Проблемы репродукции
2019, Т. 25, № 1, с. 41-48
https://doi.org/10.17116/repro20192501141

Russian Journal of Human Reprotuction =
Problemy Reproduktsii 2019, vol. 25, no 1, pp. 41-48
https://doi.org/10.17116/repro20192501141

# Сравнительная оценка эффективности различных вариантов естественного цикла и овариальной стимуляции при проведении программы ЭКО/ИКСИ у пациенток с бесплодием

© К.м.н. К.Ю. БОЯРСКИЙ[1, 3], С.Н. ГАЙДУКОВ[2], д.м.н., проф. Е.И. КАХИАНИ[2], Т.А. ДУДНИЧЕНКО[3], Н.С. САФИНА[3]

[1]ООО «Генезис», Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования** — выполнить сравнительную оценку эффективности различных вариантов естественного цикла и овариальной стимуляции при проведении программы экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматического введения сперматозоида (ЭКО/ИКСИ) у пациенток с бесплодием.

**Материал и методы.** В исследование включены клинические данные 210 пациенток с бесплодием, которым выполнены 225 циклов ЭКО/ИКСИ. Сформированы четыре группы пациенток. Проведено сравнение показателей овариальной стимуляции и исходы при применении естественного цикла, модифицированного естественного цикла, умеренной (минимальной) стимуляции и стандартного протокола с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.

**Результаты.** Частота наступления клинической беременности на начатый протокол у пациенток 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп составила 10,2, 15,8, 30,8 и 45,4% соответственно; частота имплантации статистически значимо не различалась. Синдром гиперстимуляции яичников отсутствовал у пациенток при выполнении естественного цикла, при применении умеренной стимуляции наблюдался в 1,9% случаев и в стандартных протоколах стимуляции — в 27,3%.

**Выводы.** При выполнении различных вариантов программы ЭКО/ИКСИ у пациенток с бесплодием не выявлено статистически значимых различий в частоте имплантации. Несмотря на то что эмбрион может быть получен как в естественном цикле, так и при стимуляции яичников, его потенциал с точки зрения достижения беременности одинаков.

*Ключевые слова: естественный цикл ЭКО, модифицированный протокол, умеренная стимуляция, стандартный протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, сравнительное исследование.*

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Боярский Константин Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н.Давыдова, ФГБОУВО Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, https://orcid.org/0000-0002-2000-1567
Гайдуков Сергей Николаевич — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом детской гинекологии, ФГБОУВО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет, https://orcid.org/0000-0003-1013-8110
Кахиани Екатерина Инвериевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом детской гинекологии, ФГБОУВО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет, https://orcid.org/000-0002-0410-817X
Дудниченко Татьяна Александровна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н.Давыдова, ФГБОУВО Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, https://orcid.org/0000-0001-7111-1283
Сафина Наталия Саламатовна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н.Давыдова, ФГБОУВО Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, https://orcid.org/0000-0002-8173-7690

**КАК ЦИТИРОВАТЬ:**

Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Кахиани Е.И., Дудниченко Т.А., Сафина Н.С. Сравнительная оценка эффективности различных вариантов естественного цикла и овариальной стимуляции при проведении программы ЭКО/ИКСИ у пациенток с бесплодием. *Проблемы репродукции*. 2019;25(1):41-48. https://doi.org/10.17116/repro20192501141

# Comparative evaluation of efficiency of different variants of the natural cycle and ovarian stimulation during IVF/ICSI programs in patients with infertility

© K.YU. BOYARSKYI[1, 3], S.N. GAIDUKOV[2], E.I. KAKHIANI[2], T.A. DUDNICHENKO[3], N.S. SAFINA[3]

[1]«Genesis», St.-Peterburg, Russia
[2]St.-Peterburg State Pediatric Medical University, St.-Peterburg, Russia
[3]North-Western State Medical University, St.-Peterburg, Russia

**Автор, ответственный за переписку:** Боярский Константин Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н.Давыдова, ФГБОУВО Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, e-mail: konstantinboyarskiy@cloud.com

**Corresoinding author:** Boyarsky Konstantin Yureivich — Ph.D., associate professor of the department of Obstetrics and Gynecology named after S.N. Davydov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: konstantinboyarskiy@cloud.com

**ABSTRACT**
In the comparative study 225 cycles of IVF/ICSI in 210 patients were investigated. The parameters of ovarian stimulation and outcomes were compared in the natural cycle, the modified natural cycle, mild (minimal) stimulation, and in the standard protocol with GnRH antagonists. On the initiated protocol, the frequency of clinical pregnancy was 10.2, 15.8, 30.8 and 45.4%, respectively. However, implantation rates did not differ statistically in all studied groups. OHSS was not observed in two groups of the natural cycle, with mild stimulation, 1.9% of cases and 27.3% in standard stimulation protocols were observed.

