачных попыток в группах 1 и 2 статистически незначимо (рис.7).

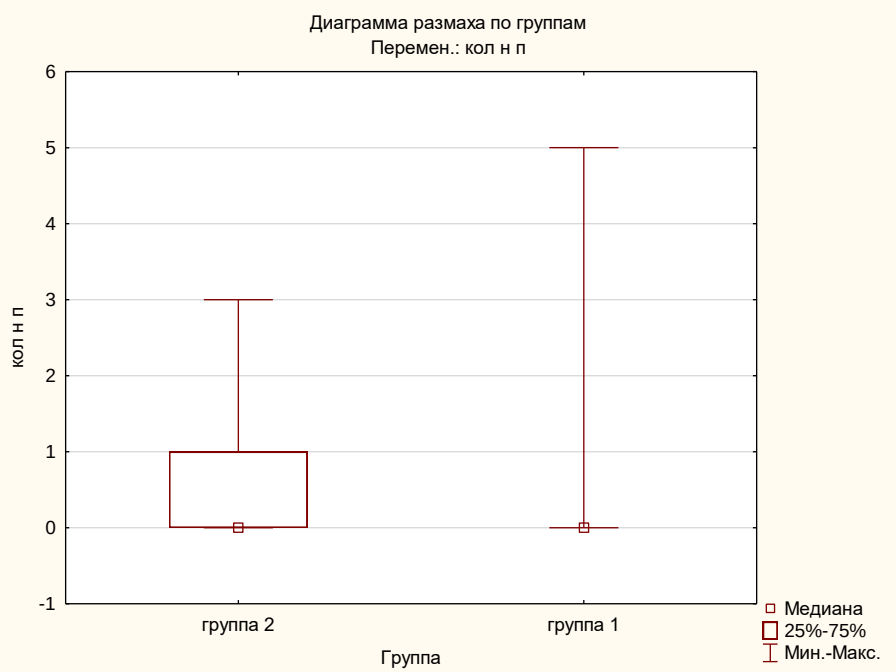

Рисунок 7. Количество неудачных попыток у пациенток в изучаемых группах.

В качестве показателей гормонального профиля до начала ОС были взяты базовый эстрадиол, базовый прогестерон, базовый ФСГ, базовый ЛГ, АМГ, КАФ, стартовая дозы гонадотропинов. Так как уровень значимости p критерия Манна-Уитни больше, чем 0,05, то отличие в группах 1 и 2 статистически незначимо. В частности, средние значения показателя АМГ в группе исследования 6,15786 нг/мл, а в группе сравнения - 5,443333 нг/мл, что говорит о высоком резерве у пациенток обеих групп (рис.8).

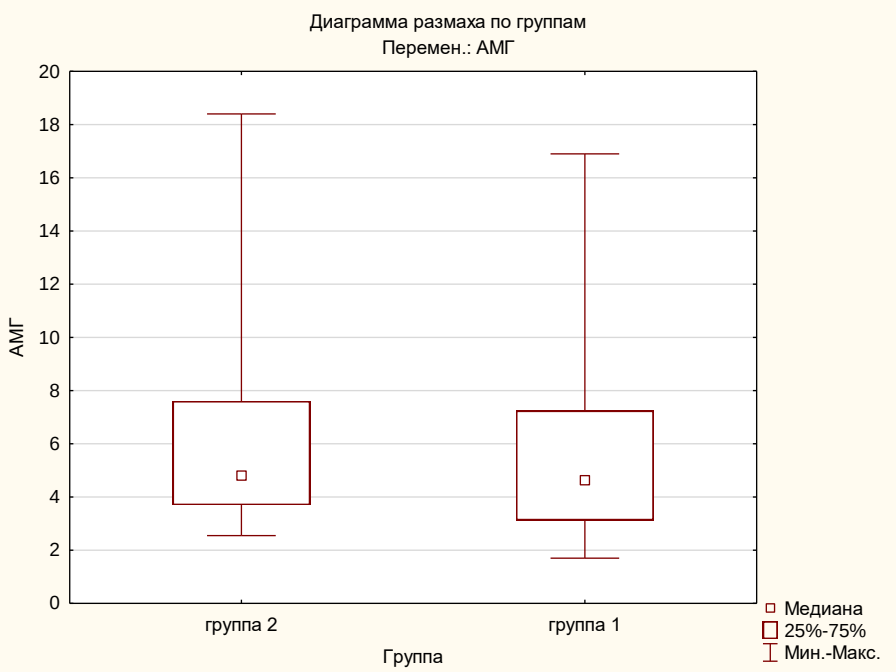

Рисунок 8. Уровень АМГ у пациенток в изучаемых группах.

По причинам возникновения бесплодия в группах также не было выявлено статистически значимых различий и корреляционной взаимосвязи (рис 9).

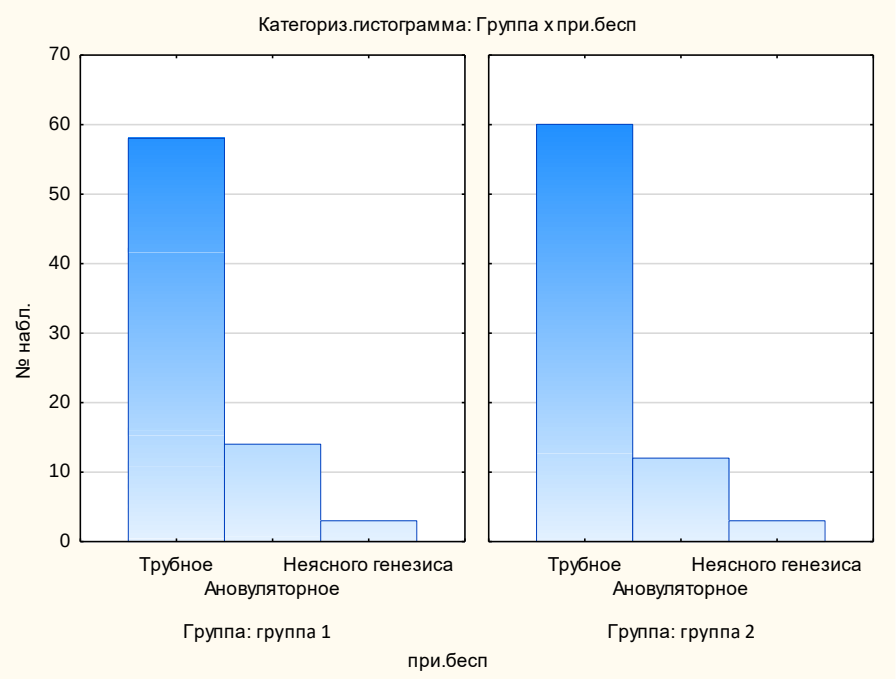

Рисунок 9. Причины бесплодия у пациенток в изучаемых группах.

При помощи дискриминантного анализа удалось выявить, что количественные показатели не только по отдельности, но и в совокупности характеризуют группы пациентов как однородные.

На диаграмме рассеяния канонических значений, построенной дискриминантным анализом, пациенты изображены точками на плоскости: группа 1 обозначена синим цветом, группа 2 обозначена красным цветом. Из графика видно, что показатели групп 1 и 2 не локализованы в различных частях плоскости, образуя кластеры однородных объектов – сходных по совокупности показателей внутри каждой группы, а перемешаны в единый кластер (рис. 10).

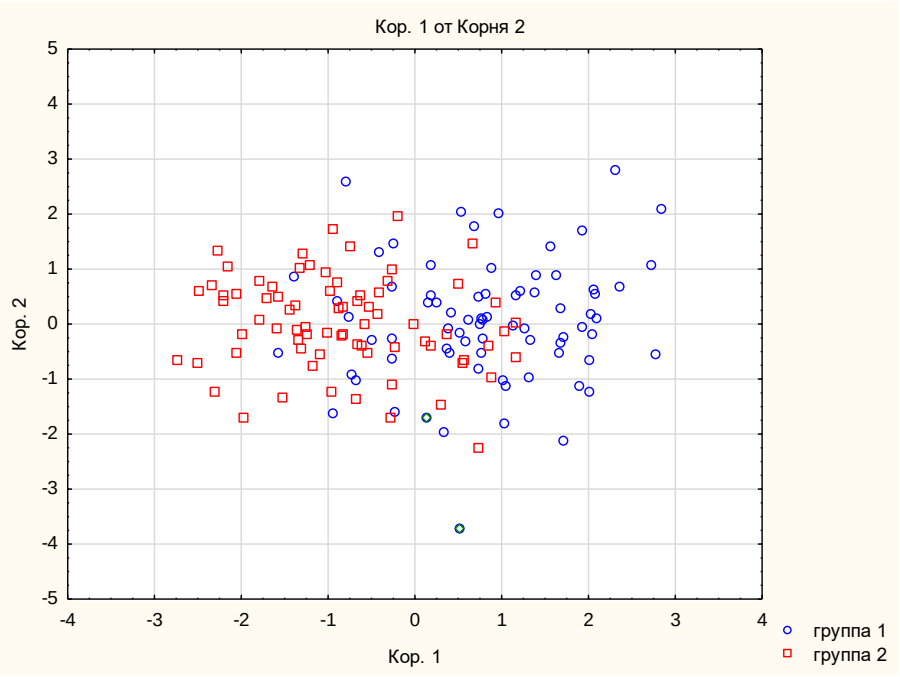

Рисунок 10. Диаграмма рассеяния канонических значений.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ

При оценке протоколов ОС было выявлено, что стартовая доза гонадотропина колебалась в пределах от 75 до 300 МЕ в обеих группах и составила в среднем 154±36,07 в исследуемой группе и 148,67±31,81 МЕ в группе контроля (p=0,377). Суммарная доза стимулирующих препаратов в циклах ОС была сопоставима в обеих группах (1708,33±518,04 МЕ и 1663,07±487,18 МЕ; p=0, 621), так же как и продолжительность ОС (10,84±1,79 и 11,00±1,86 дня; p=0,795). Сводная информация представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристики ОС

Параметры	Группы		P
	1 группа Поддержка ЛФ а-ГнРГ (n=75)	2 группа Поддержка ЛФ прогестерон+ эстрадиол (n=75)	
Стартовая доза гонадотропина, МЕ	154±36,07	148,67±31,81	0,377
Суммарная доза гонадотропина, МЕ	1708,33±518,04	1663,07±487,18	0,621
Продолжительность стимуляции, дни	10,84±1,79	11,00±1,86	0,795

В день введения триггера овуляции проводился мониторинг гормональных показателей (эстрадиол, прогестерон), а также фолликулометрия и УЗ-исследование эндометрия. Уровень прогестерона в день введения индуктора созревания ооцитов составил 3,10±2,25 нмоль/л в группе исследования и 2,96±2,21

нмоль/л в группе сравнения (p=0,795). Концентрация эстрадиола составляла 3270,63 пг/мл ±1465,38 и 3371,73±1536,43 пг/мл (p=0,664) в первой и второй группе соответственно. Как по толщине эндометрия (группа 1 -10,28±0,86 мм, группа 2-10,37±1,00, p=0,402), так и по количеству фолликулов (группа 1 19,36±5,65 мм, группа 2-20,71±5,86, p=0,177) в день введения триггера группы были сопоставимы, что отражено в таблице 2.

Таблица 2. Значения гормонального профиля и параметры эндометрия в день введения триггера овуляции

Параметры	Группы		P
	1 группа Поддержка ЛФ а-ГнРГ (n=75)	2 группа Поддержка ЛФ прогестерон+ эстрадиол (n=75)	
Прогестерон в день триггера, нмоль/л	3,10±2,25	2,96±2,21	0,795
Эстрадиол в день триггера, пг/мл	3270,63±1465,38	3371,73±1536,43	0,664
Толщина эндометрия в день триггера, мм	10,28±0,86	10,37±1,00	0,402
Количество фолликулов в день триггера	19,36±5,65	20,71±5,86	0,177

В процессе статистической обработки данных была выявлена сильная корреляционная взаимосвязь между показателями прогестерона в день назначения триггера овуляции и наступлением клинической беременности, что, по-видимому, связанно со смещением окна имплантации, вызванным преждевременным пиком ЛГ (рис 11).

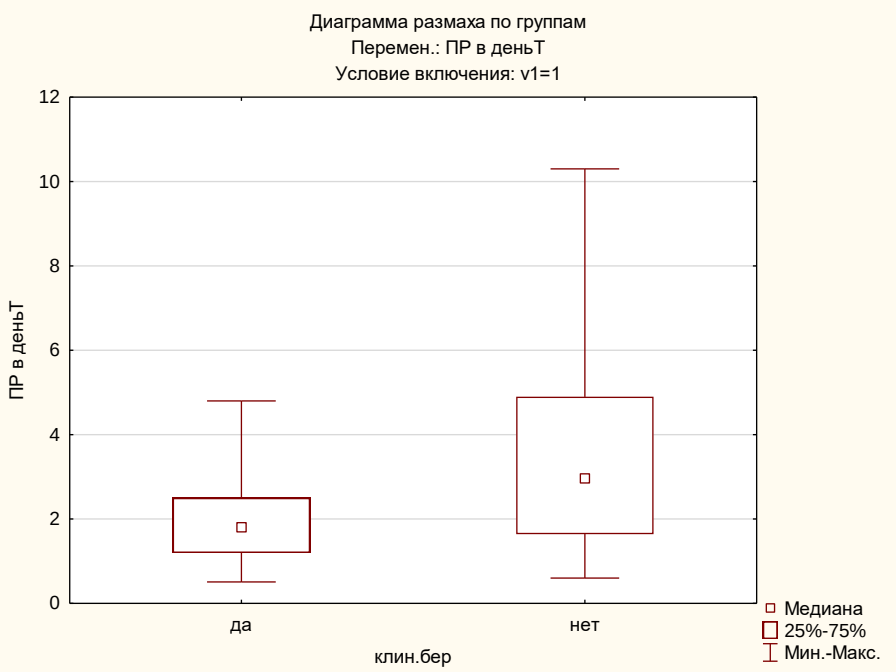

Рисунок 11. Уровень прогестерона в день триггера у пациенток в группах исследования.

Эмбриологические показатели в обеих группах были сопоставимы по количеству полученных (11,65±7,49 и 13,37±7,24; p=0,115), зрелых (M11) (9,80±6,52 и 11,12±5,87; p=0,113) и оплодотворенных ооцитов (2 PN) (7,08±4,77 и 8,51±4,92; p=0,069), что отражено в таблице 3. Статистически значимых различий между группами не наблюдалось и по количеству перенесенных эмбрионов отличного качества (1,11±0,31 и 1,04±0,20; p=0,482).

Таблица 3. Эмбриологические характеристики

Параметры	1 группа Поддержка ЛФ а-ГнРГ (n=75)	2 группа Поддержка ЛФ прогестерон+ эстрадиол (n=75)	p
Получено ооцитов всего Стадии метафазы II	11,65±7,49 9,80±6,52	13,37±7,24 11,12±5,87	0,115 0,113
Количество зигот (2PN)	7,08±4,77	8,51±4,92	0,069
Перенесено эмбрионов	1,11±0,31	1,04±0,20	0,482

Оплодотворение полученных ооцитов методом ЭКО у пациенток в группе исследования произведено в 45,33% случаев, в группе сравнения – в 45,33%, а методом ИКСИ – в 54,67% и 54,67% случаев соответственно (рис.12).

