

**БАЧУРИНА**

Алла Игорьевна

**ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПИКА ЛГ В  
МОДИФИЦИРОВАННОМ ПРОТОКОЛЕ ОВАРИАЛЬНОЙ  
СТИМУЛЯЦИИ ПРОГРАММ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО  
ОПЛОДОТВОРЕНИЯ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Корнеева Ирина Евгеньевна**

Официальные оппоненты:

**Калугина Алла Станиславовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

**Тапильская Наталья Игоревна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом репродуктологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта».

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»;

Защита диссертации состоится «18» апреля 2023 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

<https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Bachurina%20AI-disser.pdf?1363908234>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Предотвращение преждевременного пика ЛГ в протоколах овариальной стимуляции циклов ЭКО/ICSI – является неотъемлемым условием получения достаточной когорты фолликулов для выбора качественного эмбриона и его последующего переноса в полость матки. Стандартная практика преодоления преждевременного пика ЛГ, заключается в назначении аналогов Гн-РГ с целью супрессии функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы [Mascarenhas M.N. et al., 2012]. Недостаток протокола сопряжен с преждевременным пиком ЛГ, который по некоторым данным может регистрироваться почти у 18% женщин, что создает предпосылки для поиска подходов к оптимизации этих протоколов для улучшения исходов лечения [Chabbert-Buffet N. et al., 2007].

В естественном менструальном цикле эндогенный прогестерон, вырабатываемый желтым телом, ингибирует пиковый выброс ЛГ в лютеиновую фазу цикла [Wang N. et al., 2016]. Этот естественный механизм, а также накопленные данные о возможности проведения овариальной стимуляции в лютеиновую фазу цикла, появление эффективных методов криоконсервации ооцитов и эмбрионов обосновали возможность использования препаратов прогестерона как альтернативы с целью предотвращения преждевременной овуляции в протоколах ЭКО/ICSI [Kuang Y., 2014 Wang N., 2016].

Выбор дидрогестерона для настоящего исследования был основан на его молекулярной структуре, аналогичной прогестерону, лучшей переносимости по сравнению с другими прогестинами, ввиду отсутствия побочных эффектов, сопряженных с метаболическим профилем препарата, его относительно более низкой аффинностью к рецепторам прогестерона по сравнению с другими прогестинами, в связи с чем можно предположить, что дидрогестерон при его использовании в фолликулярную фазу цикла способен предотвратить

преждевременный пик ЛГ без выраженного подавления активности гипофиза, что не повлечет за собой увеличения дозы гонадотропинов и продолжительности овариальной стимуляции.

#### Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день использование дидрогестерона для предотвращения преждевременного пика ЛГ в протоколах овариальной стимуляции программ ЭКО/ICSI изучено в ограниченном числе исследований. Остается неясным механизм, блокирующий преждевременный пик ЛГ, оптимальный режим назначения препарата прогестерона и его влияние на созревание ооцитов и качество эмбрионов, включая их зуплоидный статус.

#### Цель исследования

Оптимизация предотвращения преждевременного пика ЛГ в программе экстракорпорального оплодотворения за счет использования дидрогестерона при планируемой сегментации цикла.

#### Задачи исследования

1. Оценить анамнестические и клиничко-лабораторные параметры пациенток обследуемых групп.
2. Изучить динамику концентрации половых стероидных гормонов и определить частоту встречаемости преждевременного пика ЛГ в протоколе овариальной стимуляции с препаратом прогестерона и стандартном протоколе с антагонистом Гн-РГ.
3. Исследовать параметры фолликулогенеза, оогенеза и раннего эмбриогенеза у изучаемых групп пациенток.
4. Оценить частоту зуплоидии у пациенток обследуемых групп.
5. На основании полученных данных определить эффективность и экономическую целесообразность использования дидрогестерона для предотвращения преждевременного пика ЛГ в протоколе овариальной стимуляции циклов ЭКО/ICSI.

### Научная новизна

Определена эффективность предотвращения преждевременного пика ЛГ при различных режимах назначения препарата прогестерона, изучены гормональные показатели циклов овариальной стимуляции, особенности фолликулогенеза, оогенеза и раннего эмбриогенеза.

Прослежена динамика концентрации ЛГ в зависимости от препарата, блокирующего его преждевременный пик, и схемы применения. На основании полученных данных представлен и научно обоснован патогенетический механизм предотвращения преждевременного пика ЛГ препаратом прогестерона, реализация которого достигается путем непрерывного назначения препарата в ранней фолликулярной фазе менструального цикла.

Определен зуплоидный статус эмбрионов при различных стратегиях предотвращения преждевременного пика ЛГ.

### Практическая значимость

Модифицирован и предложен для клинической практики протокол овариальной стимуляции с использованием препарата прогестерона для предотвращения преждевременного пика ЛГ в фолликулярной фазе цикла программ ЭКО/ICSI у пациенток с планируемой сегментацией цикла по различным показаниям.

Эффективность и безопасность использования препарата прогестерона для предотвращения преждевременного пика ЛГ подтверждена показателями клинической и прогрессирующей беременности в криоциклах, а также числом ранних репродуктивных потерь.

Оценена экономическая целесообразность использования дидрогестерона для предотвращения преждевременного пика ЛГ в протоколах овариальной стимуляции циклов ЭКО/ICSI.

### Положения, выносимые на защиту

1. Использование дидрогестерона для предотвращения преждевременного пика ЛГ со 2 дня фолликулярной фазы цикла можно

рассматривать в качестве альтернативы антагонистам Гн-РГ в циклах овариальной стимуляции протоколов ЭКО/ICSI, что подтверждается значимым снижением уровня ЛГ в день завершения гонадотропной стимуляции, сопоставимыми дозами гонадотропинов, продолжительностью овариальной стимуляции, количеством фолликулов диаметром 17 мм и более в день введения триггера овуляции.

2. Патогенетический механизм, лежащий в основе контроля уровня ЛГ при использовании дидрогестерона реализуется через ингибирование положительной обратной связи эстрадиола с гипоталамусом и только при условии начала его применения в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла. Назначение препарата с 7 дня овариальной стимуляции, соответствующее средней фолликулярной фазе, сопровождается преждевременным пиком ЛГ у 12,2% пациентов, ранней овуляцией до забора ооцитов – в 7,3% случаев.

3. Протоколы овариальной стимуляции с использованием дидрогестерона в ранней фолликулярной фазе цикла программы ЭКО/ICSI и антагонистами Гн-РГ имеют сопоставимые показатели оогенеза и раннего эмбриогенеза, что подтверждается отсутствием межгрупповых различий по количеству полученных ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК), доли зрелых и оплодотворенных ооцитов, частоте оплодотворения, количеству бластоцист «хорошего» качества и криоконсервированных эмбрионов, в то время как назначение дидрогестерона с 7 дня овариальной стимуляции приводит к уменьшению числа полученных ооцитов и криоконсервированных эмбрионов за счет преждевременного пика ЛГ, но не влияет на их качество, что подтверждается равной частотой зуплоидии.

4. Отсутствие значимых различий в базовых характеристиках и клинической эффективности циклов овариальной стимуляции с использованием дидрогестерона в ранней фолликулярной фазе цикла и антагонистами Гн-РГ подтверждается сходными показателями эффективности

криоциклов, что в сочетании с экономической рентабельностью и удобством перорального применения препарата прогестерона, обосновывает целесообразность изменения стратегий стимуляции функции яичников в протоколах ЭКО/ICSI при плановой сегментации цикла и в случаях сохранения репродуктивного материала для отсроченного деторождения.

