



Стимуляция яичников при экстракорпоральном оплодотворении/ интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов

Руководство Европейского общества по репродукции и эмбриологии человека

ОКТАБРЬ 2019 ГОДА

Группа ESHRE по составлению руководств по репродуктивной
эндокринологии

Отказ от ответственности

Европейское общество по репродукции и эмбриологии человека (ESHRE) разработало текущее руководство по клинической практике с целью предоставления клинических рекомендаций для улучшения качества оказания медицинской помощи в области репродукции и эмбриологии человека в европейских странах. Настоящее руководство отражает позицию ESHRE, которая была сформулирована после тщательного изучения научных данных, имеющихся на момент подготовки. В отсутствие научных данных по определенным аспектам был достигнут консенсус между соответствующими заинтересованными участниками ESHRE.

Целью настоящего руководства по клинической практике является предоставление помощи медицинским работникам в повседневных клинических решениях о надлежащем и эффективном ведении пациенток.

Однако соблюдение этих руководящих принципов клинической практики не гарантирует успешного или конкретного исхода. Они не являются стандартом медицинской помощи. Руководство по клинической практике не отменяет клинических суждений медицинского работника при диагностике и лечении отдельных пациенток. В конечном счете медицинские работники должны принимать собственные клинические решения в каждом конкретном случае, используя свои клинические суждения, знания и опыт, а также принимая во внимание при консультировании пациентки и/или ее опекуна, или попечителя состояние, обстоятельства и пожелания больной.

ESHRE не дает никаких гарантий, явных или подразумеваемых, в отношении руководства по клинической практике и, в частности, исключает любые гарантии товарного состояния и пригодности для конкретного использования или цели. ESHRE не несет ответственности за прямые, косвенные, особые, случайные или последующие убытки, связанные с использованием информации, содержащейся в настоящем документе. Хотя ESHRE прилагает все усилия для сбора точной информации и обеспечения ее актуальности, тем не менее оно не может гарантировать правильность, полноту и точность руководства во всех отношениях. В любом случае настоящее руководство по клинической практике может не отразить точку зрения всех клиницистов, которые являются членами ESHRE.

Информация, представленная в настоящем документе, не является деловой, медицинской или иной профессиональной консультацией и может быть изменена.



Содержание

Отказ от ответственности	1
СОДЕРЖАНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ В РУКОВОДСТВО	5
Сфера применения руководства	5
Целевая аудитория руководства	5
Терминология	5
ВВЕДЕНИЕ	6
СПИСОК ВСЕХ РЕКОМЕНДАЦИЙ	9
ЧАСТЬ А: АНАЛИЗ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА	24
1. Ведение пациенток до стимуляции яичников	24
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: ДОСТАТОЧНО ЛИ НАДЕЖНА ОЦЕНКА ПРОГНОЗИРОВАННОГО ОТВЕТА ЯИЧНИКА НА СТИМУЛЯЦИЮ?	24
1.1 Подсчет количества антральных фолликулов (ПКАФ)	24
1.2 Определение уровня антимюллерова гормона (АМГ)	25
1.3 Определение базального уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)	25
1.4 Определения уровня ингибина В	25
1.5 Определение базального уровня эстрадиола	25
1.6 Возраст	26
1.7 Индекс массы тела (ИМТ)	26
1.8 Общие рекомендации	26
Список литературы	29
2. Дополнительная оценка гормонального фона на начальной стадии	30
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: КАКОВА ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОЦЕНКИ ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНА НА НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ?	30
2.1 Определение исходного уровня эстрадиола	30
2.2 Прогестерон	31
Список литературы	31
3. Предварительная терапия	32
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: ПОВЫШАЕТ ЛИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ?	32
3.1 Предварительная терапия эстрогенами	32
3.2 Предварительна терапия прогестагенами	32
3.3 Предварительная терапия комбинированными оральными контрацептивами (КОК)	33
3.4 Предварительная терапия антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ)	33
Список литературы	34
ЧАСТЬ В: ПОДАВЛЕНИЕ СЕКРЕЦИИ ЛГ И СТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ	34
4. Протоколы стимуляции яичников	34
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: КАКОЙ ПРОТОКОЛ СТИМУЛЯЦИИ ЯВЛЯЕТСЯ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫМ И БЕЗОПАСНЫМ В СООТВЕТСТВИИ С ПРОГНОЗИРОВАННОЙ СТРАТИФИКАЦИЕЙ НА ОСНОВЕ ОТВЕТА ЯИЧНИКОВ?	34
А. Высокий уровень ответа	34
4А.1 Антагонист ГнРГ и агонист ГнРГ	34
4А.2 Мягкая стимуляция	35
4А.3 Модифицированный естественный цикл	36
В. Нормальный ответ яичников	37
4В.1 Антагонист ГнРГ и агонист ГнРГ	37
4В.2 Мягкая стимуляция	37
С. Низкий ответ яичников	38
4С.1 Антагонист ГнРГ и агонист ГнРГ	38
4С.2 Мягкая стимуляция	39
4С.3 Высокие дозы гонадотропина	40
4С.4 Модифицированный естественный цикл	40
Список литературы	40
5. Схемы подавления секреции ЛГ	42
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: КАКОЙ ПРОТОКОЛ ПОДАВЛЕНИЯ СЕКРЕЦИИ ЛГ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЕЕ?	42
5.1 Протокол с агонистами ГнРГ	42
5.2 Протокол с антагонистами ГнРГ	43
5.3 Прогестины	44



Список литературы	44
6. Типы гонадотропинов	45
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: СВЯЗАН ЛИ ТИП СТИМУЛИРУЮЩЕГО ПРЕПАРАТА С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И БЕЗОПАСНОСТЬЮ?	45
6.1 Рекомбинантный ФСГ (рФСГ)	45
6.2 Высокоочищенный ФСГ (ВО-ФСГ) и менопаузальный гонадотропин человека (МГЧ)	48
6.3 Менопаузальный гонадотропин человека (МГЧ) и рекомбинантный ФСГ + рекомбинантный ЛГ (рФСГ + рЛГ)	48
6.3 Ингибиторы ароматазы	48
6.4 Кломифена цитрат	48
6.5 рФСГ пролонгированного действия по сравнению с ежедневным применением рФСГ	49
Список литературы	49
7. Корректировка дозы гонадотропина	50
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ КОРРЕКТИРОВКА ДОЗИРОВКИ ГОНАДОТРОПИНА ВО ВРЕМЯ ФАЗЫ СТИМУЛЯЦИИ ЗНАЧИМОЙ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ?	50
8. Адьювантная терапия	51
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ДОБАВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ ЗНАЧИМЫМ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ?	51
8.1 Метформин	51
8.2 Гормон роста (ГР)	52
8.3 Тестостерон	53
8.4 Дегидроэпиандростерон (DHEA)	53
8.5 Аспирин	54
8.6 Индометацин	55
8.7 Силденафил	55
Список литературы	55
9. Нестандартное начало стимуляции яичников	56
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: КАКОВЫ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПОДХОДА К СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ, ОСНОВАННОГО НА НЕСТАНДАРТНОМ НАЧАЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, ПО СРАВНЕНИЮ СО СТАНДАРТНОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ В РАННЕЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ФАЗЕ?	56
9.1 Нестандартное начало	56
9.2 Стимуляция яичников в лютеиновой фазе	57
9.3 Двойная стимуляция	58
Список литературы	58
10. Стимуляция яичников для сохранения фертильности	59
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: КАКОЙ ПРОТОКОЛ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЕЕ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ С ЦЕЛЬЮ СОХРАНЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ И ЗАМОРАЖИВАНИЯ ООЦИТОВ ПО СОЦИАЛЬНЫМ ПРИЧИНАМ?	59
10.1 Предпочтительный протокол	59
10.2 Протокол рандомного начала	60
10.3 Антиэстрогенная терапия	61
Список литературы	62
ЧАСТЬ С: МОНИТОРИНГ	63
11. Оценка гормонального статуса при стимуляции яичников	63
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: ПОВЫШАЕТ ЛИ ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА (ЭСТРАДИОЛ/ПРОГЕСТЕРОН/ЛГ) В ДОПОЛНЕНИЕ К УЛЬТРАЗВУКОВОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СТИМУЛЯЦИИ?	63
11.1 УЗИ и определение уровня эстрадиола	63
11.2 УЗИ и определение уровня прогестерона или УЗИ и анализ на ЛГ	63
11.3 УЗИ и комбинация нескольких показателей гормонального фона	63
Список литературы	64
12. Толщина эндометрия	64
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: ВЛИЯЕТ ЛИ МОНИТОРИНГ ТОЛЩИНЫ ЭНДОМЕТРИЯ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ?	64
Список литературы	65
13. Критерии триггирования	66
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: ЗАВИСИТ ЛИ ИСХОД СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ ОТ КРИТЕРИЕВ ТРИГГИРОВАНИЯ?	66
13.1 Размер фолликула	66
13.2 Уровень эстрадиола	67
13.3 Соотношение эстрадиол/количество фолликулов	67



Список литературы	67
14. Критерии отмены цикла	67
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: КАКИЕ КРИТЕРИИ ОТМЕНЫ ЦИКЛА ВАЖНЫ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ПРОГНОЗИРОВАННОГО «БЕДНОГО» ВЫСОКОГО ВЫХОДА ООЦИТОВ?	67
Список литературы	69
ЧАСТЬ D: ТРИГГИРОВАНИЕ ОВУЛЯЦИИ И ПОДДЕРЖКА ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ	69
15. Триггирование окончательного созревания ооцитов	69
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: КАКОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОЕ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ДЛЯ ТРИГГИРОВАНИЯ ОКОНЧАТЕЛЬНОГО СОЗРЕВАНИЯ ООЦИТА В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ ЖЕНЩИН, КОТОРЫЕ ПОДВЕРГАЮТСЯ ЭКО/ИКСИ?	69
15.1 Хорионический гонадотропин мочи (ХГМ) и рекомбинантный хорионический гонадотропин человека (рХГЧ)	69
15.2 Рекомбинантный ЛГ (рЛГ) и хорионический гонадотропин мочи (ХГМ)	70
15.3 Агонист ГнРГ в качестве триггера и ХГЧ	71
15.4 Двойной триггер	72
Список литературы	72
16. Поддержка лютеиновой фазы (ПЛФ)	73
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: КАКОВА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОТОКОЛА ПОДДЕРЖКИ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ?	73
16.1 Прогестерон	73
16.2 Дидрогестерон	75
16.3 Добавление эстрадиола	75
16.4 Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)	76
16.5 Агонист ГнРГ	76
16.6 Добавление ЛГ	77
Список литературы	77
ЧАСТЬ E: ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ (СГЯ)	79
17. Агонист ГнРГ в качестве триггера овуляции	79
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: ПО СООБРАЖЕНИЯМ ОБЩЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ, КАКОЙ ПРЕПАРАТ ИЗ ГРУППЫ АГОНИСТОВ ГнРГ В КАЧЕСТВЕ МЕТОДА ТРИГГИРОВАНИЯ МОЖНО ПРИМЕНИТЬ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ?	79
17.1 Сравнение агониста ГнРГ и ХГЧ в качестве триггеров у пациенток с (прогнозированным) высоким ответом	79
17.2 Сравнение агониста ГнРГ и ХГЧ в качестве триггеров при «замораживании всех ооцитов»	81
17.3 Агонист ГнРГ против coasting + ХГЧ в качестве триггеров	81
17.4 Агонист ГнРГ в качестве триггера против ХГЧ в качестве триггера + каберголин/альбумин	81
Список литературы	81
18. «Замораживание всех ооцитов»	82
КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС: ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ ПРОТОКОЛ «ЗАМОРАЖИВАНИЕ ВСЕХ» ЗНАЧИМЫМ В ПРОФИЛАКТИКЕ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ?	82
Список литературы	83
ГЛОССАРИЙ	83
ПРИЛОЖЕНИЯ	84
Приложение 1: Группа по разработке руководства	84
Заявление об отсутствии конфликта интересов	84
Приложение 2: Сводная информация о таблицах с подтверждающими данными	Отдельный документ
Приложение 3: Рекомендации для исследований в области стимуляции яичников при ЭКО/ИКСИ	85
Приложение 4: Аббревиатура	86
Приложение 5: Методология	86
Разработка руководства	86
Представление рекомендаций	87
Стратегия рецензирования проекта руководства	88
Стратегия реализации руководства	88
Временные рамки внесения изменений в руководство	88
Приложение 6: Консультации с заинтересованными сторонами	88
Приложение 7: Изучение литературы: блок-схемы, список исключенных исследований	Отдельный документ
Приложение 8: Таблицы с подтверждающими данными	Отдельный документ



Введение в руководство

Стимуляция яичников при ЭКО/ИКСИ не рассматривалась в существующих руководствах, основанных на доказательной медицине. Стимуляция яичников при ЭКО/ИКСИ кратко обсуждалась в руководстве по проблемам фертильности Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE) (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg156>), а Королевский колледж акушерства и гинекологии Австралии и Новой Зеландии опубликовал протокол стимуляции яичников при вспомогательных репродуктивных технологиях ([https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical%20-%20Gynaecology/Ovarian-Stimulation-in-infertility-\(C-Gyn-2\)-Review-Mar-14.pdf?ext=.pdf](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical%20-%20Gynaecology/Ovarian-Stimulation-in-infertility-(C-Gyn-2)-Review-Mar-14.pdf?ext=.pdf)).

Описательный обзор данных, содержащихся в руководстве ВОЗ касательно подготовки и проведения стимуляции яичников при ЭКО, был опубликован в 2017 году, но этот документ не включал конкретных рекомендаций (Farquhar et al., 2017).

Из-за нехватки нужных руководств Специальная ответственная группа (SIG) ESHRE по репродуктивной эндокринологии инициировала разработку руководства ESHRE, направленного на обзор всех аспектов стимуляции яичников.

Руководство разработано в соответствии с надлежавшей документированной методологией, универсальной для руководств ESHRE и описанной в руководящих принципах по разработке руководств ESHRE (www.eshre.eu). Подробная информация о методологии настоящего руководства изложена в Приложении 5.

Группа по разработке руководства (ГРП) состояла из (предыдущих) членов координационной группы SIG с привлечением приглашенных специалистов ESHRE. Члены ГРП перечислены в Приложении 1.

Сфера применения руководства

Целью настоящего руководства является предоставление клиницистам научно обоснованной информации о различных вариантах стимуляции яичников при ЭКО/ИКСИ. При этом были приняты во внимание оптимальный ответ яичников, частота живорождения, безопасность, комплаентность пациентов и индивидуальность подхода. Были обнаружены и расставлены по приоритетам недостающие сведения в данной области.

В настоящий документ не вошла информация о пациентках с особыми состояниями (за исключением СПКЯ), донорстве ооцитов, переносе замороженных эмбрионов, лечении синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), составлении планов/схем лечения.

Целевая аудитория руководства

Специалисты по бесплодию, выполняющие стимуляцию яичников при ЭКО/ИКСИ.

Терминология

Стимуляция яичников — это медикаментозное вмешательство, направленное на стимуляцию развития фолликулов в яичниках. Ее можно использовать для двух целей: 1) для оплодотворения путем запланированного полового акта или инсеминации; 2) при ВРТ для получения нескольких ооцитов при аспирации фолликулов (Zegers-Hochschild et al., 2017). ГРП было решено использовать термин «стимуляция яичников» в значении стимуляция яичников при ЭКО/ИКСИ.

ГРП также указывает на то, что при сравнении различных препаратов для стимуляции яичников, их дозировок или дополнительных методов лечения были четко обозначены дополнительные преимущества для пациенток по сравнению с основной или стандартной схемой.

Ответ яичников на стимуляцию обычно классифицируется как слабый, «нормальный» и «избыточный». Однако применение этой терминологии при разговоре с пациентками может потенциально стигматизировать/травмировать их. Поэтому ГРП хотела бы предложить использовать термины «низкий», «нормальный» и «высокий» уровень ответа для категоризации (прогнозирования) ответа яичников на стимуляцию.

По причине отсутствия общепринятых определений «высокого» и «низкого» уровня ответа яичников определения и терминология в исследованиях, включенных в качестве доказательной базы, были различными. Однако для будущей практики и исследований ГРП предлагает использовать следующие определения:

- Высокий ответ яичников — это избыточный ответ на обычную стимуляцию яичников (150–225 МЕ ФСГ), характеризующийся присутствием большего количества фолликулов и/или ооцитов, чем предполагалось (Griesinger et al., 2016). Как правило, > 18 фолликулов размером ≥ 11 мм в день назначения триггера созревания ооцитов и/или 18 отобранных ооцитов указывают на высокий ответ (Griesinger et al., 2016), который определяется повышением риска СГЯ.
- Низкий ответ яичников — это слабый ответ на обычную стимуляцию яичников, характеризующийся наличием небольшого количества фолликулов и/или ооцитов (Ferraretti et al., 2011). Обычно ≤ 3 фолликула в день назначения триггера созревания ооцитов и/или ≤ 3 отобранных ооцитов указывают на низкий ответ.

Поскольку определение «низкого ответа», предложенное в настоящем руководстве, совпадает с определением «слабоотвечающая» пациентка», сформированным в Болонских критериях и Международным комитетом по мониторингу вспомогательных репродуктивных технологий (ICMART) (Ferraretti et al., 2011;



Zegers-Hochschild et al., 2017), а также в целях согласованности по всему документу использовался термин «низкий».

Исходы настоящего руководства

Руководство ориентировано на результаты эффективности, безопасности и пациент-связанные исходы.

Важными исходами настоящего руководства являются эффективность с точки зрения кумулятивной частоты живорождения в расчете на начатый цикл и частоты живорождения (ЧЖ) в расчете на начатый цикл; и безопасность с точки зрения умеренной и/или тяжелой формы СГЯ.

Другими исходами для оценки эффективности (в порядке важности) являются кумулятивная частота продолжающейся беременности в расчете на начатый цикл, частота наступления клинической беременности в расчете на начатый цикл, количество извлеченных ооцитов и количество извлеченных (собранных) ооцитов в метафазе II.

Прочие исходы, используемые для оценки безопасности, включают частоту возникновения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) различных степеней тяжести, отмену цикла из-за гиперответа, кровотечения, инфекции, перекрут, долгосрочные последствия для здоровья матери и ребенка и другие неблагоприятные события, связанные с лечением.

К пациент-связанным исходам отнесли комплаентность, процент отсеявшихся, бремя пациенток, качество жизни и предпочтения больных.

Все исходы были определены (в рамках возможного) в расчете на начатый цикл.

Список литературы

Farquhar C, Marjoribanks J, Brown J, Fauser B, Lethaby A, Mourad S, Rebar R, Showell M, van der Poel S. Management of ovarian stimulation for IVF: narrative review of evidence provided for World Health Organization guidance. Reproductive bio-medicine online 2017; 35: 3-16.

Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Human reproduction (Oxford, England) 2011; 26: 1616-1624.

Griesinger G, Verweij PJ, Gates D, Devroey P, Gordon K, Stegmann BJ, Tarlatzis BC. Prediction of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Treated with Corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH Antagonist Protocol. PloS one 2016; 11: e0149615.

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Human reproduction (Oxford, England) 2017; 32: 1786-1801.

Введение

ЭКО: цель и значение

Бесплодие — это заболевание с потенциально глубокими последствиями для качества жизни как мужчин, так и женщин. Размножение — один из ключевых элементов жизни. Неспособность к воспроизведению потомства может привести к пожизненному нарушению как психического, так и физического здоровья. Кроме того, пары, сталкивающиеся с бесплодием, часто подвергаются длительному, трудоемкому и мучительному лечению, нередко живя между надеждой, страхом и разочарованием (Brandes et al., 2009; Brandes et al., 2010; Gameiro, Finnigan, 2017). Разработка процедуры ЭКО как инструмента для лечения бесплодия в результате патологии со стороны маточных труб, серьезных факторов мужского бесплодия, ановуляции и даже, хотя и без убедительных доказательств, необъяснимого бесплодия способствовала расширению арсенала методов лечения бесплодия. Тем не менее из всех пар, посещающих центры лечения бесплодия, примерно 35-40% не достигнут желаемой цели, несмотря на длительные усилия, включая применение ЭКО, и останутся бездетными навсегда (Olivius et al., 2002; McLernon et al., 2016). Это указывает на то, что в настоящее время все еще присутствует низкий уровень знаний о ключевых факторах успеха ЭКО, таких как качество гамет и эмбрионов, а также рецептивность эндометрия. Совершенствование технологии ЭКО вполне может зависеть от прогресса в этих областях исследований.

Стимуляция: насколько это важно?

Очень скоро после разработки технологии ЭКО, выполнение этой процедуры в естественном менструальном цикле заменила процедура стимуляции яичников, благодаря которой появилась возможность для получения нескольких ооцитов. Этот подход направлен на решение двух проблем: одна из них — устранение риска отсутствия ооцитов вообще. Другой проблемой было повышение эффективности путем получения нескольких эмбрионов и переноса эмбрионов самого высокого качества для повышения вероятности наступления беременности. Таким образом, стимуляция яичников стала одним из краеугольных камней ЭКО, наряду с обработкой гамет и эмбрионов *in vitro* и процессом переноса эмбрионов. Относительный вклад в общий успех ЭКО фазы стимуляции яичников трудно оценить. Многие годы исследований были направлены на оптимизацию этой конкретной фазы. Были рассмотрены следующие варианты: использование препаратов ФСГ, полученных из мочи, или рекомбинантного ФСГ; прием высоких или низких доз ФСГ; конечное созревание ооцитов при применении рекомбинантного ХГЧ или ХГМ в низких или высоких дозах; добавление ЛГ или препарата с ЛГ-активностью к ФСГ в качестве основного препарата; ведение пациенток с высоким и низким уровнем ответа; применение дополнительных препаратов для улучшения доступности фолликулов и т.д. В то же время



ведутся споры о таких убеждениях, как «чем больше (ооцитов), тем лучше», «меньше (мягкая стимуляция) — лучше (качество)», «нормальный уровень (8-17 ооцитов) — наилучший» и «нам нужны яйцеклетки, но не ВСЕ яйцеклетки». Похоже, что консенсуса об оптимальном подходе к стимуляции яичников, направленном на получение > 1 ооцита, как при нормальном менструальном цикле, еще далеко не достигнуто.

Основы: повышение уровня ФСГ

Эндокринный фон для стимуляции яичников, кажущийся сложным, на самом деле довольно прост. Уровни ФСГ должны стать выше уровня, при котором можно обычно отобрать и вырастить ОДИН фолликул из группы антральных фолликулов, присутствующих в период «окна» ФСГ. Во время этого периода «окна» уровни ФСГ превышают определенный порог, выше которого клетки гранулезы фолликула становятся чувствительными к пролиферативным действиям, что приводит к увеличению клеточной массы гранулезы и объема фолликулярной жидкости, обычно только из одного фолликула, тогда как другие потенциальные чувствительные фолликулы гибнут на различной стадии развития в результате апоптоза (атрезия). При повышении порога и увеличении периода «окна» с использованием стимуляции яичников образуется > 1 фолликула, которые способны войти в эту доминирующую стадию развития фолликула. Существует несколько инструментов для увеличения экспозиции ФСГ, но в основном большинство из них включает препараты, содержащие ФСГ. Они делятся на мочевые (очищенные и высокоочищенные) или рекомбинантные. Некоторые препараты содержат в себе комбинацию ФСГ с ЛГ или соединения с ЛГ-активностью. Подавляющее большинство препаратов ФСГ имеют дозировку в международных единицах в качестве стандартизации, основанной на биоанализе выработки эстрадиола. Дозировку в микрограммах имеет только один препарат, которая основана на алгоритме дозирования. Помимо применения ФСГ в качестве экзогенного препарата, такие лекарственные средства, как селективные модуляторы эстрогенных рецепторов или ингибиторы биосинтеза, могут давать тот же эффект: увеличенную и продолжительную экспозицию ФСГ. Можно отметить, что при сравнении различных препаратов для стимуляции яичников, их дозировок или дополнительных методов лечения были четко обозначены дополнительные преимущества для пациенток по сравнению с основной или стандартной схемой.

Источник: антральные фолликулы в яичниках, непрерывный и циклический рекрутинг

Фолликулы, присутствующие в период повышенных уровней ФСГ, являются частью непрерывного процесса рекрутинга. Начиная с пула покоящихся примордиальных фолликулов,

фолликулы развиваются, проходя несколько фаз, достигая антральной стадии развития примерно через 200 дней (McGee, Hsueh, 2000). В этот момент они достигают соответствующей чувствительности к ФСГ. Без воздействия ФСГ, такого как в препубертатный период, эти фолликулы достигают максимальных размеров 2-3 мм и исчезают в процессе атрезии. Без какого-либо воздействия ФСГ этот процесс «потери» продолжается примерно до 50-летнего возраста, когда пул первичных фолликулов яичников истощается. Именно присутствие ФСГ в разных концентрациях позволяет яичникам сосредотачивать фолликулы, находящиеся на антральной стадии развития, что становится более заметным при УЗИ. Задача ФСГ — рекрутировать определенное количество фолликулов из тех, которые присутствуют в окне возможности ответа на действие этого гормона. Этот процесс представляет собой циклический рекрутинг. Количество фолликулов, которые присутствуют в окне возможностей циклического рекрутинга, сильно варьируется между женщинами и среди разных женщин и различных возрастных групп. Как правило, количество антральных фолликулов, которые можно стимулировать, будет постепенно уменьшаться с увеличением возраста, что является выражением сокращения пула первичных фолликулов.

Количество антральных фолликулов: можно ли на него повлиять?

Получение малого количества ооцитов может негативным образом повлиять на живорождения при ЭКО, хотя этот показатель также во многом определяется возрастом женщины. Тем не менее ведется постоянный поиск методов увеличения количества ооцитов у пациенток с низким ответом. Этот метод должен препятствовать ранним стадиям развития фолликула, на которых происходит рекрутинг и/или наблюдается более поздняя выживаемость при непрерывном рекрутинге. С этой целью были предложены многочисленные стратегии и вмешательства; однако все еще существует необходимость в клинически полезных стратегиях.

Количество ооцитов и дозировка: каково соотношение?

Когорта антральных фолликулов является конечным источником ооцитов, а уровень ФСГ может положительно повлиять на количество полученных ооцитов. При необходимости минимального воздействия для выращивания > 1 фолликула, по-видимому, существует положительная связь между дозировкой ФСГ и выходом ооцитов, варьирующаяся от примерно 50 МЕ в день для минимального ответа от 2 ооцитов до примерно 225 МЕ для получения максимального ответа (Sterrenburg et al., 2011; Lensen et al., 2017). Для оптимального уровня ответа в отношении ооцитов в основном стандартной считается суточная доза в пределах 150-225 МЕ. Это подразумевает, что при



использовании дозы стимуляции 150 МЕ в день и создании низкого ответа фолликула диапазон возможностей в корректировке дозы, вероятно, будет ограничен. Это, безусловно, сильно зависит от количества антральных фолликулов или уровня АМГ. У пациенток с предсказано низким ответом на стимуляцию яичников может не образовываться большое количество ооцитов при более высокой дозировке.

У пациенток с неожиданно низким ответом на стимуляцию яичников, возможно, будет образовываться больше ооцитов при более высокой дозировке, но улучшит ли это их перспективы рождения ребенка? Необходимо больше доказательств того, что разница в несколько ооцитов будет приводить к значительным различиям в частоте живорождения. На этом этапе можно подчеркнуть, что различные перекрестные когортные данные о связи между количеством ооцитов и кумулятивной частотой живорождения позволяют предположить, что «чем больше, тем лучше» и «чем меньше, тем хуже». Эти наблюдения являются корреляционными данными, без возможности сделать вывод о существовании причинно-следственной связи. Что касается последнего, исходя из результатов рандомизированных сравнительных исследований можно прийти к выводу, что разница в несколько ооцитов в отдельной паре не будет иметь очевидного влияния.

С другой стороны, высокий уровень ответа на стандартную дозу 150 МЕ может быть неприемлемым, поскольку он является возможной причиной развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), даже сегодня потенциально опасного для жизни состояния. Снижение дозировки ФСГ для стимуляции может привести к более слабому ответу, однако это будет намного безопасней и не поставит под угрозу общие перспективы живорождения. Следует понимать, что движущей силой СГЯ, возникающего в случаях с высоким уровнем ответа, на самом деле является воздействие на клетки гранулезы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Так как это необходимо для достижения окончательной зрелости ооцитов, можно избежать введения препарата путем создания эндогенного выброса ЛГ при помощи применения агонистов ГнРГ в качестве триггера. Наконец, предотвращение образования ХГЧ вследствие беременности путем замораживания всех эмбрионов является еще одним логическим шагом.

Контроль овуляции: агонисты и антагонисты

При стимулировании яичников для создания мультифолликулярного развития резко повышающиеся уровни эстрадиола могут вызывать несвоевременный всплеск уровня ЛГ. Это чревато тем, что фолликулы, возможно, еще не стали достаточно большими, чтобы можно было гарантировано получить ооциты наилучшего качества, и если такой всплеск ЛГ пропустить, захват ооцитов может

закончиться неудачей. Использование препаратов, которые блокируют передачу сигналов генератором импульсов ГнРГ к гипофизу, такие как агонисты ГнРГ, антагонисты ГнРГ и прогестины, почти полностью исключило такие неудачи и внесло значительный вклад в эффективность стимуляции яичников при ЭКО/ИКСИ.

Ооциты, а потом?

Хотя основной целью стимуляции яичников является получение нескольких ооцитов, своевременный перенос эмбриона требует параллельного и физиологически правильного развития эндометрия. Имплантация зависит от хорошего эндокринного фона: надлежащий уровень эстрадиола необходим для обеспечения пролиферации, а прогестерона, вырабатываемого при овуляции, — для формирования рецептивного состояния эндометрия. Стимуляция сама по себе является гарантией синтеза и выделения эстрадиола из многих развивающихся фолликулов. Пик ЛГ или как во многих случаях воздействие ХГЧ позволит клеткам гранулезы внедриться в систему, продуцирующую прогестерон, которая в нормальных условиях будет стимулироваться продолжительными эндогенными импульсами ЛГ. В подходе подавления агонистами ГнРГ прерывание применения агонистов ГнРГ приводит к снижению уровня ЛГ до почти необнаружимого, и воздействие ХГЧ перенимает на себя ЛГ в поддержании лютеиновой фазы до 7-9 дней. После этого в большинстве случаев применяется экзогенный натуральный прогестерон в качестве поддержки лютеиновой фазы, которая часто начинается уже в день аспирации фолликула. Однако фармакокинетика таких веществ не всегда может быть стабильной, и когда эндогенный ЛГ с агонистами ГнРГ в качестве триггера применяется вместо ХГЧ, во многих случаях возникает недостаточность лютеиновой фазы, даже при постоянном введении экзогенного прогестерона. Поэтому подход к поддержке лютеиновой фазы остается важной областью исследований, нуждающейся в улучшениях.

Многoletние фундаментальные и клинические исследования предоставили инструменты для проведения стимуляции яичников, которые делают эту процедуру эффективной, действенной, безопасной и являются существенным вкладом в общий процесс вспомогательной репродукции. В настоящее руководство были включены важные сведения и соответствующий набор вопросов, для ответа на которые были произведены поиск и отбор литературы, оценка базы данных в отношении качества, и предоставлены достаточно качественные рекомендации, которые являются наилучшими ответами на поставленные вопросы. Эти рекомендации помогут клиницистам решить, какие действия предпринимать, а какие не стоит, в клинических условиях для обеспечения оптимальной помощи пациенткам.

**Список литературы**

Brandes M, Hamilton CJ, de Bruin JP, Nelen WL, Kremer JA. The relative contribution of IVF to the total ongoing pregnancy rate in a subfertile cohort. Human reproduction (Oxford, England) 2010; 25: 118-126.

Brandes M, van der Steen JO, Bokdam SB, Hamilton CJ, de Bruin JP, Nelen WL, Kremer JA. When and why do subfertile couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population. Human reproduction (Oxford, England) 2009; 24: 3127-3135.

Gameiro S, Finnigan A. Long-term adjustment to unmet parenthood goals following ART: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update 2017; 23: 322-337.

Lensen SF, Wilkinson J, Mol BWJ, La MA, Torrance H, Broekmans FJ. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing IVF/ICSI Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. John Wiley & Sons, Ltd.

McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. Endocrine reviews 2000;21: 200-214.

McLernon DJ, Maheshwari A, Lee AJ, Bhattacharya S. Cumulative live birth rates after one or more complete cycles of IVF: a population-based study of linked cycle data from 178,898 women. Human reproduction (Oxford, England) 2016; 31: 572-581.

Olivius K, Friden B, Lundin K, Bergh C. Cumulative probability of live birth after three in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. Fertility and sterility 2002; 77: 505-510.

Sterrenburg MD, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Macklon NS, Broekmans FJ, Fauser BC. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. Human reproduction update 2011; 17: 184-196.