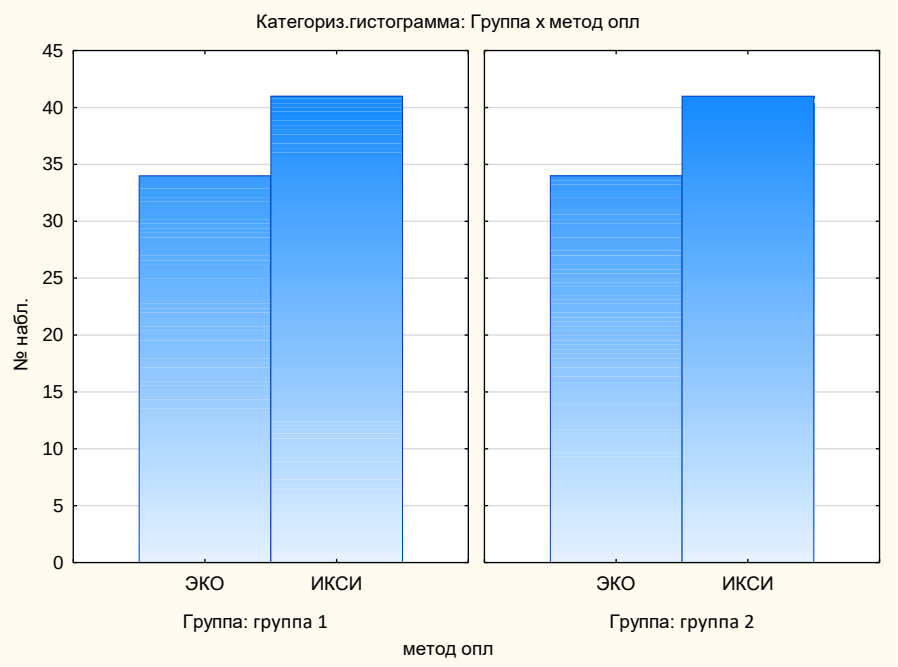

Рисунок 12. Методы оплодотворения.

В частоте развития легкой степени СГЯ не было статистически значимых различий между группами (p=0,559), хотя во второй группе значения были несколько выше: в первой группе – 1,33%, во второй группе – 2,67 % (рис.13). Случаев развития СГЯ средней и тяжелой степени тяжести не наблюдалось.

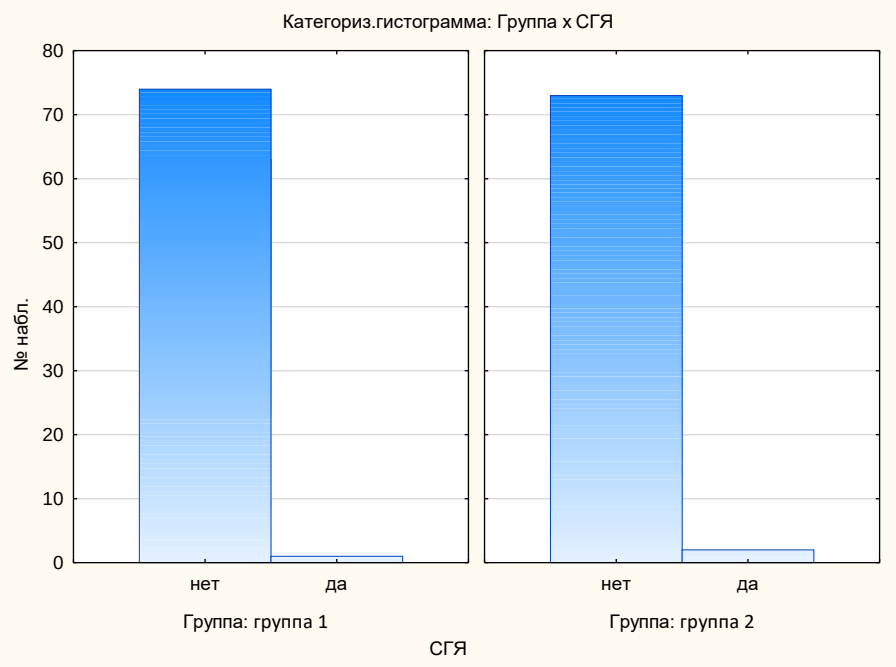

Рисунок 13. СГЯ у пациенток в изучаемых группах.

В день переноса проводилась оценка толщины эндометрия и концентрации прогестерона в сыворотке крови. Концентрация прогестерона в крови была выше в группе исследования, чем в группе сравнения (49,79 пг/мл и 37,68 пг/мл), что было статистически значимо (p=0,0002); это отражено в таблице 4.

Таблица 4. Толщина эндометрия и концентрация прогестерона в день переноса

Параметры	1 группа Поддержка ЛФ а-ГнРГ (n=75)	2 группа Поддержка ЛФ прогестерон+ эстрадиол (n=75)	p
Толщина эндометрия в день переноса, мм	10,38±0,83	10,53±0,95	0,244
Концентрация прогестерона в день переноса, нг/мл	49,79±9,47	37,69±9,29	0,002

Критериями эффективности лечения бесплодия являлись частота наступления клинической беременности и живорождение. В группе 1 частота наступления

беременности составила 36,00%, тогда как во второй группе 26,67% (p=0,217), что не является статистически значимым, но при этом имеет большое практическое значение. Частота живорождения была значительно выше в группе исследования 28%, тогда как в группе контроля 20%, что наглядно видно в таблице 5.

Таблица 5. Показатели эффективности программ ЭКО

Параметры	1 группа Поддержка ЛФ а-ГнРГ (n=75)	2 группа Поддержка ЛФ прогестерон+ эстрадиол (n=75)	p
Частота наступления клинической беременности	36,00%	26,67%	p=0,217
Частота живорождения	28,00%	20,00%	p=0,251

ГЛАВА 5. ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ИСХОДА ПРОГРАММ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СГЯ

Для составления прогностических нейросетевых моделей исходов программ ЭКО у пациенток с риском СГЯ и разными вариантами ПЛФ предварительно было проведено исследование наличия взаимосвязи целевой и предикторной переменной. Так как среди предикторов присутствовали количественные и категориальные переменные, а целевая переменная категориальная, для анализа применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Считалось, что если $|r| \leq 0{,}25$, то корреляция слабая, если $0{,}25 < |r| \leq 0{,}75$ – корреляция умеренная, $|r| > 0{,}75$ – корреляция сильная. Если r ≠ 0, то переменные коррелированны.

Выборка включала в себя 150 пациенток с риском СГЯ в протоколе ЭКО, которым была проведена процедура ЭКО с переносом «свежего» эмбриона. Группа исследования в качестве ПЛФ получала а-ГнРГ в режиме монотерапии, и в этой группе в 36% (27/75) случаев беременность наступила, в 64% (46/75) случаев программа ВРТ закончилась неудачей (беременность не наступила). Группа контроля в качестве ПЛФ получала прогестерон и эстрогены, и в этой группе в 26,6% (20/75) случаев беременность наступила, в 73,3% (55/75) случаев программа ЭКО закончилась неудачей.

Прогнозирование клинической беременности для группы исследования

Для построения нейросетевой прогностической модели из 35 показателей было выбрано 13 показателей с коэффициентом корреляции Спирмена большим, чем 0,1, то есть имеющих как минимум слабую взаимосвязь с целевым категориальным показателем наступления клинической беременности (рисунок 14).

Рисунок 14. Корреляция показателей.

В качестве инструментария прогнозирования использованы автоматизированные нейронные сети Data mining пакета STATISTICA. Датчиком случайных чисел 75 пациенток каждой группы были разделены на обучающую выборку (57 человек) и тестовую выборку (18 человек). В выборке первой группы пациентки, у которых наступила клиническая беременность, и пациентки, у которых результат был отрицательный, соответственно составили 20 и 37; 7 и 11. Обучающая выборка использовалась для обучения сети, тестовая – для выполнения финальных проверочных тестов, чтобы определить, насколько хорошо сеть прогнозирует «новые» данные, которые не использовались для обучения модели. Очевидно, что в оценке прогностических свойств модели итоги анализа на тестовой выборке играли ключевую роль. Прогностические свойства нейросетевой модели определялись ее производительностью (долей правильно классифицированных сетью объектов) на обучающей и тестовой выборке. Начальное значение датчика случайных чисел для разделения пациентов на обучающую и тестовую выборку выбрано 1000, было построено 5000 сетей – трехслойных персептронов, из которых выбрана сеть MLP 16-4-2 с наилучшими прогностическими свойствами. Первое число (16) указывает на количество входных нейронов, которое определяется суммой количества непрерывных предикторов (11) и значений, которые принимают категориальные

предикторы: причина бесплодия – 3 значения (трубное, ановуляторное, неясного генеза) и СПЯ 2 значения (да, нет). В итоге 11+ 3 + 2 = 16. Второе (4) и третье (2) – число скрытых и выходных нейронов в модели. Количество выходных нейронов (2) соответствует числу значений целевой переменной – клиническая беременность – да, нет.

На рис.15 изображена архитектура нейронной сети. Число слоев в сети 3, промежуточный слой Yj (j = 4) содержит 4 скрытых нейронов. Первый слой Xi (i = 16) состоит из 16 входных нейронов, третий слой Q1 состоит из 2 выходных нейронов, прогнозирует значения клинической беременности (рис 15).

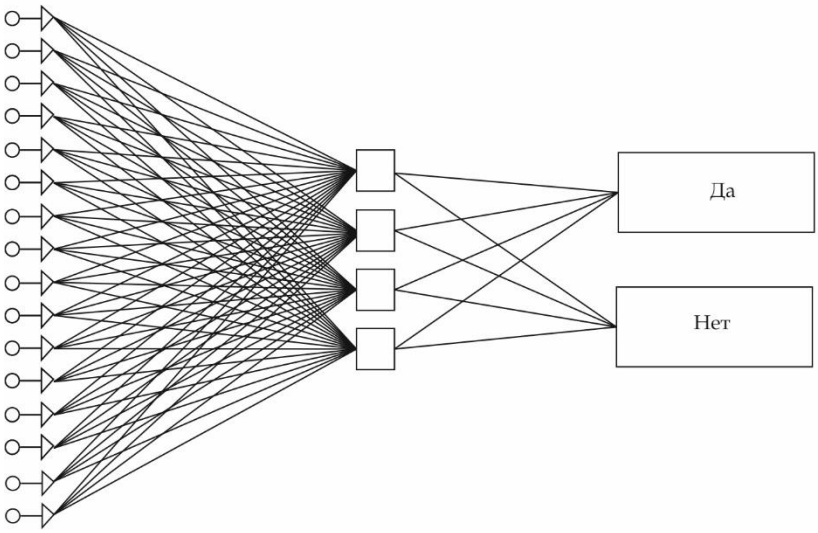

Рисунок 15. Архитектура нейронной сети MLP 16-4-2

В таблице 6 отображены автоматически подобранные параметры нейронной сети. Как видно, достаточно высокая производительность сети на обучающей и тестовой выборке – 94,74% и 94,44% правильного прогнозирования клинической беременности, при этом производительность на тестовой выборке практически равна производительности на обучающей, что говорит о непереобученности модели. В последующих столбцах указаны алгоритм обучения нейронных сетей

BFGS (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno) с количеством итераций – 10, функция ошибки Sum of squares – SOS (сумма квадратов), функции активации скрытых (Tanh) и выходных нейронов (Logistic).

Таблица 6. Параметры нейронной сети MLP 16-4-2 для группы 1

Топология	Обучающая произв.	Тестовая произв.	Алгоритм обучения	Функция ошибки	Функция активации нейронов	Функция активации выходного
MLP 16-4-2	94,74	94,44	BFGS 10	SOS	Tanh	Logistic

В таблице 7 представлены результаты прогнозирования (классификации) нейронной сетью на обучающей выборке. Из 37 пацтенток группы «нет» 34 (91,89%) правильно отнесены сетью к данной группе, из 20 пациенток группы «да» все 20 (100,00%) правильно отнесены к данной группе. Общая точность классификации (производительность сети) на обучающей выборке составила 94,74%. Чувствительность и специфичность модели на обучающей выборке составили 100% и 91,89%.

Таблица 7. Результаты прогнозирования на обучающей выборке.

	Выборки: Обучающая			
		да	нет	все
MLP 16-4-2	Все	20	37	57
	Правильно	20	34	54
	Неправильно	0	3	3
	Правильно (%)	100,00	91,89	94,74
	Неправильно (%)	0,00	8,11	5,26

В таблице 8 представлены результаты классификации нейронной сетью на тестовой выборке. Из таблицы следует, что все 7 пациенток (100%) группы «да»

правильно отнесены к данной группе. Из 11 пациенток группы «нет» 10 (90,91%) пациенток правильно отнесены сетью к данной группе и только 1 (9,09%) ошибочно определен как пациентка группы «да». Чувствительность (доля истинно положительных – «да» классификаций) и специфичность (доля истинно отрицательных – «нет» классификаций) модели на тестовой выборке составили 100% и 90,91%. Общая доля правильной классификации в правой нижней части таблицы 94,44 равна производительности сети на тестовой выборке.

Важным является то, что в обучающей и тестовой выборке все пациентки с клинической беременностью классифицированы правильно, т.е. чувствительность модели равна 100%.

Таблица 8. Результаты прогнозирования на тестовой выборке

	Выборки: Тестовая			
		да	нет	все
MLP 16-4-2	Все	7	11	18
	Правильно	7	10	17
	Неправильно	0	1	1
	Правильно (%)	100,00	90,91	94,44
	Неправильно (%)	0	9,09	5,56

О вкладе показателей в прогностические свойства нейросетевой модели можно судить по таблице 4 со значениями их важности для обучающей и тестовой выборки – чем больше важность, тем выше вклад. Предикторы упорядочены по убыванию вклада и представлены в таблице 9.

Таблица 9. Предикторы эффективности

Показатели	Значения
	MLP 16-4-2
причина бесплодия	4,39
уровень прогестерона в день переноса	3,87
прогестерон в день триггера	2,25
КАФтр	1,44
базовый эстрадиол	1,22
АМГ	1,15
КАФ	1,07
базовый ЛГ	1,07
количество неудачных попыток	1,05
общая доза гонадотропинов	1,05
продолжительность стимуляции	1,01
базовый ФСГ	1,00
СПЯ	1,00

Как видно из графика, наибольший вклад у таких показателей, как причина бесплодия, уровень прогестерона в день переноса, прогестерон в день триггера; наименьший вклад у следующих показателей: продолжительность стимуляции, базовый ФСГ, СПЯ (таб.9).

На рисунке 16 приведена Roc-кривая для обучающей выборки, которая предназначена для графического изображения взаимосвязи между долями ложноположительных классификаций (ось X) и истинно положительных классификаций (ось Y). Чем больше площадь под Roc-кривой, тем выше прогностические свойства модели. Площадь под Roc-кривой равна 0,93, что характеризует прогностические свойства модели как высокие.