#### Личный вклад автора

Автор участвовал в разработке цели, задач и дизайна исследования, а также в изучении данных литературы по теме диссертации, изучении клинико-анамнестических данных женщин, включенных в исследование. Автор участвовал в проведении всех этапов программ ВРТ. Автором собран материал для исследования, проведен анализ полученного материала, статистическая обработка данных исследования и публикация основных результатов исследования. Сформулированы выводы и рекомендации для практического применения.

#### Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 4 и 5 паспорта специальности «акушерство и гинекология».

#### Апробация работы

Работа обсуждена на межклинической конференции 30.05.2022г. и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (28.11.2022г, протокол № 12).

#### Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в клинической практике отделений вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы, из них – 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, доложены на всероссийских и международных конференциях.

### Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах печатного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами и 16 рисунками. Список литературы включает 168 источников, из них 21 работа отечественных авторов и 147 работ зарубежных авторов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 202 женщины с бесплодием, обратившихся в научно-клиническое отделение ВРТ им. Ф. Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ для достижения беременности в программе ЭКО/ICSI в период с сентября 2019 г. по июнь 2022 г. (Заведующий отделением профессор Назаренко Т.А.).

Критерием включения являлись: женщины в возрасте до 38 лет, с нормальным индексом массы тела, регулярным менструальным циклом или олигоменореей, сохраненным овариальным резервом, бесплодием различного генеза и наличием плановых показаний к сегментации цикла с отменой переноса эмбриона (ПЭ). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: противопоказания к проведению программы ЭКО/ICSI, изложенные в приказе Минздрава России № 803н от 31.07.2020 г. "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению". Всем пациенткам было проведено предварительное клинико-лабораторное обследование в соответствии с действующими нормативно-правовыми документами Минздрава России.

Для решения поставленных задач все пациентки методом простой рандомизации с неравномерным распределением (методом конвертов) были

разделены на 2 группы: 1 группу составили 98 женщин, которым для предотвращения преждевременного пика ЛГ в протоколе овариальной стимуляции использовали дидрогестерон. Для сравнительной оценки параметров овариальной стимуляции, гормональных показателей стимулированных циклов и выбора оптимального режима дозирования дидрогестерона, пациентки 1 группы на этапе овариальной стимуляции были разделены на две подгруппы (1А и 1Б). Женщинам 1А подгруппы (n=57, рис. 1) назначали дидрогестерон со 2-го дня менструального цикла, пациенткам 1Б подгруппы (n=41, рис. 2) – назначали дидрогестерон при диаметре растущих фолликулов 13-14 мм, что соответствовало 6-7 дню овариальной стимуляции. Во 2 группу (рис. 3) были включены 104 пациентки, которым стимуляцию яичников проводили в стандартном протоколе с антагонистом Гн-РГ (антаГн-РГ).



**Рис.1.** Протокол овариальной стимуляции с назначением дидрогестерона со 2 дня цикла, одновременно с гонадотропинами (1А подгруппа).



**Рис. 2.** Протокол овариальной стимуляции с назначением дидрогестерона при размерах растущих фолликулов 13-14 мм (6-7 день стимуляции яичников) (1Б подгруппа).



**Рис. 3.** Протокол овариальной стимуляции в стандартном протоколе с антаГн-РГ (2 группа).

Плановыми показаниями к сегментации цикла с отменой ПЭ у пациенток 1 и 2 групп явились: проведение преимплантационного генетического тестирования эмбрионов на анеуплоидии (ПГТ-А) – 41,8% и 48,0%, риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) в связи с наличием мультифолликулярных или поликистозных яичников (ПКЯ) – 23,6% и 27,5%, сохранение репродуктивного материала перед хирургическим лечением – 22,4% и 13,4%, патология эндометрия – 12,2% и 11,1% соответственно.

Овариальную стимуляцию проводили препаратами рекомбинантного ФСГ (рекФСГ). Триггер овуляции (декапептил – 0,2 мг п/к) вводили при достижении 3-х фолликулов диаметра 17-18 мм, трансвагинальную пункцию выполняли через 37-37,5 часов после введения триггера овуляции. Оплодотворение ооцитов осуществляли методом ЭКО или по показаниям – интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в ооцит (ICSI). Культивирование эмбрионов в течение 5-6 суток осуществляли по стандартной методике. Оценка эмбрионов проводили по классификации Гарднера [Gardner D.K., Schoolcraft W.B., 1999]. Учитывая морфологические характеристики эмбрионов, эмбрионы были классифицированы на 3 класса: Класс А – бластоцисты, имеющие степень экспансии 3 и более, морфологическую характеристику внутренней клеточной массы и трофобластодермы АА или ВА, соответственно; Класс В – бластоцисты, имеющие степень экспансии 3 и более, морфологическую характеристику внутренней клеточной массы и трофобластодермы АВ или ВВ, соответственно; Класс С – бластоцисты, имеющие степень экспансии 2 и более, морфологическую характеристику внутренней клеточной массы и трофобластодермы ВС или СС, соответственно. Эмбрионы хорошего качества (классов А и В) криоконсервировали.

Перенос размороженных эмбрионов в полость матки производили в криоцикле, использовали бластоцисты, имеющие оценку по классификации не менее 3ВВ.

Для подготовки эндометрия в криоциклах использовали препараты эстрогенов (6-8 мг/сутки) и микронизированного прогестерона (600 мг/сутки) вагинально.

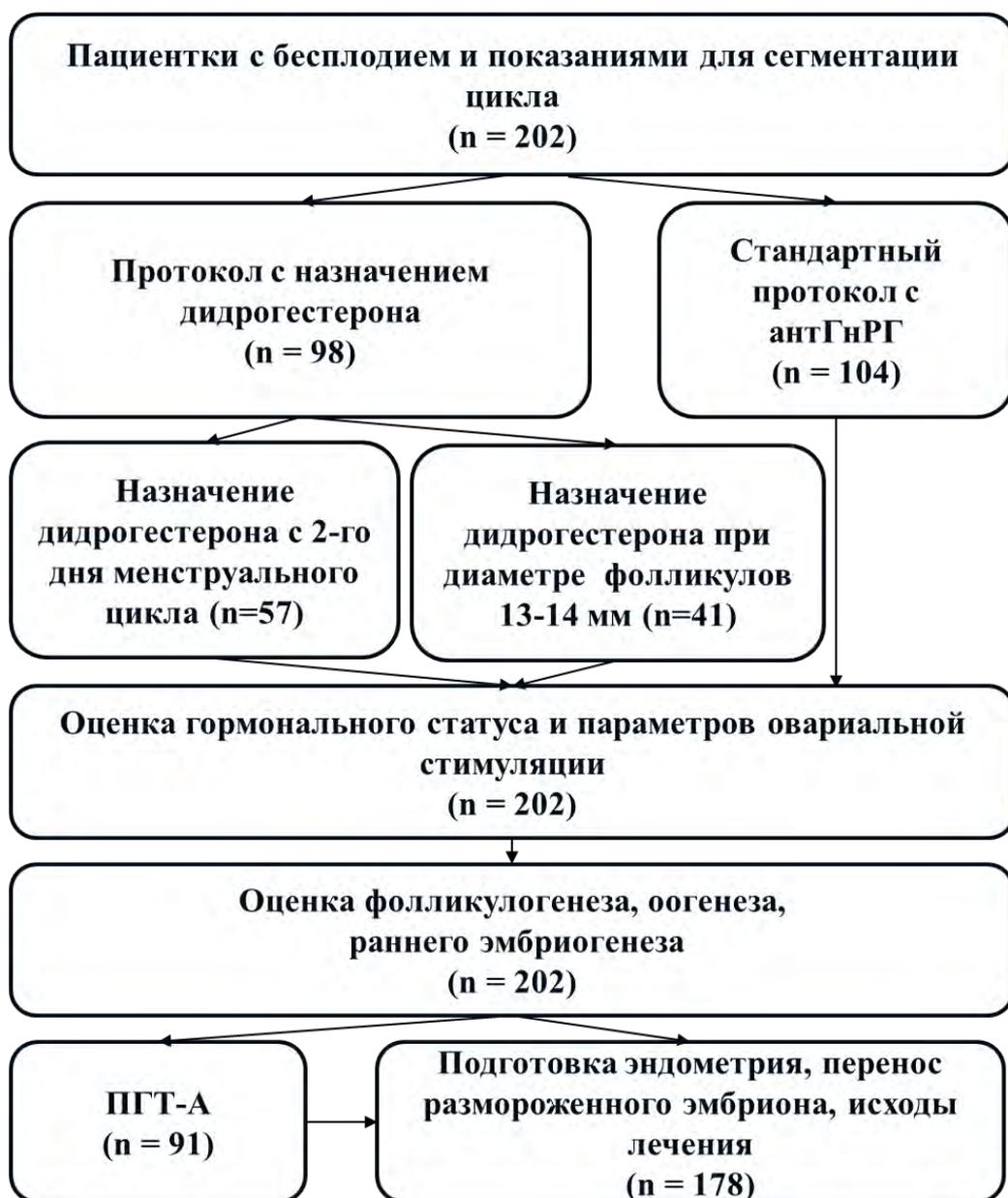
Первичная точка исследования – частота клинической беременности в первом криоцикле (%). Промежуточные точки: курсовая доза гонадотропина (МЕ), длительность овариальной стимуляции (дни), число фолликулов диаметром (Д) >17 мм в день введения триггера овуляции, число полученных