*Key words: natural cycle IVF, modified protocol, moderate stimulation, standard protocol with antagonist GnRH, comparative study.*

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**
Boyarsky K.Y. — Ph.D., associate professor of the department of Obstetrics and Gynecology named after S.N. Davydov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, https://orcid.org/0000-0002-2000-1567
Gidukov S.N. — Ph.D., M.D., professor of the department of Obstetrics and Gynecology with course of pediatric gynecology, St.-Petersburg State Pediatric Medical University, https://orcid.org/0000-0003-1013-8110
Kachiani E.I. — Ph.D., M.D., professor, Head of the department of Obstetrics and Gynecology named after S.N. Davydov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, https://orcid.org/000-0002-0410-817X
Dudnichenko T.A. — associate professor of the department of Obstetrics and Gynecology named after S.N. Davydov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, https://orcid.org/0000-0001-7111-1283
Safina N.S. — associate professor of the department of Obstetrics and Gynecology named after S.N. Davydov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, https://orcid.org/0000-0002-8173-7690

**TO CITE THIS ARTICLE:**
Boyarskyi KYu, Gaidukov SN, Kakhiani EI, Dudnichenko TA, Safina NS. Comparative evaluation of efficiency of different variants of the natural cycle and ovarian stimulation during IVF/ICSI programs in patients with infertility. *Russian Journal of Human Reprotuction =Problemy Reproduktsii*. 2019;25(1):41-48. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro20192501141

Контролируемая овариальная стимуляция представляет собой назначение мочевого/рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) или препаратов, вызывающих выброс ФСГ гипофизом (кломифена цитрат и летрозол), с целью роста множества фолликулов и преодоления механизма созревания доминантного фолликула.

Тесты, определяющие индивидуальный овариальный резерв, помогают подобрать индивидуальную стартовую дозу ФСГ и человеческого менопаузального гонадотропина (ЧМГ). Характеристика овариального резерва зависит от числа растущих антральных фолликулов, возраста женщины и от перенесенных гинекологических заболеваний [1]. При уменьшенных показателях овариального резерва эффективность стимуляции яичников может снижаться. Выбор схемы стимуляции при «плохом ответе» до сих пор является нерешенной проблемой.

В настоящий момент имеются принципиально разные подходы к овариальной стимуляции. С одной стороны, замена триггера овуляции препаратами агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), вместо традиционной дозы хорионического гонадотропина человека (чХГ), позволяет избежать развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) у пациенток с высокими показателями овариального резерва [2]. При этом подходе становится возможным получение большого числа растущих фолликулов, которое сопровождается крайне высокими (в несколько раз выше физиологических) уровнями половых стероидов (эстрадиола и прогестерона), что обычно ассоциировано с нарушением рецептивности эндометрия и возможностью развития СГЯ [3]. Во многих работах подчеркивается важность использования при замене триггера агонистами ГнРГ так называемой сегментации, т.е. разделение во времени овариальной стимуляции и переноса эмбрионов в полость матки, что позволяет избежать негативного влияния высоких уровней половых стероидов [4]. С другой стороны, предложен альтернативный или так называемый дружественный подход, который включает применение различных вариантов естественного цикла, а также минимальную стимуляцию. Международное общество минимальных подходов во вспомогательной репродукции (International Society of Minimal Approaches in Assisted Reproduction — ISMAAR) предложило классификацию схем овариальной стимуляции, применяемой в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которая включает естественный цикл, модифицированный естественный цикл, минимальную стимуляцию и стандартную стимуляцию [5]. Несмотря на интерес специалистов к этому методу, применение естественного цикла в циклах ВРТ остается низким. Так, согласно данным Американского общества репродуктивной медицины (American Society of Reproductive Medicine — ASRM), в 2007 г. в США из 358 клиник, применявших экстракорпоральное оплодотворение и интрацитоплазматическое введение сперматозоида (ЭКО/ИКСИ), только 57 сообщили об использовании естественных циклов, и доля этих циклов в общем числе процедур ЭКО/ИКСИ составила 1,36% [6]. Минимальная сти-

муляция включает не только модификацию протокола с антагонистами, но и применение кломифена цитрата, как в монопротоколах, так и в комбинации с препаратами ФСГ/ЧМГ. Стоит отметить, что от этой комбинации отказались в начале 90-х годов прошлого века в связи с тем, что эффективность стандартных протоколов оказалась выше. В настоящее время наблюдается «ренессанс» использования комбинации кломифена цитрата и ФСГ под названием «японского протокола». Однако следует отметить, что переход на минимальные стимуляции с длинного протокола в программах сократил в 2 раза частоту наступления беременности и родов в Японии [7]. Таким образом, сравнительные исследования должны продемонстрировать эффективность и недостатки различных подходов к овариальной стимуляции [8—11].