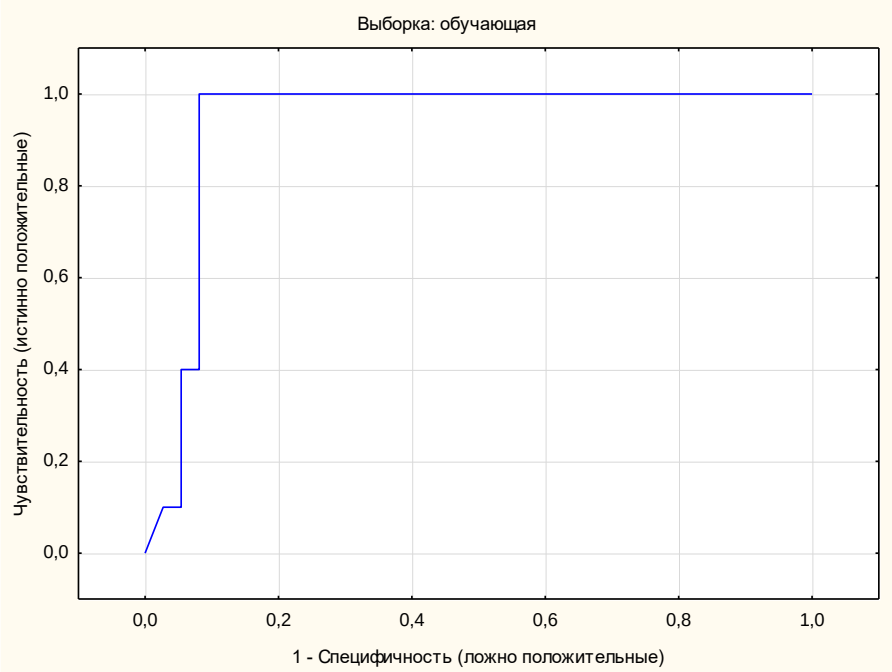

Рисунок 16. Кривая Roc анализа для обучающей выборки сети MLP 16-4-2

Кривая Roc анализа зависимости чувствительности и специфичности модели для тестовой выборки приведена на рис. 17. Площадь под Roc кривой равна 1,00.

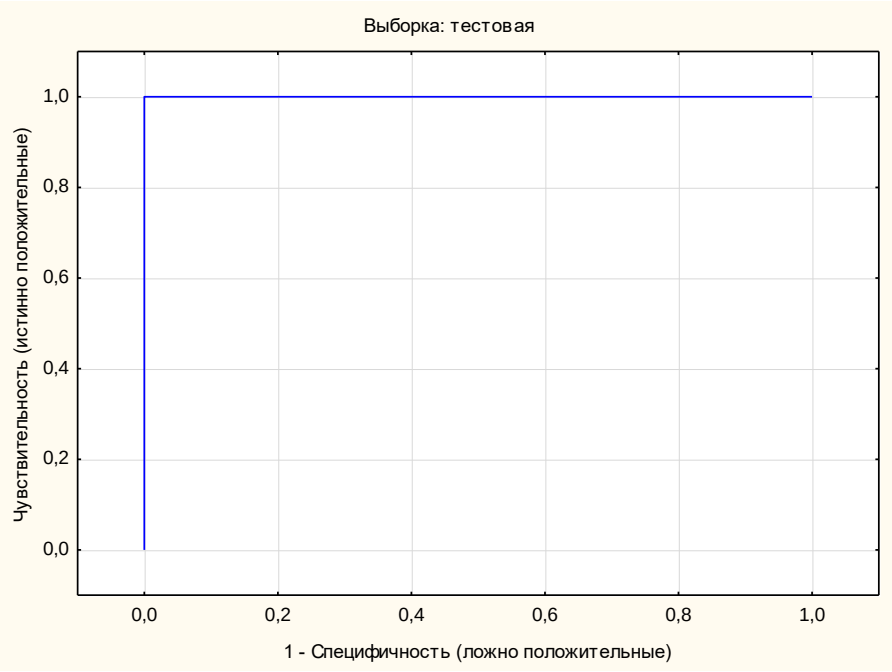

Рисунок 17. Кривая Roc анализа для тестовой выборки сети MLP 16-4-2

Прогнозирование клинической беременности для группы контроля

Для построения нейросетевой прогностической модели из 35 показателей были выбраны показатели с коэффициентом корреляции Спирмена большим, чем 0,1, то есть отобраны показатели, имеющие как минимум слабую взаимосвязь с целевым категориальным показателем «клиническая беременность» (рис. 18)

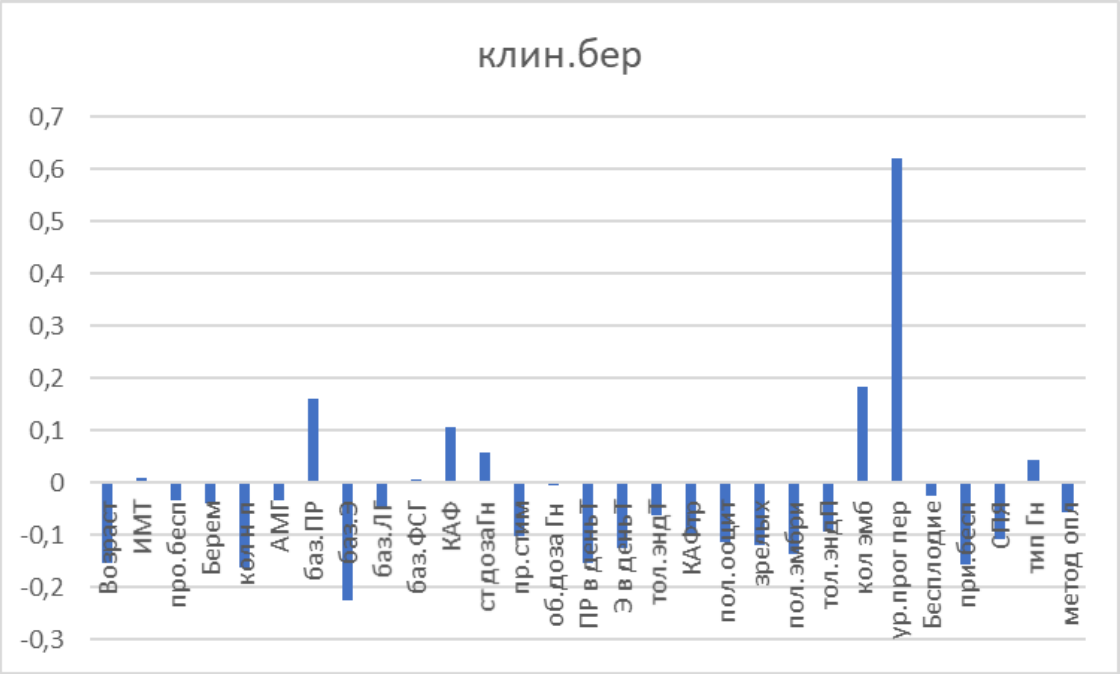

Рисунок 18. Корреляция показателей.

Таких показателей 15, из них 13 непрерывные: возраст, количество неудачных попыток, базовый прогестерон, базовый эстрадиол, КАФ, продолжительность стимуляции, уровень эстрадиола в день введения триггера, получено ооцитов, зрелых, получено эмбрионов, количество эмбрионов, уровень прогестерона в день переноса, прогестерон в день триггера. Следующие 2 показателя категориальные: причина бесплодия (трубное, ановуляторное, неясного генеза), СПЯ (да, нет). Также как и в группе 1, датчиком случайных чисел 75 пациенток были разделены на обучающую выборку (57 человек) и тестовую выборку (18 человек). В каждой выборке пациентки с клинической беременностью и без беременности соответственно составили 14 и 43; 6 и 12. Начальное значение датчика случайных чисел для разделения пациенток на обучающую и тестовую

выборку выбрано 1000, строили 5000 сетей. Из 5000 автоматически построенных и обученных нейронных сетей – трехслойных персептронов – выбрана сеть MLP 18-14-2 с наилучшими прогностическими свойствами. Первое число (16) указывает на количество входных нейронов, которое определяется суммой количества непрерывных предикторов (13) и значений, которые принимают категориальные предикторы: причина бесплодия – 3 значения (трубное, ановуляторное, неясного генеза) и СПЯ – 2 значения (да, нет). В итоге 13+ 3 + 2 = 18. Второе (14) и третье (2) – число скрытых и выходных нейронов в модели. Количество выходных нейронов 2 соответствует числу значений целевой переменной Клиническая беременность – да, нет.

На рисунке 19 изображена архитектура нейронной сети. Число слоев в сети – 3, промежуточный слой Y_j (j = 1) содержит 14 скрытых нейронов. Первый слой X_i (i = 18) состоит из 18 нейронов, соответствующих входным количественным и качественным показателям, третий слой Q_1, включающий 2 нейрона, прогнозирует значения клинической беременности.

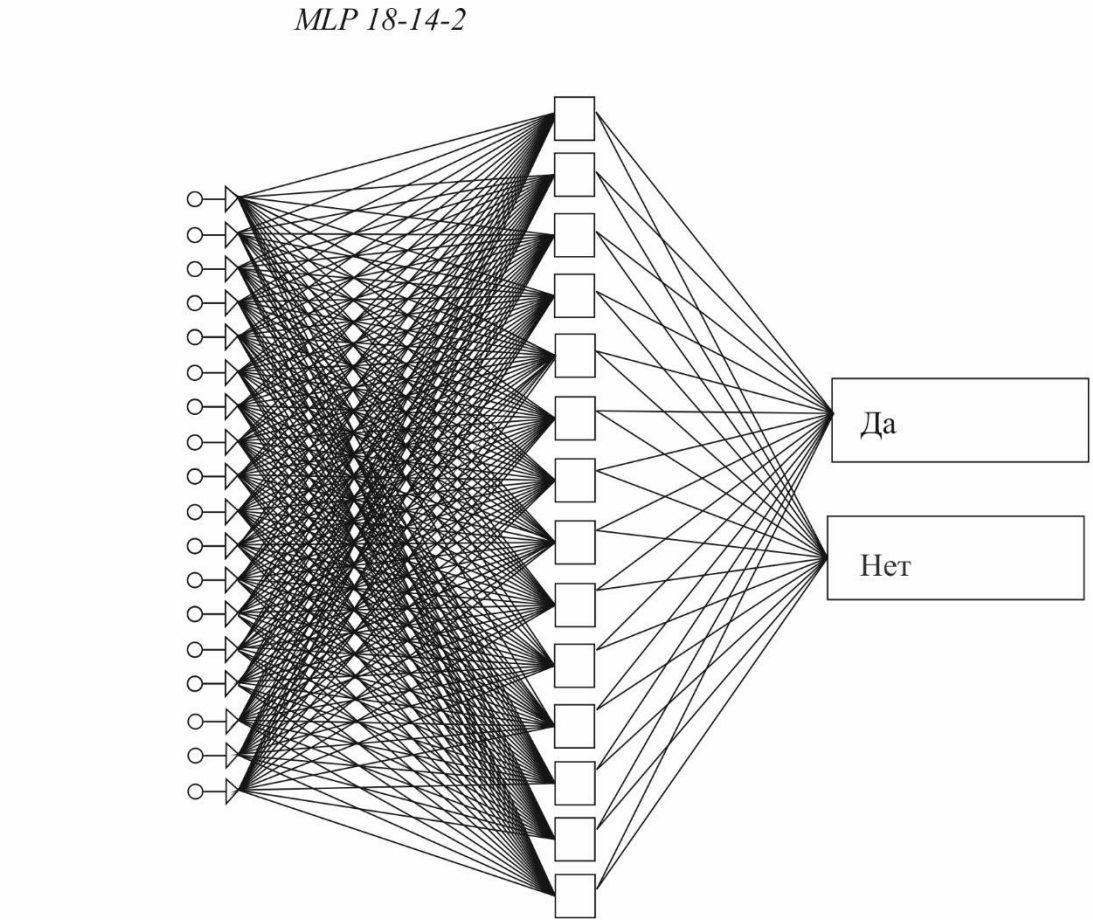

Рисунок 19. Архитектура нейронной сети MLP 18-14-2

В таблице 10 отображены автоматически подобранные методом параметры нейронной сети. Как видно, достаточно высокая производительность сети на обучающей и тестовой выборке – 98,25% и 100% правильного прогнозирования клинической беременности, при этом производительность на тестовой выборке незначительно больше производительности на обучающей, что говорит о непереобученности модели. В последующих столбцах указаны алгоритм обучения нейронных сетей BFGS с количеством итераций – 50, функция ошибки Sum of squares – SOS (сумма квадратов), функции активации скрытых (Exponential) и выходных нейронов (Tanh).

Таблица 10. Параметры нейронной сети MLP 18-14-2 для группы 2.

Топология	Обучающая произв.	Тестовая произв.	Алгоритм обучения	Функция ошибки	Функция активации нейронов	Функция активации выходного
MLP 18-14-2	98,25	100,00	BFGS 50	SOS	Exponential	Tanh

В таблице 11 представлены результаты прогнозирования (классификации) нейронной сетью на обучающей выборке. Из 43 пациенток группы «нет» 42 (97,67%) пациенток правильно отнесены сетью к данной группе, из 14 пациенток группы «да» все 14 (100,00%) правильно отнесены к данной группе. Общая точность классификации (производительность сети) на обучающей выборке составила 98,25%. Чувствительность и специфичность модели на обучающей выборке составили 100% и 97,67%.

Таблица 11. Результаты прогнозирования на обучающей выборке

	Выборки: Обучающая			
		да	нет	все
MLP 18-14-2	Все	14	43	57
	Правильно	14	42	56
	Неправильно	0	1	1
	Правильно (%)	100,00	97,67	98,25
	Неправильно (%)	0,00	2,33	1,75

В таблице 12 представлены результаты классификации нейронной сетью на тестовой выборке. Из таблицы следует, что все 6 пациенток (100%) группы «да» правильно отнесены к данной группе. Из 12 пациенток группы «нет» также все 12 (100%) пациенток правильно отнесены сетью к данной группе. Чувствительность и специфичность модели на тестовой выборке составили по 100%. Общая доля правильной классификации в правой нижней части таблицы 100,00% равна производительности сети на тестовой выборке.

Важным является то, что в обучающей и тестовой выборке все пациентки с клинической беременностью классифицированы правильно, т.е. чувствительность модели равна 100%.

Таблица 12. Результаты прогнозирования на тестовой выборке

	Выборки: Тестовая			
		да	нет	все
MLP 18-14-2	Все	6	12	18
	Правильно	6	12	18
	Неправильно	0	0	0
	Правильно (%)	100,00	100,00	100,00
	Неправильно (%)	0	0	0

О вкладе показателей в прогностические свойства нейросетевой модели можно судить по таблице 13 со значениями их важности для обучающей и тестовой выборки – чем больше важность, тем выше вклад. Предикторы упорядочены по убыванию вклада.

Таблица 13. Значения важности показателей в модели сети MLP 18-14-2

Показатель	**Значение**
	MLP 18-14-2
уровень прогестерона в день переноса	3,00
пол эмбриона	2,16
причина бесплодия	2,06
получено ооцитов	1,6
КАФ	1,51
базовый эстрадиол	1,45
количество неудачных попыток	1,41
продолжительность стимуляции	1,24
уровень эстрадиола в день введения триггера	1,21
возраст	1,19
зрелых	1,08
прогестерон в день триггера	1,05
базовый прогестерон	1,05
количество эмбрионов	1,01
СПЯ	1

Как видно из таблицы, наибольший вклад у таких показателей, как уровень прогестерона в день переноса, пол эмбриона, причина бесплодия, наименьший вклад у следующих показателей: базовый прогестерон, количество эмбрионов, СПЯ.

На рис. 20 приведена Roc-кривая для обучающей выборки. Площадь под Roc-кривой равна 0,98, что характеризует прогностические свойства модели как высокие.