Список всех рекомендаций

Раздел	№	Рекомендация	Сила	Качество доказательств	Обоснование	Комментарии
Ведение пациенток до стимуляции яичников						
1	1	При прогнозировании высокого и низкого уровня ответа на стимуляцию яичников среди всех тестов для определения овариального резерва рекомендуется выбрать подсчет количества антральных фолликулов (ПКАФ) либо определение уровня антимюллерова гормона (АМГ). Клинические последствия таких тестов в отношении изменения тактики ведения пациенток с целью повышения эффективности и безопасности не были оценены ГРР.	Сильная	+000	На основании ПКАФ и определения уровня АМГ можно с высокой точностью спрогнозировать ответ яичников. На основании базального уровня ФСГ и концентрации ингибина В можно также спрогнозировать ответ яичников, однако для получения точного прогноза необходимо использовать очень высокие пороги отсечки. Возраст также имеет некоторую прогностическую ценность, однако оценка ожидаемого ответа яичников только на основе возраста ненадежна. Базальный уровень эстрадиола и использование только ИМТ не являются предикторами ответа яичников.	
2	2	Определение уровня прогестерона на 2-й день цикла в начале стимуляции яичников можно не рекомендовать.	Условная	+000	Анализ на прогестерон до начала стимуляции на 2-й день цикла скорее всего имеет некоторую прогностическую ценность в отношении возможной беременности. Однако имеющиеся в настоящее время доказательства не являются надежными, и клиническая ценность такого анализа не была оценена. Необходимость анализа на прогестерон сомнительна из-за очень низкой частоты появления результатов, выходящих за пределы нормы.	



3	3	С точки зрения повышения эффективности и безопасности, предварительную терапию эстрогенами перед стимуляцией яичников с использованием протокола с антагонистами ГнРГ можно не рекомендовать.	Условная	+000	Исследования не показывают положительного влияния на частоту живорождения/продолжающейся беременности применения эстрогенов в качестве предварительной терапии в протоколах с антагонистами.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 1
3	4	С точки зрения повышения эффективности и безопасности, предварительную терапию прогестероном перед стимуляцией яичников можно не рекомендовать.	Условная	++00	Исследования не показывают положительного влияния на частоту живорождения/продолжающейся беременности применения прогестерона в качестве предварительной терапии в протоколах с агонистами ГнРГ или антагонистами ГнРГ.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 2 а, б
3	5	ГРР подтверждает, что эстрогены или прогестерон широко используются в целях планирования. Это, вероятно, приемлемо, учитывая данные об эффективности и безопасности.	GPP			
3	6	Предварительная терапия КОК (12-28 дней) не рекомендуется в протоколе с антагонистами ГнРГ из-за сниженной эффективности.	Сильная	++00	Существуют свидетельства снижения частоты живорождения/продолжающейся беременности при использовании КОК (12-28 дней) в протоколе с антагонистами ГнРГ. Несмотря на то что данные о пациентах с низким ответом не совсем четкие, ГРР не рекомендует предварительную терапию КОК (12-28 дней) в протоколе с антагонистами ГнРГ.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 3 а, б
3	7	Предварительную терапию антагонистами ГнРГ перед стимуляцией яичников в протоколе с отсроченным началом введения гонадотропина можно не рекомендовать.	Условная	+000	Текущие данные не показывают положительного влияния на частоту продолжающейся беременности в расчете на один перенос эмбриона и количество ооцитов у молодых нормогонадотропных женщин. Доказательства в отношении пациенток с низким ответом противоречивы.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 4 а, б
Подавление секреции ЛГ и стимуляция яичников – протоколы стимуляции						
4А	8	С точки зрения улучшения безопасности и эффективности, рекомендуют протокол с антагонистами ГнРГ для женщин с синдромом поликистоза яичников.	Сильная	++00	Данные свидетельствуют о том, что протокол с антагонистами ГнРГ столь же эффективен, как протокол с агонистами ГнРГ, и значительно снижает риск СГЯ у женщин с СПКЯ. Даже несмотря на то, что нет никаких конкретных доказательств в отношении пациенток с ожидаемым высоким уровнем ответа, не страдающих СПКЯ, или пациенток с поликистозной морфологией яичников (ПКМЯ), консенсус ГРР заключается в том, что протокол с антагонистами ГнРГ следует рекомендовать в этой группе пациенток.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 5



4A	9	С точки зрения улучшения безопасности и эффективности, рекомендуют протокол с антагонистами ГнРГ для пациенток с прогнозировано высоким уровнем ответа на стимуляцию яичников.	GPP			
4A	10	Одновременное применение кломифена цитрата с гонадотропином в протоколах стимуляции можно не рекомендовать у пациенток с прогнозировано высоким уровнем ответа на стимуляцию яичников.	Условная	+000	В когортных исследованиях одновременное применение кломифена цитрата с гонадотропином при стимуляции яичников не привело к улучшению исходов с точки зрения эффективности и безопасности.	
4A	11	Существует недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать применение летрозола с гонадотропинами в протоколах стимуляции у пациенток с прогнозировано высоким уровнем ответа.	Условная	+000	Текущие данные указывают на отсутствие преимуществ с точки зрения эффективности и безопасности применения летрозола с гонадотропинами при стимуляции яичников. Кроме того, использование летрозола при стимуляции яичников официально не одобрено. Возникли опасения по поводу безопасности в отношении возможной тератогенности, связанной с летрозолом.	
4A	12	Рекомендуют протокол с антагонистами ГнРГ для пациенток с прогнозировано высоким уровнем ответа. Однако если используются протоколы с агонистами ГнРГ, рекомендуется по возможности снизить дозу гонадотропина, чтобы снизить риск возникновения СГЯ.	Условная	+000	Рекомендация основывается на данных из стратифицированного группового анализа РКИ, в котором большинство пациенток получали длинный протокол с агонистами ГнРГ. Текущие данные показывают, что снижение дозы гонадотропина может повысить безопасность при применении протокола с агонистами ГнРГ. Специалисты ГРР хотели бы подчеркнуть, что клиницистам рекомендуется использовать протокол с антагонистами ГнРГ у пациенток с прогнозировано высоким уровнем ответа.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 6
4A	/	Нет доказательств, обосновывающих использование естественного цикла или модифицированного естественного цикла при стимуляции яичников у пациенток с высоким уровнем ответа.	/	/	/	Вывод
4B	13	Для женщин с прогнозированным нормальным ответом в целях улучшения безопасности рекомендуют протокол с антагонистами ГнРГ.	Сильная	++00	Вследствие сопоставимой частоты живорождения при применении протоколов с антагонистами ГнРГ и агонистами ГнРГ и значительного снижения риска СГЯ при применении протокола с антагонистами ГнРГ у пациенток, намеревающихся пройти стандартную процедуру ЭКО, протокол с антагонистами ГнРГ рекомендуется у пациенток с нормальным ответом.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 7



4B	/	Не существует доказательств в поддержку рекомендации по использованию кломифена цитрата в протоколах стимуляции у пациенток с прогнозировано нормальным уровнем ответа.	/	/	Доказательства были получены из исследований, проведенных на пациентках с прогнозировано низким ответом. Таким образом, входящая в исследование популяция может включать пациенток как с нормальным, так и с высоким уровнем ответа, поэтому выводы из этих исследований не могут быть экстраполированы.	Вывод
4B	14	Одновременное применение летрозола с гонадотропином в протоколах стимуляции можно не рекомендовать у пациенток с прогнозировано нормальным уровнем ответа на стимуляцию яичников.	Условная	+000	Применение летрозола с ФСГ в протоколе с антагонистами ГнРГ не улучшает эффективность стимуляции яичников. Использование летрозола может снизить риск возникновения СГЯ, однако это было показано только в одном небольшом РКИ. Кроме того, прием летрозола при стимуляции яичников официально не утвержден.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 8
4B	15	Снижение дозы гонадотропина можно не рекомендовать в качестве альтернативы обычной дозе гонадотропина у пациенток с прогнозировано нормальным уровнем ответа.	Условная	++00	Хотя имеющиеся исследования предполагают схожую эффективность с точки зрения частоты наступления клинической беременности в течение стимуляции сниженной и обычной дозами, меньшее количество извлеченных ооцитов может потенциально снизить кумулятивную частоту живорождения у пациенток с прогнозировано нормальным уровнем ответа.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 9 а, b
4C	16	Антагонисты ГнРГ и агонисты ГнРГ одинаково рекомендуются пациенткам с прогнозировано низким ответом.	Условная	++00	Протоколы с агонистами ГнРГ и антагонистами ГнРГ не имеют различий в отношении безопасности и эффективности у женщин с низким ответом яичников.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 10 а, b
4C	17	Кломифена цитрат отдельно или в комбинации с гонадотропином и стимуляцию только гонадотропином в равной степени рекомендуют для пациенток с прогнозировано низким ответом.	Сильная	++00	Для пациенток с прогнозировано низким ответом в отношении эффективности и безопасности не имеет значения, применяют ли они кломифена цитрат отдельно/в комбинации с гонадотропином или стимуляцию только гонадотропином.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 11 а, b
4C	18	Применение летрозола с гонадотропином в протоколах стимуляции можно не рекомендовать у пациенток с прогнозировано низким ответом.	Условная	++00	Применение летрозола с ФСГ в протоколе с антагонистами ГнРГ не улучшает эффективность стимуляции яичников. Кроме того, использование летрозола при стимуляции яичников официально не одобрено. Возникли опасения по поводу безопасности в отношении возможной тератогенности, связанной с летрозолом.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 12



4C	19	Неясно, рекомендовать ли более высокую дозу гонадотропина, превышающую 150 МЕ, у пациенток с прогнозировано низким ответом.	Условная	+000	Существуют доказательства того, что доза гонадотропина > 150 МЕ приводит к увеличению количества ооцитов у пациенток с низким ответом и увеличению шансов наличия эмбриона для переноса. Тем не менее не зафиксировано никакой разницы в частоте живорождения/продолжающейся беременности. Кроме того, размеры выборки в исследованиях невелики и, следовательно, недостаточны для предоставления доказательств для сравнения доз относительно исхода живорождения. Маловероятно получение каких-либо преимуществ при дозе > 300 МЕ ежедневно.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 13
4C	20	Дозу гонадотропина выше 300 МЕ не рекомендуют для пациенток с прогнозировано низким ответом.	Сильная	+000		Краткое изложение полученных результатов в табл. 14 а, b
4C	21	Использование модифицированного естественного цикла можно не рекомендовать в качестве альтернативы стандартной стимуляции яичников у пациенток с прогнозировано низким ответом.	Условная	+000	Контролируемые исследования хорошего качества по этому вопросу не проводились. В связи с этим невозможно одобрить применение ЭКО при модифицированном естественном цикле или естественном цикле у пациенток с низким ответом.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 15

Подавление секреции ЛГ и стимуляция яичников – подавление секреции ЛГ и гонадотропины

5	22	Если используются агонисты ГнРГ, длинный протокол с агонистами ГнРГ предпочтительнее по сравнению с коротким и сверхкоротким протоколами агонистов ГнРГ.	Условная	++00	По сравнению с другими протоколами с агонистами ГнРГ длинный протокол обеспечивает лучшую эффективность и подтверждается большим количеством доказательств.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 16 а, b, c
5	23	Протокол с антагонистами ГнРГ предпочтительнее по сравнению с протоколом с агонистами ГнРГ, учитывая сопоставимую эффективность и более высокую безопасность в общей популяции ЭКО/ИКСИ.	Сильная	+++0	Хотя в первых исследованиях сообщалось о небольшом, но постоянном снижении частоты беременности, что задерживало внедрение протокола с антагонистами ГнРГ, несколько крупных метаанализов, опубликованных за последние 5-7 лет, подтверждают аналогичную частоту живорождения.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 17 а, b
5	24	Использование прогестинов для подавления пика ЛГ можно не рекомендовать. Если применимо, прогестины можно использовать только в контексте циклов без переноса эмбриона.	Условная	+000	Пероральные прогестины эффективны с точки зрения подавления секреции ЛГ с сопоставимым выходом ооцитов и исходами беременности как при коротком протоколе с агонистами ГнРГ. Такой подход прост, дешев и удобен для пациенток. Однако доступные доказательства ограничены.	



6	25	Использование рекомбинантного ФСГ (рФСГ) и менопаузального гонадотропина человека (МГЧ) при стимуляции яичников в равной степени рекомендуется.	Сильная	+++0	На основе результатов метаанализа предполагают немного более высокую эффективность (ЧЖ/ЧБ) применения МГЧ по сравнению с ФСГ в циклах агонистов ГнРГ. Но она не была признана клинически значимой в Кокрановском обзоре и ничем не отличалась в отношении безопасности. ГРР пришла к выводу, что МГЧ не превосходит рФСГ.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 18
6	26	Применение рекомбинантного ФСГ (рФСГ) и очищенного ФСГ (О-ФСГ) при стимуляции яичников в протоколе с агонистами ГнРГ в равной степени рекомендуется.	Сильная	++00	Согласно Кокрановскому метаанализу, использование рФСГ не является предпочтительным по сравнению с О-ФСГ при достижении десенситизации down – regulation с помощью агонистов ГнРГ.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 19
6	27	Применение или рекомбинантного ФСГ (рФСГ), или высокоочищенного ФСГ (ВО-ФСГ) при стимуляции яичников в протоколе с агонистами ГнРГ в равной степени рекомендуется.	Сильная	++00	Согласно Кокрановскому метаанализу, использование рФСГ не является предпочтительным по сравнению с ВО-ФСГ при достижении десенситизации down-regulation с помощью агонистов ГнРГ. Это подтверждено в последующих опубликованных исследованиях.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 20
6	28	Использование высокоочищенного ФСГ (ВО-ФСГ) и менопаузального гонадотропина человека (МГЧ) при стимуляции яичников в протоколах с агонистами ГнРГ в равной степени рекомендуется.	Условная	++00	У пациенток, перенесших стимуляцию яичников при ЭКО/ИКСИ, применение ВО-ФСГ не является предпочтительным по сравнению с МГЧ, если супрессирующий эффект достигается агонистами ГнРГ.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 21
6	29	Использование комбинации рекомбинантный ЛГ (рЛГ) + рекомбинантный ФСГ (рФСГ) при стимуляции яичников можно не рекомендовать в качестве альтернативы МГЧ в протоколах с агонистами ГнРГ в отношении безопасности.	Условная	+000	МГЧ и рФСГ + ЛГ, по-видимому, приводят к равной вероятности наступления беременности в протоколах с агонистами ГнРГ. Тем не менее риск СГЯ выше при использовании рФСГ + рЛГ.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 22
6	30	Летрозол можно не рекомендовать в качестве замены гонадотропина у пациенток с низким ответом.	Условная	+000	Из-за небольшого количества и размера проведенных РКИ не существует сильных рекомендаций в отношении этого утверждения. Кроме того, были подняты вопросы безопасности относительно возможной тератогенности, связанной с летрозолом.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 23
6	/	Не существует данных, исходя из которых можно рекомендовать замену ФСГ кломифена цитратом при стимуляции яичников.	/	/	/	Вывод



6	31	Использование ФСГ пролонгированного действия и ежедневное применение рекомбинантного ФСГ (рФСГ) в равной степени рекомендуют в циклах с антагонистами ГнРГ у пациенток с нормальным ответом.	Сильная	+++0	Не было обнаружено никаких различий между двумя видами лечения в трех крупных РКИ и в небольшом РКИ у пациенток с низким ответом в отношении вероятности беременности или количества извлеченных комплексов «кумулюс-ооцит», а также частоты возникновения СГЯ.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 24
7	32	Корректировку (повышение или снижение) дозы гонадотропина в средней фазе стимуляции во время стимуляции яичников можно не рекомендовать.	Условная	+000	Текущие данные не подтверждают возможности изменения дозы гонадотропина во время стимуляции яичников в средней фазе стимуляции.	

Подавление ЛГ и стимуляция яичников – адъювантная терапия и нестандартное начало стимуляции

8	33	Рутинное использование адъювантной терапии метформином до и/или во время стимуляции яичников не рекомендуется в протоколах с антагонистами ГнРГ у женщин с СПКЯ.	Сильная	++00	Поскольку текущие данные не показывают положительного эффекта метформина в снижении риска СГЯ при одновременном использовании с протоколами с антагонистами ГнРГ и существуют противоречивые данные об исходах живорождений, метформин не рекомендуется женщинам с СПКЯ.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 25
8	34	Применение адъювантной терапии гормоном роста до и/или во время стимуляции яичников можно не рекомендовать у пациенток с низким ответом.	Условная	++00	Несмотря на возможные положительные эффекты относительно частоты живорождения у пациенток с низким ответом, нет точных доказательств качества такого применения, чтобы рекомендовать гормон роста во время стимуляции яичников. Исследования в систематическом обзоре, как правило, были недостаточно подтверждены, а определение «бедного ответа» в них очень разнятся. Кроме того, схемы дозирования ГР были очень разнородными, а долгосрочные данные по безопасности отсутствуют.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 26 а, b
8	35	Использование тестостерона до стимуляции яичников у пациенток с низким ответом можно не рекомендовать.	Условная	+++0	Имеющиеся доказательства относительно предварительной адъювантной терапии тестостероном перед стимуляцией яичников противоречивы. Кроме того, из-за недостаточных данных о дозировке, продолжительности введения и безопасности нельзя рекомендовать использование тестостерона, пока не будет проведено большое РКИ.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 27



8	36	Применение дегидроэпиандростерона до и/или во время стимуляции яичников можно не рекомендовать у пациенток с низким ответом.	Условная	+++0	В настоящее время имеются противоречивые данные о том, что применение адъювантной терапии дегидроэпиандростероном до и во время стимуляции яичников улучшает ответ яичников с точки зрения частоты живорождения/продолжающейся беременности у пациенток с низким ответом после процедуры ЭКО.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 28
8	37	Использование аспирина до и/или во время стимуляции яичников не рекомендуется в общей популяции ЭКО/ИКСИ и у пациенток с низким ответом.	Сильная	+++0	Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что адъювантная терапия аспирином до и/или во время стимуляции яичников не улучшает ответ яичников с точки зрения количества извлеченных ооцитов и клинического исхода клинической или продолжающейся беременности, или частоты живорождения после процедуры ЭКО.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 29
8	38	Использование силденафила до и/или во время стимуляции яичников не рекомендуется у пациенток с низким ответом.	Сильная	+000	Текущие результаты одного некачественного псевдорандомизированного исследования с участием женщин, считающихся пациентками с низким ответом, перенесшими ЭКО, не показали улучшения ответа яичников при применении адъювантной терапии силденафилом во время стимуляции яичников.	
9	39	Рандомное начало стимуляции яичников у общей популяции ЭКО/ИКСИ можно не рекомендовать.	Условная	+000	На основании имеющихся данных по пациенткам с нормальным ответом сообщают об отсутствии различий в эффективности с точки зрения количества ооцитов, извлеченных при нестандартном начале стимуляции, по сравнению со стимуляцией со стандартным началом, однако заморозка всех ооцитов или эмбрионов является обязательной.	
9	40	Применение гонадотропинов во время поздней лютеиновой фазы можно не рекомендовать у пациенток с низким ответом.	Условная	+000		
9	41	Применение гонадотропинов во время ранней лютеиновой фазы у пациенток с низким и нормальным ответом можно не рекомендовать.	Условная	+000	На компетентность ооцитов, по всей видимости, не влияет стимуляция во время лютеиновой фазы; однако заморозка всех ооцитов или эмбрионов является обязательной. Отсутствие неблагоприятных воздействий на новорожденных и долгосрочное здоровье детей необходимо оценить в более широком масштабе.	
9	42	Стимуляция во время лютеиновой фазы может использоваться в циклах без переноса эмбриона.	GPP			



9	43	Двойная стимуляция у пациенток с низким ответом должна использоваться только в контексте клинических исследований.	Только исследования			Из-за отсутствия РКИ, сравнивающих двойную стимуляцию в одном и том же цикле с обязательным отложенным переносом и двумя обычными стимуляциями, нельзя рекомендовать двойную стимуляцию у пациенток с низким ответом.	
9	44	Двойная стимуляция может рассматриваться при необходимости в циклах для сохранения фертильности.	GPP				
10	45	Для стимуляции яичников у женщин, которые хотят сохранить фертильность по медицинским причинам, можно рекомендовать протокол с антагонистами ГнРГ.	Условная	+000		Протоколы с антагонистами ГнРГ являются предпочтительными, поскольку они сокращают продолжительность стимуляции яичников, дают возможность триггировать окончательное созревание ооцита с помощью агонистов ГнРГ в случае высокого уровня ответа яичников и снижают риск СГЯ.	
10	46	В неотложных (онкологических) циклах для сохранения фертильности рандомное начало стимуляции яичников является важным.	Условная	++00		Данные свидетельствуют о том, что на компетенцию ооцитов возможно не влияет ее происхождение из лютеиновой фазы по сравнению с фолликулярной фазой.	
10	47	При стимуляции яичников для сохранения фертильности на фоне болезней, при которых проявляется повышенная чувствительность к эстрогенам, можно рассмотреть одновременное применение противэстрогенной терапии: использование летрозолол или тамоксифена.	GPP			Существующая литература, касающаяся стимуляции яичников для сохранения фертильности у женщин с раком, чувствительным к эстрогенам, имеет лишь описание наблюдений за небольшим количеством пациенток и относительно короткой продолжительности. Необходимо провести долгосрочные и широкомасштабные исследования относительно безопасности стимуляции яичников у женщин с недавно поставленным диагнозом рака молочной железы. На сегодняшний день их пока не проводили.	

Мониторинг

11	48	Определение уровня эстрадиола в сочетании с УЗИ можно не рекомендовать.	Условная	++00		Основываясь на опубликованных в настоящее время данных, мониторинг фазы стимуляции с помощью определения уровня эстрадиола в сыворотке крови и проведения УЗИ ничем не уступает мониторингу только УЗИ (с точки зрения эффективности и безопасности).	Краткое изложение полученных результатов в табл. 30
11	49	Проведение анализа на гормоны, включающего определение уровней эстрадиола, прогестерона и ЛГ, в сочетании с УЗИ можно не рекомендовать.	Условная	+000		Согласно одному РКИ, мониторинг фазы стимуляции с проведением анализа на гормоны (эстрадиол, ЛГ, прогестерон) и УЗИ не выгоден с точки зрения эффективности и безопасности по сравнению с проведением только УЗИ.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 31



12	50	Рутинное измерение толщины эндометрия во время стимуляции яичников можно не рекомендовать.	Условная	+000	Есть признаки того, что тонкий эндометрий связан с более низкими текущими/клиническими шансами на беременность и является независимым фактором. Вмешательства с целью коррекции тонкого эндометрия имеют мало оснований и должны быть прекращены, пока не появятся противоположные доказательства.	
12	51	ГРР предлагает выполнить одно измерение эндометрия во время УЗИ в день триггирования или забора ооцита, чтобы проконсультировать пациенток о потенциальном снижении вероятности беременности.	GPP		Для выявления пациенток с очень тонким или очень толстым эндометрием необходимо одно УЗИ. Также следует провести соответствующий полный медицинский осмотр.	
13	52	Связь размера фолликула в качестве критерия триггирования с исходом изучена недостаточно. Врачи могут выбирать размер фолликула, при котором происходит окончательное созревание ооцита, исходя из каждого конкретного случая.	Условная	++00		Краткое изложение полученных результатов в табл. 32
13	53	Решение о сроке триггирования в зависимости от размера фолликула зависит от нескольких факторов: размера когорты растущих фолликулов, результатов анализа на гормоны в день предположительного триггера, продолжительности стимуляции, бремени пациентки, финансовых затрат, опыта, полученного в предыдущем цикле, и организационных аспектов клиники. Чаще всего окончательное созревание ооцита происходит при размерах нескольких доминантных фолликулов в диапазоне 16-22 мм.	GPP		Позднее введение ХГЧ связано с извлечением большего количества ооцитов. Влияние на любой другой показатель эффективности или безопасности, или пациент-связанный исход либо не изучалось, либо не было продемонстрировано в соответствующих (например гомогенных) исследованиях.	
13	54	ГРР не рекомендует выбирать срок триггирования окончательного созревания ооцитов, только основываясь на концентрации эстрадиола в крови.	GPP		Связь концентрации эстрадиола в сыворотке крови с клиническими исходами и риском СГЯ была изучена в нескольких наблюдательных исследованиях, но невозможно сформулировать рекомендации по ведению пациенток, основываясь на их данных.	



13	55	ГРР не рекомендує вибирати срок окончательного созревания ооцитов, основываясь только на соотношении эстрадиол/количество фолликулов.	GPP		Связь соотношения эстрадиол/количество фолликулов с клиническими исходами изучалась в нескольких обсервационных исследованиях, но невозможно сформулировать рекомендации по ведению пациенток, основываясь на их данных.	
14	56	Низкий ответ на стимуляцию яичников сам по себе не является причиной отмены цикла.	Сильная	+000		
14	57	Врач должен проконсультировать индивидуально пациентку с низким ответом относительно перспектив беременности и самостоятельно решить, следует ли продолжать этот и/или дальнейшие циклы.	GPP		У пациенток с низким ответом частота беременности может быть низкой, но не отсутствовать вовсе. Поэтому ГРР рекомендует врачу индивидуально консультировать пациентку относительно перспектив беременности и решения о продолжении того или иного лечения.	
14	58	В циклах с агонистами ГнРГ и овариальным ответом ≥ 18 фолликулов существует повышенный риск СГЯ. В связи с этим рекомендуют профилактические меры, которые могут включать отмену цикла.	Сильная	+000	Что касается высокого уровня ответа, то также нет четких критериев для отмены цикла. Женщины с высоким уровнем ответа наиболее подвержены риску СГЯ. В связи с этим рекомендуют профилактические меры, которые могут включать отмену цикла.	
Триггирование овуляции и поддержка лютеиновой фазы						
15	59	Использование рекомбинантного ХГЧ и ХГМ в равной степени рекомендуют при триггировании окончательного созревания ооцита во время протокола стимуляции яичников.	Сильная	+00	Исходя из Кокрановского метаанализа следует, что рекомбинантный ХГЧ и ХГМ имеют одинаковую эффективность и безопасность.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 33
15	60	В протоколах с агонистами ГнРГ сниженная доза ХГМ 5000 МЕ для окончательного созревания ооцитов предпочтительнее дозы 10000 МЕ, поскольку это может повысить безопасность.	Условная	+000	Снижение дозы ХГМ (5000 МЕ) не влияет на вероятность беременности по сравнению с обычной дозой (10000 МЕ).	Краткое изложение полученных результатов в табл. 34 а, б
15	61	Не рекомендуется вводить рекомбинантный ЛГ для триггирования окончательного созревания ооцитов.	Сильная	+000	Имеющиеся доказательства в настоящее время очень ограничены, чтобы можно было сделать убедительные выводы. Поэтому ГРР не может рекомендовать использование рЛГ для триггирования окончательного созревания ооцитов.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 35



15	62	Использование агонистов ГнРГ для окончательного созревания ооцитов с обычной поддержкой лютеиновой фазы и переносом свежих эмбрионов не рекомендуют в общей популяции ЭКО/ИКСИ.	Сильная	+000	Имеющиеся данные свидетельствуют о неудовлетворительных значениях частоты наступления продолжающейся/клинической беременности при использовании агонистов ГнРГ и обычной поддержки лютеиновой фазы по сравнению с ХГЧ у пациенток с нормальным ответом. Последние данные свидетельствуют о том, что эту неудовлетворительность можно преодолеть, используя препараты с ЛГ-активностью во время ПЛФ, однако такое применение необходимо изучить в большом РКИ. Таким образом, с учетом текущих сведений нельзя рекомендовать триггирование овуляции агонистом ГнРГ с модифицированной ПЛФ для общей популяции ЭКО/ИКСИ.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 36
15	63	Использование агонистов ГнРГ для окончательного созревания ооцитов, поддержки лютеиновой фазы с ЛГ-активностью и переноса свежих эмбрионов можно не рекомендовать у пациенток с предсказано нормальным ответом на стимуляцию.	Условная	+000		Краткое изложение полученных результатов в табл. 37
15	64	Если агонист ГнРГ используется в качестве триггера овуляции вместе с трипторелином, могут применяться дозы агониста ГнРГ в диапазоне 0,1-0,4 мг.	GPP		Текущие данные получены из РКИ у доноров ооцитов, однако GPP считает, что они могут быть экстраполированы на общую популяцию ЭКО.	
15	65	Применение агонистов ГнРГ с ХГЧ в качестве двойного триггера овуляции для окончательного созревания ооцитов можно не рекомендовать у пациенток с предсказано нормальным ответом на стимуляцию.	Условная	++00	Имеющийся метаанализ был оценен как некачественный. Текущие данные из РКИ при участии пациенток с предсказано нормальным ответом на стимуляцию не свидетельствуют об увеличении количества извлеченных ооцитов с улучшением частоты беременности, но этот результат требует дальнейшей оценки в хорошо разработанных РКИ. Не было показано, что дополнительное вмешательство улучшает клинические исходы с точки зрения частоты живорождения/продолжающейся беременности. Доказательств в отношении пациенток с низким ответом очень мало. Нельзя рекомендовать двойной триггер пациенткам с низким уровнем фертильности в анамнезе или большим количеством незрелых ооцитов до тех пор, пока не будут получены данные об его эффективности и безопасности в условиях РКИ.	



16	66	Прогестерон рекомендують для підтримки лютеїнової фази після ЕКО/ІКСИ.	Сильная	+000	Прогестерон рекомендують для підтримки лютеїнової фази при ЕКО/ІКСИ. Начало підтримки лютеїнової фази должным образом не изучалось. Підтримка лютеїнової фази должна быть проведена в период «окна» между вечером извлечения ооцита и 3-м днем после извлечения ооцита. Основываясь на имеющихся данных, не были обнаружены существенные различия в эффективности при применении разных путей введения прогестерона.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 39
16	67	Натуральный прогестерон для підтримки лютеїнової фази может вводиться разными ранее упомянутыми путями (не пероральными).	GPP			Краткое изложение полученных результатов в табл. 40
16	68	Дозировка натурального прогестерона подбирается эмпирически. Обычно используемые дозировки: - 50 мг прогестерона 1 раз в день внутримышечно; - 25 мг прогестерона 1 раз в день подкожно; - 90 мг прогестерона в форме геля 1 раз в день вагинально; - 200 мг микронизированного прогестерона в капсулах с маслом 3 раза в день вагинально; - 100 мг микронизированного прогестерона в крахмальных суппозиториях два или три раза в день вагинально; - 400 мг два раза в день при применении вагинального pessaria.	GPP			Краткое изложение полученных результатов в табл. 41 а, b, c, d
16	69	Применение прогестерона для підтримки лютеїнової фази должно начинаться в период «окна» между вечером извлечения ооцита и 3-м днем после извлечения ооцита.	GPP			Краткое изложение полученных результатов в табл. 42 а, b, c
16	70	Прогестерон для підтримки лютеїнової фази следует вводить по крайней мере до дня проведения теста на беременность.	GPP			Краткое изложение полученных результатов в табл. 43



16	71	Дидрогестерон можно рекомендовать для поддержки лютеиновой фазы.	Условная	+++0	При применении дидрогестерона наблюдается аналогичная частота продолжающейся беременности, как и при введении прогестерона. Текущие данные крупных РКИ показывают схожую безопасность и переносимость, как и при введении натурального прогестерона. В дополнение, пациентки предпочитают пероральный прием дидрогестерона вместо вагинального пути введения прогестерона. Тем не менее ГРР считает эти данные по безопасности недостаточными для того, чтобы сделать окончательное заявление, поскольку недостаточно долгосрочных исследований оценки здоровья детей.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 44 а, b
16	72	Применение эстрадиола с прогестероном для поддержки лютеиновой фазы можно не рекомендовать.	Условная	++00	Данные показывают, что эстрадиол не рекомендуют для ПЛФ, поскольку он не улучшает эффективность с точки зрения частоты живорождения/продолжающейся беременности или безопасность в отношении снижения риска СГЯ.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 45
16	73	В циклах стимуляции яичников, вызванных ХГЧ, ХГЧ для поддержки лютеиновой фазы в стандартных дозах 1500 МЕ можно не рекомендовать.	Условная	++00	ХГЧ и протокол с прогестероном имеют равную эффективность. Тем не менее ХГЧ повышает риск СГЯ, особенно у пациенток с высоким уровнем ответа и с применением доз (1500 МЕ) в анамнезе.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 46 а, b, c
16	74	Болюсное введение агониста ГнРГ в дополнение к прогестерону для поддержки лютеиновой фазы в циклах, в которых ХГЧ используется в качестве триггера, может использоваться только в контексте клинического исследования.	Только исследования		Текущие данные указывают на более высокую частоту живорождения/наступления беременности при болюсном введении агониста ГнРГ в дополнение к прогестерону, повторным инъекциям агониста ГнРГ отдельно или в комбинации с прогестероном для ПЛФ. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что агонист ГнРГ для ПЛФ не повышает риск развития СГЯ. Тем не менее долгосрочные последствия для здоровья новорожденных не изучены.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 47
16	75	Повторные инъекции агониста ГнРГ отдельно или в дополнение к прогестерону для поддержки лютеиновой фазы в циклах, в которых ХГЧ используется в качестве триггера, может использоваться только в контексте клинического исследования.	Только исследования		Пока нет таких подтверждающих данных ГРР рекомендует использовать агонист ГнРГ для ПЛФ только в контексте клинических исследований.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 48
16	76	Применение ЛГ с прогестероном для поддержки лютеиновой фазы можно использовать только в контексте клинического исследования.	Только исследования		На основании имеющихся данных невозможно сделать выводы о влиянии добавления ЛГ во время ПЛФ. Такое вмешательство не может быть рекомендовано.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 49



Профілактика СГЯ

17	77	Агонист ГнРГ в качестве триггера рекомендуют для окончательного созревания ооцитов у женщин с риском развития СГЯ.	Сильная	+000		Краткое изложение полученных результатов в табл. 50 а, b
17	78	Рекомендуют стратегию «замораживания всех» для снижения риска позднего начала СГЯ, которая применяется в протоколах как с агонистами ГнРГ, так и с антагонистами ГнРГ.	GPP		Триггирование окончательного созревания ооцитов с помощью агониста ГнРГ значительно снижает риск раннего начала СГЯ у пациенток с таким риском.	
17	79	Если агонист ГнРГ в качестве триггера овуляции со стратегией замораживания не используется у пациенток с риском развития СГЯ, неясно, что является предпочтительным: использование в качестве триггера овуляции ХГЧ в дозе 5000 МЕ или агониста ГнРГ. Применение агониста ГнРГ в качестве триггера овуляции должно сопровождаться поддержкой лютеиновой фазы с ЛГ-активностью.	Условная	+000	Наблюдалась небольшая незначительная разница в частоте появления риска СГЯ без очевидного влияния на частоту продолжающейся беременности. В исследовании не было сравнения со стратегией «замораживания всех», которая по-прежнему является лучшим вариантом в отношении безопасности.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 51
17	80	У пациенток с риском СГЯ использование агониста ГнРГ для окончательного созревания ооцитов можно рекомендовать (в отличие от применения ХГЧ) в тех случаях, когда не проводится перенос свежих эмбрионов.	Условная	+000	Данные из РКИ при участии доноров ооцитов указывают на то, что агонист ГнРГ в качестве триггера овуляции предпочтительнее ХГЧ, когда применяют замораживание.	
17	81	Агонист ГнРГ в качестве триггера овуляции для окончательного созревания ооцитов при использовании стратегии «замораживания всех» или без нее является более предпочтительным, чем стратегия отсрочки стимуляции овуляции (coasting) у пациенток с риском развития СГЯ.	GPP		Два наиболее актуальных исследования были посвящены ретроспективным данным с присущей методологической проблемой и риском возникновения ошибок. Следовательно, GPP не может рекомендовать coasting и ХГЧ в качестве триггера овуляции, в отличие от ГнРГ для окончательного созревания ооцитов.	