ооцит-кумулюсных комплексов, число полученных зрелых ооцитов (стадия МII), количество оплодотворенных ооцитов, частота оплодотворения (%), частота бластуляции (%), число бластоцист классов А, В, С от числа полученных бластоцист (%), число криоконсервированных эмбрионов, число эуплоидных эмбрионов.

Из специальных методов обследования в работе использованы: оценка овариального резерва (на основании определения уровня АМГ в сыворотке крови и подсчета количества антральных фолликулов (КАФ) по данным УЗИ), исследование гормонального профиля с оценкой динамики концентраций ЛГ, эстрадиола и прогестерона – на протяжении овариальной стимуляции, преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии методом NGS.

Для статистической обработки данных использовали электронные таблицы «Microsoft Excel» и пакет программ «GraphPad Prism 6» (GraphPad Software, USA). Для построения графиков использовали электронные таблицы «Microsoft Excel». Для определения нормальности распределения использовали обобщённый тест Д'Агостино-Пирсона. При анализе параметрических данных рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, использовали t-test для двух групп и ANOVA для трех групп. При анализе непараметрических данных – медиану и интерквартильный размах, использовали тест Манна-Уитни для двух групп и тест Краскела-Уоллиса для трех групп. При анализе качественных данных рассчитывали абсолютное значение и процент, использовали точный тест Фишера. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

Дизайн исследования представлен на рисунке 4.



**Рис. 4.** Дизайн исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения первой задачи были оценены клинико-anamнестические и лабораторные данные всех 202 женщин. Средний возраст пациенток 1 группы составил  $35,7 \pm 3,29$  лет, 2 группы –  $36,2 \pm 3,12$  лет, ИМТ –  $24,3 \pm 2,2$  и  $23,6 \pm 1,9$  кг/м<sup>2</sup>, длительность бесплодия  $4,1 \pm 2,6$  лет и  $4,4 \pm 3,2$  лет соответственно. Регулярный менструальный цикл имели 86,6% женщин первой группы и 83,6% второй. Частота олигоменореи составила 13,4% и 16,4% соответственно.

В структуре гинекологических заболеваний превалировал наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) (29,6% в 1 группе и 30,7% во 2 группе), несколько реже отмечены доброкачественные новообразования яичников (26,5% и 27,8%). Частота миомы матки составила 18,3% и 13,5%, частота полипа эндометрия – 11,2% и 17,3%. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) имели 9,1% и 6,7% женщин 1 и 2 групп.

Несмотря на отсутствие анамнестических данных о перенесенных воспалительных заболеваниях органов малого таза и невысокой частоте инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) (9,1% в первой и 10,6% во второй группе), в числе гинекологических операций преобладали реконструктивно-пластические операции на маточных трубах и сальпингоовариолизис (38,7% и 40,4%). Вероятно, вклад в наличие спаечного процесса в малом тазу вносил НГЭ, явившийся вторым по частоте показанием к хирургическому вмешательству (29,6% и 30,7%).

Резекция яичников по поводу доброкачественных новообразований, в числе которых были эндометриоидные кисты яичников, была выполнена в 26,5% и 27,8% случаев. Ввиду выраженных анатомических изменений маточных труб и трубной беременности в анамнезе двухсторонняя/односторонняя тубэктомия произведены 27,8% женщин 1 группы и 28,7% пациенток 2 группы. Гистероскопия + раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) при подозрении на наличие внутриматочной патологии ранее была произведена у 16,2% и 19,1% женщин из числа обследованных.

Для лечения вторичного бесплодия обратилось 67,4% женщин 1 группы и 59,6% – 2 группы. Осложненное течение беременности, завершившееся ранними репродуктивными потерями, отмечено у 81,8% и 79,5% пациенток 1 и 2 групп соответственно.

В структуре причин бесплодия превалировали сочетанные нарушения репродуктивной системы: 57,1% в 1 группе и 58,6% во 2 группе. Частота

трубно-перитонеального фактора как единственной причины нарушения репродуктивной функции составила 16,4% и 19,3%, НГЭ – 11,2% и 9,6%, мужского – 5,1% и 7,7%, маточного – 5,1% и 1,9%, эндокринного – 5,1% и 2,9% в 1 и 2 группах соответственно.

Гормональный статус всех обследованных женщин не отличался от аналогичных показателей женщин фертильной популяции. Сохраненный овариальный резерв был подтвержден уровнем АМГ в сыворотке крови: 2,4 (1,7 – 4,6) нг/мл и 2,3 (1,6 – 4,1) нг/мл и количество антральных фолликулов (КАФ)  $6,2 \pm 1,21$  и  $7,1 \pm 0,89$  по данным УЗИ в 1 и 2 группах соответственно.

На момент начала овариальной стимуляции пациентки обеих групп имели сопоставимые клинико-лабораторные показатели и равные возможности получения репродуктивного материала для достижения беременности в программах ВРТ.

Для решения второй задачи мы провели овариальную стимуляцию у всех 202 пациенток и сравнили параметры стимулированных циклов.

Характеристика протоколов овариальной стимуляции представлена в таблице 1.

**Таблица 1. Характеристика протоколов овариальной стимуляции**

	1 Группа (n = 98)		2 группа (n=104)	P
	1А подгруппа (n=57)	1Б подгруппа (n=41)		
Суточная доза ГТ (МЕ)	194 (150 – 225)	193 (150 – 225)	189 (150 – 225)	0,212
Длительность стимуляции (дни)	10 (8 – 12)	10 (9 – 12)	9 (8 – 11)	0,389
Суммарная доза гонадотропинов (МЕ)	2112 (1450 – 2720)	2110 (1451 – 2690)	1986 (1368 – 2630)	0,118
Количество фолликулов Д-17 мм и более	$7,2 \pm 3,3$	$7,4 \pm 2,9$	$8,1 \pm 2,1$	0,172

Результаты, представленные в таблице 1 показывают, что независимо от препарата, назначаемого для профилактики преждевременного пика ЛГ, пациентки обследованных групп не имели различий в разовой и курсовой дозах гонадотропина, а также в продолжительности овариальной стимуляции и количестве фолликулов диаметром 17 мм и более в день введения триггера овуляции.