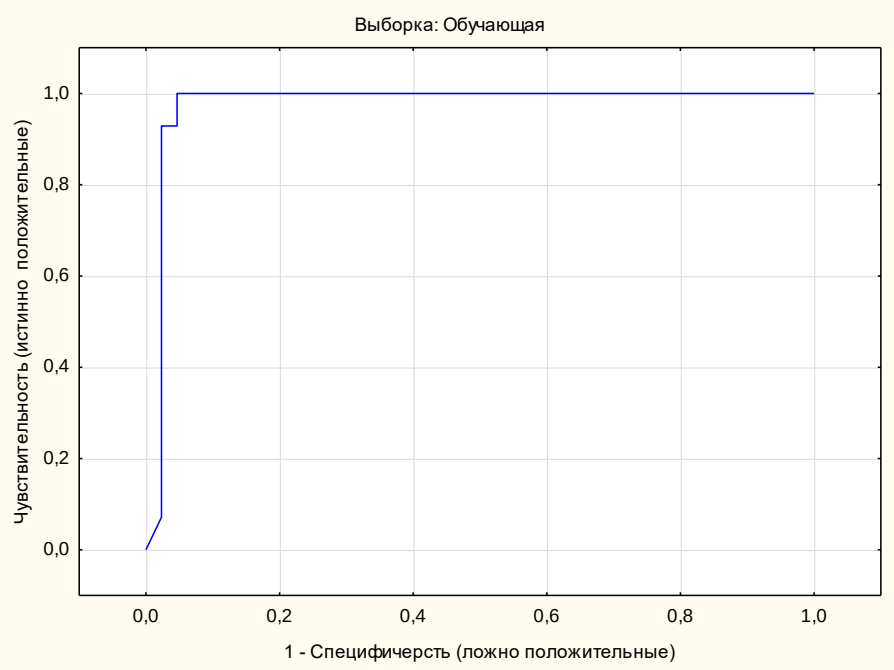

Рисунок 20. Кривая Roc-анализа для обучающей выборки сети MLP 18-14-2

Кривая Roc-анализа зависимости чувствительности и специфичности модели для тестовой выборки приведена на рис. 21. Площадь под Roc-кривой равна 1,00.

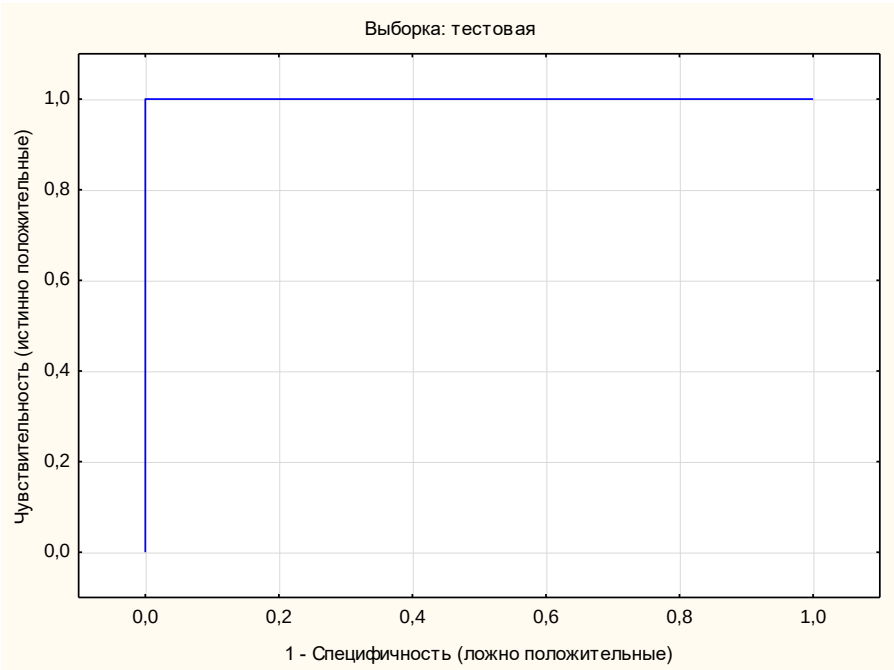

Рисунок 21. Кривая Roc-анализа для тестовой выборки сети MLP 18-4-2

Таким образом, по значениям производительностей и результатам Roc-анализа можно говорить о том, что для обеих групп пациенток построены адекватные нейросетевые модели для предсказания возможности наступления клинической беременности по значениям клинических показателей.

По кодам нейросетевых модели была написана программа на языке C# (C Sharp) с общим интерфейсом для обеих групп пациенток. В поля интерфейсного окна достаточно ввести непрерывные и категориальные показатели пациентки и нажать на кнопку «Расчет». Программа в соответствии с моделью произведет расчеты и приведет результат в поле «Результат расчета». В качестве примера на рис.22 показан прогноз для пациентки 1 из таблицы исходных данных.

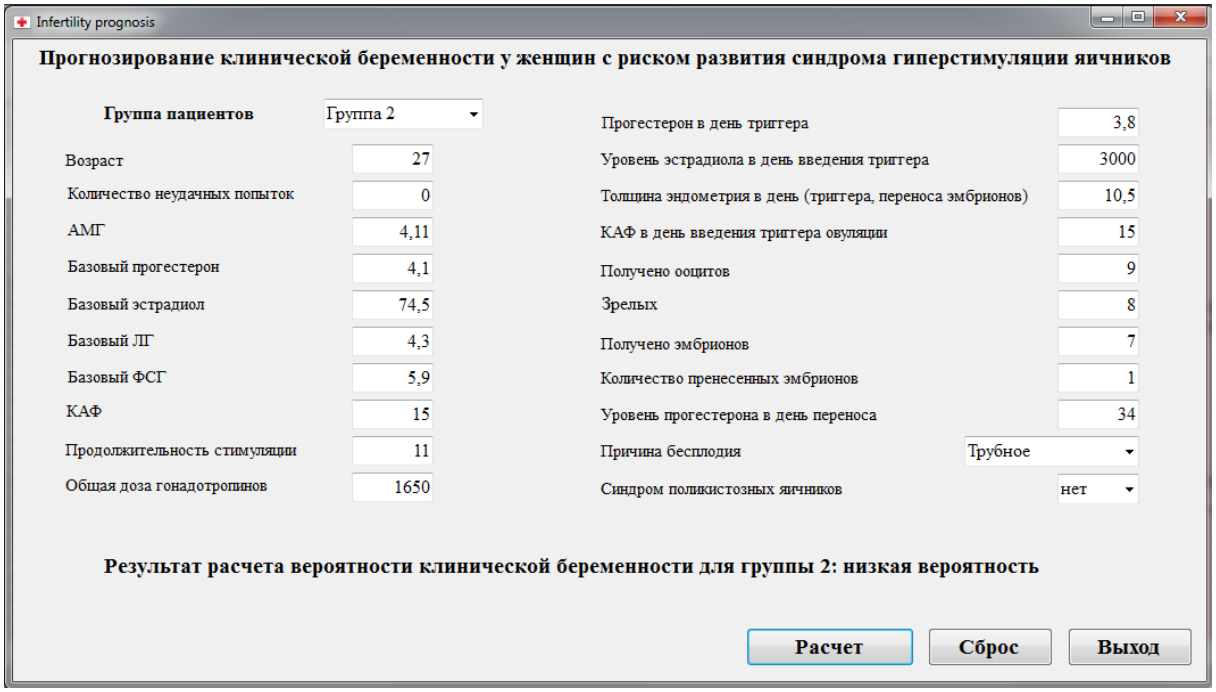

Рисунок 22. Программа прогнозирования наступления клинической беременности.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Программы ВРТ на сегодняшний день достаточно часто применяются для лечения бесплодия, но, к сожалению, их эффективность оставалась относительно низкой и начиная с 2000 года практически не менялась, а по последним данным регистра РАРЧ за 2021 год, не превышает 40% в Российской Федерации [21]. Кроме того, программы ВРТ по-прежнему не обходятся без рисков, при этом СГЯ имеет особое значение, поскольку он может возникать примерно у трети всех пациенток с высоким ответом, подвергающихся стимуляции яичников [117, 119]. Этим обусловлена необходимость проведения мер профилактики, в том числе смены триггера овуляции на а-ГнРГ, что в свою очередь неизбежно приводит к снижению эффективности программ ЭКО [121, 148, 110]. В силу этого в настоящем исследовании на первом месте стояла задача проанализировать и выделить наиболее существенные факторы, влияющие на успешность программ ЭКО у пациенток с риском СГЯ, а также провести максимально эффективную профилактику данного осложнения. Выполнен анализ наиболее часто упоминаемых в научной литературе факторов риска неудач программ ВРТ у данной группы пациенток.

Результаты проведенного исследования подтверждают тот факт, что важным, хоть и не основным, фактором риска развития СГЯ является молодой возраст женщин. Так, средний возраст составил 30,71±4,59 (от 18 до 35 лет) в первой группе и 32,19±3,67 (от 18 до 35 лет) во второй группе. Это согласуется с данными, полученными Sun B. и соавт., которые в своей работе пришли к выводу, что несмотря на то, что возраст женщины является значимым фактором, влияющим на успешность программ ЭКО. Так частота заболеваемости СГЯ у пациентов в возрасте от 25 до 30 лет по сравнению с лицами в возрасте ≤ 25 лет была повышена (ОШ [95% ДИ]: 1,14(0,85–1,53) [145]. Данный факт также был подтвержден в исследованиях Ashrafi M. и соавт. и Ma T. и соавт. [34, 106].

В результате исследования определено, что в связи со сменой триггера овуляции у пациенток с избыточным ответом на ОС наблюдается дефицит

лютеиновой фазы, вероятно за счет короткого действия а-ГнРг, супрафизиологических уровней стероидных гормонов и выраженного лютеолиза, что ассоциировано со снижением частоты наступления беременности в стимулированных циклах ЭКО. Эти результаты сопоставимы с данными крупного метаанализа, проведенного Griesinger и соавт., в результате которого было выявлено, что, хотя частота СГЯ была значительно снижена при использовании а-ГнРГ для запуска окончательного созревания ооцитов, оценка по объединенным данным всех рандомизированных исследований также показала значительное снижение частоты наступления клинической беременности (7,9 % в группе аГнРГ против 30,14%, p = 0,02). в группе ХГЧ [76]. По данным Кокрейновского обзора, проведенного Youssef M.A. и соавт., в свежих аутологичных циклах а-ГнРГ ассоциировались с более низкой частотой живорождения, чем при ХГЧ (ОШ 0,47, 95% ДИ от 0,31 до 0,70; 5 РКИ, 532 женщины, I=2) . Это говорит о том, что для женщин с 31% шансом живорождения при использовании триггера ХГЧ вероятность живорождения при смене триггера на а-ГнРГ снизится и будет составлять от 12 до 24% [31].

Результаты настоящего исследования также аналогичны полученным Kolibianakis и соавт. в 2012г., которые подтвердили, что повышение уровня прогестерона в день введения триггера было связано со значительным снижением вероятности наступления клинической беременности за цикл ЭКО (-9%, 95% ДИ от -17 до -2, фиксированные модельные эффекты, p <0,001) [96]. Хотя в некоторых исследованиях предполагается, что повышенный уровень прогестерона в поздней фолликулярной фазы не влияет на исход беременности, в большинстве исследований отмечается, что в циклах с повышенным уровнем прогестерона вероятность успеха программ ВРТ меньше, и на сегодняшний день известно, что это связано с более низкой частотой наступления беременности. Так, согласно метаанализу, включавшему более 60 000 циклов ЭКО, даже пороговое значение концентрации прогестерона от 0,8 до 1,1 нг/мл в день запуска значительно снижает вероятность беременности (клиническая/текущая беременность или

живорождение) с отношением шансов (ОШ) 0,79 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,67–0,95, n = 40 исследований) [155]. При этом стоит отметить, что I. Pitner и соавт. в своем описательном обзоре показали, что, несмотря на проанализированные литературные данные, подтверждающие негативное влияние повышенного уровня прогестерона на свежие циклы ЭКО, из-за отсутствия рандомизированных контролируемых исследований ценность измерения уровня прогестерона в повседневной практике сомнительна. [130].

Результаты проведенного исследования показали, что концентрация прогестерона в крови в день переноса была выше в группе исследования, чем в группе сравнения (49,79 нмоль/л и 37,68 нмоль/л), что было статистически значимо (p=0,000). Так, в своем исследовании P. Humaidan и соавт. выявили, что уровни прогестерона в лютеиновую фазу были значительно ниже в группе с триггером а-ГнРГ по сравнению с группой ХГЧ (74 ± 52 нмоль/л против 238 ± 221 нмоль/л соответственно) (P <0,0001). [81]. В своем систематическом обзоре N. Ranisavljevic и соавт. делают вывод, что мониторинг уровня прогестерона в сыворотке крови в лютеиновую фазу может помочь индивидуализировать ПЛФ для повышения показателей эффективности циклов ВРТ [133]. В исследовании John L Yovich и соавт. изучалась значимость средних концентраций гормонов лютеиновой фазы в циклах ВРТ и был определен оптимальный диапазон прогестерона между 70 и 99 нмоль/л (P <0,005). Концентрации прогестерона ниже 50 нмоль/л и выше 99 нмоль/л ассоциировались со снижением частоты имплантации [169]. Melo P. и соавт. в систематическим обзоре предполагают, что существует минимальный клинически значимый уровень прогестерона в сыворотке крови (примерно 10 нг/мл), связанный с оптимальными показателями продолжающейся беременности или живорождения, более высокой вероятностью клинической беременности и сниженным риском самопроизвольного выкидыша у женщин, готовящихся к переносу размороженных эмбрионов[111]. Данных об оптимальном уровне прогестерона в день переноса эмбрионов в научной литературе мало.

Основной задачей настоящего исследования было повысить эффективность стимулированных циклов ЭКО у пациентов с высоким ответом на ОС и риском развития СГЯ, основными критерием эффективности являлись частота наступления клинической беременности и частота живорождения. Основной причиной низкой эффективности программ ВРТ у данной когорты пациентов является дефицит лютеиновой фазы и отсутствие адекватного алгоритма ее модификации [40, 95, 91].

По результатам проведенного исследования частота наступления клинической беременности в основной группе составила 36,00%, тогда как в группе сравнения 26,67%, что не является статистически значимым, в связи с небольшим объемом выборки (p=0,217), однако имеет большое клиническое значение. Получение данные сходны с результатами исследования, проведенного Wiser A. и соавт., в которое были включены 39 женщин из группы с ПЛФ а-ГнРГ и 7 из группы с ПЛФ микродозами ХГЧ. В группе а-ГнРГ ЧНБ составила 43,6%. Стоит отметит, что динамика гормонов крови во время цикла ОС отражала повышение концентраций ЛГ и прогестерона после введения аГнРГ [164]. В недавнем исследовании Buhbut E. были проанализированы в общей сложности 164 цикла ЭКО, 127 из которых были включены в исследуемую когорту. Из них 64 (50,4%) и 63 (49,6%) цикла лечили а-ГнРГ или прогестероном соответственно в качестве единственной ПЛФ. Значительно более высокая частота наступления беременности была продемонстрирована в группе а-ГнРГ по сравнению с группой прогестерона. После корректировки нескольких потенциальных искажающих факторов, таких как возраст, индекс массы тела, акушерский анамнез в анамнезе, количество циклов ЭКО, извлеченных ооцитов и перенесенных эмбрионов, а-ГнРГ как агент ПЛФ по-прежнему ассоциировались с более высокой частотой наступления беременности (отношение шансов 3,4, 95% доверительный интервал 1,4) [42]. В современной литературе существуют противоречия относительно оптимального режима дозирования а-ГнРГ для ПЛФ. Так, в метаанализе Liu Y. и соавт., включившем 16 РКИ подтверждено, что многодозовый протокол а-ГнРГ

был наилучшей эффективной стратегией в отношении коэффициента живорождения (ОШ 2,04, 95% ДИ от 1,19 до 3,93) и частоты наступления клинической беременности (ОШ 2,10, 95% ДИ от 1,26 до 3,54)[105].