17	82	Каберголин или альбумин как дополнительные профилактические меры при СГЯ не рекомендуют в тех случаях, когда агонист ГнРГ используется для триггирования окончательного созревания ооцитов.	GPP			
18	83	Стратегию «замораживания всех» рекомендуют, чтобы полностью исключить риск позднего начала СГЯ.	Сильная	+++0	Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что невыполнение переноса свежих эмбрионов снижает риск СГЯ для женщин, подверженных такому риску, без полного устранения проблемы. Последнее исследование призывает к последующему наблюдению за гемоконцентрацией даже в тех случаях, когда применяется стратегия замораживания всех ооцитов.	Краткое изложение полученных результатов в табл. 52 а, b
18	84	До начала стимуляции яичников рекомендуют провести оценку риска у пациенток с высоким ответом.	GPP			

ЧАСТЬ А: Анализ для определения овариального резерва

1. Ведение пациенток до стимуляции яичников

Ключевой вопрос: достаточно ли надежна оценка прогнозируемого ответа яичника на стимуляцию?

Последствия прогнозирования избыточного ответа яичников актуальны как для клиницистов, так и для пациенток. Клиницисты могут предложить персонализировать лечение на основе этого прогноза. Такие стратегии будут обсуждаться в других разделах настоящего руководства. Для пациенток прогноз ответа яичников дает информацию о шансах на успех, о рисках для безопасности и о финансовых затратах на лечение.

1.1 Подсчет количества антральных фолликулов (ПКАФ)

Доказательная база

Роль ПКАФ при прогнозировании ответа яичников на стимуляцию была изучена в большом количестве исследований. Большинство из этих исследований включали ограниченное количество пациенток, а определение термина «пациентка с низким и высоким ответом» у них не было единообразным. Роль ПКАФ изучали в циклах агонистов и антагонистов ГнРГ, а также у пациенток, которые проходили стимуляцию яичников различными дозами и протоколами с ФСГ. Также были осуществлены несколько описательных обзоров данных и метаанализов на эту тему.

Были выполнены два метаанализа индивидуальных данных пациентов (ИДП) (Broer et al., 2013; Broer et al., 2013). Эти метаанализы ИДП изучали точность ПКАФ в прогнозировании низкого и высокого ответа у 5705 и 4786 женщин соответственно, принимая во внимание разнородность между оригинальными исследованиями. Эти анализы показали высокую прогнозирующую способность ПКАФ в отношении как пациенток с низким (ROC-AUC_{0,73}; 95% ДИ: 0,69-0,77), так и с высоким уровнем ответа (ROC-AUC_{0,73}; 95% ДИ: 0,69-0,77) (Broer, et al. 2013; Broer et al., 2013). Кроме того, было продемонстрировано, что ПКАФ имеет дополнительную ценность при учете только возраста пациентки в прогнозировании ответа яичников.

Были выявлены несколько исследований, оценивающих точность ПКАФ при прогнозировании ответа яичников, которые не были включены в метаанализ ИДП или были опубликованы после него, показывающие результаты, аналогичные метаанализу ИДП (Arce et al., 2013; Bancsi, et al., 2002; Bancsi, et al., 2004; Elgindy, et al., 2008; Jayaprakasan, et al., 2009; Jayaprakasan, et al., 2010; Khairy, et al., 2008; Kwee, et al., 2007; Lan, et al., 2013; Mutlu, et al., 2013; Oehninger, et al., 2015; Penarrubia, et al., 2010; Soldevila, et al., 2007; Tolikas, et al., 2011; Tsakos, et al., 2014).

Вывод

Прогнозирование категорий ответа яичников с использованием одного только ПКАФ является надежным.



1.2 Определение уровня антимюллерова гормона (АМГ)

Доказательная база

Роль определения уровня АМГ при прогнозировании ответа яичников на стимуляцию была изучена в большом количестве исследований. Большинство из этих исследований включали ограниченное количество пациенток. В них использовались разные виды анализов для определения концентрации АМГ. Роль определения уровня АМГ изучали в циклах агонистов и антагонистов ГнРГ, а также у пациенток, которые проходили стимуляцию яичников различными дозами и протоколами с ФСГ. Более того, определение термина «пациентка с низким и высоким ответом» у них не было единообразным. Тем не менее было показано, что АМГ является хорошим предиктором ответа яичника. Были осуществлены несколько описательных обзоров данных и метаанализов на эту тему.

Метаанализ ИДП, упомянутый ранее, также оценивал точность анализа на АМГ. Исходя из него, на основании определения уровня АМГ можно с высокой точностью спрогнозировать как низкий (ROC-AUC 0,81; 95% ДИ: 0,77-0,84), так и высокий (ROC-AUC 0,82; 95% ДИ: 0,77-0,86) уровень ответа (Broer et al., 2013; Broer et al., 2013). Кроме того, было продемонстрировано, что определение уровня АМГ имеет дополнительную ценность при учете только возраста пациентки в прогнозировании ответа яичников.

Были выявлены несколько исследований, оценивающих точность АМГ при прогнозировании ответа яичников, которые не были включены в метаанализ ИДП или были опубликованы после него, показывающие результаты, аналогичные метаанализу ИДП (Andersen, et al., 2011; Arce, et al., 2013; Elgindy, et al., 2008; Heidar, et al., 2015; Jayaprakasan, et al., 2010; Lan, et al., 2013; Li, et al., 2016; Mutlu, et al., 2013; Oehninger, et al., 2015; Tolikas, et al., 2011; Tsakos, et al., 2014).

Вывод

Прогнозирование категорий ответа яичников с использованием одного только определения уровня АМГ является надежным.

1.3 Определение базального уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)

Доказательная база

Роль определения базального уровня ФСГ в прогнозировании ответа яичников на стимуляцию была изучена в большом количестве исследований. Большинство из этих исследований включали ограниченное количество пациенток, а определение термина «пациентка с «бедным» и высоким ответом» у них не было единообразным. Также были осуществлены несколько описательных обзоров данных и метаанализов на эту тему.

Метаанализ ИДП, упомянутый ранее, также оценивал точность базального уровня ФСГ. Исходя из него, на основании определения базального уровня ФСГ можно со средней точностью

спрогнозировать как низкий (ROC-AUC 0,66; 95% ДИ: 0,62-0,69), так и избыточный (ROC-AUC 0,64; 95% ДИ: 0,61-0,67) уровень ответа (Broer et al., 2013; Broer et al., 2013).

Были выявлены несколько исследований, оценивающих точность базального уровня ФСГ в прогнозировании ответа яичников, которые не были включены в метаанализ ИДП или были опубликованы после него, показывающие результаты, аналогичные метаанализу ИДП (Arce, et al., 2013; Bancsi, et al., 2002; Elgindy, et al., 2008; Jayaprakasan, et al., 2009; Khairy, et al., 2008; Kwee, et al., 2007; Mutlu, et al., 2013; Oehninger, et al., 2015; Penarrubia, et al., 2010; Soldevila, et al., 2007; Tolikas, et al., 2011; Tsakos, et al., 2014).

Вывод

Прогнозирование категорий ответа яичников с использованием одного только определения базального уровня ФСГ не является достаточно надежным.

1.4 Определение уровня ингибина В

Доказательная база

Роль определения уровня ингибина В в прогнозировании ответа яичников на стимуляцию была изучена в большом количестве исследований. В 2006 году были проведены систематический обзор и метаанализ (9 исследований, 788 циклов), включающие результаты определения уровня ингибина В (Broekmans et al., 2006). Хотя были различия между исследованиями в отношении определения термина «низкий ответ», качества и характеристик, статистический анализ показал, что они не связаны с прогностической эффективностью определения уровня ингибина В. Чувствительность ингибина В в прогнозе низкого ответа варьировалась от 32 до 89%, специфичность — от 29 до 95%. Коэффициент корреляции Спирмена по чувствительности и специфичности составил -0,93. На основании логистической регрессии были рассчитаны вероятности низкого ответа до и после проведения теста. Это продемонстрировало, что ингибин В обладает недостаточной точностью в прогнозировании низкого ответа (Broekmans et al., 2006).

После публикации этого метаанализа были опубликованы еще несколько исследований, в которых оценивалась точность прогнозирования ингибина В в отношении ответа яичников на стимуляцию (Arce, et al., 2013; Fawzy, et al., 2002; Hendriks, et al., 2005; Kwee, et al., 2007; Penarrubia, et al., 2010; van Rooij, et al., 2002).

Вывод

Прогнозирование категорий ответа яичников с использованием одного только определения уровня ингибина В не является достаточно надежным.

1.5 Определение базального уровня эстрадиола

Доказательная база

Роль определения базального уровня эстрадиола в качестве предиктора ответа яичников на стимуляцию также изучалась. В систематическом



обзоре Broekmans et al., упомянутом выше, также исследовалась эффективность определения базального уровня эстрадиола в прогнозировании ответа яичников (10 исследований, 3911 женщин) (Broekmans et al., 2006). Чувствительность определения базального уровня эстрадиола в прогнозировании низкого ответа колебалась от 3 до 83%, специфичность — от 13 до 98%. Коэффициент корреляции Спирмена по чувствительности и специфичности составил $-0,50$. На основании логистической регрессии была рассчитана вероятность низкого ответа до и после проведения теста. Это продемонстрировало, что базальный уровень эстрадиола обладает низкой точностью в прогнозировании низкого ответа (Broekmans et al., 2006).

После публикации этого метаанализа были опубликованы еще несколько исследований, в которых оценивалась точность прогнозирования базального уровня эстрадиола в отношении ответа яичников на стимуляцию (Hendriks, et al., 2005; Khairy, et al., 2008; Kwee, et al., 2007; Penarrubia, et al., 2010; van Rooij, et al., 2002). Они подтвердили низкую точность базального уровня эстрадиола.

Вывод

Использование только значений базальных уровней эстрадиола не подходит в качестве предиктора ответа яичников на стимуляцию.

1.6 Возраст

Доказательная база

Роль влияния возраста в прогнозировании ответа яичников на стимуляцию была изучена в большом количестве исследований. Большинство из этих исследований включало ограниченное количество пациенток, а определение термина «пациентка с низким и высоким ответом» у них не было единообразным. Тем не менее все эти исследования показывают неудовлетворительную ROC-кривую касательно возраста в качестве предиктора ответа яичников. Несколько метаанализов посвящены этому вопросу.

Метаанализ ИДП, упомянутый ранее, также оценивал точность влияния возраста. Исходя из него, использование только возраста при прогнозировании как низкого (ROC-AUC0,60; 95% ДИ: 0,57-0,64), так и избыточного (ROC-AUC0,61; 95% ДИ: 0,58-0,64) ответа имеет ограниченную точность (Broer et al., 2013; Broer et al., 2013).

Были выявлены несколько исследований, оценивающих точность влияния возраста при прогнозировании ответа яичников, которые не были включены в метаанализ ИДП или были опубликованы после него (Bancsi, et al., 2002; Jayaprakasan, et al., 2009; Khairy, et al., 2008; Kwee, et al., 2007; Mutlu, et al., 2013; Oehninger, et al., 2015; Penarrubia, et al., 2010).

Вывод

Прогнозирование категорий ответа яичников только по возрасту недостаточно надежно.

1.7 Индекс массы тела (ИМТ)

Доказательная база

В связи с растущим интересом к прогнозированию ответа яичников была поставлена под сомнение роль ИМТ по этому вопросу. Тем не менее были проведены только несколько исследований, в которых оценивалась точность ИМТ как предиктора ответа яичников. В этих исследованиях было установлено, что ИМТ имеет небольшую точность или вообще отсутствие таковой в отношении прогнозирования ответа яичников на стимуляцию.

Метаанализ ИДП, упомянутый ранее, также оценивал точность ИМТ. Исходя из него, на основании определения ИМТ можно с незначительной точностью спрогнозировать как низкий, так и высокий уровень ответа (Broer et al., 2013; Broer et al., 2013).

Khairy et al. сообщили о ROC-AUC0,68 для прогнозирования низкого ответа в когорте из 148 пациенток (Khairy et al., 2008).

Вывод

ИМТ при использовании отдельно не является предиктором ответа яичников.

1.8 Общие рекомендации

Доказательная база

Основываясь на имеющихся данных, спрогнозировать как низкий, так и высокий уровень ответа с высокой точностью можно с помощью ПКАФ и определения уровня АМГ (табл. 1, 2). Точность анализов базального уровня ФСГ и уровня ингибина В является умеренной (табл. 3, 4). Базальный уровень эстрадиола, возраст и ИМТ не являются хорошими предикторами ответа яичников на гиперстимуляцию (табл. 5, 6).

Рекомендация

При прогнозировании высокого и низкого уровня ответа на стимуляцию яичников среди всех тестов для определения овариального резерва рекомендуется выбрать подсчет количества антральных фолликулов (ПКАФ) либо определение уровня антимюллерова гормона (АМГ).	Сильная	+000
---	---------	------

GPR не было оценено клиническое значение этих тестов в отношении изменения тактики ведения пациенток с целью повышения эффективности и безопасности.

Обоснование

Как ПКАФ, так и определение уровня АМГ имеют высокую точность в прогнозировании категории ответа яичников (высокий или низкий ответ).



Таблиця 1. Точність ПКАФ при прогнозуванні ответа яичников

ПКАФ		Высокий ответ яичников		Низкий ответ яичников		
Исследование	Когорта (n)	Критерий	ROC-AUC	Критерий	ROC-AUC	Примечание
Броер (Broer), 2013 а/б	4786/5705	> 15 ооцитов	0,73	≤ 4 ооцитов	0,73	
Прочие исследования:						
Бэнкси (Bancsi), 2002	120			< 4 ооцитов	0,87	
Бэнкси (Bancsi), 2004	130			< 4 ооцитов	0,87	
Кви (Kwee), 2007	110	> 20 ооцитов	0,92	< 6 ооцитов	0,83	
Сольдевила (Soldevila), 2007	327			≤ 5 ооцитов	0,73	
Элгинди (Elgindy), 2008	33			< 4 ооцитов	0,94	
Хайри (Khairy), 2008	148			< 4 ооцитов	0,79	
Джаяпракасан (Jayaprakasan), 2009	141			< 4 ооцитов	0,89	
Джаяпракасан (Jayaprakasan), 2010	150			≤ 3 ооцитов	0,94	
Пенаррубиа (Penarrubia), 2010	98			≤ 3 ооцитов	0,90	
Толикас (Tolikas), 2011	90			< 4 ооцитов	0,81	
Арк (Arce), 2013	374	≥ 15 ооцитов	0,65	≤ 3 ооцитов	0,67	Стимуляция МГЧ
Арк (Arce), 2013	375	≥ 15 ооцитов	0,64	≤ 3 ооцитов	0,74	Стимуляция рФСГ
Лан (Lan), 2013	382	> 20 ооцитов	0,81	≤ 3 ооцитов	0,80	
Мутлу (Mutlu), 2013	192			< 4 ооцитов	0,93	
Цакос (Tsakos), 2014	105	> 12 ооцитов	0,86	< 4 ооцитов	0,86	
Энингер (Oehninger), 2015	686	> 18 ооцитов	0,88	< 6 ооцитов	0,88	

Таблиця 2. Точность анализа на АМГ при прогнозировании ответа яичников

АМГ		Высокий ответ яичников		Низкий ответ яичников		
Исследование	Когорта (n)	Критерий	ROC-AUC	Критерий	ROC-AUC	Примечание
Броер (Broer), 2013а/б	4786/5705	> 15 ооцитов	0,82	≤ 4 ооцитов	0,81	
Прочие исследования:						
Элгинди (Elgindy), 2008	33			< 4 ооцитов	0,90	
Джаяпракасан (Jayaprakasan), 2010	150			≤ 3 ооцитов	0,91	
Андерсен (Andersen) 2011	442	> 18 ооцитов	0,77	< 6 ооцитов	0,84	
Толикас (Tolikas), 2011	90			< 4 ооцитов	0,70	
Арк (Arce), 2013	374	≥ 15 ооцитов	0,77	≤ 3 ооцитов	0,78	Стимуляция МГЧ
Арк (Arce), 2013	375	≥ 15 ооцитов	0,81	≤ 3 ооцитов	0,90	Стимуляция рФСГ
Лан (Lan), 2013	382	> 20 ооцитов	0,76	≤ 3 ооцитов	0,88	
Мутлу (Mutlu), 2013	192			< 4 ооцитов	0,86	
Цакос (Tsakos), 2014	105	> 12 ооцитов	0,66	< 4 ооцитов	0,63	
Гейдар (Heidar), 2015	188	> 12 ооцитов	0,69	≤ 3 ооцитов	0,76	
Энингер (Oehninger), 2015	686	> 18 ооцитов	0,86	< 6 ооцитов	0,87	
Ли (Li), 2016	615	> 15 ооцитов	0,76	≤ 5 ооцитов	0,70	



Таблица 3. Точность определения базального уровня ФСГ при прогнозировании ответа яичников

Базальный уровень ФСГ	Высокий ответ яичников			Низкий ответ яичников		
Исследование	Когорта (n)	Критерий	ROC-AUC	Критерий	ROC-AUC	Примечание
Броер (Broer), 2013a/b	4786/5705	> 15 ооцитов	0,64	≤ 4 ооцитов	0,66	
Прочие исследования:						
Бэнкси (Bancsi), 2002	120			< 4 ооцитов	0,84	
Кви (Kwee), 2007	110	> 20 ооцитов	0,80	< 6 ооцитов	0,83	
Сольдевила (Soldevila), 2007	327			≤ 5 ооцитов	0,63	
Элгинди (Elgindy), 2008	33			< 4 ооцитов	0,85	
Хайри (Khairy), 2008	148			< 4 ооцитов	0,69	
Джаяпракасан (Jayaprakasan), 2009	141			< 4 ооцитов	0,69	
Пенаррубия (Penarrubia), 2010	98			≤ 3 ооцитов	0,62	
Толикас (Tolikas), 2011	90			≤ 4 ооцитов	0,65	
Арк (Arce), 2013	374	≥ 15 ооцитов	0,71	≤ 3 ооцитов	0,73	Симуляция МГЧ
Арк (Arce), 2013	375	≥ 15 ооцитов	0,73	≤ 3 ооцитов	0,72	Стимуляция рФСГ
Мутлу (Mutlu), 2013	192			< 4 ооцитов	0,75	
Цакос (Tsakos), 2014	105	> 12 ооцитов	0,72	< 4 ооцитов	0,67	
Энингер (Oehninger), 2015	686	> 18 ооцитов	0,88			

Таблица 4. Точность определения ингибина В при прогнозировании ответа яичников

Ингибин В	Высокий ответ яичников			Низкий ответ яичников		
Исследование	Когорта (n)	Критерий	ROC-AUC	Критерий	ROC-AUC	Примечание
Фавзи (Fawzy), 2002	54			< 8 ооцитов в метафазе II	0,96	
Ван Рой (Van Rooij), 2002	119			< 4 ооцитов	0,76	
Хендрикс (Hendriks), 2005	63			< 4 ооцитов	0,76	
Кви (Kwee), 2007	110	> 20 ооцитов	0,93	< 6 ооцитов	0,86	При повышении дозировки ингибина В в исследовании EFORT
Пенаррубия (Penarrubia), 2010	98			≤ 3 ооцитов	0,61	
Арк (Arce), 2013	374	≥ 15 ооцитов	0,60	≤ 3 ооцитов	0,62	Стимуляция МГЧ
Арк (Arce), 2013	375	≥ 15 ооцитов	0,53	≤ 3 ооцитов	0,64	Стимуляция рФСГ

Таблица 5. Точность определения базального уровня эстрадиола при прогнозировании ответа яичников

Базальный уровень эстрадиола	Высокий ответ яичников			Низкий ответ яичников		
Исследование	Когорта (n)	Критерий	ROC-AUC	Критерий	ROC-AUC	Примечание
Ван Рой (Van Rooij), 2002	119			< 4 ооцитов	0,52	
Хендрикс (Hendriks), 2005	63			< 4 ооцитов	0,54	
Кви (Kwee), 2007	110	> 20 ооцитов	0,83	< 6 ооцитов	0,75	При повышении базального уровня эстрадиола в исследовании EFORT
Хайри (Khairy), 2008	148			< 4 ооцитов	0,51	
Пенаррубия (Penarrubia), 2010	98			≤ 3 ооцитов	0,55	



Таблиця 6. Точность влияния возраста при прогнозировании ответа яичников

Исследование	Возраст	Высокий ответ яичников			Низкий ответ яичников	
		Когорта (n)	Критерий	ROC-AUC	Критерий	ROC-AUC
Броер (Broer), 2013a/b		4786/5705	> 15 ооцитов	0,61	≤ 4 ооцитов	0,60
Прочие исследования:						
Бэнкси (Bancsi), 2002		120			< 4 ооцитов	0,61
Кви (Kwee), 2007		110	> 20 ооцитов	0,71	< 6 ооцитов	0,63
Хайри (Khairy), 2008		148			< 4 ооцитов	0,71
Джаяпракасан (Jayaprakasan), 2009		141			< 4 ооцитов	0,74
Пенаррубия (Penarrubia), 2010		98			≤ 3 ооцитов	0,75
Мутлу (Mutlu), 2013		192			< 4 ооцитов	0,76
Энингер (Oehninger), 2015		686	> 18 ооцитов	0,55	< 6 ооцитов	0,55

С учетом ложноположительных и отрицательных показателей тестов их можно рекомендовать для клинического применения. Клиницист может решить, какой тест наиболее подходит в той или иной клинической ситуации.

В настоящем руководстве не сравнивались определение уровня АМГ и ПКАФ друг с другом и не изучался дополнительный эффект использования обоих тестов для прогнозирования ответа яичников. Однако метаанализ ИДП продемонстрировал, что эти тесты имеют дополнительное преимущество перед использованием только возраста женщины для прогнозирования. Более того, не было никакой разницы в выполнении этих тестов, а их одновременное применение не улучшило прогнозирование ответа яичников (Broer et al., 2013; Broer et al., 2013).

На основании базального уровня ФСГ и концентрации ингибина В можно также спрогнозировать ответ яичников, однако для получения точного прогноза необходимо использовать очень высокие пороги отсечки. Из этого следует, что только у очень немногих женщин будут выходящие за нормы результаты теста на ФСГ и ингибин В. Они практически не имеют клинического значения, тем более что существуют другие тесты с более высокой точностью. Возраст также имеет некоторую прогностическую ценность, однако оценка категории ответа яичников по возрасту не является достаточно надежной. Базальный уровень эстрадиола и использование только ИМТ не являются предикторами ответа яичников. Поэтому не рекомендуется использовать определение базального уровня ФСГ, ингибина В, базального уровня эстрадиола, возраста или ИМТ для прогнозирования ответа яичников.

Поскольку все оригинальные исследования были выполнены с использованием различных анализов или диапазонов для КАФ и АМГ, невозможно объединить эти данные для расчета пороговых значений для прогнозирования низкого или высокого ответа. Что касается использования определения уровня АМГ и ПКАФ для индивидуального выбора

дозы гонадотропина, читатель может обратиться к Кокрановскому обзору Lensen et al., поскольку этот вопрос не был исследован в настоящем руководстве (Lensen et al., 2017).

Список литературы

Andersen A, Witjes H, Gordon K, Mannaerts B. Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment Human reproduction (Oxford, England). 2011, pp. 3413-3423.

Arce J, Marca A, Mirner KB, Nyboe AA, Fleming R. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients Fertility and sterility. 2013, pp. 1644-1653.

Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. Fertility and sterility 2002; 77: 328-336.

Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. Fertility and sterility 2004; 81: 35-41.

Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. Human reproduction update 2006; 12: 685-718.

Broer SL, Dolleman M, van Disseldorp J, Broeze KA, Opmeer BC, Bossuyt PM, Eijkemans MJ, Mol BW, Broekmans FJ. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. Fertility and sterility 2013; 100: 420-429.e427.

Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, Eijkemans MJ, Mol BW, Broekmans FJ. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian



response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. Human reproduction update 2013; 19: 26-36.

Elgindy EA, El-Haieg DO, El-Sebaey A. Anti-Mullerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients. Fertility and sterility 2008; 89: 1670-1676.

Fawzy M, Lambert A, Harrison R, Knight P, Groome N, Hennelly B, Robertson W. Day 5 inhibin B levels in a treatment cycle are predictive of IVF outcome Human reproduction (Oxford, England). 2002, pp. 1535-1543.

Heidar Z, Bakhtiyari M, Mirzamoradi M, Zadehmodarres S, Sarfjoo FS, Mansournia MA. Prediction of different ovarian responses using anti-Mullerian hormone following a long agonist treatment protocol for IVF. Journal of endocrinological investigation 2015; 38: 1007-1015.

Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, de Jong FH, Looman CW, Te Velde ER. Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. Human reproduction (Oxford, England) 2005; 20: 163-169.

Jayaprakasan K, Al-Hasie H, Jayaprakasan R, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. The three-dimensional ultrasonographic ovarian vascularity of women developing poor ovarian response during assisted reproduction treatment and its predictive value. Fertility and sterility 2009; 92: 1862-1869.

Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Mullerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. Fertility and sterility 2010; 93: 855-864.

Khairy M, Clough A, El-Toukhy T, Coomarasamy A, Khalaf Y. Antral follicle count at down-regulation and prediction of poor ovarian response. Reproductive biomedicine online 2008; 17: 508-514.

Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. Reproductive biology and endocrinology: RB&E 2007; 5: 9.

Lan VT, Linh NK, Tuong HM, Wong PC, Howles CM. Anti-Mullerian hormone versus antral follicle count for defining the starting dose of FSH. Reproductive biomedicine online 2013; 27: 390-399.

Lensen SF, Wilkinson J, Mol BWJ, La MA, Torrance H, Broekmans FJ. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing IVF/ICSI Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. John Wiley & Sons, Ltd.

Li R, Gong F, Zhu Y, Fang W, Yang J, Liu J, Hu L, Yang D, Liang X, Qiao J. Anti-Mullerian hormone for prediction of ovarian response in Chinese infertile

women undergoing IVF/ICSI cycles: a prospective, multi-centre, observational study Reproductive biomedicine online. 2016, pp. 506-512.

Mutlu MF, Erdem M, Erdem A, Yildiz S, Mutlu I, Arisoy O, Oktem M. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-Mullerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. Journal of assisted reproduction and genetics 2013; 30: 657-665.

Oehninger S, Nelson S, Verweij P, Stegmann B. Predictive factors for ovarian response in a corifol-litropin alfa/GnRH antagonist protocol for controlled ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles Reproductive Biology and Endocrinology. 2015.

Penarrubia J, Peralta S, Fabregues F, Carmona F, Casamitjana R, Balasch J. Day-5 inhibin B serum concentrations and antral follicle count as predictors of ovarian response and live birth in assisted reproduction cycles stimulated with gonadotropin after pituitary suppression. Fertility and sterility 2010; 94: 2590-2595.

Soldevila PN, Carreras O, Tur R, Coroleu B, Barri PN. Sonographic assessment of ovarian reserve. Its correlation with outcome of in vitro fertilization cycles. Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology 2007; 23: 206-212.

Tolikas A, Tsakos E, Gerou S, Prapas Y, Loufopoulos A. Anti-Mullerian Hormone (AMH) levels in serum and follicular fluid as predictors of ovarian response in stimulated (IVF and ICSI) cycles. Human fertility (Cambridge, England) 2011; 14: 246-253.

Tsakos E, Tolikas A, Daniilidis A, Asimakopoulos B. Predictive value of anti-mullerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count on the outcome of ovarian stimulation in women following GnRH-antagonist protocol for IVF/ET. Archives of gynecology and obstetrics 2014; 290: 1249-1253.

van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, Themmen AP. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. Human reproduction (Oxford, England) 2002; 17: 3065-3071.

2. Дополнительная оценка гормонального фона на начальной стадии

Ключевой вопрос: какова прогностическая ценность оценки гормонального фона на начальной стадии?

2.1 Определение исходного уровня эстрадиола

Определение уровня эстрадиола в начале стимуляции часто проводится при ЭКО/ИКСИ. Повышенная концентрация обычно указывает на присутствие простой фолликулярной кисты, наличие которой впоследствии подтверждается УЗИ. Однако для прогнозирования исхода стимуляции также пытаются использовать результаты анализа на эстрадиол на начальном этапе стимуляции.

**Доказательная база**

Одно ретроспективное исследование у пациенток с необъяснимым бесплодием, перенесших стимуляцию яичников и половой акт, показывает значительно меньшую вероятность наступления беременности у лиц с более высоким уровнем эстрадиола в начале стимуляции (Costello et al., 2001).

Вывод

Невозможно дать какие-либо рекомендации ввиду отсутствия данных о прогностической роли исходного уровня эстрадиола у женщин, перенесших стимуляцию яичников при ЭКО/ИКСИ.

2.2 Прогестерон

В некоторых циклах прогестерон остается повышенным при менструации. Повышенные уровни прогестерона в назначенную дату начала стимуляции яичников могут снизить частоту наступления беременности. Доля пациенток с уровнем прогестерона $> 1,6$ нг/мл на 2-й день цикла составила 4,9% (95% ДИ: 3,2-7,4) в когортном исследовании Kolibianakis et al. (2004) и 6,2% (95% ДИ: 4-9) в когортном исследовании Blockeel et al. (Blockeel et al., 2011; Kolibianakis et al., 2004). В недавно проведенном исследовании Hamdine et al. у 13,3% (95% ДИ: 8-20) пациенток уровень прогестерона был $> 1,5$ нг/мл. Faulisi et al. сообщили, что у 0,3% (95% ДИ: 0,01-1,15) пациенток на 3-й день цикла уровень прогестерона составил $> 1,6$ нг/мл (Faulisi et al., 2017; Hamdine et al., 2014). Из-за низкой частоты встречаемости нет необходимости оценивать этот исследовательский вопрос относительно уровней прогестерона $> 1,6$ нг/мл на 3-й день цикла.