Цель исследования — выполнить сравнительную оценку эффективности различных вариантов естественного цикла и овариальной стимуляции при проведении программы ЭКО/ИКСИ у пациенток с бесплодием.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены клинические данные 210 пациенток, которым выполнены 225 циклов ЭКО/ИКСИ в клинике лечения бесплодия ООО «Генезис» с апреля 2011 г. по декабрь 2014 г. Сформированы четыре группы. В 1-ю группу вошли 33 пациентки, у которых в 39 циклах применен естественный цикл с единственной инъекцией чХГ, 5000 мЕд (Прегнил МСД, ORGANON N.V., Нидерланды), выполнямой при достижении доминантным фолликулом диаметра 17—18 мм. У 27 пациенток данный протокол применяли однократно, у 6 проведены 2 попытки в течение полугода. Во 2-ю группу вошли 48 пациенток, у которых в 57 циклах применяли естественный цикл с назначением нескольких инъекций антагонистов ГнРГ и низких доз препаратов ФСГ (75—150 мЕд/сут) при достижении доминантным фолликулом диаметра 14 мм (модифицированный естественный цикл). Овуляторную дозу чХГ 5000 мЕд (Прегнил МСД) назначали при достижении доминантным фолликулом диаметра 17—18 мм. У 39 пациенток данный протокол применяли однократно, у 9 пациенток — 2 раза в течение полугода. В 3-ю группу (овариальная стимуляция с поздним началом) вошли 52 пациентки, которым в 52 циклах проведена овариальная стимуляция с 5-го дня менструального цикла (ФСГ 150—225 мЕд/сут) и назначены препараты антагонистов ГнРГ согласно гибкому протоколу. В 4-ю группу вошли данные 77 пациенток, у которых в 77 циклах применена стандартная овариальная стимуляция с назначением препаратов ФСГ (150—225 мЕд), начиная со 2-го или 3-го дня менструального цикла, и препаратов антагонистов ГнРГ по гибкому протоколу **(рис. 1)**. У пациенток 1-й и 2-й групп пункцию проводили через 34—36 ч после назначения овуляторной дозы чХГ, тогда у пациенток 3-й и 4-й групп — через 36 ч. Оплодотворение яйцеклеток методами ЭКО и ИКСИ, а также культивирование эмбрионов проводили по стандартной методике с применением сред для культивирова-

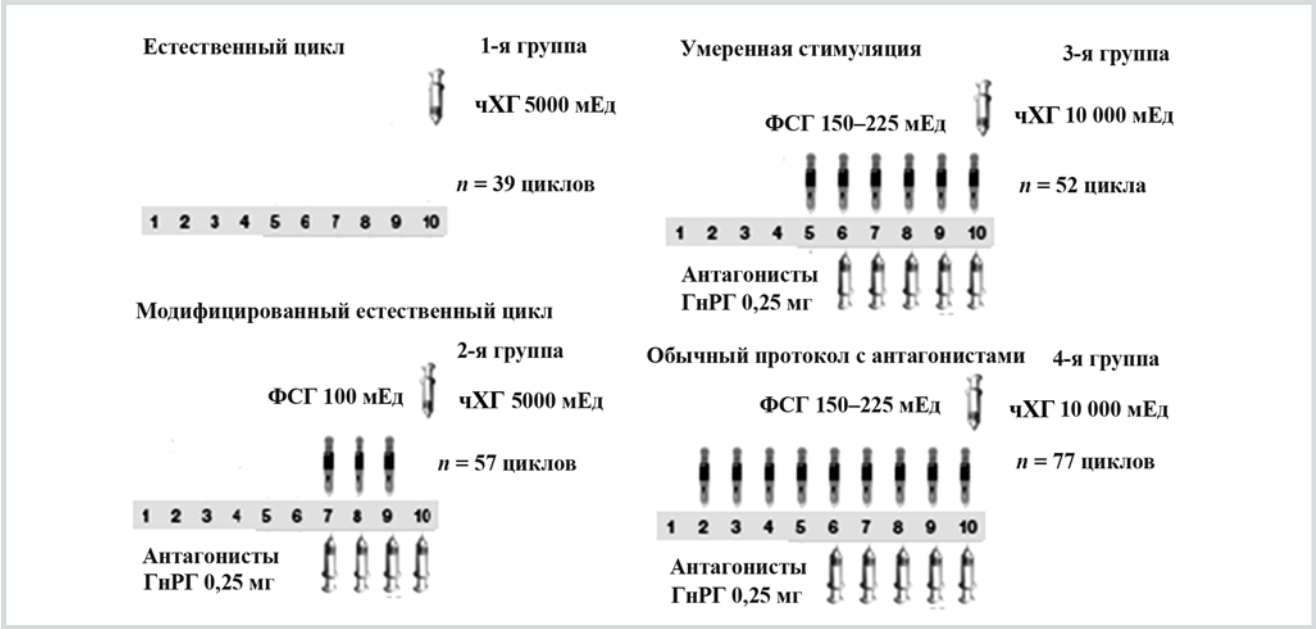



***Рис. 1.*** **Назначение лекарственных препаратов пациенткам исследуемых групп (схема).**
чХГ — хорионический гонадотропин человека; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон.