По результатам настоящего исследования, ЧНБ в 1 группе исследования, с ПЛФ а-ГнРГ, оказалась значительно выше – 36,0%, чем во 2 группе – 26,67%, где ПФЛ осуществлялась с применением прогестерона и эстрадиола, частота живорождения составила 28,0% и 20,0% в группах соответственно. При этом по вышеупомянутому показателю результаты лечения в 1 группе были сопоставимы с данными подобных исследований в протоколах ЭКО со сменой триггера овуляции и ПЛФ а-ГнРГ [129, 37]. Так, в проспективном рандомизированном исследовании, проведенном Humaidan P. и соавт., в котором 122 пациентки были разделены на две группы, в первой группе триггером овуляции в протоколе ЭКО был а-ГнРГ, тогда как во второй ХГЧ обе группы получали ПЛФ препаратами прогестерона и эстрадиола, в результате частота имплантации (3/89 против 33/97) и частота клинической беременности (6% против 36%) для групп а-ГнРГ и ХГЧ соответственно значительно различались в пользу ХГЧ (P <0,001, P =0,002, P =0,005)[82]. Важно отметить, что полученные показатели эффективности в группе исследования превысили средние значения таковых в программах ЭКО по данным регистра РАРЧ за 2021г.: так ЧНБ в «свежих» циклах ЭКО – 34,8%, а живорождение – 20,6% [21]. Эти показатели согласуются с данными, полученными Bar Hava I. и соавт. В их ретроспективном исследовании а-ГнРГ применялся в 1436 циклах ЭКО для ПЛФ (56,7%), а препараты прогестерона – в 1093 циклах ЭКО (43,2%); в группе с а-ГнРГ была более высокая частота живорождения (отношение шансов 1,46, доверительная вероятность 95%). интервал 1,10–1,94)[36]. Этот факт свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований по применению а-ГнРГ для ПЛФ в «свежих» циклах ЭКО со сменой триггера овуляции с большим объемом выборки, что позволит ввести данный метод в рутинную практику и повысит результативность программ ВРТ, минимизируя экономические и временные затраты пациентов и государства.

ВЫВОДЫ

1. В результате анализа клинико-анамнестических характеристик пациенток с высоким ответом на ОС в стимулированных циклах ЭКО и риском развития СГЯ выявлено преобладание следующих факторов: молодого возраста (30,71±4,59 и 32,19±3,67) и первичного бесплодия (61,33% и 68,00%).
2. Проведенное исследование основных характеристик эндометрия у пациенток с высоким резервом и сменой триггера овуляции на а-ГнРГ в протоколе ЭКО показало, что толщина эндометрия в двух группах как в день введения триггера овуляции (10,36533 и 10,28293), так и в день переноса эмбрионов существенно не отличалась (10,53200 и 10,38267), структура соответствовала фазе цикла.
3. Концентрация прогестерона в день переноса эмбриона в полость матки, как показал анализ данных, имела важное прогностическое значение в протоколе ЭКО. Она была выше в группе исследования (49,79 пг/мл), чем в группе сравнения (37,68 пг/мл), что являлось статистически значимым (p-0,000020) и коррелировало с более высокой частотой наступления беременности и живорождения. На основании собранных данных с применением нейросетей была построена прогностическая модель успешности протокола ЭКО у пациенток с высоким резервом после смены триггера овуляции.
4. Оптимизация алгоритма ведения лютеиновой фазы в протоколах ЭКО со сменой триггера овуляции путем применения а-ГнРГ в монотерапии и контроле уровня прогестерона в день переноса эмбриона позволило успешно ликвидировать дефицит лютеиновой фазы и повысить эффективности программ ЭКО.
5. Анализ данных, полученных в результате исследования, показал, что частота наступления беременности в группе исследования была значительно выше (36,00%), чем в группе сравнения (26,67%), и соответствовала таковой в протоколах ЭКО без смены триггера овуляции, как и частота живорождения – 28,00% и 20,00% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе способа поддержки лютеиновой фазы в стимулированных циклах ЭКО у пациенток с высоким ответом на ОС и риском СГЯ целесообразно отдавать предпочтение стратегии применения монотерапии а-ГнРГ в режиме двухкратного ежедневного введения 0,1 мг со дня проведения ТВП яичников и минимально до получения результата крови на ХГЧ.

2. Необходимо измерять уровень прогестерона в день переноса эмбрионов с целью дальнейшего прогнозирования успешности программы ЭКО при помощи компьютерной программы; в случае получения отрицательного результата по данным нейросети рекомендована криоконсервация всех эмбрионов с последующим переносом в криоцикле.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ - Антимюллеров гормон

ПЭ – перенос эмбрионов

РКИ - рандомизиронные контролируемые исследования

ПЛФ- поддержка лютеиновой фазы

ант-ГнРГ - антагонист гонадотропин-рилизинг гормона

а-ГнРГ - агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона

ХГЧ - хорионический гонадотропин человека

ВРТ - Вспомогательные репродуктивные технологии

ИКСИ - Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит

ЛГ - Лютеинизирующий гормон

СГЯ - Синдром гиперстимуляции яичников

СПКЯ - Синдром поликистозных яичников

ОС – Овариальная стимуляция

ТВП - Трансвагинальная пункция фолликулов

ТЭ - Трофоэктодерма бластоцисты

УЗИ - Ультразвуковое исследование

ЧМГ - Человеческий менопаузальный гонадотропин

ЭКО - Экстракорпоральное оплодотворение

Е2 - Эстрадиол

М - Среднее значение

m - Ошибка среднего

Me - Медиана

R - Коэффициента корреляции Спирмена

δ - Среднеквадратическое отклонение

% - Частота

IVM - созревание ооцитов in vitro

СЭФР- сосудистый эндотелиальный фактор роста

Список литературы

1. Беликова Л. В. Синдром гиперстимуляции яичников / Л.В. Беликова, Е.А. Горохов, И.А. Реймер, Н.А. Воронцова, Ж.В. Сенникова // Colloquium-Journal. – 2019. – № 21-1(45). – С. 38-40. – EDN DSRJKJ.
2. Боярский К. Ю. Поддержка лютеиновой фазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий: необходимость оптимизации и важность персонализации / К.Ю. Боярский, О.В. Браилко, О.С. Быковская, А.М. Гзгзян, Ю.В. Денисова, И.В. Зорина, А.В. Иванов, Е.А. Калинина, Е.В. Квашнина, Ю.А. Колода, И.Е. Корнеева, Н.В. Корнилов, В.А. Крутова, Н.Ю. Кудлай, А.Г. Львова, Е.Н. Маясина, А.В. Мухина, Е.Б. Рудакова, А.А. Смирнова, Э.А. Фазлыева, Д.В. Холодов // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28.- № 3. – С. 66-77. – EDN OMAEVK.
3. Грищенко Н. Г. Поддержка лютеиновой фазы в рамках вспомогательных репродуктивных технологий: теория и практика / Н. Г. Грищенко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 2(38). – С. 116-124. – EDN TUGXGF.
4. Данькина В.В. Эффективность интравагинального использования микронизированного прогестерона для поддержки лютеиновой фазы в программе вспомогательных репродуктивных технологий / В. В. Данькина, И. А. Данькина, К. В. Данькин // Неделя науки - 2020 : материалы Международного молодёжного форума, Ставрополь, 23–27 ноября 2020 года. – Ставрополь: Ставропольский государственный медицинский университет, 2020. – С. 20-21. – EDN ZBPWRB.
5. Денисова В. М. Эффективность переноса свежих эмбрионов в циклах вспомогательных репродуктивных технологий при замене триггера финального созревания ооцитов / В. М. Денисова, Э. В. Исакова // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 6. – С. 65-69. – EDN UDFNMM.

6. Жуковская С. В. Оценка возраста и индекса массы тела в прогнозировании развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения / С. В. Жуковская // Охрана материнства и детства. – 2019. – № 2(34). – С. 14-17. – EDN MJGROB.
7. Иванов И. А. Патофизиологические основы недостаточности лютеиновой фазы и ее роль в нарушениях репродуктивной функции / И. А. Иванов // Медицинский совет. – 2021. – № 3. – С. 89-97. – EDN NXKOGQ.
8. Ипен С.М. Выбор триггера овуляции для оптимизации программ экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы) / С.М. Ипен, Н.Г. Мишиева, Б.А. Мартазанова, Т.В. Донцова, С.В. Павлович // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 84-87. – EDN VRFERZ.
9. Камилова Д. П. Поддержка лютеиновой фазы как один из ключевых факторов повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий / Д. П. Камилова, Н. А. Якунина, Т. М. Кетиладзе // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 51-60. – EDN JYKNBM.
10. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Женское бесплодие» //- 2021г.- С.1-50.
11. Клинические рекомендации. Синдром гиперстимуляции яичников //- 2021г.- С.8-9.
12. Коваленко Я.А. Эффективность программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов у женщин с хроническим неспецифическим эндометритом/ Я.А. Коваленко, В.А. Крутова, Н.В. Наумова, Л.М. Чуприненко // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Т. 24, № 6. – С. 59-64.
13. Коган И. Ю. Актуальные научно-практические направления в стратегии гормональной терапии в посттрансферном периоде / И. Ю. Коган, Д. А. Геркулов // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22, № 3. – С. 20-27. – EDN WIAMVB.

14. Колода Ю. А. Прогнозирование исходов и выбор оптимальной тактики в программах вспомогательных репродуктивных технологий при синдроме поликистозных яичников / Ю. А. Колода, Н. М. Подзолкова, Ю. Г. Петриченко // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 2. – С. 84-89.
15. Малышкина А. И. Сравнительная оценка эффективности и безопасности препаратов микронизированного прогестерона в программах вспомогательных репродуктивных технологий / А. И. Малышкина, С. Б. Назаров, С. С. Семененко, Е. В. Козелкова // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 5. – С. 122-126. – EDN XOSMZF.
16. Матросова А. В. Факторы риска синдрома гиперстимуляции яичников, связанные с овариальной стимуляцией / А. В. Матросова, С. П. Пахомов, У. Г. Шокирова, А. С. Устюжина // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – № 1. – С. 162-164. — EDN RPNFQC.
17. Маясина Е.Н. Сравнительный анализ эффективности вагинальных форм прогестерона в программах экстракорпорального оплодотворения / Е.Н. Маясина, Ю.Е. Буев, Р.А. Аскеров, Н.Ш. Ямалыева, Е.А. Кичигина, А.С. Корнилова, Д.Ф. Салимов // Проблемы репродукции. – 2023. – Т. 29, № 5. – С. 54-59. – EDN MIYRRD.
18. Перминова С. Г. Возможности использования агониста ГнРГ для поддержки лютеиновой фазы в программе экстракорпорального оплодотворения / С. Г. Перминова, Е. В. Митюрина, Е. М. Савельева // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 10. – С. 72-79. – EDN YMVMDJ.
19. Перминова, С. Г. Современные подходы к использованию агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в программах ВРТ / С. Г. Перминова, Е. В. Митюрина, Т. С. Амян // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 75-82. – EDN XPLZHV.
20. Петров Ю. А. Роль гормональных нарушений в патогенезе синдрома гиперстимуляции яичников / Ю. А.Петров, Н. В. Палиева, Д. З. Аллахяров,

А. В. Московкина // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 3. – С. 146. – EDN CGKMUZ.

21. Регистр ВРТ РАРЧ. Отчет за 2021 год// Проблемы репродукции. – 2023. – Т.29, № 6. – С.25-40.
22. Романенко, В. А. Осложнения ЭКО: синдром гиперстимуляции яичников / В. А. Романенко, М. А. Теплякова // Молодой ученый. – 2017. – № 14-2(148). – С. 39-41. – EDN YLNRBD.
23. Семенченко С. И., Эффективность замены триггера овуляции на агонист гонадотропин - рилизинг - гормона для профилактики синдрома гиперстимуляции яичников / С. И. Семенченко, С. В. Яковлев, С. А. Семенченко, А. В. Мифтахова // Сборник научных трудов ОКБ. – Ханты-Мансийск : Уральский Рабочий, 2017. – С. 449-451. – EDN UJLIVJ.
24. Сыркашева, А. Г. Гестагены в программах вспомогательных репродуктивных технологий / А. Г. Сыркашева, Я. А. Петросян, Н. В. Долгушина // Гинекология. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 76-79. – EDN MGSUCF.
25. Тапильская Н. И. Поддержка лютеиновой фазы в циклах вспомогательных репродуктивных технологий / Н. И. Тапильская, А. М. Гзгзян, С. В. Объедкова, С. А. Дьяконов // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2021. – № 1(75). – С. 25-33. – EDN NGYKVZ.
26. Тишкевич О. Л. /Практические подходы к профилактике синдрома гиперстимуляции яичников / О. Л. Тишкевич, С. М. Волоханович, А. Е. Станулевич, Ю. В. Черноморец // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8, № 2. – С. 240-250. – EDN YVVXRI.
27. Фарукова Н. А. Сегментация цикла ЭКО для профилактики синдрома гиперстимуляции яичников в программах ВРТ / Н. А. Фарукова, С. И. Семенченко // Научный медицинский вестник Югры. – 2019. – № 2(20). – С. 98-100. – EDN THZBMB.
28. Abdulkhalikova D. Reproductive Outcome After GnRH Agonist Triggering With Co-Administration of 1500 IU hCG on the Day of Oocyte Retrieval in High

Responders: A Long-Term Retrospective Cohort Study / D. Abdulkhalikova, E.V. Bokal, M. Stimpfel, P. Ciglar, S. Korosec //Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. - Vol. 13.- P.1-7.

29. Abu M.A. Single Dose Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Luteal Support in Fresh Embryo Transfer: Variation in Timing, Type, and Dosage / M.A. Abu, J.V. Alexander, A.K. Abdul Karim, M.F. Ahmad, M.H. Omar //Front Med (Lausanne). – 2022. - Vol. 9.- P.1-6.
30. Aflatoonian A. Fresh versus frozen embryo transfer after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles among high responder women: A randomized, multi-center study / A. Aflatoonian, M. Mansoori-Torshizi, M. Farid Mojtahedi, B. Aflatoonian, M.A. Khalili, M.H. Amir-Arjmand, M. Soleimani, N. Aflatoonian, H. Oskouian, N. Tabibnejad, P. Humaidan // International journal of reproductive biomedicine . - 2018.- Vol. 16. - № 1. - P. 9-18.
31. Al-Inany H.G. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology/ H.G. Al-Inany, M.A. Youssef, R.O. Ayeleke, J. Brown, W.S. Lam, F.J. Broekmans// Cochrane Database Syst Rev.- 2016.- Vol. 29. - № 4. - P. 1-142.
32. Álvarez M. Individualised luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles based on serum progesterone levels: a prospective cohort study / M. Álvarez, S. Gaggiotti-Marre, F. Martínez, L. Coll, S, García, I. González-Foruria, I. Rodríguez, M. Parriego, N.P. Polyzos, B. Coroleu //Hum Reprod. – 2021. - Vol. 36.- № 6- P. 1552-1560.
33. Andersen C. Y. Micro-dose hCG as luteal phase support without exogenous progesterone administration: mathematical modelling of the hCG concentration in circulation and initial clinical experience. / C. Y. Andersen, R. Fischer, V. Giorgione, T. W. Kelsey // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. - 2016. - Vol. 33. - №5. - P. 1311–1318.