Гормональные параметры овариальной стимуляции циклов ЭКО/ICSI представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Гормональные параметры циклов овариальной стимуляции**

Показатели	1 группа (n = 98)		2 группа (n=104)	P
	1А подгруппа (n=57)	1Б подгруппа (n=41)		
ФСГ, МЕ/л (день начала ОС)	6,7 (5,8 – 9,8)	6,9 (5,7 – 9,7)	7,8 (5,9 – 9,6)	0,118
ЛГ МЕ/л (день начала ОС)	7,5 (4,5 – 8,7)	7,4 (4,6 – 9,8)	7,1 (3,9 – 9,3)	0,702
ЛГ МЕ/л (6 день ОС)	6,7 (4,0 – 7,9)	6,9 (4,2 – 8,9)	6,2 (3,8 – 8,6)	0,648
ЛГ МЕ/л (день введения триггера овуляции)	<b>3,9 (2,9 – 6,3)</b> <b>*P=0,039</b>	<b>7,8 (5,9 – 14,9)^</b> <b>*P=0,048</b>	<b>7,9 (3,1 – 14,8)^</b>	0,041
Эстрадиол, пмоль/л (день начала ОС)	183 (124 – 326)	191 (132 – 328)	168 (125 – 224)	0,212
Эстрадиол, пмоль/л (6 день ОС)	2154 (1489 – 3276)	2353 (1523 – 2346)	2562 (1515 – 3661)	0,204
Эстрадиол, пмоль/л (день	4935 (3167 – 7694)	4898 (2987 – 7342)	4135 (2871 – 6968)	0,217

введения триггера овуляции)	<b>*P=0,031</b>	<b>*P=0,023</b>	<b>*P=0,045</b>	
Прогестерон, нмоль/л (день начала ОС)	1,2 (0,7-2,2)	1,1 (0,8 – 2,1)	1,1 (0,8 – 1,8)	0,101
Прогестерон, нмоль/л (6 день ОС)	1,3 (0,6-1,6)	1,4 (1,0 – 2,6)	1,4 (1,0 – 2,3)	0,134
Прогестерон, нмоль/л (день введения триггера овуляции)	<b>2,6 (2,0-3,4)</b> <b>*P= 0,023</b>	<b>2,9 (2,1 – 3,9)^</b> <b>*P=0,034</b>	<b>2,4 (1,0 – 3,1)^#</b>	0,042

P \*<0,05 в день введения триггера овуляции, по сравнению с днем начала ОС;

^ – P <0,05, по сравнению с группой 1А;

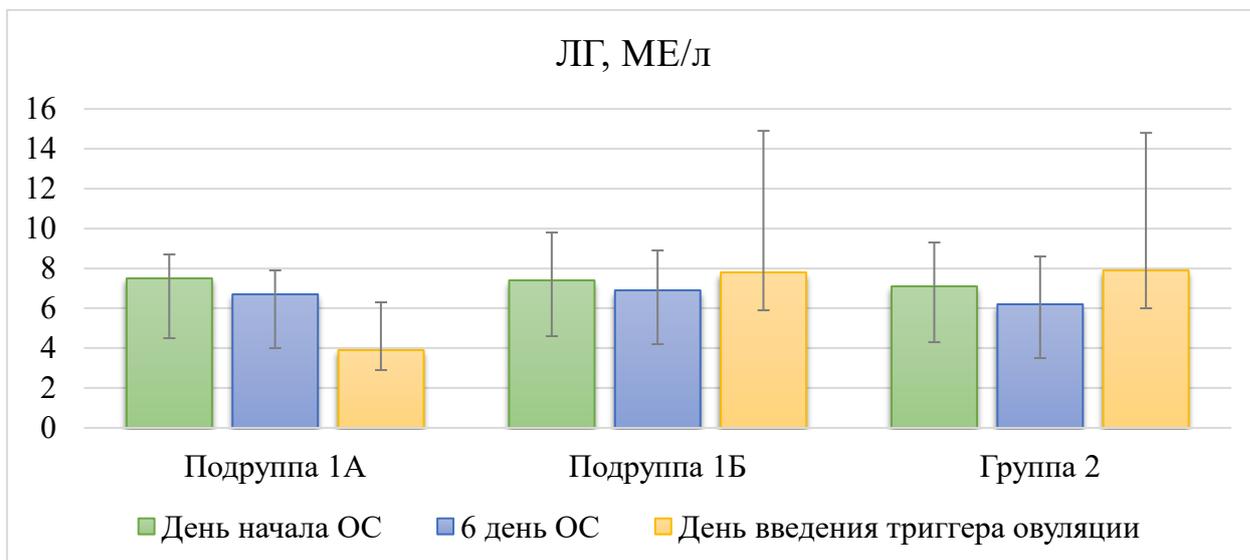
# – P <0,05, по сравнению с группой 1Б;

ОС – овариальная стимуляция.

Данные таблицы 2 демонстрируют отсутствие межгрупповых различий в базальных уровнях гонадотропных и стероидных гормонов в сыворотке крови в день начала лечения.

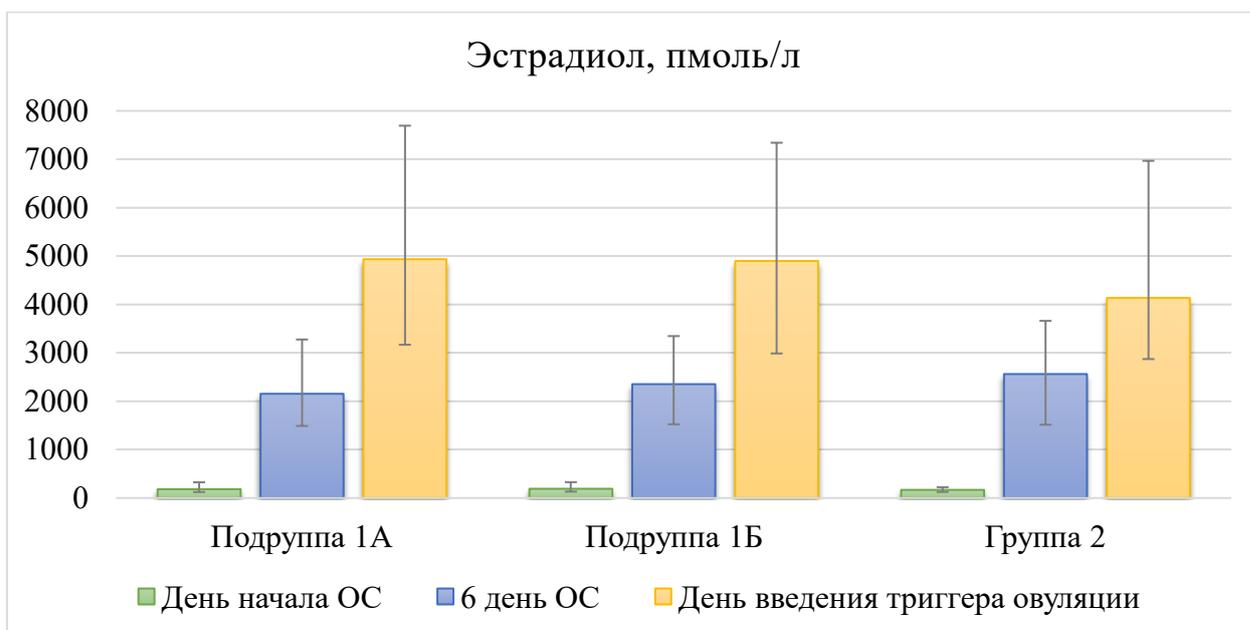
Динамика концентрации ЛГ на протяжении овариальной стимуляции у пациенток 1А и 1Б подгрупп различалась. В 1А подгруппе концентрация ЛГ в день завершения гонадотропной стимуляции статистически значимо снижалась (P=0,039). Уровень ЛГ>12 МЕ/л, указывающий на преждевременный пик гормона, не был отмечен ни в одном случае. У пациенток 1Б подгруппы средний уровень ЛГ возрастал к дню завершения стимуляции яичников (P=0,048) и у 5-х из 41 женщины (12,2%) составил 14,1 (12,9 – 15,0) МЕ/л. Преждевременный пик ЛГ при назначении дидрогестерона с 6-7 дня овариальной стимуляции отмечен у 12,2% пациенток, а у 3-х из 5 женщин произошла преждевременная овуляция, частота которой в расчете на всех женщин 1Б подгруппы составила 7,3%. Концентрация ЛГ у женщин 2 группы в протоколе с антаГн-РГ значимо не менялась. Преждевременный пик