Доказательная база

Недавний метаанализ, объединяющий три проспективных когортных исследования (1052 женщины), показал, что повышенный уровень прогестерона ($> 1,5$ - $1,6$ нг/мл) на 2-й день цикла до начала стимуляции приводит к 15% снижению вероятности продолжающейся беременности у пациенток, для лечения которых используют гонадотропины и антагонист ГнРГ при ЭКО (разница рисков $-0,15$; 95% ДИ: $-0,23$ - $0,07$) (Hamdine et al., 2014). В недавно проведенном ретроспективном когортном исследовании (418 женщин, 461 цикл) была установлена низкая частота живорождения – 18,2% (2/11) и 16,7% (1/6) с уровнем прогестерона $<$ или $> 1,5$ нг/мл в день применения ХГЧ соответственно у пациенток с повышенными ($> 1,5$ нг/мл) уровнями в начале стимуляции яичников по сравнению с 33,8% лиц в контрольной группе (прогестерон $< 1,5$ нг/мл как в начале стимуляции яичников, так и в день приема ХГЧ) (Panaino et al., 2017).

Fausili et al. показали, что значение уровня прогестерона на 3-й день стимуляции является неточным для прогнозирования клинической беременности (ROC-AUC 0,54; 95% ДИ: 0,47-0,61) (Faulisi et al., 2017).

Рекомендация

Определение уровня прогестерона на 2-й день цикла в начале стимуляции яичников можно не рекомендовать.

Условная

+000

Обоснование

Определение уровня прогестерона до начала стимуляции на 2-й день цикла у женщин, подвергающихся стимуляции яичников антагонистом ГнРГ и гонадотропинами, может помочь выявить более низкую, чем обычно, вероятность наступления беременности. Однако имеющиеся в настоящее время доказательства не являются надежными, и клиническая ценность такого анализа не была оценена. Необходимость определения уровня прогестерона сомнительна из-за очень низкой частоты получения результатов, выходящих за пределы нормы. Более того, в качестве диагностического теста он не имеет значимой, научно подтвержденной связи с изменением стратегии лечения для устранения потенциального негативного влияния на прогноз. Также не было показано, что отмена цикла или отсрочка начала стимуляции улучшает клинические исходы. Тем не менее поскольку проведение анализа крови необходимо для начала стимуляции (2-й день цикла), определение уровня прогестерона может быть включено в перечень анализов для пациентки до введения ФСГ. Рекомендация не распространяется на пациенток старше 39 лет.

Список литературы

Blockeel C, Baumgarten M, De Vos M, Verheyen G, Devroey P. Administration of GnRH antagonists in case of elevated progesterone at initiation of the cycle: a prospective cohort study. Current pharmaceutical biotechnology 2011; 12: 423-428.

Costello MF, Hughes GJ, Garrett DK, Steigrad SJ, Ekangaki A. Prognostic value of baseline serum oestradiol in controlled ovarian hyperstimulation of women with unexplained infertility. The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology 2001; 41: 69-74.

Faulisi S, Reschini M, Borroni R, Paffoni A, Busnelli A, Somigliana E. Clinical Value of Basal Serum Progesterone Prior to Initiate Ovarian Hyper-Stimulation with GnRH Antagonists: A Retrospective Cohort Study. Gynecologic and obstetric investigation 2017; 82: 175-180.

Hamdine O, Macklon NS, Eijkemans MJ, Laven JS, Cohlen BJ, Verhoeff A, van Dop PA, Bernardus RE, Lambalk CB, Oosterhuis GJ et al. Elevated early follicular progesterone levels and in vitro fertilization outcomes: a prospective intervention study and meta-analysis. Fertility and sterility 2014; 102: 448-454.e441.



Kolibianakis EM, Zikopoulos K, Smits J, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, Devroey P. Elevated progesterone at initiation of stimulation is associated with a lower ongoing pregnancy rate after IVF using GnRH antagonists. *Human reproduction* (Oxford, England) 2004; 19: 1525-1529.

Panaino TR, Silva JB, Lima MA, Lira P, Areas PC, Mancebo AC, Souza MM, Antunes RA, Souza MD. High Progesterone levels in the beginning of ICSI antagonist cycles and clinical pregnancy: still a concern? *JBRA assisted reproduction* 2017;21: 11-14.

3. Предварительная терапия

Ключевой вопрос: повышает ли предварительная гормональная терапия эффективность и безопасность стимуляции яичников?

Предварительная терапия направлена на подавление или уменьшение секреции ЛГ и/или ФСГ до стимуляции гонадотропином в циклах ЭКО. Она используется клиницистами в различных целях, таких как синхронизация развития фолликулов, предотвращение возникновения раннего большого фолликула или спонтанного выброса ЛГ, для снижения риска образования кисты. Предварительное лечение также используется для планирования циклов ЭКО с целью получения определенных преимуществ клиницистами, работниками лаборатории и пациентками. Это позволяет планировать все процедуры по ЭКО на недели и месяцы вперед, что позволит избежать работы в выходные и праздничные дни. Использование предварительной терапии для целей планирования не рассматривается в настоящем руководстве.

3.1 Предварительная терапия эстрогенами

Доказательная база

Кокрановский метаанализ предварительной терапии эстрогенами для протоколов стимуляции яичников у женщин, использующих вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), объединил четыре РКИ с 744 участницами. При сравнении исходов предварительной терапии эстрогенами с таковыми при отсутствии предварительной терапии антагонистами ГнРГ не было найдено различий между группами относительно частоты живорождения/продолжающейся беременности (2 РКИ, ОШ 0,79; 95% ДИ: 0,53-1,17, 502 женщины), частоты наступления клинической беременности (4 РКИ, ОШ 0,91; 95% ДИ: 0,66-1,24, 688 женщин) (Farquhar et al., 2017).

Значительно больше ооцитов было извлечено в группе, получавшей эстрогены, по сравнению с отсутствием вмешательства в протоколе с антагонистами ГнРГ (2 РКИ, СР 2,23; 95% ДИ: 0,71-3,75, 139 женщин) (Farquhar et al., 2017).

В одном РКИ, проведенном позже, чем метаанализ, при участии 140 женщин сравнивали предварительную терапию эстрогенами с отсутствием таковой в протоколе с антагонистами ГнРГ. Не было

сообщено о существенной разнице в частоте наступления клинической беременности (42,9% [27/63] против 34,3% [24/70]) или в количестве извлеченных зрелых ооцитов ($10,71 \pm 3,73$ против $10,40 \pm 4,38$). Случаи СГЯ не наблюдались (Shahrokh Tehrani Nejad, et al., 2018).

Рекомендация

С точки зрения повышения эффективности и безопасности, предварительную терапию эстрогенами перед стимуляцией яичников с использованием протокола с антагонистами ГнРГ можно не рекомендовать.	Условная	+000
---	----------	------

Обоснование

При сравнении исходов применения предварительной терапии эстрогенами и отсутствия таковой в протоколе с антагонистами ГнРГ не было найдено никаких доказательств относительно положительного влияния на частоту живорождения/продолжающейся беременности. Данные о влиянии предварительной терапии эстрадиолом на количество извлеченных ооцитов противоречивы.

Эта рекомендация не ограничивается конкретной группой женщин, хотя пациентки с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ) и СПКЯ были исключены из метаанализа Farquhar et al. (2017).

3.2 Предварительная терапия прогестагенами

Доказательная база

В Кокрановском метаанализе, упомянутом выше, также исследовалось влияние предварительной терапии прогестероном для стимуляции яичников в четырех РКИ при участии 421 женщины. При сравнении исходов применения предварительной терапии прогестагенами с отсутствием таковой в протоколе с агонистами ГнРГ не было найдено различий между группами относительно частоты живорождения/продолжающейся беременности (2 РКИ, ОШ 1,35; 95% ДИ: 0,69-2,65, 222 женщины). Недостаточно данных для определения того, была ли разница в частоте живорождения/продолжающейся беременности в протоколе с антагонистами ГнРГ (1 РКИ, ОШ 0,67; 95% ДИ: 0,18-2,54, 47 женщин) (Farquhar et al., 2017).

Не было достаточно данных для определения того, приводила ли терапия прогестагенами к разнице между группами по среднему количеству извлеченных ооцитов как в протоколе с агонистами ГнРГ (2 РКИ, СР -0,52; 95% ДИ: -2,07-1,02), так и в протоколе с антагонистами ГнРГ (1 РКИ, СР 2,70; 95% ДИ: -0,98-6,38) (Farquhar et al., 2017).



Рекомендации

С точки зрения повышения эффективности и безопасности, предварительную терапию прогестероном перед стимуляцией яичников можно не рекомендовать.	Условная	++00
---	----------	------

GPR подтверждает, что эстрогены или прогестерон широко используются в целях планирования. Это, вероятно, приемлемо, учитывая данные об эффективности и безопасности.	GPR
--	-----

Обоснование

Имеющиеся данные указывают на отсутствие положительного влияния на частоту живорождения/продолжающейся беременности при использовании прогестагенов в качестве предварительной терапии в протоколах с агонистами ГнРГ или антагонистами ГнРГ. Существует одно некачественное доказательство повышения частоты наступления клинической беременности при применении предварительной терапии прогестагенами в протоколе с агонистами ГнРГ.

Эта рекомендация не ограничивается конкретной группой женщин, хотя пациентки с СПКЯ были исключены из метаанализа Farquhar et al. (2017).

3.3 Предварительная терапия

комбинированными оральными контрацептивами
Доказательная база

При применении протокола с антагонистами ГнРГ и предварительной терапии КОК (12-28 дней) частота живорождения/продолжающейся беременности была ниже, чем без предварительного лечения (6 РКИ, ОШ 0,74; 95% ДИ: 0,58-0,95, 1335 женщин).

Не было выявлено различий между группами в частоте появления СГЯ (2 РКИ; ОШ 0,98; 95% ДИ: 0,28-3,40; 642 женщины) или в количестве ооцитов (6 РКИ, СР 0,44; 95% ДИ: -0,11-0,99) (Farquhar et al., 2017).

В подгруппе пациенток с низким ответом (80 женщин) не было различий в частоте живорождения/продолжающейся беременности (1 РКИ, ОШ 1,71; 95% ДИ: 0,61-4,79) или в количестве ооцитов (1 РКИ, СР 0,70; 95% ДИ: -0,11-1,51) (Farquhar et al., 2017; Kim et al., 2011).

В одном РКИ, проведенном позже, чем метаанализ, при участии 140 женщин сравнивали предварительную терапию КОК (10 дней) с отсутствием таковой в протоколе с антагонистами ГнРГ. Не было сообщено о существенной разнице в частоте наступления клинической беременности (39,6% [21/53] против 34,3% [24/70]) или в количестве извлеченных зрелых ооцитов ($10,55 \pm 3,38$ против $10,40 \pm 4,38$). Случаи СГЯ не наблюдались (Shahrokh Tehrani Nejad, et al., 2018).

Рекомендация

Предварительная терапия КОК (12-28 дней) не рекомендуется в протоколе с антагонистами ГнРГ из-за сниженной эффективности.	Сильная	++00
---	---------	------

Обоснование

При сравнении исходов применения предварительной терапии КОК с отсутствием таковой в протоколе с антагонистами ГнРГ было найдено доказательство среднего качества относительно сниженной частоты живорождения/продолжающейся беременности. Имеются низкокачественные сведения о появлении СГЯ. Тем не менее небольшое РКИ не показало влияния на частоту наступления клинической беременности при применении короткой предварительной терапии КОК (10 дней) (Shahrokh Tehrani Nejad et al., 2018).

Вид предварительной терапии КОК, использованный в исследованиях, был неоднородным по компонентам эстрогенов и прогестагенов, а также по дням начала или продолжительности приема. В одном исследовании продолжительность варьировалась от 12 до 28 дней и применялись 3 последовательных цикла. В некоторых исследованиях продолжительность была фиксированной, в других — переменной, в зависимости от наличия цели составления графика или отсутствия таковой (Farquhar et al., 2017). Другим важным примером неоднородности между исследованиями является период выведения между прекращением предварительной терапии КОК и началом стимуляции. Это может сильно повлиять на гормональный фон (Cedrin-Durnerin et al., 2007).

Наконец, важно отметить, что имеющиеся доказательства в основном получены относительно стимуляции рФСГ в протоколах с антагонистами ГнРГ и одновременным применением этинилэстрадиола с левоноргестрелом или дезогестрелом в качестве КОК. Существует ли отрицательный эффект КОК в других протоколах или при использовании иных КОК, неизвестно.

3.4 Предварительная терапия
антагонистами ГнРГ

Доказательная база

В одном небольшом РКИ при участии 69 нормогонадотропных женщин (не страдающих СПКЯ, с нормальным или высоким ответом), в котором сравнивалась ранняя фолликулярная предварительная терапия антагонистами ГнРГ (протокол с отложенным началом) с отсутствием таковой в протоколе с антагонистами с фиксированным началом, было выявлено отсутствие различий в частоте продолжающейся беременности (42 против 33%; 95% ДИ: -13-3) и в количестве ооцитов ($12,8 \pm 7,8$ против $9,9 \pm 4,9$) (Blockeel et al., 2011).



Аналогичные результаты сообщили DiLuigi et al. относительно 54 пациенток с предсказано низким ответом, у которых не было различий в частоте живорождения (23,1% [6/26] против 25% [7/28]) или в количестве извлеченных ооцитов ($5,2 \pm 4,0$ против $5,4 \pm 4,7$) с протоколом с отложенным началом (DiLuigi et al., 2011).

Есть противоречивые результаты, полученные в ходе двух РКИ, касательно пациенток с низким ответом на стимуляцию согласно Болонским критериям. В ходе одного небольшого РКИ при участии 160 пациенток с низким ответом (согласно Болонским критериям) были выявлены значительно более высокая частота наступления клинической беременности (30% [24/80] против 10% [8/80]) и большее количество ооцитов ($4,3 \pm 2,5$ против $2,4 \pm 2,1$) при применении протокола с отложенным началом в протоколе с антагонистами ГнРГ, но после предварительной терапии КОК и эстрадиолом (Maged et al., 2015). Тем не менее более позднее небольшое РКИ при участии 60 пациенток с низким ответом (согласно Болонским критериям), в котором сравнивались протоколы с антагонистами ГнРГ с отсроченным и стандартным началом, не показало существенных различий в частоте наступления клинической беременности (13,3% [4/30] против 3,3% [1/30]) или в количестве извлеченных ооцитов ($3,63 \pm 3,02$ против $5,06 \pm 4,37$) (Aflatoonian et al., 2017).

Рекомендация

Предварительную терапию антагонистами ГнРГ перед стимуляцией яичников в протоколе с отсроченным началом введения гонадотропина можно не рекомендовать.	Условная	+000
--	----------	------

Обоснование

Существует очень низкого качества доказательство того, что частота продолжающейся беременности в расчете на один перенос эмбриона и на количество ооцитов статистически не отличается при применении предварительной терапии антагонистами ГнРГ у молодых нормогонадотропных женщин (Blockeel et al., 2011). У пациенток с низким ответом свидетельства о положительном эффекте протокола с отложенным началом противоречивы (Aflatoonian et al., 2017; DiLuigi et al., 2011; Maged et al., 2015). Не проводились исследования пациенток с СПКЯ.

Список литературы

Aflatoonian A, Hosseiniadat A, Baradaran R, Farid Mojtahedi M. Pregnancy outcome of «delayed start» GnRH antagonist protocol versus GnRH antagonist protocol in poor responders: A clinical trial study. International journal of reproductive biomedicine (Yazd, Iran) 2017;15: 231-238.

Blockeel C, Riva A, De Vos M, Haentjens P, Devroey P. Administration of a gonadotropin-releasing hormone antagonist during the 3 days before the initiation of the in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment cycle: impact on ovarian stimulation. A pilot study. Fertility and sterility 2011; 95: 1714-1719. e1711-1712.

Cedrin-Durnerin I, Bstandig B, Parneix I, Bied-Damon V, Avril C, Decanter C, Hugues JN. Effects of oral contraceptive, synthetic progestogen or natural estrogen pre-treatments on the hormonal profile and the antral follicle cohort before GnRH antagonist protocol. Human reproduction (Oxford, England) 2007; 22: 109-116.

DiLuigi A, Engmann L, Schmidt D, Benadiva C, Nulsen J. A randomized trial of microdose leuprolide acetate protocol versus luteal phase ganirelix protocol in predicted poor responders Fertility and sterility. 2011, pp. 2531-2533.

Farquhar C, Rombauts L, Kremer JA, Lethaby A, Ayeleke RO. Oral contraceptive pill, progestogen or oestrogen pretreatment for ovarian stimulation protocols for women undergoing assisted reproductive techniques. The Cochrane database of systematic reviews 2017;5: Cd006109.

Kim CH, You RM, Kang HJ, Ahn JW, Jeon I, Lee JW, Kim SH, Chae HD, Kang BM. GnRH antagonist multiple dose protocol with oral contraceptive pill pre-treatment in poor responders undergoing IVF/ICSI. Clinical and experimental reproductive medicine 2011; 38: 228-233.

Maged A, Nada A, Abohamila F, Hashem A, Mostafa W, Elzayat A. Delayed Start Versus Conventional GnRH Antagonist Protocol in Poor Responders Pretreated With Estradiol in Luteal Phase: a Randomized Controlled Trial Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif). 2015, pp. 1627-1631.

Shahrokh Tehrani Nejad E, Bakhtiari Ghaleh F, Eslami B, Haghollahi F, Bagheri M, Masoumi M. Comparison of pre-treatment with OCPs or estradiol valerate vs. no pre-treatment prior to GnRH antagonist used for IVF cycles: An RCT. International journal of reproductive biomedicine (Yazd, Iran) 2018;16: 535-540.

ЧАСТЬ В: Подавление секреции ЛГ и стимуляция яичников

4. Протоколы стимуляции яичников

Ключевой вопрос: какой протокол стимуляции является наиболее эффективным и безопасным в соответствии с прогнозированной стратификацией на основе ответа яичников?

А. Высокий уровень ответа

4А.1 Антагонист ГнРГ и агонист ГнРГ

Доказательная база

Отсутствует метаанализ, включающий РКИ, или РКИ у пациенток, не страдающих СПКЯ, и с высоким уровнем ответа.



Метаанализ, включающий женщин с СПКЯ, рандомизированных на применение антагонистов ГнРГ или длинного протокола с агонистами ГнРГ, показал сопоставимую частоту живорождения (3 РКИ, ОР 0,90; 95% ДИ: 0,69-1,19, 363 женщины) (Lambalk et al., 2017). Использование антагонистов ГнРГ значительно снизило риск СГЯ по сравнению с протоколом с агонистами ГнРГ (9 РКИ, ОР 0,53; 95% ДИ: 0,30-0,95, 1294 женщины) (Lambalk et al., 2017).

В одном РКИ, не включенном в метаанализ, в котором участвовали 90 пациенток с СПКЯ, сравнивали длинный протокол с агонистами ГнРГ и протокол с антагонистами ГнРГ (Trenkic et al., 2016). Не было значительных различий между длинным протоколом с агонистами ГнРГ и протоколом с антагонистами ГнРГ в частоте наступления клинической беременности (44,4% [20/45] против 46,7% [21/45]) или СГЯ (15,6% [7/45] против 6,7% [3/45]) (Trenkic et al., 2016).

В одном РКИ, опубликованном после метаанализа, при участии 22 пациенток с СПКЯ, также сравнивали длинный протокол с агонистами ГнРГ со стандартным протоколом с антагонистами ГнРГ. Не было сообщено о существенных различиях в частоте возникновения СГЯ умеренной и тяжелой степени (27,3% [3/11] против 18,2% [2/11]), в частоте наступления клинической беременности (22,2% [2/9] против 11,1% [1/9]) или в количестве извлеченных ооцитов (19 [2-46] против 12 [0-47]) (Shin et al., 2018).

Рекомендации

С точки зрения улучшения безопасности и эффективности, рекомендуют протокол с антагонистами ГнРГ для женщин с синдромом поликистоза яичников.	Сильная	++00
С точки зрения улучшения безопасности и эффективности, рекомендуют протокол с антагонистами ГнРГ для пациенток с прогнозировано высоким уровнем ответа на стимуляцию яичников.	GPP	

Обоснование

Данные указывают на то, что протокол с антагонистами ГнРГ столь же эффективен, как протокол с агонистами ГнРГ, и значительно снижает риск СГЯ у женщин с СПКЯ.

Несмотря на то что нет никаких конкретных доказательств в отношении пациенток с прогнозировано высоким уровнем ответа и не страдающих СПКЯ или пациенток с ПКМЯ, консенсус ГРР заключается в том, что протокол с антагонистами

ГнРГ следует рекомендовать в этих группах пациенток, так как он учитывает наилучшие варианты профилактики СГЯ.

4A.2 Мягкая стимуляция

Мягкая стимуляция яичников для ЭКО — протокол, в котором яичники стимулируют гонадотропинами и/или другими фармакологическими препаратами с целью продукции нескольких фолликулов (см. ГЛОССАРИЙ). Определение «мягкая стимуляция» в исследованиях и на практике является разным. Обычная суточная доза ФСГ составляет 150-225 МЕ, в то время как мягкая стимуляция достигается с помощью более низкой дозы ФСГ или отсроченного начала.

4A.2.1 Кломифена цитрат (КЦ)

Доказательная база

Не было найдено никаких РКИ, сравнивающих прием КЦ отдельно или как часть протокола стимуляции яичников у пациенток с высоким уровнем ответа. Тем не менее имеются данные проспективного когортного исследования с ретроспективной контрольной группой (Saleh et al., 2014), ретроспективного исследования у пациенток с СПКЯ (Jiang, Kuang, 2017) и одного исследования «случай-контроль» у пациенток, у которых имел место избыточный ответ яичников в анамнезе (Lin et al., 2007). Все они исследовали КЦ как часть протокола стимуляции яичников.

В проспективном исследовании Saleh et al. (128 пациенток с СПКЯ) сравнивали протокол стимуляции, включающий одновременный прием КЦ с антагонистами ГнРГ и рФСГ в основной группе, с протоколом с антагонистами ГнРГ + рФСГ в контрольной группе (Saleh et al., 2014). Не было выявлено значимых различий между основной и контрольной группами в частоте наступления клинической беременности (43,8 против 45,3%), в количестве извлеченных ооцитов ($7,7 \pm 1,3$ против $8,1 \pm 1,4$) или в количестве зрелых ооцитов ($5,7 \pm 1,1$ против $6,1 \pm 1,3$) (Saleh et al., 2014). В ретроспективном исследовании Jiang et al. (174 пациентки с СПКЯ) сравнивали протоколы стимуляции, включающие одновременный прием КЦ с медроксипрогестерона ацетатом (МПА) и МГЧ в основной группе и одновременным прием МПА и МГЧ в контрольной группе (Jiang, Kuang, 2017). В контрольной группе было значительно больше извлеченных (13 [0-42] против 5 [0-30]) и зрелых ооцитов (11 [0-35] против 4 [0-26]) по сравнению с основной группой. Случаев СГЯ умеренной или тяжелой степени тяжести не было зафиксировано ни в одной из групп (Jiang, Kuang, 2017).

В исследовании «случай-контроль» Lin et al. 50 женщин, у которых был избыточный ответ яичников в анамнезе при стимуляции длинным протоколом с агонистами ГнРГ, подверглись стимуляции яичников КЦ вместе с антагонистами ГнРГ и МГЧ (Lin et al., 2007). Наблюдалась значительная разница в частоте живорождения/продолжающейся беременности (0% [0/50] против 38% [19/50])



и возникновения СГЯ умеренной степени тяжести (16% [8/50] против 2% [1/50]). Однако не было отмечено никакой разницы в частоте возникновения СГЯ тяжелой степени тяжести (2% [1/50] против 0% [0/50]) (Lin et al., 2007).

Рекомендация

Одновременное применение КЦ с гонадотропином в протоколах стимуляции можно не рекомендовать у пациенток с прогнозировано высоким уровнем ответа на стимуляцию яичников.	Условная	+000
---	----------	------

Вывод

В когортных исследованиях КЦ при одновременном применении с гонадотропином при стимуляции яичников не привел к улучшению исходов с точки зрения эффективности и безопасности. Исходя из отсутствия качественных данных, ГРР не рекомендует применять КЦ в протоколах стимуляции у пациенток с предсказано высоким уровнем ответа.

4A.2.2 Ингибиторы ароматазы

Доказательная база

Было найдено одно ретроспективное исследование при участии 181 пациентки с СПКЯ, в котором сравнивалось влияние добавления летрозола в длинном протоколе с агонистами ГнРГ с неприменением летрозола. Не сообщалось о значительных различиях в частоте возникновения СГЯ (7,8% [8/103] против 2,6% [2/78]), в частоте клинической беременности (47,4% [27/57] против 60,5% [23/38]) или в количестве извлеченных ооцитов ($18,9 \pm 6,4$ против $19,9 \pm 6,2$) (Chen et al., 2018).

Рекомендация

Существует недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать применение летрозола с гонадотропинами в протоколах стимуляции у пациенток с прогнозировано высоким уровнем ответа	Условная	+000
---	----------	------

Обоснование

В нерандомизированных исследованиях имеются лишь ограниченные данные о добавлении летрозола к ФСГ для стимуляции яичников, указывающие на то, что нет никакой выгоды с точки зрения эффективности и безопасности. Исходя из отсутствия качественных данных, ГРР не рекомендует применять летрозол в протоколах стимуляции у пациенток с предсказано высоким уровнем ответа. Кроме того, использование летрозола при стимуляции яичников официально не одобрено.

Возникли опасения по поводу безопасности в отношении возможной тератогенности, связанной с летрозолом.

4A.2.3 Протокол со сниженной дозой

Доказательная база

В одном РКИ при участии 521 пациентки с предсказано высоким уровнем ответа сравнивали мягкую стимуляцию (100 МЕ ФСГ) с обычной (150 МЕ ФСГ) либо по протоколу с агонистами ГнРГ, либо по протоколу с антагонистами ГнРГ (Oudshoorn et al., 2017). Сообщалось о сопоставимой частоте продолжающейся беременности в течение 18 мес после периода наблюдения, что привело к живорождению (66,3 против 69,5%; ОР 0,953; 95% ДИ: 0,85-1,07) и живорождению в результате 1-го цикла стимуляции (свежие и **криоконсервированные эмбрионы**) (36,0 против 39,1%). Мягкая стимуляция привела к значительно более низкой частоте появления СГЯ (5,2 против 11,8%) по сравнению с обычной стимуляцией яичников (Oudshoorn et al., 2017).

Рекомендация

Рекомендуют протокол с антагонистами ГнРГ для пациенток с прогнозировано высоким уровнем ответа. Тем не менее при использовании протокола с агонистами ГнРГ рекомендуется снизить дозу гонадотропина, чтобы снизить риск СГЯ.	Условная	+000
---	----------	------

Обоснование

Рекомендация основывается на данных из стратифицированного группового анализа РКИ, в котором большинство пациенток получали длинный протокол с агонистами ГнРГ. Текущие данные показывают, что снижение дозы гонадотропина может повысить безопасность при применении протокола с агонистами ГнРГ. Тем не менее при интерпретации имеющихся данных следует тщательно учитывать сочетание протоколов с агонистами и антагонистами ГнРГ, допуски корректировки дозы в соответствии с протоколом во 2-м цикле и очень высокую частоту отмены цикла у пациенток с высоким уровнем ответа. Кроме того, тот факт, что в исследовании не была принята политика «замораживания всех», стратегия, которая отражает современную клиническую практику, ставит под сомнение потенциальные негативные последствия стимуляции обычной дозировкой с точки зрения кумулятивной частоты беременности и частоты СГЯ.

4A.3 Модифицированный естественный цикл

Модифицированный естественный цикл (МЕЦ) для ЭКО – процедура, при которой получают один или более ооцитов из яичников во время



спонтанного менструального цикла. Лекарства применяются с единственной целью блокировки спонтанного выброса ЛГ и/или индукции окончательного созревания ооцита (ооцитов) (см. ГЛОССАРИЙ).

Нет доказательств, обосновывающих использование естественного цикла или модифицированного естественного цикла при стимуляции яичников у пациенток с высоким уровнем ответа.

В. Нормальный ответ яичников

4В.1 Антагонист ГнРГ и агонист ГнР

Доказательная база

В метаанализе Lambalk et al., упомянутом выше, также сравнивали протоколы с антагонистами ГнРГ и агонистами ГнРГ в общей популяции (с предсказано нормальным ответом). Было сообщено об отсутствии различий в частоте живорождения (10 РКИ, ОР 0,91; 95% ДИ: 0,79-1,04, 1590 женщин) (Lambalk et al., 2017). Однако при использовании антагонистов ГнРГ был обнаружен значительно более низкий риск возникновения СГЯ (22 исследования, ОР 0,63; ДИ 0,50-0,81, 5598 женщин) по сравнению с длинным протоколом с агонистами ГнРГ (Lambalk et al., 2017).

Рекомендация

Для женщин с прогнозированным нормальным ответом в целях улучшения безопасности рекомендуют протокол с антагонистами ГнРГ.	Сильная	++00
--	---------	------

Обоснование

Вследствие сопоставимой частоты живорождения при применении протоколов с антагонистами ГнРГ и агонистами ГнРГ и значительного снижения риска СГЯ при применении протокола с антагонистами ГнРГ в общей популяции ЭКО протокол с антагонистами ГнРГ рекомендуется у пациенток с нормальным ответом.

4В.2 Мягкая стимуляция

4В.2.1 Кломифена цитрат (КЦ)

Доказательная база

Был найден один метаанализ, изучающий влияние КЦ как части протокола стимуляции яичников у женщин с прогнозировано низким ответом (Bechtejew et al., 2017). Однако не было возможности проверить, какие пациентки с нормальным или высоким ответом вошли в исследуемую популяцию в отдельных исследованиях. Поэтому этот метаанализ был исключен.

Было выявлено одно когортное исследование, включающее 25 пациенток «с хорошим прогнозом», в котором сравнивался протокол с добавлением КЦ с протоколом с антагонистами ГнРГ. Значительно меньшее количество ооцитов было получено при применении протокола с добавлением КЦ ($6,4 \pm 0,7$ против $10,7 \pm 0,9$). Тем

не менее не было различий в частоте наступления клинической беременности между вариантом стимуляции с добавлением КЦ и протоколом с антагонистами ГнРГ (27,3% (6/22) против 49,0% (24/49)) (Zander-Fox et al., 2018).

Вывод

Не существует доказательств в поддержку рекомендации по использованию КЦ в протоколах стимуляции у пациенток с прогнозировано нормальным уровнем ответа.

Обоснование

Доказательства были получены из исследований, проведенных с участием пациенток с прогнозировано низким ответом. Таким образом, включенная в исследование популяция может охватывать пациенток как с нормальным, так и с высоким уровнем ответа. Было найдено лишь одно нерандомизированное пилотное исследование. Поэтому выводы из этих исследований не могут приниматься во внимание.

4В.2.2 Ингибиторы ароматазы

Доказательная база

В небольшом РКИ при участии 20 рандомизированных пациенток исследовалось добавление летрозола к ФСГ в протоколе с антагонистами ГнРГ для стимуляции яичников (Verpoest et al., 2006). Не были выявлены существенные различия в частоте продолжающейся беременности (50% (5/10) против 20% (2/10)) или в количестве извлеченных ооцитов ($13,8 \pm 9,2$ против $9,6 \pm 7,7$) в группе летрозол + ФСГ по сравнению с группой, принимающей только ФСГ (Verpoest et al., 2006).

В другом небольшом РКИ при участии 94 женщин также исследовалось добавление летрозола к ФСГ в протоколе с антагонистами ГнРГ для стимуляции яичников (Mukherjee et al., 2012). Не было отмечено различий в частоте наступления клинической беременности (36% (15/42) против 33% (17/52)) или в количестве зрелых ооцитов ($4,6 \pm 2,5$ против $4,9 \pm 2,3$). В контрольной группе были зафиксированы семь случаев СГЯ в отличие от группы летрозола, в которой таковые не наблюдались (Mukherjee et al., 2012).

Рекомендация

Одновременное применение летрозола с гонадотропином в протоколах стимуляции можно не рекомендовать у пациенток с прогнозировано нормальным уровнем ответа на стимуляцию яичников.	Условная	+000
---	----------	------

Обоснование

Применение летрозола с ФСГ в протоколе с антагонистами ГнРГ не улучшает эффективность стимуляции яичников. Использование летрозола может снизить риск возникновения СГЯ, однако



это было показано только в одном небольшом РКИ. Кроме того, прием летрозола при стимуляции яичников официально не утвержден.

4В.2.3 Протокол с пониженной дозой

Доказательная база

В одном метаанализе, включающем пять РКИ (960 женщин), сравнивались эффекты доз рФСГ 100 и 200 МЕ/сут для стимуляции яичников. Не были выявлены значительные различия в частоте наступления клинической беременности (ОШ 0,95; 95% ДИ: 0,69-1,30) или в риске появления СГЯ (ОШ 0,58; 95% ДИ: 0,18-1,90) (Sterrenburg et al., 2011). Однако значительно меньшее количество ооцитов было извлечено при более низкой дозе (СР -3,5; 95% ДИ: от -4,86 до -2,27) (Sterrenburg et al., 2011).