***Fig. 1.*** **Schematic presentation of prescription of drugs in 4 groups.**

***Таблица 1.*** **Клиническая характеристика обследованных пациенток**

***Table 1.*** **Clinical characteristics of patients in the four studied groups**

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | 4-я группа | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| Возраст, годы | 38 (35; 41) | 36 (33; 40) | 38 (33; 40) | 38 (32; 40) | 0,25 |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 22 (21; 24) | 22 (21; 23,5) | 22,6 (19,4; 26) | 21 (20; 23) | 0,3 |
| ФСГ, мЕд/л | 10 (6,5; 15) | 8 (6; 9) | 7 (6; 8,5) | 8 (6; 10) | 0,18 |
| ЛГ, мЕд/л | 3,2 (1,3; 7) | 5 (3,2; 8,5) | 4 (3,5; 6) | 4 (2,6; 6) | 0,28 |
| Ингибин В, пг/мл | 72,0 (52; 82) | 58,4 (27; 76) | 63,4 (31,3; 68,3) | 363,5 (38,8; 84,9) | 0,73 |
| Пролактин, мкМЕ/мл | 333 (201; 415) | 289 (220; 421) | 326 (213; 403) | 341 (217; 444) | 0,88 |
| ТТГ, мМЕ/мл | 1,65 (1,33; 1,9) | 1,65 (1,46; 2,2) | 1,40 (0,93; 2,2) | 2,05 (1,44; 2,8) | 0,13 |
| Прогестерон, нг/мл | 26,5 (4; 56) | 46,0 (23,3; 65) | 34,8 (18; 78) | 27 (11; 38,8) | 0,33 |
| АМГ, нг/мл | 0,8 (0,2; 2,1) | 1 (0,3; 1,9) | 1,7 (1; 3,7) | 1,5 (0,7; 3,5) | 0,008 |
| Число попыток ЭКО/ИКСИ в анамнезе | 0 (0; 2) | 1 (0; 2) | 0 (0; 1) | 0;(0; 1) | 0,4 |
| Продолжительность бесплодия, годы | 4 (2; 5) | 3 (2; 5) | 3 (2; 5) | 4 (2; 7) | 0,23 |

*Примечание*. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха *Me* ($Q_{25}$; $Q_{75}$). Различия показателей уровня АМГ между 1-й, 2-й группами и 3-й, 4-й группами статистически значимы ($p$=0,008); метод множественных сравнений Краскела—Уоллиса, тест Манна—Уитни для отдельных групп. ИМТ — индекс массы тела; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; АМГ — антимюллеров гормон; ЭКО/ИКСИ — экстракорпоральное оплодотворение/интрацитоплазматическое введение сперматозоида.

***Таблица 2.*** **Показатели овариальной стимуляции обследованных пациенток**

***Table 2.*** **Indicators of ovarian stimulation in the four studied groups**

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | 4-я группа | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| Стартовая доза ФСГ, мЕд | — | 100 (75; 100) | 200; (150; 225) | 200 (200; 225) | <0,0001 |
| Суммарная доза ФСГ, мЕд | — | 225 (150; 275) | 1875 (1463; 2088) | 2000 (1825; 2250) | <0,0001 |
| Число дней стимуляции ФСГ | — | 2 (2; 2) | 7 (6; 7) | 10 (9; 10) | <0,0001 |
| Количество антагониста ГнРГ (число ампул) | — | 3 (2; 3) | 5 (4; 5) | 4 (4; 5) | <0,0001 |
| Толщина эндометрия, мм | 9 (8; 9) | 8 (8; 9) | 9 (8; 9) | 8 (8; 9) | 0,08 |

*Примечание*. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха *Me* ($Q_{25}$; $Q_{75}$). Показатели стартовая доза ФСГ, суммарная доза ФСГ и количество антагониста ГнРГ у пациенток 2-й группы и у пациенток 3-й и 4-й групп различаются статистически значимо ($p$<0,0001); статистически значимых различий между показателями у пациенток 3-й и 4-й групп нет. По показателю число дней стимуляции статистически значимо попарно различаются 2-я, 3-я и 4-я группы ($p$<0,0001); метод множественных сравнений Краскела—Уоллиса, тест Манна—Уитни для отдельных групп. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон.

***Таблица 3.*** **Частота применения методов ЭКО/ИКСИ у обследованных пациенток**

***Table 3.*** **Frequency of application of IVF and ICSI techniques in the studied groups**

| Метод | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | 4-я группа | Всего |
|---|---|---|---|---|---|
| ЭКО, % | 6 (15,4) | 18 (31,6) | 21 (40,4) | 52 (67,5) | 97 (43,1) |
| ИКСИ, % | 33 (84,6) | 39 (68,4) | 31 (59,6) | 25 (32,5) | 128 (56,9) |

*Примечание*. ЭКО/ИКСИ — экстракорпоральное оплодотворение/интрацитоплазматическое введение сперматозоида.