ЛГ выявлен у 5 (4,8%) из 104 женщин, среднее значение уровня ЛГ у этих пациенток составило 13,9 (12,1 – 14,8) МЕ/л. Преждевременная овуляция не отмечена. (рис. 5).



**Рис. 5.** Динамика концентрации ЛГ в течение овариальной стимуляции (медиана, интерквартильный размах).

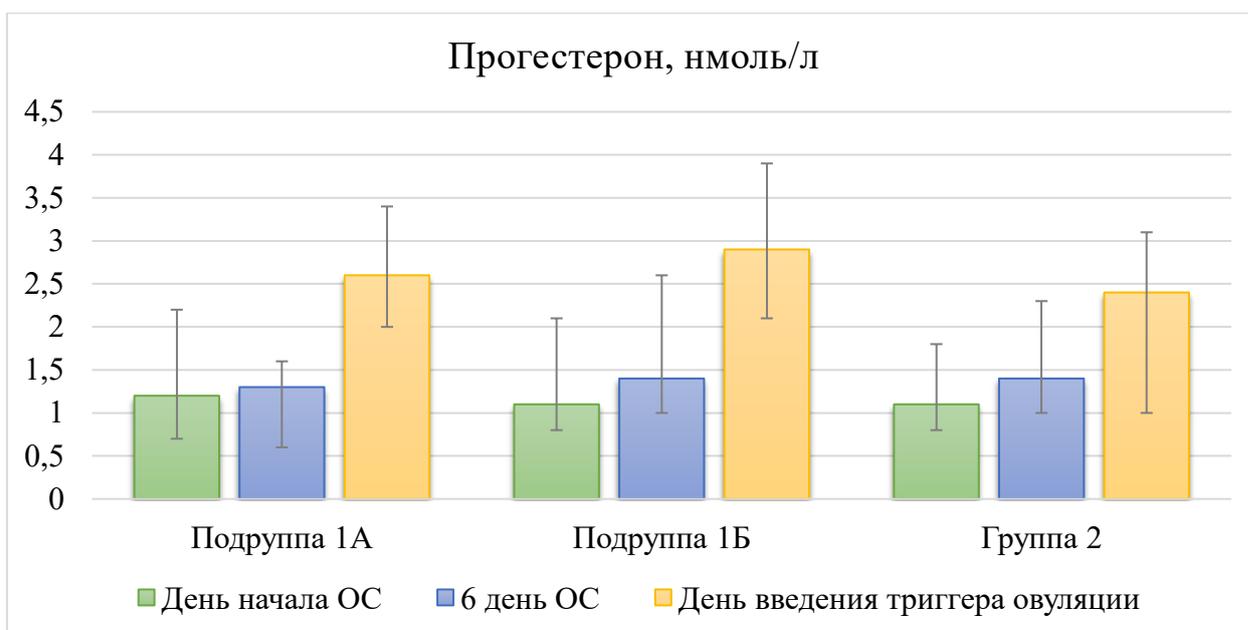
Уровень  $E_2$  возрастал во всех группах к дню введения триггера овуляции (рис. 6).



**Рис. 6.** Динамика концентрации эстрадиола в течение овариальной стимуляции (медиана, интерквартильный размах).

Концентрация прогестерона в день завершения овариальной стимуляции у пациенток 1А и 1Б подгрупп увеличивалась по сравнению с исходным показателем ( $P=0,023$ ) и ( $P=0,034$ ). При этом, средний уровень прогестерона у пациенток 1Б подгруппы, принимавших дидрогестерон с 6-7 дня овариальной стимуляции, был значимо выше ( $P=0,042$ ) аналогичного показателя женщин 1А подгруппы, что вероятно было связано с преждевременным пиком ЛГ, зарегистрированным в 12,2% случаев. Тенденция к увеличению уровня прогестерона на протяжении овариальной стимуляции, сопровождающаяся преждевременным пиком ЛГ в 4,8% случаев, отмечена и у пациенток 2 группы. (рис. 7).

Полученные нами данные позволили охарактеризовать патогенетический механизм предотвращения преждевременного пика ЛГ при использовании дидрогестерона, при котором уровень  $E_2$  играет решающую роль. В настоящем исследовании пациенткам 1А подгруппы мы назначали дидрогестерон со 2 дня цикла ежедневно при уровне  $E_2$  – 183 (124-326) пмоль/л. Непрерывное назначение препарата устойчиво блокировало преждевременный пик гормона, что доказано значимым снижением уровня ЛГ к дню введения триггера овуляции и возрастанием концентрации прогестерона. Женщинам 1Б подгруппы дидрогестерон начинали применять с 6-7 дня цикла овариальной стимуляции при уровне  $E_2$  – 2533 (1523-2346) пмоль/л. Значения концентрации ЛГ в динамике имели тенденцию к увеличению, хотя достоверные различия между подгруппами 1А и 1Б не были выявлены. При этом преждевременный пик ЛГ был отмечен у 12,2% женщин, в то время как уровень прогестерона у пациенток 1Б подгруппы значимо не отличался от аналогичных значений женщин 1А подгруппы. Таким образом, способность прогестерона устойчиво ингибировать преждевременный пик ЛГ реализуется только при условии начала его применения в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла, препятствуя тем самым положительной обратной связи  $E_2$  и гипоталамуса.