34. Ashrafi M. Predictive factors of early moderate/severe ovarian hyperstimulation syndrome in non-polycystic ovarian syndrome patients: a statistical model/ M. Ashrafi, A. Bahmanabadi, M.R. Akhond, A. Arabipoor // Arch Gynecol Obstet. – 2015. – Vol. 292. - № 5. – P. 1145-52.
35. Babayof R. Serum inhibin A, VEGF and TNFa levels after triggering oocyte maturation with GnRH agonist compared with HCG in women with polycystic ovaries undergoing IVF treatment: a UPSALA JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES 5 prospective randomized trial / R. Babayof, E.J. Margalioth, M. Huleihel, A. Amash, E. Zylber-Haran, M. Gal, B. Brooks, T. Mimoni // Hum Reprod. – 2006.- Vol. 21.- № 5.- P. 1260–5.
36. Bar Hava I. Gonadotropin-releasing hormone analogue as sole luteal support in antagonist-based assisted reproductive technology cycles / I. Bar Hava, M. Blueshtein, Ganer H. Herman, Y. Omer, G. Ben David //Fertil Steril. – 2017. - Vol. 107.- №1- P. 130-135.
37. Bar-Hava I. Intranasal gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) for luteal-phase support following GnRHa triggering, a novel approach to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in high responders / I. Bar-Hava, Y. Mizrachi, D. Karfunkel-Doron, Y. Omer, L. Sheena, N. Carmon, G. Ben-David //Fertil Steril. - 2016.- Vol. 106. - №2. - P. 330-3.
38. Benadiva C. Luteal Phase Support After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Triggering: Does It Still Matter? / C. Benadiva, L. Engmann // Fertil Steril.– 2018. - Vol. 109.- № 5.- P. 763-767.
39. Benmachiche A. Impact of Mid-Luteal Phase GnRH Agonist Administration on Reproductive Outcomes in GnRH Agonist-Triggered Cycles: A Randomized Controlled Trial / A. Benmachiche, S. Benbouhedja, A. Zoghmar, A. Boularak, P. Humaidan // Front Endocrinol (Lausanne). - 2017.- Vol. 8. - № 124. - P. 1-8.
40. Bildik G. hCG Improves Luteal Function and Promotes Progesterone Output Through the Activation of JNK Pathway in the Luteal Granulosa Cells of the Stimulated IVF Cycles/ G. Bildik, N. Akin, Y. Esmaeilian, F. Hela, K. Yakin, T.

Onder, B. Urman, O. Oktem // Biol Reprod. – 2020. - Vol. 102.- №6.- P. 1270-1280.

41. Blakemore J.K. Serum progesterone trend after day of transfer predicts live birth in fresh IVF cycles / J.K. Blakemore, J.D. Kofinas, D.H. McCulloh, J. Grifo //Journal of Assisted Reproduction and Genetics. - 2017 - Vol. 34. - №3. - P. 339–343.
42. Buhbut E. Comparison of pregnancy rates in antagonist cycles after luteal support with GnRH-agonist versus progesterone: prospective randomized study / E. Buhbut, R. Nabulsi, G. Avigdor, I. Ben-Ami //Arch Gynecol Obstet. - 2023 - Vol. 308. - №1. - P. 255-263.
43. Buhl Borgstrøm M. Patient attitudes towards and satisfaction with subcutaneous injection of progesterone versus vaginal administration in assisted reproductive technology treatment / M. Buhl Borgstrøm, S. Willum Adrian, B. Nøhr, M. Peters Michaelsen, L. Cæcilie Nielsen, M. Bruun Gyldenvang, U. Schiøler Kesmodel //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2023.- № 287.- P. 1-7.
44. Carosso A.R. Luteal Support with very Low Daily Dose of Human Chorionic Gonadotropin after Fresh Embryo Transfer as an Alternative to Cycle Segmentation for High Responders Patients Undergoing Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist-Triggered IVF / A.R. Carosso, S. Canosa, G. Gennarelli, M. Sestero, B. Evangelisti, L. Charrier, L. Bergandi, C. Benedetto, A. Revelli // Pharmaceuticals (Basel). – 2021. - Vol. 14.- №3- P. 228.
45. Carp H.J.A. Progestogens in luteal support / H.J.A. Carp // Horm Mol Biol Clin Investig.– 2020. - Vol. 42.- №2- P. 143-148.
46. Castillo J.C. Gonadotropin-releasing hormone agonist for ovulation trigger – OHSS prevention and use of modified luteal phase support for fresh embryo transfer/ J.C. Castillo, T. Haahr, M. Martínez-Moya, P. Humaidan //Upsala journal of medical sciences. – 2020. - Vol. 125.- № 2.- P. 131-137.
47. Cha K.Y. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a

donor oocyte program/ K.Y. Cha, J.J. Koo , J.J. Ko, D.H. Choi, S.Y. Han, T.K. Yoon // Fertil Steril.- 1991.- Vol. 55. - № 1. - P. 109-13.

48. Chang W.S. Additional single dose GnRH agonist during luteal phase support may improve live birth rate in GnRHa-HRT frozen-thawed embryo transfer cycle: a retrospective cohort study / W.S. Chang, P.H. Lin, C.J. Li, C.U. Chern, Y.C. Chen, L.T. Lin, K.H. Tsui //BMC Pregnancy Childbirth. – 2023. - Vol. 23.- №1- P. 174.
49. Conforti A. Luteal Phase Support Using Subcutaneous Progesterone: A Systematic Review. / A. Conforti, L. Carbone, G.G. Iorio, F. Cariati, F. Bagnulo, V. Marrone, I. Strina, C. Alviggi //Front Reprod Health. – 2021.- Vol. 3.- P. 1-8.
50. Connell M. T. Timing Luteal Support in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review/ M.T. Connell, J.M. Szatkowski, N. Terry, A.H. DeCherney, A.M. Propst, M.J. Hill // Fertil Steril. – 2015. – Vol. 103. - № 4. – P. 939-946.
51. D'Angelo A. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome / A. D'Angelo, N.N. Amso, R. Hassan // Cochrane Database Syst Rev.- 2017.- Vol. 5. - №5. - P. 1-44.
52. Das M., Son W.Y. In vitro maturation (IVM) of human immature oocytes: is it still relevant? / M .Das, W.Y. Son // Reprod Biol Endocrinol. - 2023. - Vol. 21. - №110. - P. 1-16.
53. Dashti S., Eftekhar M. Luteal-phase support in assisted reproductive technology: An ongoing challenge / S. Dashti, M. Eftekhar //Int J Reprod Biomed. – 2021. - Vol. 19.- №9- P. 761-772.
54. De Ziegler D. Controlled ovarian stimulation, progesterone, growing follicles, and progesterone assays / D. De Ziegler, R. Fanchin, D. Meldrum // Fertil Steril. - 2017.- Vol. 107.- № 3.- P. 577-578.
55. De Ziegler D. Role of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists, Human Chorionic Gonadotropin (hCG), Progesterone, and Estrogen in Luteal Phase Support After hCG Triggering, and When in Pregnancy Hormonal Support Can Be Stopped. / D. De Ziegler, P. Pirtea, C. Y. Andersen, J. M. Ayoubi //Fertil Steril. – 2018. - Vol. 109.- № 5.- P. 749-755.

56. Delvigne A. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. / A. Delvigne, S. Rozenberg // Hum Reprod Update. - 2002.- Vol. 8. - № 6. - P. 559-77.
57. Demir A. GnRH agonist administration as luteal support on the transfer day of single blastocyst in dual-triggered cycles / A. Demir, C. Köse, E. Şahin Güleç, P. Türkmen, E. Töz, N. Peker // Ginekol Pol. - 2022.- Vol. 94. - №5. - P. 374-388.
58. Devine K. Vitrified blastocyst transfer cycles with the use of only vaginal progesterone replacement with Endometrin have inferior ongoing pregnancy rates: results from the planned interim analysis of a three-arm randomized controlled noninferiority trial / K. Devine, K. S. Richter, E. A. Widra, J. L. McKeeby //Fertility and Sterility.– 2018.- Vol. 109.- № 2.- P. 266-275.
59. Di Guardo F. Luteal Phase Support in IVF: Comparison Between Evidence-Based Medicine and Real-Life Practices/ F. Di Guardo, H. Midassi A. Racca, H. Tournaye, M. De Vos, C. Blockeel // Frontiers in Endocrinology. - 2020.- Vol. 11.- № 500.- P. 1-6.
60. Du Boulet B. Individualized luteal phase support based on serum progesterone levels in frozen-thawed embryo transfer cycles maximizes reproductive outcomes in a cohort undergoing preimplantation genetic testing / B. Du Boulet, N. Ranisavljevic, C. Mollevi, S. Bringer-Deutsch, S. Brouillet, T. Anahory //Front Endocrinol (Lausanne). - 2022 - Vol. 2. - №13. - P. 1-11.,
61. Eftekhar M. Effects of multiple doses of gonadotropin-releasing hormone agonist on the luteal-phase support in assisted reproductive cycles: A clinical trial study / M. Eftekhar, M. Mirzaei, E. Mangoli, Y. Mehrolhasani //Int J Reprod Biomed. – 2021.- Vol. 19.- № 7- P. 645-652.
62. Eftekhar M. Is there any correlation between Estradiol supplementation, as luteal phase support, and clinical pregnancy in ART cycles? A cross-sectional study. / M. Eftekhar, B. Mohammadi, E. Mangoli, M. Mortazavi // Int J Reprod Biomed. – 2020. - Vol. 18.- №11- P. 969-974.

63. Engmann L. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study / L. Engmann, A. DiLuigi, D. Schmidt, J. Nulsen, D. Maier, C. Benadiva // Fertil Steril. – 2008. – Vol. 89. - № 1. – P. 84–91.
64. Epelboin S. Higher risk of pre-eclampsia and other vascular disorders with artificial cycle for frozen-thawed embryo transfer compared to ovulatory cycle or to fresh embryo transfer following in vitro fertilization. / S. Epelboin, J. Labrosse, A. De Mouzon J., Devaux, M.J. Gervoise-Boyer, L. Hesters, P. Jonveaux, R. Levy, N. Sermondade, P. Fauque, F. Pessione // Front Endocrinol (Lausanne). – 2023. - Vol. 14.- № 1.- P. 1-11.
65. Feferkorn I. The HERA (Hyper-response Risk Assessment) Delphi consensus for the management of hyper-responders in in vitro fertilization / I. Feferkorn, S. Santos-Ribeiro, F.M. Ubaldi, J.G. Velasco, B. Ata, C. Blockeel, A. Conforti, S.C. Esteves, H.M. Fatemi, L. Gianaroli, M. Grynberg, P. Humaidan, G.T. Lainas, A. La Marca, L.B. Craig, R. Lathi, R.J. Norman, R. Orvieto, R. Paulson, A. Pellicer, N.P. Polyzos, M. Roque, S.K. Sunkara, S.L. Tan, B. Urman, C. Venetis, A. Weissman, H. Yarali, M.H. Dahan // J Assist Reprod Genet.– 2024. - Vol. 41.- №2- P. 519-520.
66. Fernández-Sánchez M. Incidence and severity of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) in high responders after gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist trigger in "freeze-all" approach/ M.Fernández-Sánchez, H. Fatemi, J.A. García-Velasco, P.W. Heiser, G.S. Daftary, B. Mannaerts// Gynecol Endocrinol. - 2023.- Vol. 39. - № 1. - P. 1–6.
67. Filicori M. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion / M. Filicori, J.P. Butler, W.F. Jr. Crowley // J Clin Invest. – 1984. - Vol. 73.- №6.- P. 1638–47.

68. Fraser H.M. Effect of oestrogen on gonadotrophin release in stumptailed monkeys (Macaca arctoides) treated chronically with an agonist analogue of luteinizing hormone releasing hormone. / H.M. Fraser // J Endocrinol. – 1981. - Vol. 91.- № 3.- P. 525–30.
69. Friedler S. Ben-Ami I. Editorial: Luteal Phase Support for Assisted Reproduction / S. Friedler //Front Reprod Health. – 2021. - Vol. 3.- P. 1-2.
70. Fusi F. M. GnRH Agonists to Sustain the Luteal Phase in Antagonist IVF Cycles: A Randomized Prospective Trial / F.M. Fusi, C.M. Brigante, L .Zanga, M.M. Renzini, C. Bosisio, R. Fadini //Reprod Biol Endocrinol. - 2019.- Vol. 17. - №1. - P. 103.
71. Garg A. Luteal phase support in assisted reproductive technology. / A. Garg, A.P. Zielinska, A.C. Yeung, R. Abdelmalak, R. Chen, A. Hossain, A. Israni, S.M. Nelson, A.V. Babwah, W.S. Dhillo, A. Abbara // Nat Rev Endocrinol. – 2024. - Vol. 20.- № 3- P. 149-167.
72. Gawron I.M. Comparison of dydrogesterone plus progesterone gel with subcutaneous aqueous progesterone plus progesterone gel for luteal phase supplementation of subsequent in vitro cycle in women after previous cycle failure / I.M. Gawron, B. Chrostowski, K. Derbisz, R. Jach, M. Pietrus //Ginekol Pol. – 2023.- Vol. 101.- № 1- P. 112-119.
73. Gómez R. Evidences for the existence of a low dopaminergic tone in polycystic ovarian syndrome: implications for OHSS development and treatment. / R. Gómez, H. Ferrero, F. Delgado-Rosas, M. Gaytan, C. Morales, R.C. Zimmermann, C. Simón, F. Gaytan, A. Pellicer // J Clin Endocrinol Metab. - 2011.- Vol. 96. - № 8. - P. 2484–2492.
74. Gonen Y.Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization / Y. Gonen, H. Balakier, W. Powell, R.F. Casper //J Clin Endocrinol Metab.– 1990. - Vol. 71.- №4- P. 918-22.

75. Greenbaum S. Luteal phase support in fresh and frozen embryo transfers / S. Greenbaum, A. Athavale, A. Hershko Klement, Y. Bentov //Front Reprod Health. – 2022. - Vol. 19.- №4- P.1-8.

76. Griesinger G. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis / G. Griesinger, K. Diedrich, P. Devroey, E.M. Kolibianakis //Hum Reprod Update. – 2006.- Vol. 12. -№2. - P. 159-168.

77. Haahr T. GnRH Agonist Trigger and LH Activity Luteal Phase Support versus hCG Trigger and Conventional Luteal Phase Support in Fresh Embryo Transfer IVF/ICSI Cycles-A Systematic PRISMA Review and Meta-analysis / T. Haahr, M. Roque, S.C. Esteves, P. Humaidan// Front Endocrinol (Lausanne). - 2017.- Vol. 8. - № 116. - P. 1-10.

78. Hajizadeh N. Severe early ovarian hyperstimulation syndrome following GnRH agonist trigger and freeze-all strategy in GnRH antagonist protocol; case report and literature review / N. Hajizadeh, S. Hosseini, S. Salehpour, H. Abbasi, J. Saheb // JBRA Assist Reprod. – 2023. - Vol. 27.- №2- P. 325-327.

79. Hosseinzadeh F. The Effect of Age and AMH Level on ART Outcomes in Patients With Reduced Ovarian Reserve: A Retrospective Cross-Sectional Study/ F. Hosseinzadeh, R. Kabodmehri, M. Mehrafza, M.Mansour-Ghanaei, Z.Z. Sorouri, N.G. Gashti , S.Hanifi, M. J.Ghalandari // Obstet Gynaecol India. – 2022. – Vol. 72. - № 5. – P. 420-425

80. Hugh S.T. Sperof's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility / S.T. Hugh, P. Lubna, S. Emre // Lippincott Williams & Wilkins. - 2020.- P. 1487

81. Humaidan P. 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study / P. Humaidan, H. Ejdrup Bredkjaer, L.G. Westergaard, C. Yding Andersen // Fertil Steril. - 2010.- Vol. 93. - № 3. - P. 847-54.