***Таблица 4.*** **Эмбриологические показатели у обследованных пациенток**

***Table 4.*** **Embryological parameters in the four studied groups**

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | 4-я группа | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| Число яйцеклеток | 1 (0; 1) | 1 (1; 1) | 10 (6; 14) | 8 (5; 15) | <0,0001 |
| Частота оплодотворения, % | 18/26 (69,2) | 52/58 (89,7) | 327/547 (59,8) | 460/808 (52,3) | 0,0004 |
| Число эмбрионов через 48 ч | 0 (0; 1) | 1 (0; 1) | 3 (2; 6) | 4 (2; 8) | <0,0001 |
| Число эмбрионов через 72 ч | 0 (0; 1) | 1 (0; 1) | 3 (2; 6) | 4;(2; 6) | <0,0001 |
| Число пересаженных в полость матки эмбрионов | «0» 20; 51,3%<br>«1» 19; 48,7%<br>«2» 0; 0% | «0» 15; 26,3%<br>«1» 35; 61,4%<br>«2» 7; 1,32% | «0» 3; 5,8%<br>«1» 2; 3,8%<br>«2» 47; 90,4% | «0» 6; 7,8%<br>«1» 12; 15,6%<br>«2» 59; 76,6% | <0,0001 |
| Число замороженных эмбрионов | — | — | 0 (0; 2) | 2 (0; 5) | 0,004 |

*Примечание*. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха *Me* ($Q_{25}$; $Q_{75}$), в виде абсолютного числа эмбрионов (%); метод множественных сравнений Краскела—Уоллиса, тест Манна—Уитни для отдельных групп; $\chi^2$-тест для трендов, точный тест Фишера.

ния эмбрионов («Ориджио», Дания). Во всех случаях перенос эмбрионов осуществлен на 3-й день культивирования. Переносили эмбрионы удовлетворительного качества, которое определяли следующим образом: число бластомеров не менее 5 и не более 12, уровень фрагментации не более 30% от объема эмбриона, отсутствие бластомеров с множественными ядрами. Оставшиеся после переноса эмбрионы культивировали до 5-го дня. Криоконсервацию эмбрионов проводили на стадии бластоцисты с применением витрификации методом Куваямы, использовали среды и носители компании «КриоТехЛаб», Япония. Критерии включения в исследование следующие: наличие бесплодия, связанное с трубно-перитонеальным фактором, эндометриозом I—II стадии по классификации ASRM, мужским фактором, сочетанием вышеперечисленных факторов, а также необъяснимое (идиопатическое) бесплодие; возраст пациенток от 22 до 45 лет, индекс массы тела (ИМТ) от 21 до 35 кг/м$^2$, базальный уровень ФСГ от 1 до 15 мЕд/Л. Критерии исключения: участие в программах суррогатного материнства и донорства ооцитов и сперматозоидов; участие в программе преимплантационной генетической диагностики; наличие у супруга азооспермии, у женщины — выраженного эндометриоза (III—IV стадии по классификации ASRM), наличие субмукозной миомы матки (0—2-го типов по классификации Международной Федерации акушеров-гинекологов (The International Federation of Gynecology and Obstetrics — FIGO); или интрамуральной миомы более 4 см (3—7-го типов по классификации FIGO) ановуляция.

Клинический диагноз СГЯ устанавливали на основании жалоб на увеличение живота, наличия асцита в брюшной полости и увеличения диаметра яичников более 8 см. СГЯ по клиническим проявлениям может быть разделен на четыре типа: слабовыраженный, умеренный, выраженный и критический. Предварительный анализ вида распределений показателей в четырех группах показал, что эти распределения далеки от нормального, поэтому для сравнения групп использованы непараметрические методы: дисперсионный анализ Краскела—Уоллиса, метод множественных сравнений Краскела—Уоллиса и тест Манна—Уитни для отдельных независимых групп. По этим причинам индивидуальные характеристики групп описаны с помощью медианы и квартилей. Учитывая принцип Бонферрони, порог статистической значимости при сравнении групп принят 0,01. Для дихотомических данных использовали $\chi^2$-тест для трендов и точный тест Фишера. Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета SAS.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические данные пациенток в исследованных группах представлены в **табл. 1**. Возраст пациенток, ИМТ, базальные уровни ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), ингибина В, уровень пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ) и прогестерона, измеренные в середине лютеиновой фазы цикла, число предшествующих попыток ЭКО/ИКСИ и продолжительность бесплодия в группах не различались. В то же время уровень антимюллерова гормона (АМГ) у пациенток 1-й и 2-й групп статистически значимо ниже, чем у пациенток 3-й и 4-й групп. Показатели овариальной стимуляции представлены в **табл. 2.** Препараты ФСГ и антагонисты ГнРГ у пациенток 1-й группы не применяли, различия между показателями у пациенток остальных групп статистически значимые. Наименьшие стартовая доза ФСГ, суммарная доза ФСГ, продолжительность стимуляции и количество введенного препарата антагониста ГнРГ отмечены у пациенток 2-й группы. У пациенток 3-й группы эти показатели выше по сравнению с показателями пациенток 2-й группы и ниже, чем у пациенток 4-й группы, за исключением среднего количества введенного препарата антагониста ГнРГ, которое было одинаковым у пациенток 3-й и 4-й групп. Средняя толщина эндометрия, измеренная на день назначения овуляторной дозы чХГ, была одинаковой у пациенток всех групп. Частота применения методик ЭКО/ИКСИ у пациенток всех групп представлена в **табл. 3**. Эмбриологические показатели приведены в **табл. 4**. Среднее число полученных яйцеклеток было наименьшим у пациенток 1-й группы, несколько больше — у пациенток 2-й группы, наибольшим — у пациенток 3-й и 4-й групп; различия между 3-й и 4-й группами статистически незначимы. Частота оплодотворения полученных яйцеклеток выше у пациенток 2-й группы по сравнению с пациентками 1-й, 3-й и 4-й групп. Число полученных эмбрионов на 3-й день развития и число перенесенных в полость матки эмбрионов выше у пациенток 3-й и 4-й групп по сравнению с пациентками 1-й и 2-й групп. В этих группах эмбрионы для замораживания не получены; у пациенток 3-й группы таких эмбрионов получено меньше, чем у пациенток 4-й группы. Основными проблемами при проведении естественного цикла являются отмена переноса вследствие преждевременной овуляции или получения непригодной для оплодотворения яйцеклетки и неудовлетворительное качество развивающегося эмбриона. Преждевременная овуляция или получение только атретических яйцеклеток наблюдались в 12 циклах у пациенток 1-й группы и в 8 циклах у пациенток 2-й группы. У пациенток 3-й и 4-й групп таких случаев не было. Различия между показателями у пациенток 1-й и 2-й групп статистически незначимые, между показателями у пациенток 1-й, 2-й и 3-й, 4-й групп статистически значимые ($p$<0,01) **(рис. 2)**.