**Рис. 7.** Динамика концентрации прогестерона в течение овариальной стимуляции (медиана, интерквартильный размах).

Для решения 3 задачи мы проанализировали показатели оогенеза и раннего эмбриогенеза в циклах ЭКО/ICSI у всех пациенток, включенных в настоящее исследование. Данные представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Показатели оогенеза и раннего эмбриогенеза**

Показатель на пациентку	1 группа (n = 98)		2 группа (n=104)	P
	1А подгруппа (n=57)	1Б подгруппа (n=41)		
Кол-во полученных ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК) (ЭКО и ICSI)	<b>8,9±3,1</b>	<b>7,4±2,2<sup>^</sup></b>	7,9±4,7	0,037
Кол-во ооцитов МП в циклах ICSI	7,6±1,5	7,1±0,9 <sup>^</sup>	6,9±1,6	0,009
Доля зрелых ооцитов в циклах ICSI	78,3%	77,9%	77,2%	0,138

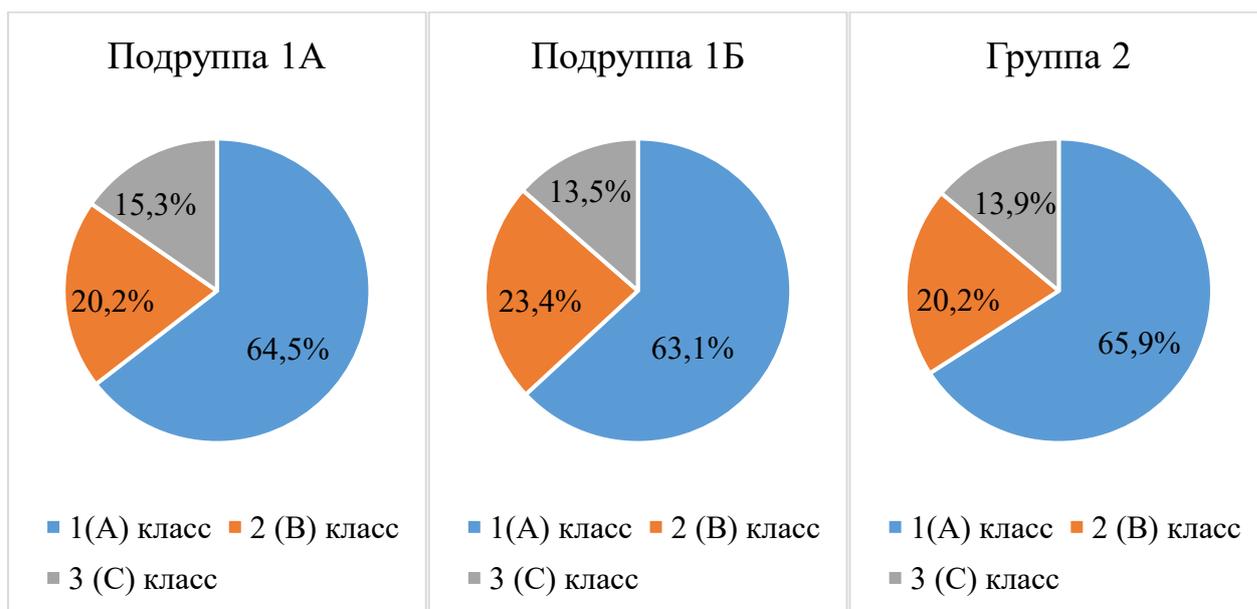
Кол-во оплодотворенных ооцитов в циклах ICSI на пациентку	<b>5,3±0,5</b>	<b>4,9±0,7<sup>^</sup></b>	4,8±1,9	0,047
Частота оплодотворения в циклах ICSI	73,9%	72,8%	75,1%	0,183
Кол-во оплодотворенных ооцитов в циклах ЭКО	<b>4,9±1,2</b>	<b>4,1±0,9<sup>^</sup></b>	4,7±2,1	0,039
Частота оплодотворения в циклах ЭКО	55,1%	54,3%	59,5%	0,378
Кол-во бластоцист (ЭКО и ICSI)	<b>3,2±0,3</b>	<b>2,7±0,3<sup>^</sup></b>	2,9±0,6	0,047
Частота бластуляции (ЭКО и ICSI)	66,1%	61,7%	64,8%	0,198
Кол-во криоконсервированных бластоцист (ЭКО и ICSI)	<b>2,4±0,6</b>	<b>2,1±0,4<sup>^</sup></b>	2,5±0,4	0,042
Доля криоконсервированных бластоцист (ЭКО и ICSI)	48,4%	47,3%	49,1%	0,121

<sup>^</sup> – P <0,05, по сравнению с группой 1А.

Полученные данные не показали значимых межгрупповых различий у пациенток 1А подгруппы (принимавших дидрогестерон с 2 дня цикла) и 2 группы (на фоне антагГн-РГ) в числе полученных ОКК, зрелых и оплодотворенных ооцитов, бластоцист, числу криоконсервированных эмбрионов, хотя тенденция к лучшим показателям у женщин 1А подгруппы прослеживалась.

Эмбриологические показатели пациенток 1Б подгруппы (принимавших дидрогестерон с 6-7 дня овариальной стимуляции), по сравнению с аналогичными показателями женщин 1А подгруппы, характеризовались меньшим числом полученных ОКК (P=0,037), уменьшением числа оплодотворенных ооцитов как в программах ЭКО (P=0,039) – так и ICSI (P=0,047), меньшим числом бластоцист (p=0,047) и криоконсервированных эмбрионов (P=0,042). Тем не менее, несмотря на меньшее число полученных

ОКК и криоконсервированных эмбрионов, качественные характеристики эмбрионов во всех группах не различались (рис. 5). Количество эмбрионов «хорошего» качества, которые были криоконсервированы для последующего криопереноса, в расчете на пациентку составило  $2,4 \pm 0,6$ ,  $2,1 \pm 0,4$ ,  $2,5 \pm 0,4$  в 1А, 1Б и 2 группах соответственно (рис. 8).



**Рис. 8.** Качество полученных эмбрионов.

Оценка качества эмбрионов носит субъективный характер. Объективным или ревалентным критерием этого параметра может служить эмбриональная эуплоидия. Поскольку существует прямая зависимость между эуплоидным статусом бластоцисты и вероятностью живорождения, уровень эуплоидии можно принять в качестве промежуточного маркера акушерских исходов. Таким образом, уровень эуплоидии в протоколах овариальной стимуляции с прогестинами, может означать, что уровень живорождения не уступает таковому при стандартных подходах [Zolfaroli I. et al., 2020].

Мы не выявили значимых межгрупповых различий по общему количеству эуплоидных бластоцист, частоте эуплоидных бластоцист и частоте эуплоидных эмбрионов в расчете на пациентку при изучаемых стратегиях

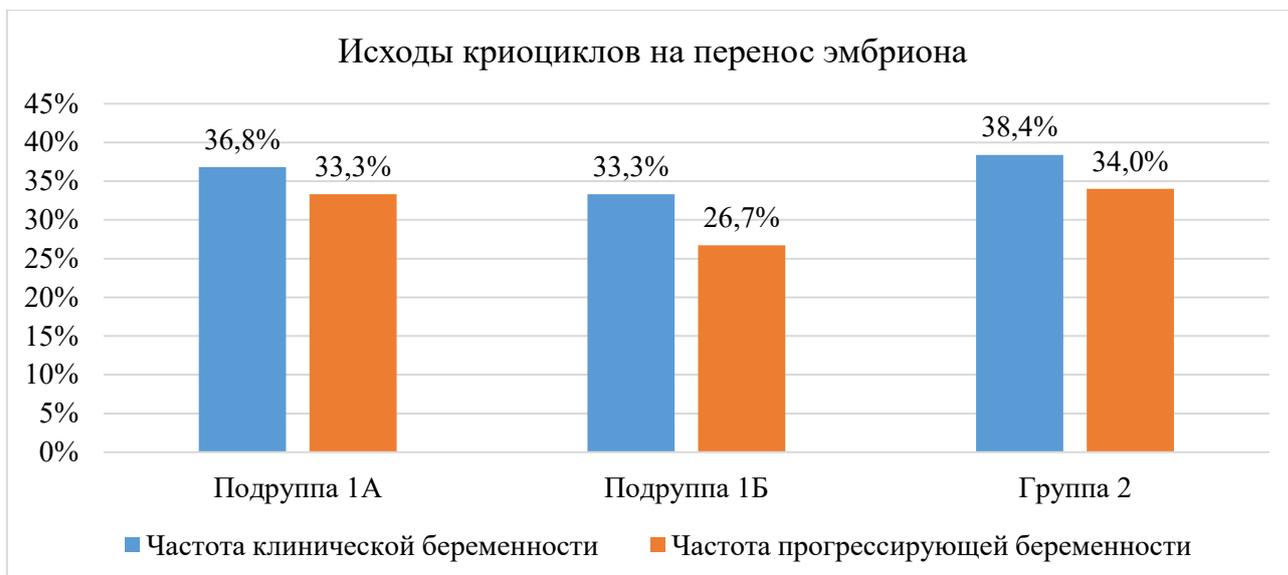
подавления преждевременного пика ЛГ в протоколах овариальной стимуляции. (табл. 4).