В трех РКИ сравнили ФСГ с поздним началом применения (фиксированная доза 150 МЕ, начиная с 5-го дня цикла) с ФСГ со стандартным началом применения (Baart et al., 2007; Blockeel et al., 2011; Hohmann et al., 2003). В РКИ Baart et al. сравнивали ФСГ с поздним началом применения в протоколе с антагонистами ГнРГ с обычной стимуляцией ФСГ в длинном протоколе с агонистами ГнРГ у 111 женщин. Не были выявлены существенные различия в частоте продолжающейся беременности (19% [12/63] против 17% [7/41]). Однако значительно меньшее количество ооцитов было извлечено при использовании протокола с поздним началом применения ФСГ ($8,3 \pm 4,7$ против $12,1 \pm 5,7$) (Baart et al., 2007). В РКИ Hohmann et al. при участии 104 пациенток с предсказано нормальным ответом сравнивали позднее начало применения ФСГ со стандартным началом в протоколе с антагонистами ГнРГ. Было сообщено об отсутствии различий в продолжающейся беременности (16% (8/49) против 17% (8/48)) или в количестве извлеченных ооцитов (7 [1-27] против 8 [2-31]) (Hohmann et al., 2003). РКИ Blockeel et al. при участии 76 пациенток с предсказано нормальным ответом также сравнивали позднее начало применения ФСГ со стандартным началом в протоколе с антагонистами ГнРГ. Также не были выявлены существенные различия в продолжающейся беременности (25% [10/40] против 28% [10/36]) (Blockeel et al., 2011).

Рекомендация

Снижение дозы гонадотропина можно не рекомендовать в качестве альтернативы обычной дозе гонадотропина у пациенток с прогнозировано нормальным уровнем ответа.	Условная	++00
---	----------	------

Обоснование

Метаанализ показывает, что оптимальной точной дозой стимуляции рФСГ является 150 МЕ/сут у пациенток с предсказано нормальным ответом. Хотя имеющиеся исследования

предполагают схожую эффективность с точки зрения частоты наступления клинической беременности в течение стимуляции сниженной и обычной дозами, меньшее количество извлеченных ооцитов может потенциально снизить кумулятивную частоту живорождения у пациенток с прогнозировано нормальным уровнем ответа.

Рекомендация основана на исследованиях, проводимых в протоколах с агонистами ГнРГ. Однако ГРР считает, что рекомендация может также применяться к протоколу с антагонистами ГнРГ в целях повышения безопасности с возможностью применения агониста ГнРГ в качестве триггера овуляции.

С. Низкий ответ яичников

4С.1 Антагонист ГнРГ и агонист ГнРГ

Доказательная база

В метаанализе Lambalk et al., упомянутом выше, также сравнивали антагонист ГнРГ с длинным протоколом с агонистами ГнРГ у пациенток с низким ответом. Не были показаны различия в частоте живорождения (3 РКИ, ОР 0,89; 95% ДИ: 0,56-1,41, 544 женщины) (Lambalk et al., 2017).

В другом метаанализе сравнивали антагонист ГнРГ с коротким протоколом с агонистами ГнРГ у пациенток с низким ответом на стимуляцию (Xiao et al., 2013). Не было статистически значимых различий в частоте наступления клинической беременности (7 РКИ, ОШ 1,33; 95% ДИ: 0,88-2,01, 735 женщин) между группой антагонистов ГнРГ и группой с коротким протоколом с агонистами ГнРГ. Однако в группе антагонистов ГнРГ было извлечено значительно меньшее количество ооцитов (5 РКИ, СР -0,54; 95% ДИ: -0,98-0,10, 417 женщин) (Xiao et al., 2013).

В РКИ, проводимом позже, чем метаанализ, при участии 146 пациенток с низким ответом также сравнивали короткий протокол с агонистами ГнРГ с протоколом с антагонистами ГнРГ (Schimberni et al., 2016). Частота наступления клинической беременности была значительно выше при использовании короткого протокола с агонистами ГнРГ по сравнению с протоколом с антагонистами ГнРГ (29,3% [22/75] против 14,1% [10/71]). Между группами не было значительного различия в количестве извлеченных ооцитов ($3,8 \pm 2,4$ против $3,4 \pm 1,9$) (Schimberni et al., 2016).

В двух РКИ при участии соответственно 90 и 440 пациенток с низким ответом сравнивали короткий протокол с микродозами агонистов ГнРГ с протоколом с антагонистами ГнРГ (Demirol, Gurgan, 2009; Merviel et al., 2015). Demirol et al. не сообщили о существенных различиях в частоте наступления клинической беременности (28,6% [12/42] против 15% [6/40]). Однако в группе, принимавшей антагонист ГнРГ, было обнаружено значительно меньшее количество зрелых ооцитов ($4,3 \pm 2,1$ против $3,1 \pm 1,1$) (Demirol, Gurgan, 2009). Merviel et al. сообщили об отсутствии существенных различий в частоте продолжающейся беременности



(14,6% против 14,2%) или в количестве извлеченных ооцитов ($6,0 \pm 4,1$ против $6,2 \pm 4,9$) (Merviel et al., 2015).

Рекомендация

Антагонисты ГнРГ и агонисты ГнРГ одинаково рекомендуют у пациенток с прогнозировано низким ответом.	Условная	++00
---	----------	------

Обоснование

Протоколы с агонистами ГнРГ и антагонистами ГнРГ не имеют различий в отношении безопасности и эффективности у женщин с низким ответом яичников. Протокол с антагонистами ГнРГ связан с более короткой продолжительностью лечения по сравнению с длинным протоколом с агонистами ГнРГ.

4С.2 Мягкая стимуляция

4С.2.1 Кломифена цитрат (КЦ)

Доказательная база

Было проведено малое количество исследований, в которых сравнивали применение КЦ со стандартным лечением (стимуляция яичников ФСГ). Только в одном РКИ при участии 249 женщин с «бедным» ответом сравнивали КЦ с коротким протоколом с агонистами ГнРГ и ФСГ. Варианты стимуляции продемонстрировали сходную частоту живорождения (5/145 против 7/146; ОР 0,72; 95% ДИ: 0,23–2,21) (Ragni et al., 2012).

В метаанализе Bechtejew et al., упомянутом выше, также исследовали комбинацию КЦ и гонадотропинов в протоколе с антагонистами ГнРГ. Было установлено, что он не превосходит гонадотропины в протоколе с агонистами ГнРГ с точки зрения частоты живорождения (3 РКИ, ОР 0,88; 95% ДИ: 0,62–1,26, 874 женщины) (Bechtejew et al., 2017).

В РКИ, не включенном в метаанализ, также исследовали комбинацию КЦ и гонадотропинов в протоколе с антагонистами у 250 пациенток с низким ответом. При добавлении КЦ сообщалось о значительно более низкой частоте наступления клинической беременности (5,9 против 14,1%) по сравнению с неприменением КЦ, что не коррелировало с разницей в количестве извлеченных ооцитов ($3,8 \pm 2,9$ против $3,41 \pm 1,9$) (Schimberni et al., 2016).

Рекомендация

КЦ отдельно или в комбинации с гонадотропином и стимуляцию только гонадотропином в равной степени рекомендуют для пациенток с прогнозировано низким ответом.	Сильная	++00
--	---------	------

Обоснование

Для пациенток с прогнозировано низким ответом в отношении эффективности и безопасности не имеет значение применяют ли они КЦ отдельно или в комбинации с гонадотропином или стимуляцию только гонадотропином.

4С.2.2 Ингибиторы ароматазы

Доказательная база

В метаанализе Bechtejew, упомянутом выше, эффективность летрозола с ФСГ в протоколе с антагонистами ГнРГ не отличалась от таковой обычной стимуляции яичников при ЭКО/ИКСИ с точки зрения частоты наступления клинической беременности (2 РКИ, ОР 0,94; 95% ДИ: 0,43–2,03, 155 женщин). Кроме того, не было обнаружено существенных различий в количестве извлеченных ооцитов (2 РКИ, ОР –0,06; 95% ДИ: –0,66–0,54, 155 женщин) (Bechtejew et al., 2017).

После публикации метаанализа была опубликована информация о РКИ, в котором также изучалось добавление летрозола к рФСГ в протоколе с антагонистами ГнРГ у 70 пациенток с низким ответом (согласно Болонским критериям) (Ebrahimi et al., 2017). В случаях с добавлением летрозола или без него не было обнаружено различий в частоте наступления клинической беременности (14,3% [5/35] против 11,4% [4/35]) или в количестве извлеченных ооцитов ($2,80 \pm 1,09$ против $2,60 \pm 1,51$) (Ebrahimi et al., 2017).

Было проанализировано одно РКИ, в котором сравнивали добавление летрозола с добавлением КЦ к гонадотропинам в протоколе с антагонистами ГнРГ у 184 женщин с низким ответом. Не было выявлено существенных различий в частоте наступления клинической беременности между группами (11,3% [9/87] против 8% [7/80]) (Eftekhar et al., 2014).

Рекомендация

Применение летрозола с гонадотропином в протоколах стимуляции можно не рекомендовать у пациенток с прогнозировано низким ответом.	Условная	++00
---	----------	------

Обоснование

Применение летрозола с ФСГ в протоколе с антагонистами ГнРГ не улучшает эффективность стимуляции яичников. Не были проведены исследования, в которых сравнивалось применение летрозола отдельно со стимуляцией гонадотропином отдельно при ЭКО/ИКСИ. Кроме того, использование летрозола при стимуляции яичников официально не одобрено. Возникли опасения по поводу безопасности в отношении возможной тератогенности, связанной с летрозолом.



4С.2.3 Протокол с пониженной дозой Доказательная база

Не были найдены исследования, в которых сравнивали сниженную дозу ФСГ (< 150 МЕ/сут) с обычной стимуляцией ФСГ у пациенток с низким ответом.

4С.3 Высокие дозы гонадотропина Доказательная база

В Кокрановском метаанализе, включающем пять РКИ при участии женщин с низким ответом, непосредственно исследовали сравнения доз гонадотропина (Lensen et al., 2017).

150 против 300/450 МЕ

Кокрановский метаанализ не выявил существенных различий в частоте живорождения/продолжающейся беременности (2 РКИ, ОШ 0,71; 95% ДИ: 0,32-1,58, 286 женщин) при применении доз гонадотропинов 150 и 300/450 МЕ. Также в обеих группах отсутствовали случаи СГЯ умеренной или тяжелой степени тяжести. Однако в группе с более высокой дозой гонадотропина было извлечено немного больше ооцитов (2 РКИ, СР 0,69; 95% ДИ: 0,5-0,88, 286 женщин) (Lensen et al., 2017).

300 против 400/450 МЕ

Кокрановский метаанализ не выявил существенных различий в частоте продолжающейся беременности (1 РКИ, ОШ 0,77; 95% ДИ: 0,19-3,19, 62 женщины) или в количестве извлеченных ооцитов (2 РКИ, СР -0,03; 95% ДИ: -0,30-0,24, 110 женщин) при применении доз гонадотропинов 300 МЕ и 400/450 МЕ. Также в обеих группах отсутствовали случаи СГЯ умеренной или тяжелой степени тяжести (Lensen et al., 2017).

450 против 600 МЕ

Кокрановский метаанализ не выявил существенных различий в частоте живорождения (1 РКИ, ОШ 1,33; 95% ДИ: 0,71-2,52, 356 женщин) или в количестве извлеченных ооцитов (1 РКИ, СР 0,08; 95% ДИ: -0,04-0,20, 356 женщин) при применении доз гонадотропинов 450 и 600 МЕ. Один случай СГЯ умеренной степени тяжести был обнаружен в группе дозы 600 МЕ (Lefebvre et al., 2015; Lensen et al., 2017).

Рекомендация

Неясно, рекомендовать ли более высокую дозу гонадотропина, превышающую 150 МЕ, у пациенток с прогнозировано низким ответом.	Условная	+000
---	----------	------

Обоснование

Существуют доказательства того, что доза гонадотропина > 150 МЕ приводит к увеличению количества ооцитов у пациенток с низким ответом и повышению шансов наличия эмбриона для переноса. Тем не менее не было никакой разницы в частоте живорождения/продолжающейся беременности.

Кроме того, размеры выборки в исследованиях невелики и, следовательно, недостаточны для предоставления доказательств, чтобы сравнить дозы относительно исхода живорождения.

Дозу гонадотропина > 300 МЕ не рекомендуют для пациенток с прогнозировано низким ответом.	Сильная	+000
---	---------	------

Обоснование

Маловероятно, что при дозах > 300 МЕ/сут будет получена значительная выгода, поскольку сравнения с дозами > 300 МЕ не показали существенных различий в вышеупомянутых доклинических исходах.

4С.4 Модифицированный естественный цикл

Доказательная база

В одном РКИ сравнивали модифицированный естественный цикл с коротким протоколом с микродозами агонистов ГнРГ у 125 женщин с низким ответом (215 циклов). Не было сообщено о существенных различиях в частоте беременности (6,1 против 6,9%) (Moogia et al., 2004).

Рекомендация

Использование модифицированного естественного цикла можно не рекомендовать в отличие от обычной стимуляции у пациенток с предсказано низким ответом.	Условная	+000
--	----------	------

Обоснование

Не проводились контролируемые исследования хорошего качества в поддержку применения ЭКО в модифицированном естественном цикле или естественном цикле у пациенток с низким ответом.

Список литературы

Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, Van Opstal D, Beckers NG, Verhoeff A, Macklon NS, Fauser BC. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. Human reproduction (Oxford, England) 2007;22: 980-988.

Bechtejew TN, Nadai MN, Nastri CO, Martins WP. Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis. Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2017; 50: 315-323.

Blockeel C, Sterrenburg MD, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, Smits J, Devroey P, Fauser BC. Follicular phase endocrine characteristics during ovarian stimulation and GnRH antagonist cotreatment for IVF: RCT



comparing recFSH initiated on cycle day 2 or 5. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2011; 96: 1122-1128.

Chen Y, Yang T, Hao C, Zhao J. A Retrospective Study of Letrozole Treatment Prior to Human Chorionic Gonadotropin in Women with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization at Risk of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research 2018; 24: 4248-4253.

Demiroglu A, Gurgan T. Comparison of microdose flare-up and antagonist multiple-dose protocols for poor-responder patients: a randomized study. Fertility and sterility 2009; 92: 481-485.

Ebrahimi M, Akbari-Asbagh F, Ghalandar-Attar M. Letrozole+ GnRH antagonist stimulation protocol in poor ovarian responders undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles: An RCT. International journal of reproductive biomedicine (Yazd, Iran) 2017; 15: 101-108.

Eftekhari M, Mohammadian F, Davar R, Pourmasumi S. Comparison of pregnancy outcome after letrozole versus clomiphene treatment for mild ovarian stimulation protocol in poor responders. Iranian journal of reproductive medicine 2014; 12: 725-730.

Hohmann F, Macklon N, Fauser B. 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 and metabolism. 2003, pp. 166-173.

Jiang S, Kuang Y. Clomiphene citrate is associated with favorable cycle characteristics but impaired outcomes of obese women with polycystic ovarian syndrome undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. Medicine 2017; 96: e7540.

Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R, van der Veen F, van Wely M. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. Human reproduction update 2017; 23: 560-579.

Lefebvre J, Antaki R, Kadoch IJ, Dean NL, Sylvestre C, Bissonnette F, Benoit J, Menard S, Lapensee L. 450 IU versus 600 IU gonadotropin for controlled ovarian stimulation in poor responders: a randomized controlled trial. Fertility and sterility 2015; 104: 1419-1425.

Lensen SF, Wilkinson J, Mol BWJ, La MA, Torrance H, Broekmans FJ. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing IVF/ICSI Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. John Wiley & Sons, Ltd.

Lin YH, Seow KM, Hsieh BC, Huang LW, Chen HJ, Huang SC, Chen CY, Chen PH, Hwang JL, Tzeng CR. Application of GnRH antagonist in combination with clomiphene citrate and hMG for patients with

exaggerated ovarian response in previous IVF/ICSI cycles. Journal of assisted reproduction and genetics 2007; 24: 331-336.

Merviel P, Cabry-Goubet R, Lourdel E, Devaux A, Belhadri-Mansouri N, Copin H, Benkhalifa M. Comparative prospective study of 2 ovarian stimulation protocols in poor responders: effect on implantation rate and ongoing pregnancy. Reproductive health 2015; 12: 52.

Morgia F, Sbracia M, Schimberni M, Giallonardo A, Piscitelli C, Giannini P, Aragona C. A controlled trial of natural cycle versus microdose gonadotropin-releasing hormone analog flare cycles in poor responders undergoing in vitro fertilization. Fertility and sterility 2004; 81: 1542-1547.

Mukherjee S, Sharma S, Chakravarty BN. Letrozole in a low-cost in vitro fertilization protocol in intracytoplasmic sperm injection cycles for male factor infertility: A randomized controlled trial. Journal of human reproductive sciences 2012; 5: 170-174.

Oudshoorn SC, van Tilborg TC, Eijkemans MJC, Oosterhuis GJE, Friederich J, van Hooff MHA, van Santbrink EJP, Brinkhuis EA, Smeenk MJM, Kwee J et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 2: The predicted hyper responder. Human reproduction (Oxford, England) 2017; 32: 2506-2514.

Ragni G, Levi-Setti PE, Fadini R, Brigante C, Scarduelli C, Alagna F, Arfuso V, Mignini-Renzini M, Candiani M, Paffoni A et al. Clomiphene citrate versus high doses of gonadotropins for in vitro fertilisation in women with compromised ovarian reserve: a randomised controlled non-inferiority trial. Reproductive biology and endocrinology: RB&E 2012; 10: 114.

Saleh S, Ismail M, Elshmaa N. The efficacy of converting high response – Ovulation induction cycles to in vitro fertilization in patients with PCOS Middle East Fertility Society Journal. 2014, pp. 51-56.

Schimberni M, Ciardo F, Schimberni M, Giallonardo A, De Pratti V, Sbracia M. Short gonadotropin-releasing hormone agonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. European review for medical and pharmacological sciences 2016; 20: 4354-4361.

Shin JJ, Park KE, Choi YM, Kim HO, Choi DH, Lee WS, Cho JH. Early gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in women with polycystic ovary syndrome: A preliminary randomized trial. Clinical and experimental reproductive medicine 2018; 45: 135-142.

Sterrenburg MD, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Macklon NS, Broekmans FJ, Fauser BC. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. Human reproduction update 2011; 17: 184-196.



Trenkic M, Popovic J, Kopitovic V, Bjelica A, Zivadinovic R, Pop-Trajkovic S. 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. *Ginekologia polska* 2016; 87: 265-270.

Verpoest W, Kolibianakis E, Papanikolaou E, Smits J, Steirteghem A, Devroey P. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation for IVF/ICSI: A pilot study. *Reproductive biomedicine online*. 2006, pp. 166-172.

Xiao J, Chang S, Chen S. The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility* 2013; 100: 1594-1601.e1591-1599.

Zander-Fox D, Lane M, Hamilton H, Tremellen K. Sequential clomiphene/corifollitrophin alpha as a technique for mild controlled ovarian hyperstimulation in IVF: a proof of concept study. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2018;35: 1047-1052.

5. Схемы подавления секреции ЛГ

Ключевой вопрос: какой протокол подавления секреции ЛГ предпочтительнее?

5.1 Протокол с агонистами ГнРГ

Доказательная база

В Кокрановском метаанализе, включающем 37 РКИ, сравнивали различные протоколы с агонистами ГнРГ (Siristatidis et al., 2015).

Сравнение длинного и короткого протоколов с агонистами ГнРГ

Кокрановский метаанализ не выявил различий в частоте живорождения (4 РКИ, ОШ 1,60; 95% ДИ: 0,85-3,03, 295 женщин) при применении длинного и короткого протоколов с агонистами ГнРГ (Siristatidis et al., 2015). Не было информации о побочных эффектах.

У двух РКИ, не включенных в Кокрановский метаанализ, при участии соответственно 186 и 131 женщины также не были выявлены существенные различия в частоте наступления клинической беременности при применении длинного и короткого протоколов с агонистами ГнРГ (соответственно 20,2 против 16,3% и 19,6 против 8,3%) (Frydman et al., 1988; Ravhon et al., 2000).

Тем не менее в другом РКИ, не включенном в Кокрановский метаанализ, при участии 220 женщин ≥ 40 лет было выявлено значительное снижение частоты наступления клинической беременности при использовании короткого протокола с агонистами ГнРГ по сравнению с длинным протоколом (10,9% [12/110] против 22,7% [25/110]) (Sbracia et al., 2005).

В метаанализе, охватывающем 2656 женщин, было исследовано влияние аденомиоза матки на исход ЭКО в коротком и длинном протоколах с агонистами ГнРГ (Vercellini et al., 2014). При использовании длинного протокола с агонистами ГнРГ частота наступления клинической

беременности была одинаковой у женщин с аденомиозом и без него (2 РКИ, ОР 1,05; 95% ДИ: 0,75-1,48, 550 женщин). Напротив, при использовании короткого протокола с агонистами ГнРГ частота наступления клинической беременности была снижена у пациенток с аденомиозом (4 РКИ, ОР 0,58; 95% ДИ: 0,38-0,88, 2106 женщин) (Vercellini et al., 2014).

Сравнение длинного и сверхкороткого протоколов с агонистами ГнРГ

В ходе Кокрановского метаанализа при сравнении длинного протокола с агонистами ГнРГ со сверхкоротким протоколом не были выявлены различия в частоте живорождения (1 РКИ, ОШ 1,78; 95% ДИ: 0,72-4,36, 150 женщин) (Kingsland et al., 1992; Siristatidis et al., 2015). Не было информации о побочных эффектах.

Сравнение короткого и сверхкороткого протоколов с агонистами ГнРГ

В ходе Кокрановского метаанализа при сравнении короткого протокола со сверхкоротким не были выявлены различия в частоте наступления клинической беременности (1 РКИ, ОШ 1,33; 95% ДИ: 0,47-3,81, 82 женщины) (Berker et al., 2010; Siristatidis et al., 2015). Не было информации о побочных эффектах.

Длинный протокол с агонистами ГнРГ: начало применения во время лютеиновой или фолликулярной фазы

В ходе Кокрановского метаанализа при сравнении применения во время лютеиновой и фолликулярной фаз длинного протокола с агонистами ГнРГ не были выявлены различия в частоте живорождения/продолжающейся беременности (1 РКИ, ОШ 1,89; 95% ДИ: 0,87-4,10, 223 женщины) (Siristatidis et al., 2015; Urbancsek, Witthaus, 1996). Не было информации о побочных эффектах.

В РКИ Ravhon et al. при участии 125 женщин в ходе сравнения применения агонистов ГнРГ на 2-й день с приемом на 21-й день также сообщили об отсутствии значительной разницы в частоте наступления беременности (19,6 против 18,6%) (Ravhon et al., 2000).

Длинный протокол с агонистами ГнРГ: продолжение против прекращения применения агонистов ГнРГ в начале стимуляции

В ходе Кокрановского метаанализа при сравнении отмены применения агонистов ГнРГ с продолжением их приема не были выявлены различия в частоте продолжающейся беременности (3 РКИ, ОШ 0,75; 95% ДИ: 0,42-1,33, 290 женщин) или в частоте появления СГЯ (1 РКИ, ОШ 0,47; 95% ДИ: 0,04-5,35, 96 женщин) (Siristatidis et al., 2015).

Длинный протокол с агонистами ГнРГ: продолжение введения той же дозы против снижения дозы ГнРГ агониста до дня триггера

В ходе Кокрановского метаанализа при сравнении применения сниженной дозы агонистов ГнРГ с приемом той же дозы не были выявлены



различия в частоте наступления беременности (4 РКИ, ОШ 1,02; 95% ДИ: 0,68-1,52, 407 женщин) (Siristatidis et al., 2015). Не было информации о побочных эффектах.

Рекомендация

Если используются агонисты ГнРГ, длинный протокол с агонистами ГнРГ предпочтительнее по сравнению с коротким и сверхкоротким протоколами агонистов ГнРГ.	Условная	++00
--	----------	------

Обоснование

Длинный протокол с агонистами ГнРГ оказался очень эффективным в предотвращении роста уровня ЛГ. С момента начала его применения было выявлено снижение частоты отмены цикла, увеличение количества извлеченных ооцитов и повышение частоты беременности. По сравнению с другими протоколами с агонистами ГнРГ длинный протокол обеспечивает лучшую эффективность и подтверждается большим количеством доказательств.

Короткий протокол с агонистами ГнРГ возник в качестве модификации стандартного длинного протокола с целью улучшения исхода цикла у пациенток с низким ответом яичников и пациенток позднего репродуктивного возраста. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эта цель не достигнута.

5.2 Протокол с антагонистами ГнРГ

Доказательная база

В Кокрановском метаанализе, включающем 73 РКИ, сравнивали протокол с антагонистами ГнРГ с длинным протоколом с агонистами ГнРГ (Al-Inany et al., 2016). При данном сравнении не были найдены различия в частоте живорождения (12 РКИ, ОШ 1,02; 95% ДИ: 0,85-1,23, 2303 женщины). С другой стороны, имелись свидетельства более низкой частоты возникновения СГЯ у женщин, получавших антагонисты ГнРГ, по сравнению с женщинами, получавшими агонисты ГнРГ (6% [290/4474] против 11% [396/3470]; 36 РКИ, ОШ 0,61; 95% ДИ: 0,51-0,72, 7944 женщины) (Al-Inany et al., 2016). Небольшое РКИ при участии 78 женщин, не включенное в Кокрановский метаанализ, не показало значительных различий в частоте наступления клинической беременности (21,6% [8/37] против 36,0% [13/36]) при применении протоколов с антагонистами ГнРГ и агонистами ГнРГ (Friedler et al., 2006). После публикации метаанализа было проведено РКИ при участии 1099 женщин, в котором не были отмечены существенные различия в частоте живорождения (22,2% [117/528] против 21,6% [107/495]) при применении протоколов с антагонистами ГнРГ и агонистами

ГнРГ (Toftager et al., 2016). Однако значительно меньше пациенток в группе антагонистов ГнРГ имели СГЯ тяжелой степени (5,1% [27/528] против 8,9% [44/495]) или СГЯ умеренной степени тяжести (10,2% [54/528] против 15,6% [77/495]) по сравнению с группой агонистов ГнРГ (Toftager et al., 2016). В последующем анализе исследования была рассчитана кумулятивная частота живорождения, подтверждающая, что между приемом антагонистов ГнРГ и агонистов ГнРГ не было значительных различий (34,1% [182/534] против 31,2% [161/516]; ОШ 1,14; 95% ДИ: 0,88-1,48) (Toftager et al., 2017). Другое РКИ, опубликованное после метаанализа, в котором приняли участие 132 женщины, выявило значительно более высокую частоту наступления клинической беременности при использовании длинного протокола с агонистами ГнРГ по сравнению с протоколом с антагонистами ГнРГ (49,2 против 26,2%). Один случай СГЯ легкой степени был выявлен в каждой группе (Verpoest et al., 2017).

В двух РКИ при участии соответственно 160 и 96 женщин сравнивали протокол с антагонистами ГнРГ с коротким протоколом с агонистами ГнРГ (Gordts et al., 2012; Maldonado et al., 2013). Gordts, et al. сообщили о частоте продолжающейся беременности 21% и живорождения 19% в циклах с антагонистами ГнРГ и 20 и 20% соответственно в циклах с агонистами ГнРГ. Данные показатели статистически не различаются (Gordts et al., 2012). Однако Maldonado et al. сообщили о значительно более низкой частоте наступления клинической беременности (31,0% [13/48] против 52,1% [25/48]) в коротком протоколе с агонистами ГнРГ по сравнению с протоколом с антагонистами ГнРГ (Maldonado et al., 2013).

Рекомендация

Протокол с антагонистами ГнРГ предпочтительнее по сравнению с протоколом с агонистами ГнРГ, учитывая сопоставимую эффективность и более высокую безопасность в общей популяции ЭКО/ИКСИ.	Сильная	+++0
--	---------	------

Обоснование

Начало применения антагонистов ГнРГ позволило уменьшить значительные нежелательные эффекты протоколов с агонистами ГнРГ. Хотя в первых исследованиях сообщалось о небольшом, но постоянном снижении частоты беременности, что задерживало внедрение протокола с антагонистами ГнРГ, несколько крупных метаанализов, опубликованных за последние 5-7 лет, подтверждают аналогичную частоту живорождения. Существует гораздо меньше доказательств в отношении короткого протокола с агонистами ГнРГ (2 РКИ).



Однако ожидается, что результаты будут аналогичны таковым и для длинного протокола с агонистами ГнРГ.

Что касается момента введения антагониста ГнРГ во время стимуляции, не было выявлено никаких различий с точки зрения исходов цикла между фиксированным (день 6-й) и нефиксированными (доминантный фолликул 14 мм) моментами введения (Escudero et al., 2004).

5.3 Прогестины

Применение пероральных прогестинов для предотвращения роста уровня ЛГ является инновационным протоколом, в котором аналоги ГнРГ не используются. Введение прогестина на протяжении всей стимуляции поддерживает подавление гипофиза и, как было показано, эффективно предотвращает рост ЛГ. Тем не менее использование этого протокола подразумевает замораживание всех эмбрионов и перенос в последующем цикле подготовки эндометрия, так как эндометрий не будет восприимчивым в новом цикле из-за влияния прогестинов.

Доказательная база

Были проведены три проспективных когортных исследования, сравнивающих исходы подавления секреции ЛГ прогестином с другими протоколами (Chen et al., 2017; Hamdi et al., 2018; Kuang et al., 2015). Chen et al. сообщили об отсутствии различий в частоте живорождения при применении протокола с прогестином и естественного цикла (8,3% [10/102] против 3,92% [4/102]) у 204 женщин (Chen et al., 2017). Тем не менее значительно больше ооцитов были получены после применения протокола с прогестином (1,09 [0,93-1,18] против 0,76 [0,65-0,86]) (Chen et al., 2017). Hamdi et al. сравнили протокол с прогестином с протоколом с антагонистами ГнРГ у 99 женщин и не нашли существенных различий в частоте наступления клинической беременности (23 против 27%) или в количестве извлеченных ооцитов ($9,95 \pm 0,91$ против $10,02 \pm 0,88$) (Hamdi et al., 2018). Kuang et al. сообщили об отсутствии различий в частоте живорождения (42,6% [49/115] против 35,5% [50/141]) и в количестве извлеченных ооцитов ($9,9 \pm 6,7$ против $9,0 \pm 6,0$) при применении протокола с прогестином и короткого протокола с агонистами ГнРГ. Ни одна из пациенток не испытывала СГЯ умеренной или тяжелой степени во время исследования (Kuang et al., 2015).

В одном РКИ при участии 516 женщин дидрогестерон сравнивали с МПА для подавления секреции ЛГ. В результате не сообщалось о существенных различиях в частоте наступления клинической беременности (57,6% [125/217] против 62,3% [132/212]; ОШ 0,82; 95% ДИ: 0,56-1,21) или в количестве извлеченных ооцитов ($10,8 \pm 6,3$ против $11,1 \pm 5,8$) (Yu et al., 2018).

Рекомендация

Использование прогестинов для подавления пика ЛГ можно не рекомендовать. Если применимо, прогестин можно использовать только в контексте циклов без переноса эмбриона.

Условная

+000

Обоснование

Пероральные прогестины эффективны с точки зрения подавления секреции ЛГ с сопоставимым выходом ооцитов и исходами беременности, как при коротком протоколе с агонистами ГнРГ. Такой подход прост, дешев и удобен для пациенток.

Однако доступные доказательства ограничены. Кроме того, этот подход возможен только для циклов стимуляции яичников, в которых не запланирован перенос свежего эмбриона, таких как сохранение фертильности, доноры ооцитов или циклы замораживания.

Список литературы

Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. The Cochrane database of systematic reviews 2016; 4: Cd001750.

Berker B, Duvar CI, Kaya C, Aytac R, Satioglu H. Comparison of the ultrashort gonadotropin-releasing hormone agonist-antagonist protocol with microdose flare-up protocol in poor responders: a preliminary study. Journal of the Turkish German Gynecological Association 2010;11: 187-193.

Chen Q, Wang Y, Sun L, Zhang S, Chai W, Hong Q, Long H, Wang L, Lyu Q, Kuang Y. Controlled ovulation of the dominant follicle using progestin in minimal stimulation in poor responders. Reproductive biology and endocrinology: RB&E 2017;15: 71.

Escudero E, Bosch E, Crespo J, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Comparison of two different starting multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols in a selected group of in vitro fertilization-embryo transfer patients. Fertility and sterility 2004; 81: 562-566.

Friedler S, Gilboa S, Schachter M, Raziel A, Strassburger D, Ron El R. Luteal phase characteristics following GnRH antagonist or agonist treatment – a comparative study. Reproductive biomedicine online 2006; 12: 27-32.

Frydman R, Parneix I, Belaisch-Allart J, Forman R, Hazout A, Fernandez H, Testart J. LHRH agonists in IVF: different methods of utilization and comparison with previous ovulation stimulation treatments. Human reproduction (Oxford, England) 1988; 3: 559-561.