После оплодотворения число зигот, полученных у пациенток 1-й группы, колебалось от 0 до 1 (всего получено 19 зигот), у пациенток 2-й группы — от 0 до 2 (всего 52), у пациенток 3-й группы — от 0 до 14 (все-

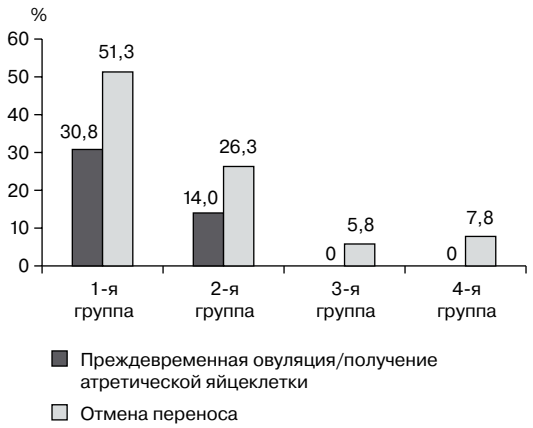



***Рис. 2.*** **Частота преждевременной овуляции/получения атретической яйцеклетки и отмены переноса у обследованных пациенток.**

***Fig. 2.*** **Frequencies of premature ovulation/atretic egg production and transfer cancellation in four groups.**

го 327), у пациенток 4-й группы — от 0 до 22 (всего 460). Через 48 ч после оплодотворения число развивающихся эмбрионов в 1-й группе колебалось от 0 до 1 (всего 19), во 2-й группе — от 0 до 2 (всего 49), в 3-й группе — от 0 до 17 (всего 212), в 4-й группе — от 0 до 22 (всего 428). Через 72 ч после оплодотворения число развивающихся эмбрионов в 1-й группе колебалось от 0 до 1 (всего 19), во 2-й группе — от 0 до 2 (всего 49), в 3-й группе — от 0 до 17 (всего 212), в 4-й группе — от 0 до 14 (всего 338). В 20 циклах в 1-й группе, в 15 циклах во 2-й группе, в 3 циклах в 3-й группе и в 6 циклах в 4-й группе перенос эмбрионов не проводили вследствие отсутствия пригодных эмбрионов. Различия между группами статистически значимые, кроме 3-й и 4-й групп **(см. рис. 2)**.

Частота клинической беременности в расчете на начатый цикл и перенос эмбрионов у пациенток 1-й группы составила 10,2 и 21% соответственно, 2-й группы — 15,8 и 21,4%, 3-й группы — 30,8 и 32,6%, 4-й группы — 45,4 и 49,3%. При анализе частоты наступления беременности в расчете на перенос эмбрионов различий между 1-й и 2-й группами не обнаружено, тогда как этот показатель выше у пациенток 3-й и 4-й групп. При анализе частоты наступления беременности на перенос эмбрионов обнаружены статистически значимые различия этого показателя в 4-й группе от такового в 1-й и 2-й группах, остальные различия статистически незначимы. Однако в частоте имплантации во всех исследованных группах статистически значимые различия не обнаружены.