**Таблица 4. Результаты ПГТ-А (N= 91)**

	1 группа (n = 41)		2 группа (n=50)	P
	1А подгруппа (n=23)	1Б подгруппа (n=18)		
Общее количество бластоцист (n)	55	38	125	0,111
Эуплоидные бластоцисты (n)	22	15	52	0,143
Частота эуплоидных бластоцист (%)	39,7%	40,0%	41,6%	0,271
Кол-во эуплоидных бластоцист на пациента	1,2±0,3	0,8±0,2	1,1±0,4	0,351
Частота эуплоидных эмбрионов на пациента (%)	48,8%	41,1%	48,0%	0,274

Перенос эмбрионов 178 из 202 пациенток, произведен в криоцикле. Величина М-ЭХО в день ПЭ составила около 9,0 мм и не различалась между группами.

Исходы криоциклов представлены на рисунке 9. Частота клинической, прогрессирующей беременности, а также ранних репродуктивных потерь были сопоставимы между группами, что может указывать на отсутствие негативного влияния дидрогестерона назначаемого в ранней фолликулярной фазе цикла на параметры оогенеза и эмбриогенеза.



**Рис. 9.** Исходы криоциклов.

Вопросы экономической эффективности циклов овариальной стимуляции с использованием препаратов прогестерона для предотвращения преждевременного пика ЛГ обсуждаются. Преимущества прогестинов заключаются в их меньшей стоимости, пероральном пути применения, устойчивом подавлении преждевременного пика ЛГ по сравнению с антаГн-РГ. Недостатком является необходимость сегментации цикла и криоконсервации эмбрионов для их отсроченного переноса в криоцикле. Это дополнительные затраты на криоконсервацию эмбрионов, подготовку эндометрия, размораживание эмбрионов, визиты в клинику, расходы, связанные с потерей рабочего времени. Поэтому рентабельность данного подхода наиболее целесообразно обсуждать в контексте плановой сегментации цикла, а именно – разнице стоимости лекарственного обеспечения цикла.

По нашим данным, стоимость дидрогестерона для предотвращения преждевременного пика ЛГ была в 9 раз ниже по сравнению с антаГн-РГ (табл. 5, 6). Результаты настоящего исследования могут послужить основанием для изменения стратегий овариальной стимуляции при плановой сегментации цикла по различным показаниям. Поскольку криоконсервация

ооцитов и эмбрионов для отсроченного переноса в криоцикле являются обязательными в протоколе с препаратами прогестерона, то этот протокол может быть лучшим вариантом для доноров ооцитов, а также в случаях сохранения репродуктивного материала для отсроченного деторождения.

**Таблица 5. Стоимость лекарственного обеспечения в протоколе с препаратом прогестерона**

Доза препарата в расчете на пациентку	1А подгруппа	Стоимость 1 единицы препарата (Руб.)	Стоимость курса лечения (Руб.)
Курсовая доза гонадотропина	2112 МЕ	1535,00	32 419,00
Трипторелин	0,2 мг	206,00	412,00
Курсовая доза дидрогестерона	200 мг	26,26	788,00
<b>ИТОГО</b>			<b>33619,00</b>

**Таблица 6. Стоимость лекарственного обеспечения в протоколе с антагГн-РГ**

Доза препарата в расчете на пациентку	2 группа	Стоимость 1 ед. препарата (Руб.)	Стоимость курса лечения (Руб.)
Курсовая доза гонадотропина	2112 МЕ	1535,00	32 419,00
Трипторелин	0,2 мг	206,00	412,00
Курсовая доза антагГн-РГ	1,25 мг	1390,00	6950,00
<b>ИТОГО</b>			<b>39781,00</b>

Полученные данные позволили сформировать следующий алгоритм ведения пациенток с планируемой сегментацией цикла (рис. 10).

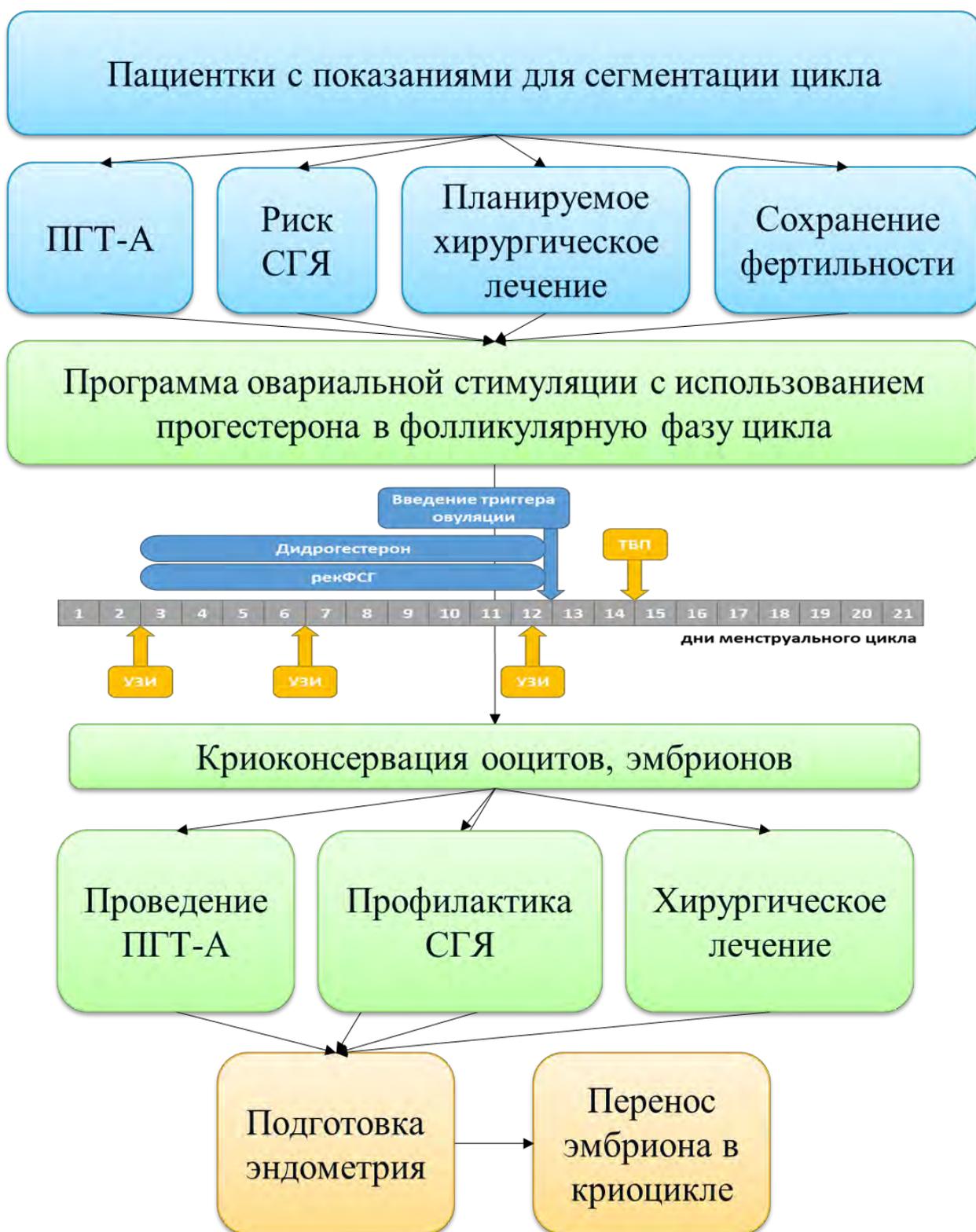


Рис. 10. Алгоритм ведения пациенток с планируемой сегментацией цикла.