Gordts S, Van Turnhout C, Campo R, Puttemans P, Valkenburg M, Gordts S. A prospective randomised study comparing a GnRH-antagonist versus



a GnRH-agonist short protocol for ovarian stimulation in patients referred for IVF. Facts, views & vision in ObGyn 2012; 4: 82-87.

Hamdi K, Farzadi L, Ghasemzadeh A, Navali N, Atashkhomei S, Pia H, Shahnazi V, Fattahi A, Bahrami-Asl Z, Sepasi F et al. Comparison of medroxyprogesterone acetate with cetrotide for prevention of premature luteinizing hormone surges in women undergoing in vitro fertilization. International journal of women's health and reproduction sciences 2018; 6: 187-191.

Kingsland C, Tan SL, Bickerton N, Mason B, Campbell S. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists for all patients undergoing in vitro fertilization. Is there any medical advantage? A prospective randomized study. Fertility and sterility 1992; 57: 804-809.

Kuang Y, Chen Q, Fu Y, Wang Y, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Shoham Z. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. Fertility and sterility 2015; 104: 62-70.e63.

Maldonado LG, Franco JG, Jr., Setti AS, Iaconelli A, Jr., Borges E, Jr. Cost-effectiveness comparison between pituitary down-regulation with a gonadotropin-releasing hormone agonist short regimen on alternate days and an antagonist protocol for assisted fertilization treatments. Fertility and sterility 2013; 9: 1615-1622.

Ravhon A, Lawrie H, Ellenbogen A, Lavery S, Trew G, Winston R. A prospective, randomized controlled trial comparing the efficacy of recombinant follicle-stimulating hormone in three different in vitro fertilization protocols. Fertility and sterility 2000; 73: 908-912.

Sbracia M, Farina A, Poverini R, Morgia F, Schimberni M, Aragona C. Short versus long gonadotropin-releasing hormone analogue suppression protocols for superovulation in patients > or = 40 years old undergoing intracytoplasmic sperm injection. Fertility and sterility 2005; 84: 644-648.

Siristatidis CS, Gibreel A, Basios G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. The Cochrane database of systematic reviews 2015: Cd006919.

Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T, Lossl K, Roskaer J, Holland T, Praetorius L, Zedeler A, Nilas L, Pinborg A. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. Human reproduction (Oxford, England) 2016; 31: 1253-1264.

Toftager M, Bogstad J, Lossl K, Praetorius L, Zedeler A, Bryndorf T, Nilas L, Pinborg A. Cumulative live birth rates after one ART cycle including all subsequent frozen-thaw cycles in 1050 women: secondary outcome of an RCT comparing GnRH-antagonist and GnRH-agonist protocols. Human reproduction (Oxford, England) 2017; 32: 556-567.

Urbancsek J, Witthaus E. Midluteal busserelin is superior to early follicular phase busserelin in combined gonadotropin-releasing hormone analog and gonadotropin stimulation in in vitro fertilization. Fertility and sterility 1996; 65: 966-971.

Vercellini P, Consonni D, Drudi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction (Oxford, England) 2014; 29: 964-977.

Verpoest W, De Vos A, De Rycke M, Parikh S, Staessen C, Tournaye H, De Vos M, Vloeberghs V, Blockeel C. Gonadotropin Releasing Hormone Agonists or Antagonists for Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD)? A Prospective Randomised Trial. Current pharmaceutical biotechnology 2017; 18: 622-627.

Yu S, Long H, Chang HY, Liu Y, Gao H, Zhu J, Quan X, Lyu Q, Kuang Y, Ai A. New application of dydrogesterone as a part of a progestin-primed ovarian stimulation protocol for IVF: a randomized controlled trial including 516 first IVF/ICSI cycles. Human reproduction (Oxford, England) 2018;33: 229-237.

6. Типы гонадотропиков

Ключевой вопрос: связан ли тип стимулирующего препарата с эффективностью и безопасностью?

6.1 Рекомбинантный ФСГ (рФСГ)

6.1.1 Рекомбинантный ФСГ (рФСГ)

и менопаузальный гонадотропин человека (МГЧ)

Доказательная база

В ходе Кокрановского метаанализа, охватывающего 3197 женщин, было выявлено значительно меньшее количество живорождений после применения рФСГ по сравнению с МГЧ для стимуляции яичников (11 РКИ, ОШ 0,84; 95% ДИ: 0,72-0,99). Метаанализ показал отсутствие различий в частоте возникновения СГЯ при приеме рФСГ по сравнению с МГЧ (11 РКИ, ОШ 1,00; 95% ДИ: 0,58-1,71) (van Wely et al., 2011).

После публикации метаанализа было опубликовано несколько РКИ. РКИ при участии 749 женщин выявило, что высокоочищенный МГЧ по меньшей мере так же эффективен, как и рФСГ, в циклах с антагонистами ГнРГ с точки зрения кумулятивной частоты живорождения (40 против 38%). СГЯ был отмечен у 3% (10 женщин) в каждой группе (Devroey et al., 2012). В ходе самого последнего РКИ, включающего 160 женщин, сообщили об отсутствии значительной разницы в частоте живорождения (27,5% [11/40] против 40% [16/40]) при применении МГЧ и рФСГ при стимуляции яичников (Parsanezhad et al., 2017).

Небольшое РКИ при участии 80 пациенток с СПКЯ выявило отсутствие значимой разницы в частоте живорождения (23,1 против 35,7%) или возникновения СГЯ легкой степени тяжести (0,0% [0/38] против 11,9% [5/42]) при применении МГЧ и рФСГ при стимуляции яичников (Figen Turkcapar et al., 2013).



В ходе проведения небольшого РКИ при участии 127 женщин позднего репродуктивного возраста не были показаны существенные различия в частоте живорождения между группами МГЧ и рФСГ (44,4% [28/63] против 29,7% [19/64]) (Ye et al., 2012).

Рекомендация

Использование рекомбинантного ФСГ (рФСГ) и менопаузального гонадотропина человека (МГЧ) при стимуляции яичников в равной степени рекомендуется.	Сильная	+++0
---	---------	------

Обоснование

Результаты метаанализа показывают немного более высокую эффективность (ЧЖ/ЧБ) при приеме МГЧ по сравнению с рФСГ в циклах с агонистами ГнРГ. Однако, согласно Кокрановскому метаанализу, это различие не считается клинически значимым, отсутствуют различия в безопасности. ГРР пришла к выводу, что МГЧ не превосходит рФСГ.

Для циклов с агонистами ГнРГ доказательства менее внушительны, однако Devroey et al. показали, что высокоочищенный МГЧ является по меньшей мере таким же эффективным, как рФСГ в циклах с антагонистами (Devroey et al., 2012).

Исследования по этому вопросу при СПКЯ при участии женщин позднего репродуктивного возраста ограничены, поэтому нельзя исключать потенциальную разницу между применением препаратов в этих подгруппах на основании имеющихся данных.

6.1.2 Рекомбинантный ФСГ (рФСГ) и очищенный ФСГ (О-ФСГ)

Доказательная база

В упомянутом ранее Кокрановском метаанализе было выявлено, что использование рФСГ не было связано с более высокой вероятностью живорождений по сравнению с О-ФСГ при достижении десенситизации down-regulation с помощью агонистов ГнРГ (5 РКИ, ОШ 1,26; 95% ДИ: 0,96-1,64, 1430 женщин). Метаанализ не выявил существенных различий в частоте возникновения СГЯ при применении рФСГ и О-ФСГ (6 РКИ, ОШ 1,79; 95% ДИ: 0,89-3,62, 1490 женщин) (van Wely et al., 2011).

Рекомендация

Применение рекомбинантного ФСГ (рФСГ) и очищенного ФСГ (О-ФСГ) при стимуляции яичников в протоколе с агонистами ГнРГ в равной степени рекомендуется.	Сильная	++00
--	---------	------

Обоснование

Согласно данным Кокрановского метаанализа, у пациенток, подвергающихся стимуляции яичников при ЭКО/ИКСИ, применение О-ФСГ не является предпочтительным по сравнению с рФСГ при достижении десенситизации down-regulation с помощью агонистов ГнРГ. Не проводились исследования, сравнивающие использование двух препаратов ФСГ (О-ФСГ и рФСГ) в циклах антагонистов ГнРГ, что не дает возможности оценить это утверждение.

6.1.3 Рекомбинантный ФСГ (рФСГ) и высокоочищенный ФСГ (ВО-ФСГ)

Доказательная база

В упомянутом ранее Кокрановском метаанализе было выявлено, что применение рФСГ по сравнению с ВО-ФСГ не было связано с более высокой вероятностью живорождений/продолжающейся беременности (13 РКИ, ОШ 1,03; 95% ДИ: 0,86-1,22, 2712 женщин) при достижении десенситизации down-regulation с помощью агонистов ГнРГ (van Wely et al., 2011). Частота возникновения СГЯ также существенно не отличалась между группами (16 РКИ, ОШ 1,11; 95% ДИ: 0,70-1,75, 3053 женщины) (van Wely et al., 2011).

Эти наблюдения были дополнительно подтверждены в опубликованных соответствующих РКИ в циклах агонистов ГнРГ (Gholami et al., 2010; Murber et al., 2011; Parsanezhad et al., 2017; Selman et al., 2010; Selman et al., 2013). В трех РКИ при участии соответственно 70, 127 и 160 женщин не была выявлена существенная разница в частоте живорождения при применении рФСГ и ВО-ФСГ (соответственно 31,3 против 31,4%; 16,1 против 18,4% и 40 против 22,5%) (Murber et al., 2011; Parsanezhad et al., 2017; Selman et al., 2013). Результаты двух РКИ свидетельствуют об отсутствии различий в частоте наступления клинической беременности при применении рФСГ и ВО-ФСГ (соответственно 39,6 против 38,7% и 33,3% [21/65] против 39% [23/60]) (Gholami et al., 2010; Selman et al., 2010).

В двух РКИ при участии соответственно 84 и 160 женщин сравнивали исходы применения рФСГ с ВО-ФСГ у пациенток с СПКЯ. Было установлено отсутствие различий в частоте наступления клинической беременности (50% [21/42] против 50,2% [22/42] и 41,2% [33/80] против 45% [36/80]) или в количестве извлеченных ооцитов ($13,83 \pm 7,07$ против $17,1 \pm 8,66$ и $13,03 \pm 5,56$ против $14,17 \pm 4,89$) в обеих группах (Aboulghar et al., 2010; Sohrabvand et al., 2012). Sohrabvand et al. также сообщили об отсутствии различий в частоте живорождения (21,3% [17/80] против 23,8% [19/80]), возникновения СГЯ легкой степени тяжести (5% [4/80] против 6,3% [5/80]) или СГЯ умеренной и тяжелой степени тяжести (2,5% [2/80] против 2,5% [2/80]) между группами (Sohrabvand et al., 2012).

**Рекомендация**

Применение или рекомбинантного ФСГ (рФСГ), или высокоочищенного ФСГ (ВО-ФСГ) при стимуляции яичников в протоколе с агонистами ГнРГ в равной степени рекомендуется.	Сильная	++00
--	---------	------

Обоснование

Согласно Кокрановскому метаанализу и подтверждающим исследованиям, опубликованным позднее, у пациенток, подвергающихся стимуляции яичников, применение ВО-ФСГ не является предпочтительным по сравнению с рФСГ при достижении десенситизации down-regulation с помощью агонистов ГнРГ. Не проводились исследования, сравнивающие использование двух препаратов ФСГ (ВО-ФСГ и рФСГ) в циклах антагонистов ГнРГ, что не дает возможности оценить это утверждение.

Исследования по этому вопросу при СПКЯ ограничены, поэтому нельзя исключать потенциальную разницу между применением препаратов в этой подгруппе на основании имеющихся данных.

6.1.4 Рекомбинантный ФСГ**(рФСГ) и рекомбинантный ФСГ + рекомбинантный ЛГ (рФСГ + рЛГ)****Доказательная база**

Согласно Кокрановскому метаанализу, охватывающему 499 женщин, существует недостаточное количество доказательств, чтобы определить, была ли разница в частоте живорождения у пациенток, получавших рФСГ + рЛГ, по сравнению с пациентками, получавшими только рФСГ (4 РКИ, ОШ 1,32; 95% ДИ: 0,85-2,06) (Mochtar et al., 2017). В анализе подгрупп, получавших агонисты ГнРГ, хотя и не было выявлено различий в частоте живорождения в двух сравниваемых группах лечения (3 РКИ, ОШ 1,73; 95% ДИ: 0,95-3,16, 259 женщин), более высокая вероятность продолжающейся беременности наблюдалась с добавлением рЛГ (12 РКИ, ОШ 1,27; 95% ДИ: 1,02-1,57, 1980 женщин). Метаанализ показал отсутствие различий в частоте возникновения СГЯ при добавлении рЛГ к рФСГ по сравнению с рФСГ отдельно (6 РКИ, ОШ 0,38; 95% ДИ: 0,14-1,01, 2178 женщин). В анализе подгрупп, получавших агонисты ГнРГ, при добавлении рЛГ наблюдалась более низкая вероятность возникновения СГЯ (Mochtar et al., 2017). В РКИ, проводимом позже, чем метаанализ, при участии 238 женщин также сообщили об отсутствии различий в частоте живорождения при добавлении рЛГ к рФСГ (ОР 0,78; 95% ДИ: 0,4-1,53) (Lahoud et al., 2017).

В метаанализе небольшое РКИ у пациенток с низким ответом продемонстрировало благоприятное влияние на частоту живорождения при предварительном лечении рЛГ с рФСГ (ОШ 9,33; 95%

ДИ: 1,03-84,20, 43 женщины) (Ferraretti et al., 2014; Mochtar et al., 2017). Тем не менее в большом РКИ (939 женщин), проводимом позже, чем метаанализ, было выявлено отсутствие влияния добавления рЛГ к рФСГ на частоту живорождения у пациенток с низким ответом (согласно Болонским критериям) (10,6% [49/462] против 11,7% [56/477]) (Humaidan et al., 2017). В этом исследовании в группе рФСГ + рЛГ имел место только один случай раннего возникновения СГЯ легкой степени тяжести.

В метаанализе в одном РКИ при участии женщин позднего репродуктивного возраста не было показано влияния добавления ЛГ на частоту живорождения (ОШ 0,94; 95% ДИ: 0,48-1,85, 240 женщин) (Mochtar et al., 2017; Vuong et al., 2015).

В небольшом РКИ, проводимом позже, чем метаанализ, при участии 66 женщин с повторной неудачей имплантации сравнивали рФСГ с рФСГ + рЛГ для стимуляции яичников. Было сообщено о значительно большем количестве клинических беременностей с добавкой ЛГ по сравнению с использованием рФСГ отдельно (20/29 против 9/32). Однако не было отмечено значительного различия в количестве извлеченных ооцитов ($7,2 \pm 4,8$ против $7,3 \pm 5,3$) или зрелых ооцитов ($5,8 \pm 4,0$ против $5,9 \pm 4,3$) (Rahman et al., 2017).

Вывод

После продолжительного обсуждения ГРР не смогла достичь консенсуса в отношении рФСГ + рЛГ как в виде одновременного применения, так и по отдельности и решила не формулировать какие-либо рекомендации по этой теме.

Обоснование

Согласно наилучшим доступным данным, добавление рЛГ к рФСГ или использование комбинированных препаратов рЛГ и рФСГ приводит к аналогичной частоте живорождения по сравнению с применением рФСГ отдельно. Относительно популяции в целом добавление рЛГ к рФСГ можно не рекомендовать, однако его можно применять в конкретных группах пациенток, таких как женщины с ановуляторным бесплодием по ВОЗ-I. Необходимо провести исследования, чтобы подтвердить этот вывод у пациенток, получавших антагонисты ГнРГ.

Текущие данные большого РКИ у пациенток с низким ответом не показали положительного влияния комбинации рЛГ и рФСГ на частоту живорождения. Данные по небольшому РКИ у женщин позднего репродуктивного возраста также не показали положительного влияния добавления ЛГ на частоту живорождения.

ГРР также указывает на то, что при сравнении различных препаратов для стимуляции яичников, их дозировок или дополнительных методов лечения была четко обозначена дополнительная выгода для пациенток по сравнению с основной или стандартной схемой.



6.2 Высокоочищенный ФСГ (ВО-ФСГ) и менопаузальный гонадотропин человека (МГЧ) Доказательная база

В ходе трех РКИ при участии соответственно 20, 80 и 218 женщин сравнили ВО-ФСГ с МГЧ для стимуляции яичников в длинном протоколе с агонистами ГнРГ и сообщили о схожей частоте наступления клинической беременности (10% [1/10] против 10% [1/10]; 37,5% [15/40] против 45% [18/40] и 34% [35/104] против 36% [41/114]) и схожем количестве извлеченных ооцитов (8 [4-11] против 13 [4-23]; $13,4 \pm 0,6$ против $13,7 \pm 0,7$ и $8,2 \pm 4,7$ против $9,5 \pm 4,83$) в обеих группах (Duijkers et al., 1993; Parsanezhad et al., 2017; Westergaard et al., 1996).

Рекомендация

Использование высокоочищенного ФСГ (ВО-ФСГ) и менопаузального гонадотропина человека (МГЧ) при стимуляции яичников в протоколах с агонистами ГнРГ в равной степени рекомендуется.	Условная	++00
---	----------	------

Обоснование

Согласно трем РКИ, у пациенток, перенесших стимуляцию яичников при ЭКО/ИКСИ, применение ВО-ФСГ не является предпочтительным по сравнению с МГЧ, если супрессирующий эффект достигается агонистами ГнРГ.

6.3 Менопаузальный гонадотропин человека (МГЧ) и рекомбинантный ФСГ + рекомбинантный ЛГ (рФСГ+рЛГ) Доказательная база

В небольшом РКИ при участии 122 пациенток, которые проходили стимуляцию яичников агонистами ГнРГ, при применении рФСГ + ЛГ не было выявлено повышение частоты беременности по сравнению с МГЧ (28,3% [15/53] против 29,3% [17/58]). Однако значительно большее количество циклов было отменено для предотвращения СГЯ в группе рФСГ + ЛГ по сравнению с группой МГЧ (11,1% [7/53] против 1,7% [1/58]) (Pacchiarotti et al., 2010).

Рекомендация

Использование комбинации рекомбинантный ЛГ (рЛГ) + рекомбинантный ФСГ (рФСГ) при стимуляции яичников можно не рекомендовать в качестве альтернативы менопаузальному гонадотропину человека (МГЧ) в протоколах с агонистами ГнРГ в отношении безопасности.	Условная	+000
---	----------	------

Обоснование

МГЧ и рФСГ + ЛГ, по-видимому, приводят к равной вероятности наступления беременности в протоколах с агонистами ГнРГ. Тем не менее риск СГЯ выше при использовании рФСГ + рЛГ. Рекомендация не применима к циклам с антагонистами ГнРГ.

6.3 Ингибиторы ароматазы

Комбинация ингибитора ароматазы летрозолом с гонадотропином во время стимуляции яичников была предложена в качестве метода уменьшения общей потребности в гонадотропине при ЭКО. В последние годы возросло применение летрозолом одновременно с гонадотропинами, особенно у женщин, которые, как прогнозируют, слабо реагируют на стимуляцию яичников (Goswami et al., 2004).

Доказательная база

Хотя замена ФСГ в ранней фолликулярной фазе летрозолом была исследована в нескольких РКИ, только в ограниченном числе исследований изучали замену ФСГ летрозолом для стимуляции яичников.

В трех РКИ при участии соответственно 70, 20 и 50 женщин исследовали влияние замещения ФСГ для стимуляции яичников летрозолом (Ebrahimi et al., 2017; Verpoest et al., 2006; Yasa et al., 2013). Ebrahimi et al. и Verpoest et al. сообщили об отсутствии различий в частоте наступления клинической беременности при замене ФСГ летрозолом по сравнению с отсутствием применения летрозолом (соответственно 14,3% [5/35] против 11,3% [4/35] и 50% [5/10] против 20% [2/10]) (Ebrahimi et al., 2017; Verpoest et al., 2006). Yasa et al. сообщили об отсутствии различий в частоте продолжающейся беременности при использовании летрозолом по сравнению с отсутствием его приема (20% [5/25] против 20% [5/25]) (Yasa et al., 2013).

Рекомендация

Летрозол можно не рекомендовать в качестве замены гонадотропина у пациенток с низким ответом.	Условная	+000
---	----------	------

Обоснование

Из-за небольшого количества и размера проведенных РКИ не существует сильных рекомендаций в отношении этого утверждения. Кроме того, были подняты вопросы безопасности относительно возможной тератогенности, связанной с летрозолом. Прием летрозолом при стимуляции яичников официально не утвержден.

6.4 Кломифена цитрат (КЦ)

Доказательная база

Не были проведены исследования, изучающие пользу добавления КЦ к гонадотропинам для стимуляции яичников. Опубликованные исследования были направлены на изучение замещения гонадотропинов КЦ в ранней фолликулярной фазе.

**Вывод**

Не существует данных, исходя из которых можно рекомендовать замену ФСГ КЦ при стимуляции яичников.

6.5 рФСГ пролонгированного действия по сравнению с ежедневным применением рФСГ
Доказательная база

Был проведен метаанализ ИДП для изучения эффективности рФСГ пролонгированного действия по сравнению с ежедневными инъекциями у 3292 женщин (3 РКИ) (Griesinger et al., 2016). Этот метаанализ показал, что однократная инъекция рФСГ пролонгированного действия эквивалентна ежедневным инъекциям рФСГ в отношении частоты живорождения, количества извлеченных ооцитов с общей разницей соответственно $-2,0\%$ (95% ДИ: $-5,0\%$ – $1,1\%$) для частоты живорождения и $1,0$ (95% ДИ: $0,5$ – $1,5$) для количества ооцитов. Кроме того, частота появления СГЯ умеренной и тяжелой степени тяжести была одинаковой в обеих группах (ОШ $1,29$; 95% ДИ: $0,81$ – $2,05$) (Griesinger et al., 2016).

РКИ, не включенное в метаанализ ИДП, у 79 женщин с низким ответом в анамнезе также не выявило существенных различий в вероятности живорождения на одну пациентку, извлечение ооцитов – $7,9\%$ (3/38) против $2,6\%$ (1/38) или количество извлеченных ооцитов – $2,5$ (2–4) против $2,0$ (2–3) (Kolibianakis et al., 2015).

Рекомендация

Использование ФСГ пролонгированного действия и ежедневное применение рекомбинантного ФСГ (рФСГ) в равной степени рекомендуют в циклах с антагонистами ГнРГ у пациенток с нормальным ответом.	Сильная	+++0
--	---------	------

Обоснование

Не было обнаружено никаких различий между двумя видами лечения в трех крупных РКИ и в небольшом РКИ у пациенток с низким ответом в отношении вероятности беременности или количества извлеченных комплексов «кумулюс-ооцит», а также частоты возникновения СГЯ.

Среди них не было контролируемых исследований с пациентками с высоким ответом.

Протокол с антагонистами ГнРГ рекомендуют при использовании рФСГ пролонгированного действия.

Список литературы

Aboulghar M, Saber W, Amin Y, Aboulghar M, Mansour R, Serour G. Prospective, randomized study comparing highly purified urinary follicle-stimulating hormone (FSH) and recombinant FSH for in vitro

fertilization/intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility 2010; 94: 2332–2334.

Devroey P, Pellicer A, Nyboe Andersen A, Arce JC. A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. Fertility and sterility 2012; 97: 561–571.

Duijkers IJ, Vemer HM, Hollanders JM, Willemsen WN, Bastiaans LA, Hamilton CJ, Thomas CM, Borm GF. Different follicle stimulating hormone/luteinizing hormone ratios for ovarian stimulation. Human reproduction (Oxford, England) 1993; 8: 1387–1391.

Ebrahimi M, Akbari-Asbagh F, Ghalandar-Attar M. Letrozole+ GnRH antagonist stimulation protocol in poor ovarian responders undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles: An RCT. International journal of reproductive biomedicine (Yazd, Iran) 2017; 15: 101–108.

Ferraretti AP, Gianaroli L, Motrenko T, Feliciani E, Tabanelli C, Magli MC. LH pretreatment as a novel strategy for poor responders. BioMed research international 2014; 2014: 926172.

Figen Turkcapar A, Seckin B, Onalan G, Ozdener T, Batioglu S. Human Menopausal Gonadotropin versus Recombinant FSH in Polycystic Ovary Syndrome Patients Undergoing In Vitro Fertilization. International journal of fertility & sterility 2013; 6: 238–243.

Gholami H, Vicari E, Molis M, La Vignera S, Papaleo E, Capiello F. Pregnancy outcome following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in women aged < 37, undergoing ovulation induction with human FSH compared with recombinant FSH: a randomised controlled study. European review for medical and pharmacological sciences 2010; 14: 97–102.

Goswami S, Das T, Chattopadhyay R, Sawhney V, Kumar J, Chaudhury K, Chakravarty B, Kabir S. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report Human reproduction (Oxford, England). 2004, pp. 2031–2035.

Griesinger G, Boostanfar R, Gordon K, Gates D, McCrary Sisk C, Stegmann BJ. Corifollitropin alfa versus recombinant follicle-stimulating hormone: an individual patient data meta-analysis. Reproductive biomedicine online 2016; 33: 56–60.

Humaidan P, Chin W, Rogoff D, D’Hooghe T, Longobardi S, Hubbard J, Schertz J. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. Human reproduction (Oxford, England) 2017; 32: 544–555.

Kolibianakis EM, Venetis CA, Bosdou JK, Zepiridis L, Chatzimeletiou K, Makedos A, Masouridou S, Triantafyllidis S, Mitsoli A, Tarlatzis BC. Corifollitropin alfa compared with follitropin beta in poor responders undergoing ICSI: a randomized controlled trial. Human reproduction (Oxford, England) 2015; 30: 432–440.

Lahoud R, Ryan J, Illingworth P, Quinn F, Costello M. Recombinant LH supplementation in patients with a relative reduction in LH levels during IVF/ICSI cycles:



a prospective randomized controlled trial European journal of obstetrics gynecology and reproductive biology. 2017, pp. 300-305.

Mochtar MH, Danhof NA, Ayeleke RO, Van der Veen F, van Wely M. Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles.

The Cochrane database of systematic reviews 2017; 5: Cd005070.

Murber A, Fancsovičs P, Ledo N, Szakacs M, Rigo J, Urbancsek J. Impact of highly purified versus recombinant follicle stimulating hormone on oocyte quality and embryo development in intracytoplasmic sperm injection cycles. Acta biologica Hungarica 2011; 62: 255-264.

Pacchiarotti A, Sbracia M, Frega A, Selman H, Rinaldi L, Pacchiarotti A. Urinary hMG (Meropur) versus recombinant FSH plus recombinant LH (Pergoveris) in IVF: a multicenter, prospective, randomized controlled trial. Fertility and sterility 2010; 94: 2467-2469.

Parsanezhad M, Jahromi B, Rezaee S, Kooshesh L, Alaei S. The effect of four different gonadotropin protocols on oocyte and embryo quality and pregnancy outcomes in IVF/ICSI cycles; a randomized controlled trial Iranian journal of medical sciences. 2017, pp. 57-65.

Rahman A, Francomano D, Sagnella F, Lisi F, Manna C. The effect on clinical results of adding recombinant LH in late phase of ovarian stimulation of patients with repeated implantation failure: a pilot study. European review for medical and pharmacological sciences 2017;21: 5485-5490.

Selman H, Pacchiarotti A, El-Danasouri I. Ovarian stimulation protocols based on follicle-stimulating hormone glycosylation pattern: impact on oocyte quality and clinical outcome. Fertility and sterility 2010;94: 1782-1786.

Selman H, Pacchiarotti A, Rinaldi L, Crescenzi F, Lanzilotti G, Lofino S, El-Danasouri I. Simultaneous administration of human acidic and recombinant less acidic follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation improves oocyte and embryo quality, and clinical outcome in patients with repeated IVF failures. European review for medical and pharmacological sciences 2013; 17: 1814-1819.

Sohrabvand F, Sheikhhassani S, Bagheri M, Haghollahi F, Shabihkhani M, Shariat M, Nasr Esfahani M. Comparison of highly purified urinary versus recombinant FSH: Effect on ART outcomes in polycystic ovary syndrome. Iranian journal of reproductive medicine 2012; 10: 229-236.

van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. The Cochrane database of systematic reviews 2011: Cd005354.

Verpoest W, Kolibianakis E, Papanikolaou E, Smits J, Steirteghem A, Devroey P. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation for IVF/ICSI: A pilot study Reproductive biomedicine online. 2006, pp. 166-172.

Vuong TN, Phung HT, Ho MT. Recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone versus recombinant follicle-stimulating hormone alone during GnRH antagonist ovarian stimulation in patients aged ≥ 35 years: a randomized controlled trial. Human reproduction (Oxford, England) 2015; 30: 1188-1195.

Westergaard LG, Erb K, Laursen S, Rasmussen PE, Rex S. The effect of human menopausal gonadotrophin and highly purified, urine-derived follicle stimulating hormone on the outcome of in-vitro fertilization in down-regulated normogonadotrophic women. Human reproduction (Oxford, England) 1996; 11: 1209-1213.

Yasa C, Bastu E, Dural O, Celik E, Ergun B. Evaluation of low-dose letrozole addition to ovulation induction in IVF Clinical and experimental obstetrics & gynecology. 2013, pp. 98-100.

Ye H, Huang G, Pei L, Zeng P, Luo X. Outcome of in vitro fertilization following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in downregulated women of advanced reproductive age: a prospective, randomized and controlled trial. Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology 2012; 28: 540-544.

7. Корректировка дозы гонадотропина

Ключевой вопрос: является ли корректировка дозировки гонадотропина во время фазы стимуляции значимой с точки зрения эффективности и безопасности?

Доказательная база

В ходе РКИ при участии 151 женщины сравнивали повышение дозы МГЧ (с 75 МЕ) в день начала введения антагониста ГнРГ с вариантом неповышения дозы МГЧ. Было сообщено об отсутствии разницы в частоте наступления клинической беременности (36,2 против 32,1%, ОШ 1,3; 95% ДИ: 0,63-2,6) или в количестве извлеченных ооцитов ($9,2 \pm 2,1$ против $10,1 \pm 3,8$) между обеими группами (Aboulghar et al., 2004).

Более недавнее ретроспективное исследование показало, что изменение дозы гонадотропинов во время стимуляции (повышение или снижение) не влияло на частоту наступления клинической или продолжающейся беременности. Частота наступления клинической беременности составила 28,2 (11/39) при повышении дозы против 32,1% (27/84) при снижении дозы по сравнению с 25,8% (110/427) без коррекции дозы. Аналогичным образом частота продолжающейся беременности была соответственно 23,1% (9/39) против 25,0% (21/84) против 22,5% (96/427) (Martin et al., 2006).

В ходе двух РКИ исследовали влияние модуляции дозы гонадотропина у пациенток с низким ответом. Van Hooff et al. исследовали эффект удвоения дозы МГЧ на 6-й день стимуляции



яичников у 47 пациенток с низким ответом и сообщили об отсутствии различий в частоте беременности (2/25 против 1/22) или в количестве извлеченных ооцитов ($4,7 \pm 1,0$ против $4,6 \pm 0,8$). О тяжелых случаях СГЯ не сообщалось (van Hooff et al., 1993). В более позднем РКИ при участии 73 пациенток с низким ответом исследовали влияние снижения дозы гонадотропина (протокол ФСГ step down: начальную дозу 450 МЕ снижают до 300 МЕ/сут в момент, когда значения эстрадиола в сыворотке крови достигают 200 пг/мл, и снова снижают до 150 МЕ/сут, когда на УЗИ обнаружены 2 фолликула диаметром 12 мм) во время стимуляции яичников. Не было обнаружено разницы в частоте наступления беременности (3/34 против 4/39) или количестве извлеченных ооцитов ($6,4 \pm 0,6$ против $6,3 \pm 0,6$) (Cedrin-Durnerin et al., 2000).

Aboulghar et al. исследовали эффект снижения дозы МГЧ перед coasting у 49 женщин с риском развития СГЯ. Они обнаружили, что снижение дозы МГЧ перед coasting по сравнению со стандартными дозами МГЧ значительно уменьшило продолжительность приема ($1,8 \pm 0,65$ против $2,92 \pm 0,92$ дня) без влияния на частоту беременности (33,3% [8/25] против 35% [7/24]) (Aboulghar et al., 2000).

Рекомендация

Корректировку (повышение или снижение) дозы гонадотропина в средней фазе стимуляции во время стимуляции яичников можно не рекомендовать.	Условная	+000
--	----------	------

Обоснование

Текущие данные не подтверждают возможности изменения дозы гонадотропина во время стимуляции яичников в средней фазе стимуляции. Изменение (повышение или понижение) дозы гонадотропина при стимуляции яичников для ЭКО/ИКСИ не влияет на частоту беременности. Нет никаких данных относительно изменения дозы до средней фазы стимуляции яичников.