82. Humaidan P. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study / P. Humaidan, H.E. Bredkjaer, L. Bungum, M. Bungum, M.L. Grøndahl, L. Westergaard, C.Y. Andersen //Hum Reprod. – 2005. - Vol. 20.- №5- P. 1213-20.
83. Humaidan P. GnRHa trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients / P. Humaidan, N.P. Polyzos, B. Alsbjerg, K. Erb, A.L. Mikkelsen, H.O. Elbaek, E.G. Papanikolaou, C.Y. Andersen // Hum Reprod. - 2013.- Vol. 28.- № 9- P. 2511-21.
84. Humaidan P. GnRHa trigger-the story of the ugly duckling / P. Humaidan, T. Haahr // Fertil Steril Rep. – 2023. - Vol. 4.- №2- P. 15-19.
85. Humaidan P. Luteal phase supplementation after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in fresh embryo transfer: the American versus European approaches/ P. Humaidan, L. Engmann, C. Benadiva // Fertil Steril. – 2015. – Vol. 103. - № 4. – P. 879-85.
86. Humaidan P. Rescue of corpus luteum function with peri-ovulatory HCG supplementation in IVF/ICSI GnRH antagonist cycles in which ovulation was triggered with a GnRH agonist: a pilot study / P. Humaidan, L. Bungum, M. Bungum, C. Yding Andersen// Reprod Biomed Online. - 2006.- Vol. 13.- № 2- P. 173-8.
87. Humaidan P. The luteal phase after GnRH-agonist triggering of ovulation: present and future perspectives / P. Humaidan, E.G. Papanikolaou, D. Kyrou, B. Alsbjerg, N.P. Polyzos, P. Devroey// Reprod Biomed Online. – 2012. – Vol. 24. - № 2. – P. 134-41.
88. Humaidan P. Ovarian hyperstimulation syndrome: review and new classification criteria for reporting in clinical trials. / P. Humaidan, S. M. Nelson, P. Devroey, C. C. Coddington, L. B. Schwartz, K. Gordon, J.L. Frattarelli, B.C. Tarlatzis, H.M. Fatemi, P. Lutjen, B. J. Stegmann //Human Reproduction. - 2016.- Vol. 31. - № 9. - P. 1997–2004.

89. Jalaliani S. Addition of intramuscular to vaginal progesterone for luteal phase support in fresh embryo transfer cycles: A cross-sectional study. / S. Jalaliani, R. Davar, F. Akbarzadeh, F. Emami, M. Eftekhar //Int J Reprod Biomed. – 2022.- Vol. 20.- №9- P. 745-752.

90. Kao T.C. Clinical use of aqueous subcutaneous progesterone compared with vaginal progesterone as luteal support in in vitro fertilization: A randomized controlled study in Taiwan. / T.C. Kao, Y.A. Tu, P.K. Yang, C.C. Huang, J.H. Yang, S.U. Chen, K.H. Chao //Taiwan J Obstet Gynecol. – 2022.- Vol. 61.- № 5- P. 863-867

91. Karacan M., Gonadotropin-releasing hormone agonist triggering with concomitant administration of low doses of human chorionic gonadotropin or a freeze-all strategy in high responders/ M. Karacan, E. Erdem, A. Usta, A. Arvas, Z. Cebi, T. Camlibel. //Saudi Med J. – 2017. – Vol. 38. - № 6. – P. 586-591.

92. Kaye L. Independent Serum Markers of Corpora Lutea Function After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Trigger and Adjuvant Low Dose Human Chorionic Gonadotropin in in Vitro Fertilization. / L. Kaye, D. Griffin, J. Thorne, E. Neuber, J. Nulsen, C. Benadiva, L .Engmann // Fertil Steril. – 2019. - Vol. 112.- № 3.- P. 534-544.

93. Kol S., Breyzman T. 'Luteal Coasting' After GnRH Agonist Trigger - Individualized, HCG-based, Progesterone-Free Luteal Support in 'High Responders': A Case Series / S. Kol, T. Breyzman, L. Segal, P. Humaidan // Reprod Biomed Online. - 2015.- Vol. 31.- № 6- P. 747-51.

94. Kolibianakis E.M. Abnormal endometrial development occurs during the luteal phase of nonsupplemented donor cycles treated with recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropinreleasing hormone antagonists/ E.M. Kolibianakis, C. Bourgain, P. Platteau, C. Albano, A.C. Van Steirteghem, P. Devroey// Fertil Steril. -2003.- Vol. 80. - № 2. - P. 464–6.

95. Kolibianakis E.M. lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients

undergoing IVF with GnRH antagonists / E.M. Kolibianakis, A. Schultze-Mosgau, A. Schroer, A. van Steirteghem, P. Devroey, K. Diedrich, G.A. Griesinger // Hum Reprod. - 2005.- Vol. 20. - №10. - P. 2887-92.

96. Kolibianakis E.M. Significantly lower pregnancy rates in the presence of progesterone elevation in patients treated with GnRH antagonists and gonadotrophins: a systematic review and meta-analysis. / E.M. Kolibianakis, C.A. Venetis, J. Bontis, B.C. Tarlatzis // Curr Pharm Biotechnol. – 2012. - Vol. 13.- № 3.- P. 464-70.

97. Kumar P. Ovarian hyperstimulation syndrome / P. Kumar, S.F. Sait, A. Sharma, M. Kumar// J Hum Reprod Sci. – 2011. – Vol. 4. - № 2. – P. 70-5.

98. LA Marca A. Luteal phase support in assisted reproductive technology centers: Italian survey / A. LA Marca, P. Anserini, A. Borini, G. D'Amato, E. Greco, C. Livi, E. Papaleo, R. Rago // Minerva Obstet Gynecol. – 2024. - Vol. 76.- № 2- P. 109-117.

99. Labarta E. Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone / E. Labarta, G. Mariani, S. Paolelli, C. Rodriguez-Varela, C. Vidal, J. Giles, J. Bellver, F. Cruz, A. Marzal, P. Celada, I. Olmo, P. Alamá, J. Remohi, E. Bosch // Hum Reprod. - 2021 - Vol. 36. - №3. - P. 683-692.

100. Labarta E. Individualized luteal phase support normalizes live birth rate in women with low progesterone levels on the day of embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles / E. Labarta, G. Mariani, C. Rodríguez-Varela, E. Bosch // Fertil Steril. - 2022 - Vol. 117. - №1. - P. 96-103.

101. Lambalk C.B. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type/ C.B. Lambalk, F.R. Banga, J.A. Huirne, M. Toftager, A. Pinborg, R. Homburg, F. van der Veen, M. van Wely // Hum Reprod Update.- 2017.- Vol. 23. - № 5. - P. 560–579

102. Lawrenz B. Individualized Luteal Phase Support / B. Lawrenz, C. Coughlan, H. M. Fatemi //Curr Opin Obstet Gynecol.- 2019.- Vol. 31.- №3- P. 177-182.

103. Le Levreur B. Absence d'amélioration du taux de naissance vivante après soutien de la phase lutéale par agoniste de la GnRH [No improvement in live birth rate after luteal phase support by GnRH agonist]. / B. Le Levreur, S. Frantz, M. Lambert, L. Chansel-Debordeaux, V. Bernard, J. Carriere, G. Verdy, C. Hocke //Gynecol Obstet Fertil Senol. – 2023. - Vol. 51.- №5- P. 249-255.

104. Leth-Moller K. The luteal phase after GnRHa trigger—understanding an enigma / K. Leth-Moller, S. Hammer Jagd, P. Humaidan// Int J Fertil Steril. – 2014. – Vol. 8. - № 3. – P. 227–34

105. Liu Y. Single-Dose Versus Multiple-Dose GnRH Agonist for Luteal-Phase Support in Women Undergoing IVF/ICSI Cycles: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Y. Liu, Y. Wu, Z. Pan, F. Jiang, Y. Lu, Y. Meng // Front Endocrinol. – 2022.- Vol. 31. - №13. - P. 1-10.

106. Ma T. Moderate-to-severe ovarian hyperstimulation syndrome: A retrospective multivariate logistic regression analysis in Chinese patients / T. Ma, Y. Niu, B. Wei, L. Xu, L. Zou, X. Che, X. Wang, D. Tang, R. Huang, B. Chen //Adv Clin Exp Med. – 2020.- Vol. 29. -№1. - P. 85–90.

107. Ma X. Effect of Gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist Addition for Luteal Support on Pregnancy Outcome in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles: A Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials / X. Ma, W. Du, J. Hu, Y.Yang, X. Zhang // Gynecologic and Obstetric. – 2020. - Vol. 85.- №1.- P. 13-25

108. Martazanova B. Hormonal profile in early luteal phase after triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonist in high-responder patients / B. Martazanova, N. Mishieva, I. Vedikhina, A. Kirillova, I. Korneeva, T. Ivanets, A. Abubakirov, G.T. Sukhikh // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – Vol. 13. - № 13. – P. 1-10.

109. Martins W P. GnRH Agonist During Luteal Phase in Women Undergoing Assisted Reproductive Techniques: Systematic Review and Meta-Analysis of

Randomized Controlled Trials / W.P. Martins, R.A. Ferriani, P.A. Navarro, C.O. Nastri// Ultrasound Obstet Gynecol. - 2016.- Vol. 47. - №2. - P. 144-51.

110. Medwin C. The ovarian hyperstimulation that truly matters: Admissions, severity and prevention strategies / C. Medwin, G. Rozen, F. Agresta, N. Nassar, A. Polyakov //Aust N Z J Obstet Gynaecol. - 2023.- Vol. 63. - №4 - P. 583-587.

111. Melo P. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis / P. Melo, Y. Chung, O. Pickering, M.J. Price, S. Fishel, M. Khairy, C. Kingsland, P. Lowe, G. Petsas, M. Rajkhowa, V. Sephton, A. Tozer, S. Wood, E. Labarta, M. Wilcox, A. Devall, I. Gallos, A. Coomarasamy // Fertil Steril. - 2021 - Vol. 116. - №6. - P. 1534-1556.

112. Mendoza-Tesarik R. GnRH agonist treatment of luteal phase deficiency in HCG-triggered IVF cycles: a matched case-control study / R. Mendoza-Tesarik, N. Mendoza, C.C. López, J. Tesarik // Reproductive BioMedicine Online. - Vol. 39. - №2. - P. 225-230.

113. Mills G. Gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist administration to decrease the risk of ovarian hyperstimulation syndrome in GNRH agonist cycles triggered with human chorionic gonadotropin / G. Mills, M.H. Dahan //Arch Gynecol Obstet. - 2022.- Vol. 306. - № 5. - P. 1731-1737.

114. Mohammed A. Evaluation of Progestogen Supplementation for Luteal Phase Support in Fresh in Vitro Fertilization Cycles / A. Mohammed, K.J. Woad, G.E. Mann, J. Craigon, N. Raine-Fenning, R.S. Robinson// Fertil Steril. – 2019.- Vol. 112.- № 3.- P. 491-502.

115. Mostinckx L. Clinical outcomes from ART in predicted hyperresponders: in vitro maturation of oocytes versus conventional ovarian stimulation for IVF/ICSI. / L. Mostinckx, E. Goyens, S. Mackens, C. Roelens, L. Boudry, V. Uvin, I. Segers, C. Schoemans, P. Drakopoulos, C. Blockeel, M. De Vos // Hum Reprod. - 2024. - Vol. 39. - №3. - P. 586–594.

116. Mourad S. Interventions for the Prevention of OHSS in ART Cycles: An Overview of Cochrane Reviews. / S. Mourad, J. Brown, C. Farquhar //Cochrane Database Syst Rev. - 2017.- Vol. 1. - № 1. - P. 1-43.

117. Neveu S. Ovarian stimulation by a combination of a gonadotropin-releasing hormone agonistand gonadotropins for in vitro fertilization. / S. Neveu, B. Hedon, J. Bringer, J.M. Chinchole, F. Arnal, C. Humeau, P. Cristol, J.L. Viala // Fertil Steril. – 1987. - Vol. 47.- № 4.- P. 639–43.

118. Niu Y. Oral micronized progesterone versus vaginal progesterone for luteal phase support in fresh embryo transfer cycles: a multicenter, randomized, non-inferiority trial. / Y. Niu, H. Liu, X. Li, J. Zhao, G. Hao, Y. Sun, B. Zhang, C. Hu, Y. Lu, C. Ren, Y. Yuan, J. Zhang, Y. Lu, Q. Wen, M. Guo, M. Sui, G. Wang, D. Zhao, Z.J. Chen, D. Wei //Hum Reprod. – 2023. - Vol. 20.- № 38- P. 1124–1133.

119. Nyboe Andersen A. Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. / A. Nyboe Andersen, V. Goossens, S. Bhattacharya, A.P. Ferraretti, M.S. Kupka, J. de Mouzon, K.G. Nygren // Hum Reprod. - 2009.- Vol. 28. - №9. - P. 2318-31.

120. Oliveira J. Administration of Single-Dose GnRH Agonist in the Luteal Phase in ICSI Cycles: A Meta-Analysis / J. B. A. Oliveira, R. Baruffi, C. G. Petersen, A. L. Mauri, M. Cavagna, J. G. Jr. Franco //Reprod Biol Endocrinol. - 2010.- Vol. 8. - №107. - P. 1-11.

121. Oliveira J. B. A. Administration of Single-Dose GnRH Agonist in the Luteal Phase in ICSI Cycles: A Meta-Analysis. / J. B. A. Oliveira, R. Baruffi, C.G. Petersen, A.L. Mauri, M. Cavagna, J. G. Jr. Franco //Reprod Biol Endocrinol. - 2010.- Vol. 8. - №107 - P. 1-11.

122. Orvieto R. Optimising Follicular Development, Pituitary Suppression, Triggering and Luteal Phase Support During Assisted Reproductive Technology: A Delphi Consensus / R. Orvieto, C.A. Venetis, H.M. Fatemi, T. D'Hooghe, R. Fischer, Y. Koloda, M. Horton, M. Grynberg, S. Longobardi, S.C. Esteves, S.K.

Sunkara, Y. Li, C. Alviggi // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021. - Vol. 12.- P. 11-23.

123. Ozcan P. The importance of serum progesterone concentration at embryo transfer day and effect of rescue additional progesterone during programmed artificial frozen embryo transfer cycles. / P. Ozcan, C. Cetin, B. Okten, F.B. Tanoglu, H.S. Taha, O. Pasin, C. Ficicioglu // Reprod Biomed Online. - 2022.- Vol. 45.- № 4.- P. 785-792.

124. Ozgur K. Segmented ART - The new era in ART? / K. Ozgur, P. Humaidan, K. Coetzee // Reprod Biol. - 2016.- Vol. 16. - №2. - P. 91-103.

125. Pabuçcu E. Luteal phase support in fresh and frozen embryo transfer cycles / E. Pabuçcu, R. Pabuçcu, T. Gürgan, E. Tavmergen // J Gynecol Obstet Hum Reprod. – 2020. - Vol. 49.- №10- P. 1-10.

126. Palomba S. Beyond the Umbrella: A Systematic Review of the Interventions for the Prevention of and Reduction in the Incidence and Severity of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Who Undergo In Vitro Fertilization Treatments / S. Palomba, F. Costanzi, S.M. Nelson, A. Besharat, D. Caserta, P. Humaidan //Int J Mol Sci. - 2023.- Vol. 24. - № 18. - P. 1-25.