## ВЫВОДЫ

1. Клинико-anamнестические данные обследованной когорты женщин характеризуются сохраненным овариальным резервом и наличием факторов, обосновывающих плановую сегментацию цикла ЭКО/ICSI с отменой ПЭ в полость матки: проведение ПГТ-А (45,1%), риск СГЯ (25,7%), сохранением репродуктивного материала для отсроченной реализации репродуктивной функции (17,8%), патологией эндометрия (11,4%).
2. Динамика концентрации ЛГ в протоколах с дидрогестероном имеет различный характер и зависит от времени назначения препарата: снижается с 7,5 (4,5 – 8,7) до 3,9 (2,9 – 6,3) МЕ/л ( $P=0,039$ ) при начале его применения со 2 дня ранней фолликулярной фазы цикла и возрастает с 7,4 (4,6 – 9,8) МЕ/л до 7,8 (5,9 – 14,9) МЕ/л ( $P=0,048$ ) при назначении с 6-7 дня овариальной стимуляции, что соответствует средней фолликулярной фазе цикла, за счет преждевременного пика в 12,2% случаев и ранней овуляции до забора ооцитов – в 7,3% случаев. Преждевременный пик ЛГ при отсутствии существенных колебаний его уровня в протоколе с антагГн-РГ выявлен у 4,8% женщин в то время, как ранняя овуляция не подтверждена ни в одном случае.
3. Динамика уровня половых стероидных гормонов в сыворотке крови при овариальной стимуляции в протоколах с препаратом прогестерона, независимо от режима его назначения, характеризуется сопоставимыми уровнями  $E_2$  и значимым возрастанием содержания прогестерона в день введения триггера овуляции по сравнению с исходным показателем: с 1,2 (0,7 – 2,2) нмоль/л до 2,6 (2,0 – 3,4) нмоль/л ( $P=0,023$ ) и с 1,1 (0,8 – 2,1) нмоль/л до 2,9 (2,1 – 3,9) нмоль/л ( $P=0,034$ ). Тенденция к повышению уровня прогестерона в протоколе с антагонистом Гн-РГ с 1,1 (0,8 – 1,8) нмоль/л до 2,4 (1,0 – 3,1) нмоль/л обусловлена преждевременным пиком ЛГ у 4,8% женщин.
4. Выявленные особенности стероидогенеза в изучаемых циклах овариальной стимуляции показывают, что ключевым фактором контроля преждевременного пика ЛГ является исходный уровень эстрадиола на момент назначения дидрогестерона. Патогенетический механизм, блокирующий

всплеск ЛГ, реализуется через ингибирование положительной обратной связи эстрадиола с гипоталамусом, что обосновывает назначение препарата в ранней фолликулярной фазе.

5. Протоколы овариальной стимуляции при использовании препарата прогестерона и антагониста Гн-РГ у женщин с сохраненным овариальным резервом имеют сопоставимые показатели суточной: 194 (150 – 225) МЕ, 193 (150 – 225) МЕ, 189 (150 – 225) МЕ и курсовой доз 2112 (1450 – 2720) МЕ, 2110 (1451 – 2690) и 1986 (1368 – 2630) МЕ гонадотропина, продолжительности овариальной стимуляции 10 (8 – 12) дней, 10 (9 – 12) дней и 9 (8 – 11) дней, а также количестве фолликулов диаметром 17 мм и более в день введения триггера овуляции.

6. Показатели эмбриологического этапа программы ЭКО/ICSI при назначении дидрогестерона в ранней фолликулярной фазе цикла для предотвращения преждевременного пика ЛГ и в протоколе с антагонистом Гн-РГ не имеют значимых различий по количеству полученных ОКК, доли зрелых и оплодотворенных ооцитов, частоте оплодотворения, количеству бластоцист «хорошего» качества и криоконсервированных эмбрионов. Назначение дидрогестерона с 7 дня овариальной стимуляции не приводит к устойчивому ингибированию преждевременного пика ЛГ и сопровождается уменьшением числа полученных ОКК ( $P=0,037$ ) и криоконсервированных эмбрионов ( $P=0,042$ ), но не влияет на их качество, что подтверждается равной частотой эуплоидии в обследованных группах.

7. Частота клинической и прогрессирующей беременности в первом криоцикле у женщин обследованных групп значимо не различалась и составила 36,8%, 33,3%, 38,4% и 33,3%, 26,7%, 34,0% соответственно. Ранние репродуктивные потери имели 9,5%, 6,7% и 11,4% женщин 1А, 1Б и 2 групп.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Протокол овариальной стимуляции с использованием дидрогестерона для предотвращения преждевременного пика ЛГ, назначаемого в ранней фолликулярной фазе менструального цикла, целесообразно выбирать при наличии показаний к плановой сегментации цикла ЭКО/ICSI по различным показаниям, в том числе – у доноров ооцитов, а также при сохранении репродуктивного материала для отсроченной реализации репродуктивной функции.
2. Использование дидрогестерона в дозе 20 мг/сутки с дня начала гонадотропной стимуляции, включая день введения триггера овуляции, эффективно блокирует преждевременный пик ЛГ у женщин с сохраненным овариальным резервом, не увеличивает потребность в курсовой дозе гонадотропина и продолжительности дней стимуляции. Назначение дидрогестерона с 6-7 дня овариальной стимуляции может привести к преждевременному пику ЛГ, ранней овуляции и уменьшению количества полученных ооцитов и криоконсервированных бластоцист.
3. Динамическая оценка уровней ЛГ и половых стероидных гормонов в цикле овариальной стимуляции с препаратом прогестерона не целесообразна, так как не повышает клиническую результативность цикла.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Предотвращение преждевременного пика лютеинизирующего гормона гестагеном в модифицированном протоколе овариальной стимуляции программ вспомогательных репродуктивных технологий. / Корнеева И.Е., **Ковальчук А.И.** // **Акушерство и гинекология.** 2020. № 11. С. 39-43.
2. Гормональные и эмбриологические параметры циклов овариальной стимуляции при использовании дидрогестерона для предотвращения преждевременного пика лютеинизирующего гормона. / Корнеева И.Е., **Ковальчук А.И.**, Назаренко Т.А., Митюрин Е.В., Перминова С.Г., Бачурин А.В., Иванец Т.Ю. // **Гинекология.** 2022. Т. 24. № 5. С. 380-385.
3. Особенности фолликуло-стероидо-оогенеза при стимуляции яичников в лютеиновую фазу менструального цикла. / Корнеева И.Е., Мартиросян Я.О., **Ковальчук А.И.**, Назаренко Т.А., Бирюкова А.М., Веюкова М.А., Иванец Т.Ю. // **Акушерство и гинекология.** 2021. № 7. С. 107-112.