Список литературы

Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG, Amin YM, Aboulghar MM. Increasing the dose of human menopausal gonadotrophins on day of GnRH antagonist administration: randomized controlled trial. Reproductive biomedicine online 2004; 8: 524-527.

Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Rhodes CA, Amin YM. Reduction of human menopausal gonadotropin dose before coasting prevents severe ovarian hyperstimulation syndrome with minimal cycle cancellation. Journal of assisted reproduction and genetics 2000; 17: 298-301.

Cedrin-Durnerin I, Bstandig B, Herve F, Wolf J, Uzan M, Hugues J. A comparative study of high fixed-dose and decremental-dose regimens of gonadotropins

in a minidose gonadotropin-releasing hormone agonist flare protocol for poor responders. Fertility and sterility 2000; 73: 1055-1056.

Martin JR, Mahutte NG, Arici A, Sakkas D. Impact of duration and dose of gonadotrophins on IVF outcomes. Reproductive biomedicine online 2006; 13: 645-650.

van Hooff MH, Alberda AT, Huisman GJ, Zeilmaker GH, Leerentveld RA. Doubling the human menopausal gonadotrophin dose in the course of an in-vitro fertilization treatment cycle in low responders: a randomized study. Human reproduction (Oxford, England) 1993;8: 369-373.

8. Аджьювантная терапия

Ключевой вопрос: является ли добавление препаратов для адьювантной терапии при стимуляции яичников значимым с точки зрения эффективности и безопасности?

8.1 Метформин

Доказательная база

Были рассмотрены систематические обзоры, метаанализы РКИ и РКИ, сравнивающие группу, получающую адьювантную терапию метформином, с группой контроля или плацебо, для включения в настоящий документ с целью оценки эффективности и безопасности применения метформина во время стимуляции яичников при ЭКО/ИКСИ. Все исследования, посвященные адьювантной терапии метформином, проводились у женщин с СПКЯ.

Согласно Кокрановскому метаанализу, охватывающему 551 женщину, не были найдены убедительные доказательства того, что метформин до или во время стимуляции яичников улучшает частоту живорождения по сравнению с контрольной группой у женщин с СПКЯ (5 РКИ, ОШ 1,39; 95% ДИ: 0,81-2,40) (Tso et al., 2014). В группе метформина была обнаружена более низкая частота возникновения СГЯ (степень тяжести СГЯ не указана) по сравнению с плацебо/без применения (8 РКИ, ОШ 0,29; 95% ДИ: 0,18-0,49). Большинство исследований в метаанализе включали использование агониста ГнРГ, и только в одном исследовании использовали протокол с антагонистами ГнРГ. Анализ по подгруппам, основанный на типе аналога ГнРГ, не выявил существенных различий в частоте возникновения СГЯ между группой метформина и контрольной группой при использовании с протоколом с антагонистами ГнРГ (1 РКИ, ОШ 0,30; 95% ДИ: 0,03-3,15, 40 женщин) (Doldi et al., 2006; Tso et al., 2014). Кокрановский метаанализ также не выявил существенных различий в количестве ооцитов, полученных при использовании метформина, по сравнению с контрольной группой (8 РКИ, СР -0,76; 95% ДИ: -2,02-0,50) (Tso et al., 2014).



В более позднем РКИ (153 женщины) при сравнении метформина с плацебо в протоколе с антагонистами ГнРГ у женщин с СПКЯ была обнаружена сниженная частота живорождения в группе, получавшей метформин (27,6% [16/58] против 51,6% [33/64]) (Jacob et al., 2016). Кроме того, не были обнаружены различия в частоте возникновения СГЯ между группами метформина и плацебо (ОШ 1,376; 95% ДИ: 0,54-3,49). Кокрановский метаанализ также не выявил существенных различий в количестве ооцитов, полученных при использовании метформина, по сравнению с контрольной группой (14 против 15; 95% ДИ: -2,37-4,37) (Jacob et al., 2016).

Другое недавнее РКИ (102 женщины), в котором сравнивался метформин с плацебо в протоколе с агонистами ГнРГ, не выявило существенных различий в частоте живорождения (25,5% [13/51] против 17,6% [9/51]) при применении адъювантной терапии метформином по сравнению с плацебо. Однако в группе метформина было извлечено значительно меньшее количество ооцитов по сравнению с группой плацебо ($9,06 \pm 4,23$, $16,86 \pm 8,3$) (Abdalmageed et al., 2018).

Рекомендация

Рутинное использование адъювантной терапии метформином до и/или во время стимуляции яичников не рекомендуется в протоколах с антагонистами ГнРГ у женщин с СПКЯ.	Сильная	++00
--	---------	------

Обоснование

ГРР рекомендует использовать антагонист ГнРГ у пациенток с высоким уровнем ответа и у женщин с СПКЯ. Поскольку текущие данные не показывают положительного эффекта метформина в снижении риска СГЯ при одновременном использовании с протоколами с антагонистами ГнРГ и существуют противоречивые данные об исходах живорождений, метформин не рекомендуется женщинам с СПКЯ.

8.2 Гормон роста (ГР)

Доказательная база

Были рассмотрены систематические обзоры, метаанализы РКИ и РКИ, сравнивающие группу, получающую адъювантную терапию гормоном роста (ГР), с группой контроля или плацебо, для включения в настоящий документ с целью оценки эффективности и безопасности применения ГР во время стимуляции яичников при ЭКО/ИКСИ.

В разных исследованиях доза ГР варьировалась от 4-12 МЕ ежедневно до 4-24 МЕ через день.

ГР у пациенток с нормальным ответом

Кокрановский метаанализ, охватывающий 80 пациенток с нормальным ответом, проходящих ЭКО, не выявил существенных различий

в частоте живорождения (2 РКИ, ОШ 1,32; 95% ДИ: 0,40-4,43) при обычном применении ГР у женщин, проходящих ЭКО, по сравнению с плацебо (Duffy et al., 2010).

ГР у пациенток с низким ответом

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе сообщалось о значительно более высокой частоте живорождения (9 РКИ, ОР 1,73; 95% ДИ: 1,25-2,40, 562 женщины) при применении ГР по сравнению с контрольной группой у пациенток с низким ответом, проходящих ЭКО (Li et al., 2017). Метаанализ также показал значительно большее количество извлеченных ооцитов (6 РКИ, ССР 1,09; 95% ДИ: 0,54-1,64, 523 женщины) и зрелых ооцитов (5 РКИ, ССР 1,48; 95% ДИ: 0,84-2,13, 469 женщин) в группе ГР по сравнению с контрольной группой пациенток с низким ответом, проходящих ЭКО (Li et al., 2017).

В РКИ, проводимом позже, чем вышеуказанный метаанализ, при участии 127 пациенток с низким ответом (согласно Болонским критериям) сравнивали адъювантную терапию ГР с отсутствием таковой в протоколе с антагонистами ГнРГ (Choe et al., 2018). Не было значимых различий в частоте продолжающейся беременности (8,1% [5/62] против 9,2% [6/65]) или в количестве извлеченных ооцитов ($3,7 \pm 2,6$ против $3,4 \pm 2,5$) в группе ГР по сравнению с контрольной группой (Choe et al., 2018).

Рекомендация

Применение адъювантной терапии гормоном роста до и/или во время стимуляции яичников можно не рекомендовать у пациенток с низким ответом.	Условная	++00
--	----------	------

Обоснование

Данные из двух небольших РКИ (включенные в метаанализ Duffy et al.) не выявили влияния на частоту живорождения у пациенток с нормальным ответом (Duffy et al., 2010). Имеются данные из небольших РКИ (включенных в метаанализ Li et al.), которые свидетельствуют, что адъювантная терапия ГР до и/или во время стимуляции яичников улучшает частоту живорождения у пациенток с «бедным» ответом после ЭКО (Li et al., 2017). Аналогичные результаты были также представлены в более раннем метаанализе (Duffy et al., 2010; Kolibianakis et al., 2009; Kyrou et al., 2009). Несмотря на возможные положительные эффекты на частоту живорождения у пациенток с низким ответом, нет точных доказательств качества такого применения, чтобы рекомендовать ГР во время стимуляции яичников. Исследования в систематическом обзоре, как правило, были недостаточно



подтверждены, а определение «бедного» ответа в них очень разнятся. Кроме того, схемы дозирования ГР были очень разнородными, а долгосрочные данные по безопасности отсутствуют.

8.3 Тестостерон

Доказательная база

Были рассмотрены систематические обзоры, метаанализы РКИ и РКИ, сравнивающие группу, получающую адъювантную терапию тестостероном, с группой контроля или плацебо, для включения в настоящий документ с целью оценки эффективности и безопасности применения предварительного лечения тестостероном во время стимуляции яичников при ЭКО/ИКСИ. Все исследования, посвященные адъювантной терапии тестостероном, были проведены при участии пациенток с предсказано низким ответом.

Использовали либо тестостерон в виде геля, либо пластыри с тестостероном (трансдермально). Продолжительность и доза предварительного лечения с использованием тестостерона составляла либо 10 мг/сут, либо 12,5 мг/сут тестостерона в виде геля в течение 15–21 дней во время десенситизации down-regulation гипофиза или пластыря с тестостероном 2,5 мг в течение 5 дней во время десенситизации down-regulation гипофиза, предшествующей стимуляции гонадотропином при применении длинного протокола с агонистами ГнРГ. В одном РКИ четыре группы (три исследовательские и одна контрольная) использовали тестостерон в виде геля 12,5 мг/сут в течение 2, 3 и 4 нед, предшествующих стимуляции яичников с протоколом с антагонистами ГнРГ (Kim et al., 2014).

Кокрановский метаанализ исследовал эффект предварительной терапии тестостероном перед стимуляцией яичников у женщин с низким ответом. Было сообщено об улучшении частоты живорождения при применении предварительной терапии тестостероном (4 РКИ, ОШ 2,60; 95% ДИ: 1,30–5,20, 345 женщин) (Nagels et al., 2015). Однако в анализе чувствительности, исключающем все исследования с высоким риском систематической ошибки, не была выявлена связь между предварительной терапией тестостероном и улучшением частоты живорождения в исследовании (1 РКИ, ОШ 2,00; 95% ДИ: 0,17–23,49, 53 женщины) (Nagels et al., 2015).

После публикации Кокрановского метаанализа были опубликованы два РКИ, в которых были выявлены противоречивые результаты (Bosdou et al., 2016; Kim et al., 2014). РКИ Kim et al. при участии 120 пациенток с низким ответом продемонстрировало улучшение частоты живорождения при 3- и 4-недельной предварительной терапии тестостероном по сравнению с контрольной группой (соответственно 20,0% [6/30] против 30% [9/30], против 6,7% [2/30]) (Kim et al., 2014). Тем не менее не были обнаружены существенные различия в частоте живорождения у женщин, которые получали предварительную терапию тестостероном в течение 2 нед, по сравнению с контрольной

группой (13,4% [4/30] против 6,7% [2/30]) (Kim et al., 2014). В отличие от этого исследования, в РКИ Bosdou et al. при участии 50 пациенток с низким ответом (согласно Болонским критериям) не были обнаружены различия в частоте живорождения при 3-недельной предварительной терапии тестостероном по сравнению с отсутствием таковой (7,7 против 8,3%; 95% ДИ: –20,2–21,7) (Bosdou et al., 2016).

Рекомендация

Использование тестостерона до стимуляции яичников у пациенток с низким ответом можно не рекомендовать.	Условная	+++0
--	----------	------

Обоснование

В настоящее время имеются противоречивые данные о том, что предварительное лечение тестостероном для адъювантной терапии перед стимуляцией яичников улучшает ответ яичников с точки зрения количества извлеченных ооцитов и частоты клинических исходов живорождения у пациенток с низким ответом, проходящих ЭКО. Кроме того, из-за недостаточных данных о дозировке, продолжительности введения и безопасности нельзя рекомендовать использование тестостерона, пока не будет проведено большое РКИ.

8.4 Дегидроэпиандростерон (ДНЕА)

Доказательная база

Были рассмотрены систематические обзоры, метаанализы РКИ и РКИ, сравнивающие группу, получающую адъювантную терапию дегидроэпиандростероном (ДНЕА), с группой контроля или плацебо, для включения в настоящий документ с целью оценки эффективности и безопасности применения ДНЕА во время стимуляции яичников при ЭКО/ИКСИ.

Используемая доза ДНЕА составила 75 мг/сут и варьировалась в зависимости от продолжительности применения, начиная с 6, 8 или 12 нед до начала стимуляции яичников с продолжением во время стимуляции яичников. В большинстве исследований прием ДНЕА начинался за 12 нед до стимуляции яичников.

В Кокрановском метаанализе, упомянутом ранее, также сравнили предварительную терапию ДНЕА с плацебо/без лечения. Он охватил два РКИ у пациенток с нормальным ответом и десять РКИ у пациенток с низким ответом. Предварительная терапия ДНЕА привела к повышению частоты живорождения/продолжающейся беременности (8 РКИ, ОШ 1,81; 95% ДИ: 1,25–2,62, 878 женщин) (Nagels et al., 2015). Однако в анализе чувствительности, исключающем исследования с высоким риском систематической ошибки, величина эффекта была уменьшена и больше не достигала значимости (5 РКИ, ОШ 1,50; 95% ДИ: 0,88–2,56, 306 женщин) (Nagels et al., 2015).



В Кокрановском метаанализе также был выполнен анализ чувствительности, включающий только РКИ, в которых участвовали пациентки с низким ответом, и было обнаружено, что предварительная терапия ДНЕА привела к улучшению частоты наступления клинической беременности (10 РКИ, ОШ 1,44; 95% ДИ: 1,06-1,94, 1122 женщины) (Nagels et al., 2015).

После публикации Кокрановского метаанализа были опубликованы два РКИ, в которых были выявлены противоречивые результаты (Kotb et al., 2016; Narkwichean et al., 2017). Согласно результатам метаанализа РКИ Kotb, et al. при участии 140 пациенток с низким ответом (согласно Болонским критериям), показано положительное влияние ДНЕА на частоту наступления клинической беременности (32,8% [23/70] против 15,7% [11/70]) (Kotb et al., 2016). Однако в РКИ Narkwichean et al. при участии 60 пациенток с предсказано низким ответом сообщили об отсутствии значимой разницы в частоте живорождения между группой ДНЕА и контрольной группой (26% [7/27] против 32% [8/25]) (Narkwichean et al., 2017).

РКИ Yeung et al. при участии 72 пациенток с нормальным ответом не выявило существенных различий в количестве извлеченных ооцитов между группой ДНЕА и группой плацебо (6 [4-9] против 7 [3-10]) (Yeung et al., 2016).

Рекомендация

Применение ДНЕА до и/или во время стимуляции яичников можно не рекомендовать у пациенток с низким ответом	Условная	+++0
---	----------	------

Обоснование

В настоящее время имеются противоречивые данные о том, что применение адъювантной терапии ДНЕА до и во время стимуляции яичников улучшает ответ яичников с точки зрения частоты живорождения/продолжающейся беременности у пациенток с низким ответом, проходящих ЭКО. Исследования варьировались по продолжительности применения ДНЕА, что возможно привело

к разногласиям в наблюдаемых результатах. Кроме того, из-за недостаточных данных о продолжительности и безопасности применения нельзя рекомендовать использование ДНЕА, пока не будет проведено большое РКИ.

8.5 Аспирин

Доказательная база

Для оценки эффективности и безопасности применения адъювантной терапии аспирином со стимуляцией яичников при ЭКО/ИКСИ были выбраны исследования, в которых аспирин использовался до и/или во время стимуляции яичников. Исследования, в которых аспирин принимали после стимуляции яичников, были исключены. Были рассмотрены систематические обзоры, метаанализы РКИ и подходящие РКИ (не включенные в выбранные систематические обзоры или метаанализы, сравнивающие группу, получающую адъювантную терапию только аспирином (без других сопутствующих вмешательств) с группой контроля или плацебо.

Дозы аспирина, используемые в исследованиях, варьировались между 75 мг/день, 80 мг/день или 100 мг/день, а применение аспирина продолжали до введения ХГЧ до окончательного созревания ооцитов, 12 нед беременности или до родов.

Кокрановский метаанализ, объединяющий три РКИ при участии 1053 женщин, не выявил существенных различий в частоте живорождения (3 РКИ, ОР 0,91; 95% ДИ: 0,72-1,15) или продолжающейся беременности (2 РКИ, ОР 0,94; 95% ДИ: 0,69-1,27) между группой аспирина и контрольной группой (Siristatidis et al., 2016). В связи с техническими ограничениями метаанализа, специально предназначенными для определения роли адъювантной терапии аспирином до и/или во время стимуляции яичников, все другие исходы оценивали в отдельных исследованиях.

Результаты четырех РКИ в общей популяции ЭКО/ИКСИ показали, что адъювантная терапия аспирином не оказывает положительного влияния на количество извлеченных ооцитов (табл. 7) (Dirckx et al., 2009; Lambers et al., 2009; Moini et al., 2007; Pakkila et al., 2005). В одном РКИ Rubinstein et al. сообщили о значительно большем количестве ооцитов при использовании аспирина по сравнению с плацебо ($16,2 \pm 6,7$ против $8,6 \pm 4,6$) (Rubinstein et al., 1999).

Таблица 7. Количество извлеченных ооцитов

Исследование	Когорта (n)	Аспирин	Плацебо
Лок (Lok), 2004	60	3,0 (2,0-7,25)	4,0 (3,0-7,25)
Паккила (Pakkila), 2005	374	$12,0 \pm 7,0$	$12,7 \pm 7,2$
Мойни (Moini), 2007	145	$6,9 \pm 5,6$	$8,6 \pm 6,8$
Диркс (Dirckx), 2009	193	$12,6 \pm 7,6$	$12,9 \pm 7,9$
Ламберс (Lambers), 2009	169	13,7	13,5
Рубинштейн (Rubinstein), 1999	298	$16,2 \pm 6,7$	$8,6 \pm 4,6$



Одно РКИ при участии пациенток с низким ответом не продемонстрировало существенной разницы в количестве извлеченных ооцитов и частоте наступления клинической беременности между группой аспирина и контрольной группой (Lok et al., 2004).

Рекомендация

Использование аспирина до и/или во время стимуляции яичников не рекомендуется в общей популяции ЭКО/ИКСИ и у пациенток с низким ответом.	Сильная	+++0
--	---------	------

Обоснование

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что адъювантная терапия аспирином до и/или во время стимуляции яичников не улучшает ответ яичников с точки зрения количества извлеченных ооцитов и клинического исхода клинической или продолжающейся беременности или частоты живорождения после процедуры ЭКО.

Невозможно сформулировать фактические данные об исходах СГЯ из-за низкого качества исследования и метода отчетности (Varnagy et al., 2010).

8.6 Индометацин

Доказательная база

Текущие доказательства ограничиваются одним описанием клинического случая (Nargund, Wei, 1996).

Вывод

Не были проведены ни контролируемые исследования, ни РКИ, касающиеся эффективности и безопасности адъювантной терапии индометацином во время стимуляции яичников при ЭКО. Таким образом, нет никаких доказательств, чтобы рекомендовать использование индометацина во время стимуляции яичников.

8.7 Силденафил

Силденафил используется для стимуляции яичников, чтобы увеличить васкуляризацию яичников и, следовательно, повысить частоту живорождения.

Доказательная база

Исследования силденафила, применяемого (для улучшения ТЭ) после захвата ооцитов, не были включены.

Согласно небольшому псевдорандомизированному РКИ, включающему 60 пациенток с низким ответом, существенных различий в частоте наступления клинической беременности (16,7% [5/30] против 13,3% [4/30]) или в количестве извлеченных ооцитов между группой силденафила и контрольной группой ($3,95 \pm 1,40$ против $3,65 \pm 1,14$) отмечено не было (Ataalla et al., 2017).

Рекомендация

Использование силденафила до и/или во время стимуляции яичников не рекомендуется у пациенток с низким ответом.	Сильная	+000
--	---------	------

Обоснование

Текущие результаты одного некачественного псевдорандомизированного исследования с участием женщин, считающихся пациентками с низким ответом, перенесшими ЭКО, не показали улучшения ответа яичников при применении адъювантной терапии силденафилом при стимуляции яичников. Кроме того, голландское исследование с использованием силденафила для попытки исправить ограничение роста плода (исследование STRIDER) было остановлено после того, как впоследствии 11 детей умерли (Ganzevoort et al., 2014; Hawkes, 2018).

Список литературы

Abdalmageed OS, Farghaly TA, Abdelaleem AA, Abdelmagied AE, Ali MK, Abbas AM. Impact of Metformin on IVF Outcomes in Overweight and Obese Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Reproductive sciences* (Thousand Oaks, Calif) 2018; 1933719118765985.

Ataalla W, Elhamid T, Elhalwagy A. Adjuvant sildenafil therapy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial *Middle east fertility society journal*. 2017, pp. 175-179.

Bosdou JK, Venetis CA, Dafopoulos K, Zepiridis L, Chatzimeletiou K, Anifandis G, Mitsoli A, Makedos A, Messinis IE, Tarlatzis BC et al. Transdermal testosterone pretreatment in poor responders undergoing ICSI: a randomized clinical trial. *Human reproduction* (Oxford, England) 2016; 31: 977-985.

Choe SA, Kim MJ, Lee HJ, Kim J, Chang EM, Kim JW, Park HM, Lyu SW, Lee WS, Yoon TK et al. Increased proportion of mature oocytes with sustained-release growth hormone treatment in poor responders: a prospective randomized controlled study. *Archives of gynecology and obstetrics* 2018; 297: 791-796.

Dirckx K, Cabri P, Merien A, Galajdova L, Gerris J, Dhont M, De Sutter P. Does low-dose aspirin improve pregnancy rate in IVF/ICSI? A randomized double-blind placebo controlled trial. *Human reproduction* (Oxford, England) 2009; 24: 856-860.

Doldi N, Persico P, Di Sebastiano F, Marsiglio E, Ferrari A. Gonadotropin-releasing hormone antagonist and metformin for treatment of polycystic ovary syndrome patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2006; 22: 235-238.

Duffy JM, Ahmad G, Mohiyiddeen L, Nardo LG, Watson A. Growth hormone for in vitro fertilization. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010: Cd000099.



Ganzevoort W, Alfievic Z, von Dadelszen P, Kenny L, Papageorgiou A, van Wassenae-Leemhuis A, Gluud C, Mol BW, Baker PN. STRIDER: Sildenafil Therapy In Dismal prognosis Early-onset intrauterine growth Restriction – a protocol for a systematic review with individual participant data and aggregate data meta-analysis and trial sequential analysis. Systematic reviews 2014;3: 23.

Hawkes N. Trial of Viagra for fetal growth restriction is halted after baby deaths. BMJ (Clinical research ed) 2018; 362: k3247.

Jacob SL, Brewer C, Tang T, Picton HM, Barth JH, Balen AH. A short course of metformin does not reduce OHSS in a GnRH antagonist cycle for women with PCOS undergoing IVF: a randomised placebo-controlled trial. Human reproduction (Oxford, England) 2016; 31: 2756-2764.

Kim CH, Ahn JW, Moon JW, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Ovarian Features after 2 Weeks, 3 Weeks and 4 Weeks Transdermal Testosterone Gel Treatment and Their Associated Effect on IVF Outcomes in Poor Responders. Development & reproduction 2014; 18: 145-152.

Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, Tarlatzis BC, Griesinger G. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update 2009; 15: 613-622.

Kotb MM, Hassan AM, AwadAllah AM. Does dehydroepiandrosterone improve pregnancy rate in women undergoing IVF/ICSI with expected poor ovarian response according to the Bologna criteria? A randomized controlled trial. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2016; 200: 11-15.

Kyrou D, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Bontis J, Tarlatzis BC. How to improve the probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. Fertility and sterility 2009; 91: 749-766.

Lambers MJ, Hoozemans DA, Schats R, Homburg R, Lambalk CB, Hompes PG. Low-dose aspirin in non-tubal IVF patients with previous failed conception: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. Fertility and sterility 2009; 92: 923-929.

Li XL, Wang L, Lv F, Huang XM, Wang LP, Pan Y, Zhang XM. The influence of different growth hormone addition protocols to poor ovarian responders on clinical outcomes in controlled ovary stimulation cycles: A systematic review and meta-analysis. Medicine 2017; 96: e6443.

Lok IH, Yip SK, Cheung LP, Yin Leung PH, Haines CJ. Adjuvant low-dose aspirin therapy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Fertility and sterility 2004; 81: 556-561.

Moini A, Zafarani F, Haddadian S, Ahmadi J, Honar H, Riazi K. Effect of low-dose aspirin therapy on implantation rate in women undergoing in-vitro fertilization cycles. Saudi Med J 2007;28: 732-736.

Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. The Cochrane database of systematic reviews 2015: Cd009749.

Nargund G, Wei CC. Successful planned delay of ovulation for one week with indomethacin. Journal of assisted reproduction and genetics 1996;13: 683-684.

Narkwichean A, Maalouf W, Baumgarten M, Polanski L, Raine-Fenning N, Campbell B, Jayaprakasan K. Efficacy of Dehydroepiandrosterone (DHEA) to overcome the effect of ovarian ageing (DITTO): A proof of principle double blinded randomized placebo controlled trial. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2017; 218: 39-48.

Pakkila M, Rasanen J, Heinonen S, Tinkanen H, Tuomivaara L, Makikallio K, Hippelainen M, Tapanainen JS, Martikainen H. Low-dose aspirin does not improve ovarian responsiveness or pregnancy rate in IVF and ICSI patients: a randomized, placebo-controlled double-blind study. Human reproduction (Oxford, England) 2005; 20: 2211-2214.

Rubinstein M, Marazzi A, Polak de Fried E. Low-dose aspirin treatment improves ovarian responsiveness, uterine and ovarian blood flow velocity, implantation, and pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled assay. Fertility and sterility 1999; 71: 825-829.

Siristatidis CS, Basios G, Pergialiotis V, Vogiatzi P. Aspirin for in vitro fertilisation. The Cochrane database of systematic reviews 2016; 11: Cd004832.

Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. The Cochrane database of systematic reviews 2014: Cd006105.

Varnagy A, Bodis J, Manfai Z, Wilhelm F, Busznyak C, Koppan M. Low-dose aspirin therapy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. Fertility and sterility 2010; 93: 2281-2284.

Yeung T, Chai J, Li R, Lee V, Ho PC, Ng E. A double-blind randomised controlled trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian reserve markers, ovarian response and number of oocytes in anticipated normal ovarian responders. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology 2016; 123: 1097-1105.

9. Нестандартное начало стимуляции яичников

Ключевой вопрос: каковы эффективность и безопасность подхода к стимуляции яичников, основанного на нестандартном начале лечения, по сравнению со стандартной стимуляцией в ранней фолликулярной фазе?

9.1 Нестандартное начало

Доказательная база

Результаты ретроспективного исследования с участием 150 пациенток с нормальным ответом показали сопоставимую частоту продолжающейся беременности (39,4% [13/33] против 33,3% [12/36],



против 39,0% [16/41]) и количество извлеченных ооцитов ($6,6 \pm 3,8$ против $5,9 \pm 4,3$, против $5,9 \pm 4,2$) в случаях, когда стимуляция была начата в поздней фолликулярной или лютеиновой фазе по сравнению с обычным началом (день 2-5-й) (Qin et al., 2016). Аналогично в более позднем крупном ретроспективном исследовании при участии 1302 пациенток с нормальным ответом (сохранение фертильности в случае неонкологических заболеваний) не было выявлено различий в количестве извлеченных ооцитов ($12,7 \pm 2,7$ против $13,0 \pm 3,1$, против $13,2 \pm 2,9$, против $13,1 \pm 2,3$) при начале стимуляции в ранней фолликулярной фазе (4-7 день), поздней фолликулярной фазе (> 7 день) и начале стимуляции в лютеиновой фазе по сравнению со стандартным началом (день 2/3-й) (Pereira et al., 2017).

Рекомендация

Рандомное начало стимуляции яичников у общей популяции ЭКО/ИКСИ можно не рекомендовать.	Условная	+000
---	----------	------

Обоснование

На основании имеющихся данных по пациенткам с нормальным ответом сообщают об отсутствии различий в эффективности с точки зрения количества ооцитов, извлеченных при нестандартном начале стимуляции, по сравнению со стимуляцией со стандартным (на ранней фолликулярной фазе) началом стимуляции. Это подтверждает целесообразность протоколов рандомного начала. Однако замораживание всех ооцитов или эмбрионов является обязательным. Необходимы медико-экономические исследования, так как стимуляция с нестандартным началом может потребовать применение более высоких доз ФСГ, а здоровье детей в долгосрочной перспективе должно тщательно контролироваться при изменении гормональной среды ооцитов.

9.2 Стимуляция яичников в лютеиновой фазе

Начало стимуляции яичников в лютеиновой фазе может рассматриваться как продолжение срочного сохранения фертильности при онкологических заболеваниях. Необходимо разграничивать предварительную терапию гонадотропинами в лютеиновой фазе перед фолликулярной стимуляцией с переносом свежего эмбриона и стимуляцию яичников в лютеиновой фазе (15-19-й день) с обязательным замораживанием ооцитов/эмбрионов.

Доказательная база

Что касается предварительной терапии гонадотропинами перед лютеиновой фазой до стимуляции фолликулярной фазы (и переноса свежего эмбриона), в ходе проведения трех очень маленьких РКИ при участии пациенток с низким овариальным резервом яичников авторы

сообщили о противоречивых результатах в отношении количества извлеченных ооцитов (Kansal Kalra et al., 2008; Kucuk et al., 2008; Rombauts et al., 1998). Результаты одного небольшого РКИ (18 женщин) свидетельствовали об отсутствии различия в количестве извлеченных ооцитов ($5,0 [3-8]$ против $5,5 [1-14]$) между предварительной терапией гонадотропинами и стимуляцией с нормальным началом в протоколе с антагонистами ГнРГ (Kansal Kalra et al., 2008). Еще одно небольшое РКИ (40 женщин) выявило схожие результаты при применении короткого протокола с агонистами, среднее количество извлеченных ооцитов: $4,5 (2-12)$ в экспериментальной группе против $6 (1-10)$ в контрольной группе (Rombauts et al., 1998). Однако в недавно проведенном небольшом РКИ (42 женщины) сообщается об увеличении количества зрелых ооцитов (среднее количество $6,8$ против $3,2$) при предварительной терапии гонадотропинами в лютеиновой фазе по сравнению со стимуляцией с нормальным началом в длинном протоколе с агонистами ГнРГ (Kucuk et al., 2008).

Что касается стимуляции яичников в лютеиновой фазе, в пяти когортных исследованиях были получены противоречивые результаты в отношении количества ооцитов (Kuang et al., 2014; Liu et al., 2017; Vaiarelli et al., 2018; Wu et al., 2017; Zhang et al., 2016; Zhang et al., 2018). Ретроспективное исследование при участии 274 пациенток не выявило различий в количестве извлеченных ооцитов ($3,5 \pm 2,5$ против $3,5 \pm 2,9$) при стимуляции в лютеиновой фазе по сравнению со стимуляцией с нормальным началом в протоколе с антагонистами ГнРГ (Wu et al., 2017). Тем не менее в двух проспективных исследованиях (38 и 310 женщин соответственно) и двух ретроспективных исследованиях (116 и 153 женщины соответственно) сообщалось об увеличенном количестве извлеченных ооцитов после захвата в лютеиновой фазе по сравнению с фолликулярной фазой в циклах duostim (соответственно $3,5 \pm 3,2$ против $1,7 \pm 1,0$; $3,5 \pm 3,55$ против $2,33 \pm 1,99$; $4,7 \pm 3,0$ против $4,0 \pm 2,5$ и $3,3 \pm 2,6$ против $2,2 \pm 1,6$) (Kuang et al., 2014; Liu, et al., 2017; Vaiarelli et al., 2018; Zhang et al., 2016).

В одном ретроспективном исследовании при участии 446 женщин (507 циклов) сравнили стимуляцию в ранней фолликулярной фазе (231 женщина) со стимуляцией в лютеиновой фазе (154 женщины) и двойной стимуляцией (61 женщина, 122 цикла). Не была обнаружена значительная разница в количестве извлеченных ооцитов между группами лютеиновой и ранней фолликулярной стимуляции ($2,7 \pm 2,1$ против $2,4 \pm 1,5$). Однако в группе лютеиновой фазы было извлечено значительно больше ооцитов по сравнению с группой фолликулярной фазы с двойной стимуляцией ($1,8 \pm 1,1$ против $1,3 \pm 0,9$) (Zhang et al., 2018).



Рекомендации

Применение гонадотропинов во время поздней лютеиновой фазы можно не рекомендовать у пациенток с низким ответом.	Условная	+000
Применение гонадотропинов во время ранней лютеиновой фазы у пациенток с низким и нормальным ответом можно не рекомендовать.	Условная	+000
Стимуляция во время лютеиновой фазы может использоваться в циклах без переноса эмбриона.	GPP	

Обоснование

Качество доказательств очень низкое и противоречивое в отношении начала применения ФСГ в лютеиновой фазе у пациенток с низким и нормальным ответом. Касательно пациенток с СПКЯ — данные отсутствуют. Однако на компетенцию ооцитов возможно не влияет ее происхождение из лютеиновой фазы по сравнению с фолликулярной фазой. Отсутствие неблагоприятных воздействий на новорожденных и долгосрочное здоровье детей необходимо оценить в более широком масштабе.