При анализе наиболее часто встречающихся осложнений процедуры ЭКО/ИКСИ, таких как СГЯ и многоплодная беременность, выяснено, что они не встречались у пациенток 1-й и 2-й групп, тогда как СГЯ отмечена у 1,9% пациенток 3-й группы; у пациенток 4-й группы этот показатель намного выше — 27,3% **(табл. 5)**. Все случаи СГЯ относились к слабовыраженному и умеренному типам и не являлись показанием к госпитализации. Частота многоплодной беременности (двойня) составила у пациенток 3-й группы 25%, 4-й группы — 5,7%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнительного исследования показали, что имеется определенная иерархия в частоте наступления беременности на начатый цикл в зависимости от примененного протокола. Наименьшая частота наблюдалась при использовании естественного цикла, увеличилась при добавлении препаратов антагониста ГнРГ в сочетании с низкими дозами ФСГ, далее — при умеренной стимуляции (назначении ФСГ с 5-го дня цикла) достигала максимума при использовании стандартного протокола с антагонистами ГнРГ. В то же время частота наступления беременности в расчете на начатый цикл статистически значимо выше только у пациенток 4-й группы. Частота имплантации не различалась у пациенток всех групп. Таким образом, вне зависимости от способа получения эмбриона возможность наступления беременности почти одинакова. Выявлены и другие особенности применения исследованных протоколов. В естественном цикле в 30,8% всех протоколов отмечена преждевременная овуляция/получение атретической яйцеклетки. Применение антагонистов ГнРГ и низких доз ФСГ (модифицированный естественный цикл) позволило снизить частоту этих явлений до 14%. Такие проявления овариальной стимуляции, как СГЯ, не

***Таблица 5.*** **Частота осложнений при выполнении ЭКО/ИКСИ**

***Table 5.*** **Frequencies of OHSS, implantation and pregnancies per initiated cycle and embryo transfer**

| Показатель | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа | 4-я группа | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| СГЯ, % | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1,9) | 21 (27,3) | <0,0001 |
| Частота многоплодной беременности, % | 0; 4 (0) | 0; 9 (0) | 4; 16 (25) | 2; 35 (5,7) | 0,89 |
| Частота имплантации, % | 4; 19 (21) | 9; 49 (18,4) | 20; 76 (20,8) | 37; 93 (28,5) | 0,14 |
| Частота наступления беременности на начатый цикл, % | 4 (10,3) | 9 (15,8) | 16 (30,8) | 35 (45,5) | <0,0001 |
| Частота наступления беременности на перенос эмбрионов, % | 4; 19 (21) | 9; 42 (21,4) | 16; 49 (32,6) | 35; 71 (49,3) | 0,001 |

*Примечание*. Данные представлены в виде абсолютного числа явлений (%); $\chi^2$-тест для трендов, точный тест Фишера. СГЯ — синдром гиперстимуляции яичников.

наблюдались при использовании обоих вариантов естественного цикла и редко (1,9%) — при умеренной стимуляции. В то же время это осложнение встречалось с высокой (27,3%) частотой у пациенток при стандартном протоколе. Многоплодная беременность не наступала при выполнении естественного цикла в обеих модификациях, но при умеренной и стандартной овариальной стимуляции это осложнение встречалось в 25 и 5,7% соответственно; различия статистически незначимы. Эмбрионов для замораживания не получено при естественном цикле в обоих вариантах. Больше всего эмбрионов для замораживания статистически значимо получено при стандартной стимуляции, несколько меньше — при умеренной.

Следует отметить, что уровень АМГ ниже у пациенток при выполнении методики естественного цикла по сравнению с пациентками, которым выполняли овариальную стимуляцию. В литературе удалось выявить крайне ограниченное число исследований, в которых изучались сравнительные аспекты применения естественного цикла, умеренной (минимальной) стимуляции и стандартного протокола. Так, в 2001 г. опубликованы результаты исследования, в котором у молодых женщин — волонтеров овариальную стимуляцию (ежедневные инъекции препарата, содержавшего 75 мЕд ФСГ) начинали в различные дни менструального цикла. При назначении ФСГ с 3-го дня цикла наблюдался рост 6—7 фолликулов, несколько фолликулов достигали преовуляторного состояния. Рост только доминантного фолликула наблюдался редко. При назначении ФСГ с 5-го дня происходил рост 4—5 фолликулов, из которых преовуляторного состояния достигали 1—2; рост только доминантного фолликула наблюдался у 20% женщин. При назначении с 7-го дня цикла происходил рост только доминантного фолликула. В этом сравнительном исследовании представлено теоретическое обоснование возможности начала стимуляции в различные дни менструального цикла [8]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании [9] проведено сравнение 3 протоколов овариальной стимуляции: длинного протокола, стандартного протокола с антагонистами ГнРГ и началом стимуляции на 2-й день менструального цикла и минимальной стимуляции с применением антагонистов ГнРГ, которую начинали на 5-й день менструального цикла. Несмотря на меньшее число яйцеклеток и эмбрионов, полученных в протоколе минимальной стимуляции яичников, частота наступления беременности на начатый цикл и на перенос эмбрионов не различалась у пациенток трех групп. Авторы сделали вывод, что при минимальной стимуляции может быть получено небольшое число яйцеклеток хорошего качества, и это позволяет получать эмбрионы с высоким потенциалом к имплантации.