127. Papanikolaou E. G. Novel Method of Luteal Supplementation With Recombinant Luteinizing Hormone When a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Is Used Instead of Human Chorionic Gonadotropin for Ovulation Triggering: A Randomized Prospective Proof of Concept Study. / E.G. Papanikolaou, W. Verpoest, H. Fatemi, B. Tarlatzis, P. Devroey, H.A. Tournaye //Fertil Steril. - 2011.- Vol. 95. - №3. - P. 1174-7.

128. Patel G. Tailored progesterone for luteal phase support: the way to go. / Patel G., Vatsa R., Kashyap A. // JBRA Assist Reprod. – 2023. - Vol. 27.- №3- P. 584-585.

129. Pirard C. Contribution to More Patient-Friendly ART Treatment: Efficacy of Continuous Low-Dose GnRH Agonist as the Only Luteal Support—Results of a Prospective, Randomized, Comparative Study/ C. Pirard, E. Loumaye, P.

Laurent, C. Wyns // International Journal of Endocrinology. -2015. – Vol. 4. - № 1. – P. 1-10

130. Pitner I. Effects of different progesterone levels on reproductive outcomes in assisted reproductive technologies: from molecular basis to treatment strategies / I. Pitner, M. Mikuš, Šprem M. Goldštajn, A.S. Laganà, V. Chiantera, F. Ferrari, M. Shah, M.N. D'Alterio, S.G. Vitale, S. Angioni // Gynecol Endocrinol. - 2023.- Vol. 39. - № 1. - P. 1-8.

131. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, the Society of Reproductive Biologists and Technologists, and the Society for Assisted Reproductive Technology. In vitro maturation: a committee opinion // Fertility and Sterility. – 2021. - Vol. 115.- № 2.- P. 298-304.

132. Qu D. Multiple-dose Versus Single-Dose Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist After First in Vitro Fertilization Failure Associated With Luteal Phase Deficiency: A Randomized Controlled Trial / D. Qu, Y. Li // J Int Med Res. – 2020. – Vol. 48. - № 6. – P. 1-11.

133. Ranisavljevic N. Low Luteal Serum Progesterone Levels Are Associated With Lower Ongoing Pregnancy and Live Birth Rates in ART: Systematic Review and Meta-Analyses / N. Ranisavljevic, S. Huberlant, M. Montagut, P.M. Alonzo, B. Darné, Languille S., Anahory T., Cédrin-Durnerin I. //Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. - Vol. 13.- P. 1-13.

134. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Ovarian Hyperstimulation Syndrome Green-top Guideline // – 2016.- P. 1-54.

135. Safrai M. Dydrogesterone supplementation in addition to routine micronized progesterone administration for luteal support in cycles triggered with lone GnRH agonist results in an acceptable pregnancy rate and avoids the need to freeze embryos / M. Safrai, S. Hertsberg, A. Ben-Meir, B. Reubinoff, T. Imbar, T. Mordechai-Daniel, S. Alexander //Minerva Obstet Gynecol. – 2023. - Vol. 75.- №1- P. 39-44.

136. Salehpour S. Comparison of Subcutaneous and Vaginal Progesterone Used for Luteal Phase Support in Patients Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles / S. Salehpour, N. Saharkhiz, L. Nazari, A. Sobhaneian, S. Hosseini //JBRA Assist Reprod. – 2021. - Vol. 25.- № 2- P. 242-245.

137. Salehpour S. Efficacy of daily GnRH agonist for luteal phase support following GnRH agonist triggered ICSI cycles versus conventional strategy: A Randomized controlled trial. / S. Salehpour, L. Nazari, S. Hosseini, E.Azizi, N. Borumandnia, T. Hashemi //JBRA Assist Reprod. – 2021. - Vol. 25.- № 3- P. 368-372.

138. Santos-Ribeiro S.The freeze-all strategy versus agonist triggering with low-dose hCG for luteal phase support in IVF/ICSI for high responders: a randomized controlled trial / S. Santos-Ribeiro, S. Mackens, B. Popovic-Todorovic, A. Racca, N.P. Polyzos, L. Van Landuyt, P. Drakopoulos, M. de Vos, H. Tournaye, C. Blockeel //Hum Reprod. – 2020. - Vol. 35.- №12- P. 2808-2818.

139. Schirmer D. A. Ovarian hyperstimulation syndrome after assisted reproductive technologies: trends, predictors, and pregnancy outcomes / D. A .Schirmer, A. D. Kulkarni, Y. Zhang, J. F. Kawwass, S. L. Boulet, D. M. Kissin // Fertility and Sterility. - 2020.- Vol. 114. - № 3. - P. 567–578.

140. Schütt M. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization: A retrospective analysis from daily clinical practice / M. Schütt, T.D. Nguyen, M. Kalff-Suske, U. Wagner, G. Macharey, V. Ziller // Clin Exp Reprod Med. – 2021.- Vol. 48.- № 5- P. 262-267.

141. Seyhan A. Severe early ovarian hyperstimulation syndrome following GnRH agonist trigger with the addition of 1500 IU hCG. / A. Seyhan, B. Ata, M. Polat, W.Y. Son, H. Yarali, M. H. Dahan // Human Reproduction. - 2013.- Vol. 28. - №9. - P. 2522–2528.

142. Shoham G. A 10-year follow-up on the practice of luteal phase support using worldwide web-based surveys / G. Shoham, M. Leong, A. Weissman // Reprod Biol Endocrinol. – 2021. - Vol. 19.- №1- P. 15.

143. Soares S.R. Etiology of OHSS and use of dopamine agonists/ S.R. Soares // Fertil Steril. - 2012- Vol. 97. - № 3. - P. 517–522.

144. Song M. Administration effects of single-dose GnRH agonist for luteal support in females undertaking IVF/ICSI cycles: A meta-analysis of randomized controlled trials / M. Song, C. Liu, R. Hu, F. Wang, Z. Huo //Exp Ther Med. – 2019. - Vol. 19.- №1- P.786-796.

145. Sun B. Factors Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Severity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF/ICSI / B. Sun, Y. Ma, L. Li, L. Hu, F. Wang, Y. Zhang, S. Dai, Y. Sun // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021.- Vol. 11. - P. 1-8.

146. Svenstrup L. Investigation of luteal HCG supplementation in GnRH-agonist-triggered fresh embryo transfer cycles: a randomized controlled trial / L. Svenstrup, S. Möller, J. Fedder, D.E. Pedersen, Erb K., Andersen C.Y., Humaidan P. // Reprod Biomed Online. – 2023. - Vol. 48.- №5- P. 1–16.

147. Tannus, S. GnRH-agonist triggering for final oocyte maturation in GnRH-antagonist IVF cycles induces decreased LH pulse rate and amplitude in early luteal phase: a possible luteolysis mechanism / S. Tannus, Y. Burke, C. R. McCartney, S. Kol // Gynecological Endocrinology. – 2017. - Vol. 33.- №9.- P. 741–745.

148. Tavmergen E. Oxytocin and cabergoline alleviate ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) by suppressing vascular endothelial growth factor (VEGF) in an experimental model/ E. Tavmergen, I. Hortu, E. Karadadas, G. Ozceltik, , E. N. T. Goker, G. Yigitturk, O.Erbas // Arch Gynecol Obstet. - 2020.- Vol. 303. - № 1. - P. 1099–1108.

149. Tesarik J. Luteal Phase in Assisted Reproductive Technology / J. Tesarik, C. Conde-López, M. Galán-Lázaro, R. Mendoza-Tesarik //Front Reprod Health. – 2020. - Vol. 2.- P. 1-8.

150. The Eshre Guideline Group On Ovarian Stimulation. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI / E. Bosch, S. Broer, G. Griesinger, M. Grynberg,

P. Humaidan, E. Kolibianakis, M. Kunicki, A. La Marca, G. Lainas, N. Le Clef, N. Massin, S. Mastenbroek, N. Polyzos, S. K. Sunkara, T. Timeva, M. Töyli, J. Urbancsek, N. Vermeulen, F. Broekmans // Human. Reprodaction Open. – 2020.- Vol. 2020.- № 2.- P. 1-13.

151. Trenkic M. Flexible GnRH antagonist protocol vs. long GnRH agonist protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF:comparison of clinical outcome and embryo quality / M. Trenkic, J. Popovic, V. Kopitovic, A .Bjelica, R. Zivadinovic, S. Pop-Trajkovic // Ginekologia polska. – 2016. Vol. 87. - № 4. - P. 265-270.

152. Tu J. Additional luteal support might improve IVF outcomes in patients with low progesterone level in middle luteal phase following a GnRH agonist protocol / J. Tu, G. Lin, F. Gong // Gynecol Endocrinol.– 2021. - Vol. 37.- №2- P. 132-136.

153. Uyanik E. A drop in serum progesterone from oocyte pick-up +3 days to +5 days in fresh blastocyst transfer, using hCG-trigger and standard luteal support, is associated with lower ongoing pregnancy rates / E. Uyanik, S. Mumusoglu, M. Polat, I. Yarali Ozbek, S.C. Esteves, P. Humaidan, H. Yarali //Hum Reprod.– 2023. - Vol. 38.- №2- P. 225-236.

154. Van der Linden M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles / M. Van der Linden, K. Buckingham, C. Farquhar, A.M. J. Kremer, M. Metwally// Cochrane Database of Systematic Reviews.– 2015.- № 7.- P. 1-222.

155. Venetis C.A. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles / C.A. Venetis, E.M. Kolibianakis, J.K. Bosdou, B.C. Tarlatzis // Hum Reprod Update. - 2013.- Vol. 19. - № 5. - P. 433-57.

156. Vuong L.N. Determinants of the hCG Concentration in the Early Luteal Phase After Final Maturation of Follicles With Bolus Trigger of Recombinant hCG / L.N. Vuong, T.D. Pham, V.N.A. Ho, T.M. Ho, P. Humaidan, C.Y. Andersen // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. - Vol. 19.- № 11.- P. 137

157. Vuong L.N. The early luteal hormonal profile in IVF patients triggered with hCG / L.N. Vuong, T.M. Ho, T.D. Pham, V.N.A. Ho, C.Y. Andersen, P.Humaidan // Hum Reprod.– 2020. - Vol. 35.- №1- P. 157-166.

158. Vuong T.N. Gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in oocyte donors co-treated with a gonadotropin-releasing hormone antagonist: a dose-finding study / T.N. Vuong, M.T. Ho, T.D. Ha, H.T. Phung, G.B. Huynh, P. Humaidan // Fertil Steril. – 2016. - Vol. 105.- №2- P. 356-63.

159. Walls M.L. In vitro maturation /Walls M.L., Hart R.J. // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. - 2018. - Vol. 53. - №1. - P. 60-72.

160. Wang N.F. What is the optimal luteal support in assisted reproductive technology? / N.F. Wang, L. Bungum, S.O. Skouby //Horm Mol Biol Clin Investig.– 2021. - Vol. 43.- №2- P. 225-233.

161. Watters M. Short versus extended progesterone supplementation for luteal phase support in fresh IVF cycles: a systematic review and meta-analysis / M. Watters, M. Noble , T. Child, S. Nelson // Reprod Biomed Online. - 2020.- Vol. 40.- № 1.- P. 143-150.

162. Wei D. Fresh versus Frozen Embryo Transfer in PCOS: Arguments for and Against /D. Wei, J. Ma, Z.J. Chen //Semin Reprod Med. - 2017 - Vol. 35. - №4. - P. 359-363.

163. Wei J. The clinical application value of gonadotropin-releasing hormone antagonist combined with low-dose HCG regimen in patients with ovarian hyper-stimulation based on clinical characteristics and laboratory indicators / J. Wei, T. Ban, D. Shi, F. Mo, Q. Wei, L. Wei, C. Qu // Am J Transl Res. - 2023.- Vol. 15.- № 8.- P. 5477-5485.

164. Wiser A. Repeated GnRH agonist doses for luteal support: a proof of concept / A. Wiser, A. H. Klement, T. Shavit, A. Berkovitz, R. R. Koren, O. Gonen, K. Amichay, A. Shulman // Reprod Biomed Online. – 2019. - Vol. 39.- №5.- P. 770-776

165. Wong K.M. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction / K.M. Wong, M. van Wely, F. Mol, S. Repping, S. Mastenbroek // Cochrane Database Syst Rev. – 2021. - Vol. 3.- № 3.- P. 1-55.

166. Wu H. Luteal phase support for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection fresh cycles: a systematic review and network meta-analysis / H. Wu, S. Zhang, X. Lin, S. Wang, P. Zhou // Reprod Biol Endocrinol. – 2021. - Vol. 19.- №1- P. 103.

167. Yıldız G.A. The addition of gonadotrophin releasing hormone agonist to routine luteal phase support in intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles: a randomized clinical trial / G.A. Yıldız, Y.E. Şükür, C. Ateş, R. Aytaç // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2014. - Vol. 182.- P. 66-70.

168. Yılmaz N. GnRH agonist versus HCG triggering in different IVF/ICSI cycles of same patients: a retrospective study / N. Yılmaz, M.U. Ceran, E.N. Ugurlu, H.C. Gülerman, Y. Engin Ustun //J Obstet Gynaecol. – 2020. - Vol. 40.- №6- P. 837-842.

169. Yovich J.L. Mid-luteal serum progesterone concentrations govern implantation rates for cryopreserved embryo transfers conducted under hormone replacement. / J.L. Yovich, J.L. Conceicao, J.D. Stanger, P.M. Hinchliffe, K.N. Keane // Reprod Biomed Online. - 2015.- Vol. 31. - №2. - P. 180-91. - 2015.- Vol. 31. - № 2. - P. 180-91.

170. Zafardoust S. Effect of Administration of Single Dose GnRH Agonist in Luteal Phase on Outcome of ICSI-ET Cycles in Women With Previous History of IVF/ICSI Failure: A Randomized Controlled Trial / S. Zafardoust, M. Jeddi-Tehrani, M. M. Akhondi, M. R. Sadeghi, K. Kamali, S. Mokhtar, B. Badehnoosh, F. Arjmand-Teymouri, F. Fatemi, A. Mohammadzadeh // J Reprod Infertil. - 2015.- Vol. 16. - №2. - P. 96-101.

171. Zhao J. Individualized luteal phase support after fresh embryo transfer: unanswered questions, a review / J. Zhao, J. Hao, Y. Li // Reprod Health. – 2022. - Vol. 19.- №1- P. 19.

172. Zhao J.Z. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated ovaries in infertile women with polycystic ovary syndrome. / J.Z. Zhao, W. Zhou, W. Zhang, H.S. Ge, X.F. Huang, J.J. Lin // Fertil Steril. - 2009. - Vol. 91. - №6. - P. 2568-71.

173. Zhou W. Effects and Safety of GnRH-a as a Luteal Support in Women Undertaking Assisted Reproductive Technology Procedures: Follow-Up Results for Pregnancy, Delivery, and Neonates / W. Zhou, Y. Zhuang, Y. Pan, F. Xia //Arch Gynecol Obstet. - 2017 - Vol. 295. - №5. - P. 1269-1275.

174. Zhou W.Q. Study on the changes of gonadotropin releasing hormone agonist in pinopodes/ Randomized Controlled Trial/ W. Q. Zhou, Y. L. Jiang, H.B. Tang, H. Y. Gao, Y. Y. Zhuang, F. Xia, C. P. Mao, C. R. Zhu // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. - 2017 - Vol. 52. - №8. - P. 539-544.