Протоколы естественного цикла и стимуляции яичников, примененные в нашем исследовании, являются эффективными с клинической точки зрения и имеют как положительные, так и отрицательные стороны. Так, в протоколе естественного цикла удается получить зрелую яйцеклетку, однако достаточно часто происходит преждевременная овуляция. Вместе с тем в модифицированном протоколе частоту ее можно уменьшить в 2 раза с помощью препаратов антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона. При пункции возможно получение одной или реже двух яйцеклеток, при культивировании эмбрионов может наблюдаться остановка их в развитии, что приводит к отмене переноса в полость матки. Важно, что такие осложнения овариальной стимуляции, как СГЯ и многоплодная беременность, не встречались при применении естественного цикла в обоих вариантах. При умеренной стимуляции удавалось получить достаточно большое количество яйцеклеток и эмбрионов, пригодных не только для переноса в цикле стимуляции, но и для замораживания. К положительному эффекту данного вида стимуляции следует отнести низкую частоту развития синдрома гиперстимуляции яичников. Обычная стандартная стимуляция, применяемая в циклах ЭКО/ИКСИ, остается наиболее эффективным методом. Она сопровождается получением наибольшего числа яйцеклеток и эмбрионов, в том числе и годных для замораживания после переноса наилучших в полость матки. Частота наступления беременности при стандартном протоколе является наивысшей по сравнению с другими изученными вариантами. Однако почти в $^1/_3$ случаев наблюдался синдром гиперстимуляции яичников, что указывает на необходимость замены триггера овуляции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее важным выводом из проведенного исследования является то, что при выполнении различных вариантов программы ЭКО/ИКСИ у пациенток с бесплодием не выявлено статистически значимых различий в частоте имплантации. Таким образом, несмотря на то, что эмбрион может быть получен как в естественном цикле, так и при стимуляции яичников, его потенциал с точки зрения достижения беременности одинаков.

**Участие авторов:**

Автор идеи исследования: Боярский К.Ю.

Участие в планировании исследования: Гайдуков С.Н., Кахиани Е.И.

Набор пациентов: Гайдуков С.Н., Кахиани Е.И.

Участие в обработке данных и обсуждении полученных результатов: Дудченко Т.А., Сафина Н.С.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES


1. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчаладзе А.С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009;58(2):65-71.
Boyarsky KYu,Gaidukov SN, Chinchaladze AS. Factors which can predict ovarian reserve. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2009;58(2):65-71. (In Russ.).
2. Kol S, Humaidan P. GnRH agonist triggering: recent developments. *Reproductive Biomedicine Online*. 2013;26(3):226-230. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.11.002
3. Blumenfeld Z. Why more is less and less is more when it comes to ovarian stimulation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2015;32(12):1713-1719. https://doi.org/10.1007/s10815-015-0599-7
4. Chen ZJ, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y, Yang J, Liu J, Wei D, Weng N, Tian L, Hao C, Yang D, Zhou F, Shi J, Xu Y, Li J, Yan J, Qin Y, Zhao H, Zhang H, Legro RS. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(6):523-533. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1513873
5. Nargund G, Fauser BC, Macklon NS, Ombelet W, Nygren K, Frydman R; Rotterdam ISMAAR Consensus Group on Terminology for Ovarian Stimulation for IVF. The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. *Human Reproduction*. 2007; 22(11):2801-2804. https://doi.org/0.1093/humrep/dem285
6. Gordon JD, DiMattina M, Reh A, Botes A, Celia G, Payson M. Utilization and success rates of unstimulated *in vitro* fertilization in the United States: an analysis of the Society for Assisted Reproductive Technology database. *Fertility and Sterility*. 2013;100(2):392-395. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.03.037
7. What Effects Did Last Decade of New Treatments Have on IVF Outcomes? Accessed November 25, 2018. Available at: https://www.centerforhumanreprod.com/fertility/what-effects-did-last-decade-of-new-treatments-have-on-ivf-outcomes/
8. Hohmann FP, Laven JS, de Jong FH, Eijkemans MJ, Fauser BC. Low-dose exogenous FSH initiated during the early, mid or late follicular phase can induce multiple dominant follicle development. *Human Reproduction*. 2001;16(5):846-854. https://doi.org/10.1093/humrep/16.5.846
9. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BC. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for *in vitro* fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. The *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88:166-173. https://doi.org/10.1210/jc.2002-020788
10. Mathur R, Kailasam C, Jenkins J. Review of the evidence base of strategies to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Human Fertility*. 2007;10(2):75-85. https://doi.org/10.1080/14647270601111239
11. Kamath MS, Maheshwari A, Bhattacharya S, Lor KY, Gibreel A. Oral medications including clomiphene citrate or aromatase inhibitors with gonadotropins for controlled ovarian stimulation in women undergoing *in vitro* fertilization. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;11:CD008528. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008528.pub3


Поступила 16.06.18
Received 16.06.18

Принята 30.09.18
Accepted 30.09.18