Важным недостатком начала стимуляции в лютеиновой фазе является обязательная заморозка всех ооцитов или эмбрионов. В одном исследовании сообщалось о неонатальных исходах, сравнивающих замораживание/размораживание и стимуляцию в фолликулярной и лютеиновой фазах (Chen et al., 2015). Таким образом, стимуляция в лютеиновой фазе может рассматриваться как вариант в особых случаях, для организации и сокращения времени до извлечения ооцита, например в случае срочного сохранения фертильности вследствие онкологических заболеваний, а также в программах «заморозить все».

Кроме того, необходимо рассмотреть вопрос об одобрении показаний для применения гонадотропина в лютеиновой фазе.

9.3 Двойная стимуляция

Доказательная база

«Двойная стимуляция», duostim (Vaiarelli et al., 2018), или «Шанхайский протокол» (Kuang et al., 2014) используется только в ходе проведения исследований у пациенток с низким ответом или при срочном сохранении фертильности вследствие онкологических заболеваний. Это соответствует последовательности двух протоколов стимуляции в пределах одного и того же менструального

цикла: сначала в фолликулярной фазе, а затем во второй, сразу после забора ооцита, лютеиновой фазе того же цикла. Таким образом, два забора ооцитов выполняются с интервалом примерно в 2 нед. В этом протоколе используются физиологические принципы множественных волн фолликулогенеза в течение одного цикла (Baerwald et al., 2003). Это позволяет восстанавливать больше ооцитов за более короткий период времени. Как следует из протоколов стимуляции в лютеиновой фазе, качество ооцитов, извлеченных во время второй стимуляции, такое же, как и ооцитов, извлеченных при первой стимуляции (тот же показатель эуплоидных эмбрионов) (Vaiarelli et al., 2018). Поскольку не проводились исследования, непосредственно сравнивающие двойную стимуляцию с двумя последовательными обычными стимуляциями, нет соответствующих данных, которые можно было бы указать в настоящем руководстве. Однако теоретически имеющиеся данные показывают, что двойная стимуляция возможна и обеспечивает ооциты соответствующего качества для ЭКО/ИКСИ. Преимущества/недостатки двойной стимуляции по сравнению с обычной стимуляцией должны быть рассмотрены в РКИ.

Рекомендации

Двойная стимуляция у пациенток с низким ответом должна использоваться только в контексте клинических исследований.	Только исследования
Двойная стимуляция может рассматриваться при необходимости в циклах для сохранения фертильности.	GPP

Обоснование

Из-за отсутствия РКИ, сравнивающих двойную стимуляцию в одном и том же цикле с обязательным отложенным переносом и двумя обычными стимуляциями, нельзя рекомендовать двойную стимуляцию у пациенток с низким ответом.

В двух проспективных и пяти ретроспективных исследованиях сообщалось о двойном количестве ооцитов при двойной стимуляции по сравнению со стимуляцией в фолликулярной фазе и сравнивалась частота наступления беременности при использовании ооцитов, полученных в лютеиновой или фолликулярной фазе

(Cimadomo et al., 2018; Kuang et al., 2014; Liu et al., 2017; Rashtian, Zhang, 2018; Vaiarelli et al., 2018; Zhang et al., 2016; Zhang et al., 2018). Важным недостатком начала стимуляции в лютеиновой фазе является обязательная заморозка всех ооцитов или эмбрионов.

Список литературы

Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertility and sterility* 2003; 80: 116-122.



Chen H, Wang Y, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Tian H, Cai R, Hong Q, Chen Q, Shoham Z et al. Comparison of live-birth defects after luteal-phase ovarian stimulation vs. conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization and vitrified embryo transfer cycles. *Fertility and sterility* 2015; 103: 1194-1201.e1192.

Cimadomo D, Vaiarelli A, Colamaria S, Trabucco E, Alviggi C, Venturella R, Alviggi E, Carmelo R, Rienzi L, Ubaldi FM. Luteal phase anovulatory follicles result in the production of competent oocytes: intra-patient paired case-control study comparing follicular versus luteal phase stimulations in the same ovarian cycle. *Human reproduction (Oxford, England)* 2018.

Kansal Kalra S, Ratcliffe S, Gracia CR, Martino L, Coutifaris C, Barnhart KT. Randomized controlled pilot trial of luteal phase recombinant FSH stimulation in poor responders. *Reproductive biomedicine online* 2008; 17: 745-750.

Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Shoham Z. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reproductive biomedicine online* 2014; 29: 684-691.

Kucuk T, Goktolga U, Sozen E. Efficiency of follicle-stimulating hormone, commenced in the luteal phase, for overcoming a poor response in assisted reproduction. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2008; 34: 574-577.

Liu C, Jiang H, Zhang W, Yin H. Double ovarian stimulation during the follicular and luteal phase in women ≥ 38 years: a retrospective case-control study. *Reproductive biomedicine online* 2017.

Pereira N, Voskuilen-Gonzalez A, Hancock K, Lekovich JP, Schattman GL, Rosenwaks Z. Random-start ovarian stimulation in women desiring elective cryopreservation of oocytes. *Reproductive biomedicine online* 2017; 35: 400-406.

Qin N, Chen Q, Hong Q, Cai R, Gao H, Wang Y, Sun L, Zhang S, Guo H, Fu Y et al. Flexibility in starting ovarian stimulation at different phases of the menstrual cycle for treatment of infertile women with the use of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and sterility* 2016; 106: 334-341.e331.

Rashtian J, Zhang J. Luteal-phase ovarian stimulation increases the number of mature oocytes in older women with severe diminished ovarian reserve. *Systems biology in reproductive medicine* 2018; 64: 216-219.

Rombauts L, Suikkari AM, MacLachlan V, Trounson AO, Healy DL. Recruitment of follicles by recombinant human follicle-stimulating hormone commencing in the luteal phase of the ovarian cycle. *Fertility and sterility* 1998; 69: 665-669.

Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefuooco R, Buffo L, Dusi L, Fiorini F, Barnocchi N, Bulletti FM, Rienzi L et al. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis. *Frontiers in endocrinology* 2018; 9: 317.

Wu Y, Zhao FC, Sun Y, Liu PS. Luteal-phase protocol in poor ovarian response: a comparative study with an antagonist protocol. *The Journal of international medical research* 2017: 300060516669898.

Zhang Q, Guo XM, Li Y. Implantation rates subsequent to the transfer of embryos produced at different phases during double stimulation of poor ovarian responders. *Reproduction, fertility, and development* 2016.

Zhang W, Wang M, Wang S, Bao H, Qu Q, Zhang N, Hao C. Luteal phase ovarian stimulation for poor ovarian responders. *JBRA assisted reproduction* 2018; 22: 193-198.

10. Стимуляція яєчників для збереження фертильності

Ключовий запитання: який протокол є найкращим для стимуляції яєчників для збереження фертильності та заморожування ооцитів по соціальних причинах?

Збереження фертильності представляє собою серйозну проблему для молодих жінок, страждаючих захворюваннями, які можуть впливати на їх репродуктивний потенціал (рекомендації ASCO, ISFP). Стимуляція яєчників, супроводжувана витрифікацією ооцитів або ембріонів, представляє собою кращий варіант. Забір як можна більшої кількості ооцитів, іноді в надзвичайно стислі терміни, представляє собою важливу проблему. Методи збереження фертильності в репродуктивній медицині з'явилися досить недавно. Тому виникає багато запитань, в частині стосуються переважного протоколу і можливостей протоколу випадкового початку стимуляції. Крім того, специфічність стимуляції яєчників, виконуваної на фоні захворювань, при яких проявляється підвищена чутливість до естрогенів, привела до розробки протоколів з використанням протиестрогенної терапії. Ураховуючи мотивацію для цього лікування, критичні і важливі результати в цій главі відрізняються від решти частин нинішнього керівництва. Критичними результатами для збереження фертильності в нинішньому керівництві є кількість ооцитів/ембріонів і запобігання виникненню СГЯ і інших ускладнень.

Більш детальна інформація і рекомендації по збереженню фертильності для жінок з раком, при доброякісному перебігу захворювань, а також у трансгендерних пацієнток і жінок, чий ооцити піддаються вибірковому заморожуванню, будуть наведені в керівництві ESHRE по збереженню фертильності (очікується в 2020 році).

10.1 Переважний протокол Доказальна база

Тільки в одному ретроспективному аналізі, охоплюючому 24 жінки, провели порівняння застосування довгого протоколу з агоністами ГнРГ



и протокола с антагонистами ГнРГ у женщин с раком молочной железы, получающих ФСГ + летрозол (Ben-Haroush et al., 2011). Количество извлеченных ооцитов было больше при использовании протокола с агонистами ГнРГ ($24,8 \pm 24,6$ против $12,0 \pm 8,8$), однако это различие не было статистически значимым. Кроме того, у одной пациентки были получены 82 ооцита после применения длинного протокола с агонистами ГнРГ. При исключении этой пациентки, среднее значение количества ооцитов составляло 9,6 ооцитов (диапазон 0-30) (Ben-Haroush et al., 2011).

В двух систематических обзорах, охватывающих в общей сложности 33 исследования (Boots et al., 2016; Rodgers et al., 2017) и 14 других исследований (Alvarez, Ramanathan, 2016; Cardozo et al., 2015; Chan et al., 2015; Das et al., 2011; Devesa et al., 2014; Druckenmiller et al., 2016; Garcia-Velasco et al., 2013; Johnson et al., 2013; Lawrenz et al., 2010; Lee et al., 2010; Muteshi et al., 2018; Pereira et al., 2016; Shapira et al., 2015), были предоставлены данные о пациентках с раком, подвергшихся стимуляции яичников для криоконсервации ооцитов и/или эмбрионов. Были описаны более 2200 циклов, большинство из них (> 90%) с протоколами с антагонистами ГнРГ. Среди них рассматривались протоколы рандомного начала или протоколы с использованием ингибиторов ароматазы или тамоксифена. Кроме того, были использованы различные методы для окончательного созревания ооцитов. Основным критерием оценки обычно являлось общее количество извлеченных ооцитов и количество полученных зрелых ооцитов.

Рекомендация

Для стимуляции яичников у женщин, которые хотят сохранить фертильность по медицинским причинам, можно рекомендовать протокол с антагонистами ГнРГ.	Условная	+000
--	----------	------

Обоснование

Имеются доказательства среднего качества о необходимости рассмотрения конкретного аналогового протокола с ГнРГ. Протоколы с антагонистами ГнРГ являются предпочтительными, поскольку они сокращают продолжительность стимуляции яичников, дают возможность триггировать окончательное созревание ооцита с помощью агонистов ГнРГ в случае высокого уровня ответа яичников и снижают риск СГЯ. Более того, особенно у пациенток с онкологическими заболеваниями, которые подвержены более высокому риску тромбоза из-за своего онкологического статуса, они предпочтительнее, так как запускают агонист ГнРГ в качестве триггера, следовательно, снижая риск возникновения СГЯ.

Проведение РКИ с целью сравнения протоколов с агонистами ГнРГ и антагонистами ГнРГ для сохранения фертильности может быть интересным. Однако рассмотрение идеи о проведении таких исследований может быть затруднено, поскольку агонист ГнРГ в качестве триггера представляет собой важное преимущество в этой области.

Данных о живорождении катастрофически не хватает, особенно у больных раком, имеющих замороженные ооциты.

10.2 Протокол рандомного начала

Доказательная база

Систематический обзор восьми (нерандомизированных) исследований, шесть из которых были проведены в контексте сохранения фертильности, при участии 251 женщины показал, что циклы, начатые в лютеиновой фазе, были немного более длительными (ВРС 1,3 дня; 95% ДИ: 0,37-2,1) и требовали применения более суммарных доз экзогенных гонадотропинов (ВРС 683 МЕ; 95% ДИ: 369-997) по сравнению со стимуляцией, начинаемой в фолликулярной фазе (Boots et al., 2016). Пик уровня эстрадиола в сыворотке крови (ВРС -337 пг/мл; 95% ДИ: -849-175) и количество извлеченных ооцитов (ВРС -0,6 ооцитов; 95% ДИ: -2,8-1,6) не отличались независимо от фазы цикла, на которой было начато применение ФСГ. Интересно, что ооциты, полученные в циклах, начатых в лютеиновой фазе, оплодотворяются более эффективно (ВРС 0,16; 95% ДИ: 0,13-0,19). Невозможно сделать вывод о частоте наступления беременности и живорождения из-за небольшого числа пациенток и крайне низких показателей повторного использования криоконсервированных ооцитов и эмбрионов у больных раком (Boots et al., 2016).

Два более поздних ретроспективных когортных исследования при участии соответственно 127 и 220 больных раком, подвергшихся стимуляции яичников для сохранения фертильности, также сравнивали обычную фолликулярную стимуляцию со стимуляцией с рандомным началом (Muteshi et al., 2018; Pereira et al., 2016). Muteshi et al. сообщили об отсутствии значимых различий в количестве извлеченных ооцитов ($11,9$ [95% ДИ: 10,3-13,5] против $12,9$ [95% ДИ: 9,6-16,2]), общих дозах гонадотропина (в среднем $2543,4$ [2328,3-2758,5] против $2811,9$ [2090,8-3533,1] МЕ), общей продолжительности стимуляции ($11,5$ [11,2-12,0] против $12,2$ [10,7-13,7] дня) или значениях пика эстрадиола в сыворотке крови ($5426,3$ [4682,9-6169,7] против $4423,1$ [2866,9-5979,3] пмоль/л) (Muteshi et al., 2018). Точно так же Pereira et al. сообщили об отсутствии существенной разницы в количестве извлеченных ооцитов ($12,1 \pm 5,78$ против $12,6 \pm 6,23$); ОШ 1,05; 95% ДИ: 0,45-2,45), общей дозе гонадотропина ($3498,3 \pm 1563,1$ против $3527,4 \pm 1668,9$ МЕ) или значениях пика эстрадиола в сыворотке крови ($473,3$ [262,4-615,7] против $443,8$ [285,2-603,5] пг/мл). Однако общая



продолжительность стимуляции была значительно дольше в лютеиновой по сравнению с фолликулярной фазой ($11,8 \pm 2,41$ против $10,7 \pm 2,71$ дней) (Pereira et al., 2016)/

Рекомендация

В неотложных (онкологических) циклах для сохранения фертильности раннее начало стимуляции яичников является важным.	Условная	++00
---	----------	------

Обоснование

Качество доказательств все еще низкое, учитывая малое количество проведенных исследований. Однако данные свидетельствуют о том, что на компетенцию ооцитов возможно не влияет ее происхождение из лютеиновой по сравнению с фолликулярной фазой. Отсутствие неблагоприятных воздействий на новорожденных и долгосрочное здоровье детей необходимо оценить в более широком масштабе, особенно у больных раком.

Необходимо рассмотреть вопрос об одобрении показаний для применения гонадотропина в лютеиновой фазе.

10.3 Антиэстрогенная терапия

Сохранение фертильности при раке молочной железы представляет собой сложную проблему, поскольку при этой болезни проявляется повышенная чувствительность к эстрогенам. Действительно, стимуляция яичников с целью замораживания ооцитов или эмбрионов связана с концентрациями эстрадиола в сыворотке крови, превышающими физиологический уровень, что теоретически может привести к пролиферации злокачественных клеток.

Таким образом, были разработаны инновационные протоколы стимуляции в целях снижения потенциального вреда, связанного с высоким уровнем эстрадиола. Часто во время стимуляции яичников используется одновременное введение либо ингибиторов ароматазы, либо селективных модуляторов эстрогенных рецепторов.

Доказательная база

В недавно опубликованном систематическом обзоре были проанализированы результаты 12 проспективных и ретроспективных когортных исследований, в которых для сохранения фертильности использовались протоколы с ингибиторами ароматазы (Rodgers et al., 2017). Пиковые концентрации эстрадиола составляли 337-829 пг/мл, в случаях когда применение летрозолола начиналось на 2-3-й день, но он был еще выше, чем при ЭКО в естественном цикле. Что касается выхода ооцитов, в систематическом обзоре два исследования не смогли показать каких-либо различий между протоколами с ингибиторами ароматазы и обычной стимуляцией (Chesa Vizcaino et al., 2012; Oktay et al., 2006), в то время как в двух других исследованиях наблюдали небольшое,

но значительное снижение выхода ооцитов при введении летрозолола (Domingo et al., 2012; Revelli et al., 2013). Тем не менее количество введенного ФСГ в исследовании Revelli et al. было меньше в группе ингибиторов ароматазы, что могло повлиять на результаты.

Rodgers et al. также рассмотрели четыре проспективных и ретроспективных когортных исследования, в которых применялся тамоксифен во время стимуляции яичников. Пиковые уровни эстрадиола у женщин, стимулированных одновременным введением тамоксифена, были выше, чем наблюдаемые при ЭКО в естественном цикле (Oktay et al., 2003); однако оставались сопоставимыми у женщин, перенесших стимуляцию яичников без тамоксифена (Meirow et al., 2014). В одном исследовании систематического обзора сравнивалась стимуляция яичников летрозолом со стимуляцией тамоксифеном (Oktay et al., 2005). Количество извлеченных ооцитов и полученных зрелых ооцитов было меньше в случае проведения стимуляции с использованием тамоксифена, чем при применении летрозолола: ($6,9 \pm 1,1$ против $12,3 \pm 2,5$) и ($5,1 \pm 1,1$ против $8,5 \pm 2,6$) соответственно. Однако в этих исследованиях — недостаточное количество участников и циклов (7 женщин и 9 циклов в группе тамоксифена и 11 женщин с 11 циклами в группе летрозолола).

Данные о безрецидивной выживаемости и смертности были доступны только в четырех исследованиях систематического обзора, охватывающего 464 женщины с максимальным 5-летним последующим наблюдением.

В ретроспективном когортном исследовании, включающем 639 женщин, сравнивали стимуляцию яичников летрозолом у пациенток с раком молочной железы со стимуляцией яичников без летрозолола у женщин, желающих пройти электрокриоконсервацию (Pereira et al., 2016). Не было значительных различий в продолжительности стимуляции ($10,9 \pm 3,46$ против $10,4 \pm 3,69$ дня) и в общем количестве введенного гонадотропина ($3502,4 \pm 1372,1$ против $3607,8 \pm 1848,6$ МЕ). Однако пик эстрадиола в сыворотке крови был значительно ниже у женщин, получавших летрозол ($464,5 [315,5-673,8]$ против $1696 [1058-2393]$ пг/мл). Кроме того, у женщин, получавших летрозол, было извлечено значительно больше ооцитов ($12,3 \pm 3,99$ против $10,9 \pm 3,86$) (Pereira et al., 2016).

Рекомендация

При стимуляции яичников для сохранения фертильности на фоне болезней, при которых проявляется повышенная чувствительность к эстрогенам, можно рассмотреть одновременное применение противоэстрогенной терапии: использование летрозолола или тамоксифена.	GPP
---	-----



Обоснование

Качество доказательств все еще низкое, учитывая количество и качество доступных исследований. Существующая литература, касающаяся стимуляции яичников для сохранения фертильности у женщин с раком, чувствительным к эстрогенам, имеет лишь описания наблюдений за небольшим количеством пациенток и относительно короткой продолжительности. Необходимо провести долгосрочные и широкомасштабные исследования относительно безопасности стимуляции яичников у женщин с недавно поставленным диагнозом рака молочной железы. На сегодняшний день их пока не проводили. Проведение РКИ в этой популяции пациенток представляет собой серьезное ограничение. Неизвестно, вреден ли переходный период повышенных концентраций эстрогена во время стимуляции яичников для женщин с раком молочной железы. В настоящее время продолжается исследование, целью которого является сравнение краткосрочных и долгосрочных эффектов стимуляции яичников с одновременным введением летрозола или без него. Тем не менее использование летрозола при стимуляции яичников официально не одобрено. Возникли опасения по поводу безопасности в отношении возможной тератогенности, связанной с летрозолом.

Протоколы с ингибиторами ароматазы включают агонист ГнРГ в качестве триггера овуляции (Oktay et al., 2010; Reddy et al., 2014).

Список литературы

Alvarez RM, Ramanathan P. Fertility preservation in female oncology patients: the influence of the type of cancer on ovarian stimulation response. *Human reproduction* (Oxford, England) 2016.

Ben-Haroush A, Farhi J, Ben-Aharon I, Sapir O, Pinkas H, Fisch B. High yield of oocytes without an increase in circulating estradiol levels in breast cancer patients treated with follicle-stimulating hormone and aromatase inhibitor in standard gonadotropin-releasing hormone analogue protocols. *The Israel Medical Association journal: IMAJ* 2011;13: 753-756.

Boots CE, Meister M, Cooper AR, Hardi A, Jungheim ES. Ovarian stimulation in the luteal phase: systematic review and meta-analysis. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2016; 33: 971-980.

Cardozo ER, Thomson AP, Karmon AE, Dickinson KA, Wright DL, Sabatini ME. Ovarian stimulation and in-vitro fertilization outcomes of cancer patients undergoing fertility preservation compared to age

matched controls: a 17-year experience. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2015; 32: 587-596.

Chan JL, Johnson LN, Efymow BL, Sammel MD, Gracia CR. Outcomes of ovarian stimulation after treatment with chemotherapy. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2015; 32: 1537-1545.

Checa Vizcaino MA, Corchado AR, Cuadri ME, Comadran MG, Brassesco M, Carreras R. The effects of letrozole on ovarian stimulation for fertility preservation in cancer-affected women. *Reproductive biomedicine online* 2012; 24: 606-610.

Das M, Shehata F, Moria A, Holzer H, Son WY, Tulandi T. Ovarian reserve, response to gonadotropins, and oocyte maturity in women with malignancy. *Fertility and sterility* 2011; 96: 122-125.

Devesa M, Martinez F, Coroleu B, Rodriguez I, Gonzalez C, Barri PN. Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in women with cancer is as expected according to an age-specific nomogram. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2014; 31: 583-588.

Domingo J, Guillen V, Ayllon Y, Martinez M, Munoz E, Pellicer A, Garcia-Velasco JA. Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment. *Fertility and sterility* 2012; 97: 930-934.

Druckemiller S, Goldman KN, Labella PA, Fino ME, Bazzocchi A, Noyes N. Successful Oocyte Cryopreservation in Reproductive-Aged Cancer Survivors. *Obstetrics and gynecology* 2016; 127: 474-480.

Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martinez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertility and sterility* 2013; 99: 1994-1999.

Johnson LN, Dillon KE, Sammel MD, Efymow BL, Mainigi MA, Dokras A, Gracia CR. Response to ovarian stimulation in patients facing gonadotoxic therapy. *Reproductive biomedicine online* 2013; 26: 337-344.

Lawrenz B, Jauckus J, Kupka M, Strowitzki T, von Wolff M. Efficacy and safety of ovarian stimulation before chemotherapy in 205 cases. *Fertility and sterility* 2010; 94: 2871-2873.

Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, Moy F, Oktay K. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28: 4683-4686.

Meirow D, Raanani H, Maman E, Paluch-Shimon S, Shapira M, Cohen Y, Kuchuk I, Hourvitz A, Levron J, Mozer-Mendel M et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertility and sterility* 2014; 102: 488-495.e483.

Muteshi C, Child T, Ohuma E, Fatum M. Ovarian response and follow-up outcomes in women diagnosed with cancer having fertility preservation: Comparison of random start and early follicular phase stimulation – cohort study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2018; 230: 10-14.

Oktay K, Buyuk E, Davis O, Yermakova I, Veeck L, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Human reproduction* (Oxford, England) 2003; 18: 90-95.

Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23: 4347-4353.



Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A, Bang H. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2006; 91: 3885-3890.

Oktay K, Turkcuoglu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. Reproductive biomedicine online 2010; 20: 783-788.

Pereira N, Hancock K, Cordeiro CN, Lekovich JP, Schattman GL, Rosenwaks Z. Comparison of ovarian stimulation response in patients with breast cancer undergoing ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins to patients undergoing ovarian stimulation with gonadotropins alone for elective cryopreservation of oocytes. Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology 2016; 1-4.

Reddy J, Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Triggering final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) versus human chorionic gonadotropin (hCG) in breast cancer patients undergoing fertility preservation: an extended experience. Journal of assisted reproduction and genetics 2014; 31: 927-932.

Revelli A, Porcu E, Levi Setti PE, Delle Piane L, Merlo DF, Anserini P. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology 2013; 29: 993-996.

Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, Deans R, Ledger WL, Friedlander M, Gilchrist RB, Walters KA, Abbott JA. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. Human reproduction (Oxford, England) 2017; 32: 1033-1045.

Shapira M, Raanani H, Feldman B, Srebnik N, Dereck-Haim S, Manela D, Brenghausen M, Geva-Lerner L, Friedman E, Levi-Lahad E et al. BRCA mutation carriers show normal ovarian response in in vitro fertilization cycles. Fertility and sterility 2015; 104: 1162-1167.

ЧАСТЬ С: Мониторинг

11. Оценка гормонального статуса при стимуляции яичников

Ключевой вопрос: повышает ли оценка гормонального статуса (Эстрадиол/прогестерон/лг) в дополнение к ультразвуковому исследованию эффективность и безопасность стимуляции?

11.1 УЗИ и определение уровня эстрадиола

Доказательная база

В Кокрановский метаанализ по мониторингу стимуляции яичников при ЭКО/ИКСИ с проведением только УЗИ и определением концентрации эстрадиола вместе с УЗИ вошли шесть РКИ при участии 781 женщины (Kwan et al., 2014). Мониторинг фазы стимуляции с помощью определения уровня эстрадиола в сыворотке крови

и проведения УЗИ не снизил вероятность возникновения СГЯ (6 РКИ, ОШ 1,03; 95% ДИ: 0,48-2,20, 781 женщина) и не увеличил возможность наступления клинической беременности (4 РКИ, ОШ 1,10; 95% ДИ: 0,79-1,54, 617 женщин) и количество извлеченных ооцитов (5 РКИ, ВРС 0,32; 95% ДИ: 0,60-1,24, 596 женщин) (Kwan et al., 2014).

Рекомендация

Определение уровня эстрадиола в сочетании с УЗИ можно не рекомендовать.	Условная	++00
---	----------	------

Обоснование

Основываясь на опубликованных в настоящее время данных, мониторинг фазы стимуляции с помощью определения уровня эстрадиола в сыворотке крови и проведения УЗИ ничем не уступает только УЗИ-мониторингу (с точки зрения эффективности и безопасности). Добавление определения уровня эстрадиола в мониторинг не повышает вероятность наступления беременности, не увеличивает количество извлеченных ооцитов и не снижает вероятность возникновения СГЯ.

Из шести исследований, включенных в метаанализ, только протокол с агонистами ГнРГ использовался в четырех из них, тогда как в оставшихся двух применялись агонисты и антагонисты ГнРГ (Kwan et al., 2014). Таким образом, неизвестно, является ли данная рекомендация действенной у пациенток, получающих исключительно антагонисты ГнРГ.

11.2 УЗИ и определение уровня прогестерона или УЗИ и анализ на ЛГ

В настоящее время нет опубликованных доказательств, позволяющих сформулировать рекомендацию, охватывающую эти вопросы.

11.3 УЗИ и комбинация нескольких показателей гормонального фона

Доказательная база

Одно РКИ (114 женщины) показало отсутствие различий в возникновении СГЯ (5,3% [3/57] против 7,0% [4/57]), частоте наступления беременности (22,2 против 25%) или в количестве извлеченных ооцитов ($11,7 \pm 8,4$ против $13,4 \pm 7,5$) при выполнении мониторинга с помощью УЗИ с проведением анализа на гормоны или без него (Golan et al., 1994). Аналогичным образом в более раннем РКИ (63 женщины) сообщили об отсутствии различий в частоте наступления клинической беременности (40,0% [12/30] против 57,5% [19/33]) или в количестве извлеченных ооцитов ($10,0 \pm 5,5$ против $11,7 \pm 8,0$) при использовании УЗИ с проведением анализа на гормоны по сравнению с мониторингом только с помощью УЗИ (Wiser et al., 2012). Кроме того, случаи СГЯ не возникали как в исследовательской, так и в контрольной группе (Wiser et al., 2012).



Рекомендація

Проведение анализа на гормоны, включающего определение уровней эстрадиола, прогестерона и ЛГ, в сочетании с УЗИ можно не рекомендовать.	Условная	+000
---	----------	------

Обоснование

Согласно одному РКИ, мониторинг фазы стимуляции с проведением анализа на гормоны (эстрадиол, ЛГ, прогестерон) и УЗИ не выгоден с точки зрения эффективности и безопасности по сравнению с проведением только УЗИ. Выполнение анализа на гормоны во время мониторинга не повышает вероятность наступления беременности, получения большого количества извлеченных комплексов «кумулюс-ооцит» (ККО) и не снижает вероятность возникновения СГЯ или отмены цикла у пациенток с высоким ответом.

В двух исследованиях подавление секреции ЛГ проводили с помощью агонистов ГнРГ (Golan et al., 1994) или агонистов/антагонистов ГнРГ (Wiser et al., 2012). Таким образом, неизвестно, является ли данная рекомендация действенной у пациенток, получающих исключительно антагонисты ГнРГ.

Список литературы

Golan A, Herman A, Soffer Y, Bukovsky I, Ron-El R. Ultrasonic control without hormone determination for ovulation induction in in-vitro fertilization/embryo transfer with gonadotrophin-releasing hormone analogue and human menopausal gonadotrophin. Human reproduction (Oxford, England) 1994; 9: 1631-1633.

Kwan I, Bhattacharya S, Kang A, Woolner A. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). The Cochrane database of systematic reviews 2014: Cd005289.

Wiser A, Gonen O, Ghetler Y, Shavit T, Berkovitz A, Shulman A. Monitoring stimulated cycles during in vitro fertilization treatment with ultrasound only – preliminary results. Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology 2012; 28: 429-431.

12. Толщина эндометрия

Ключевой вопрос: влияет ли мониторинг толщины эндометрия на эффективность и безопасность?

Эндометрий играет ключевую роль в процессе имплантации. Для наступления беременности требуется надлежащее развитие эндометрия. Считается, что тонкий эндометрий, выявленный при УЗИ во время стимуляции яичников, приводит к низкой частоте успеха после ЭКО, даже в отсутствие предшествующей внутриматочной операции или инфекции. В настоящее время результаты исследований, в которых изучалась взаимосвязь толщины эндометрия (ТЭ) с исходами ЭКО, являются противоречивыми (Kasius et al., 2014). Метаанализ Kasius et al. показал, что тонкий эндометрий (< 7 мм) встречался у 2,4% (10,724 женщин) пациенток (Kasius et al., 2014). В более позднем ретроспективном исследовании сообщалось об 11% (517 женщин) пациенток с тонким эндометрием в циклах ИКСИ (Coelho Neto et al., 2015). Однако в большом ретроспективном исследовании, проведенном Holden et al., доля пациенток в циклах ЭКО с тонким эндометрием < 7 мм составила 5,5% (6331 женщина) (Holden et al., 2017).

Доказательная база

Не проводились исследования, сравнивающие мониторинг толщины эндометрия с отсутствием такового. Их результаты бы стали идеальным ответом на этот вопрос. В качестве альтернативы были рассмотрены исследования, в которых изучалось, является ли ТЭ прогностической для имплантации и живорождения.

Метаанализ, объединяющий 22 проспективных и ретроспективных исследования (10724 пациентки и цикла) и несколько более поздних исследований, выявил, что определение ТЭ практически не влияет на прогноз наступления клинической беременности (табл. 8) (Griesinger et al., 2018; Kasius et al., 2014; Lamanna, et al., 2008; Rehman et al., 2015; Zhao et al., 2014). Кроме того, исследование Griesinger et al. показало, что только определение ТЭ (в день переноса эмбрионов) практически не влияет на прогноз живорождения, только при использовании (неопределенных) смешанных факторов. Если измерение ТЭ действительно является независимым

Таблица 8. Точность измерения ТЭ в прогнозировании исхода беременности

Способность измерения ТЭ спрогнозировать исход беременности		
Исследование	Когорта (n)	ROC-AUC
Касиус (Kasius), 2014	10724 женщин и циклов	0,56
Прочие исследования:		
Ламанна (Lamanna), 2008	685 женщин	< 0,70
Чжао (Zhao), 2014	3319 женщин	0,60
Рехман (Rehman), 2015	282 женщины	0,88
Гризингер (Griesinger), 2018	1483 женщины	0,53



фактором, влияющим на исход, с этого можно сделать вывод, что при исходной частоте живорождения 20% увеличение ТЭ на 2 мм должно привести к повышению частоты живорождения на ~1,6% (Griesinger et al. 2018).

Метаанализ и несколько более поздних исследований также показали значительно меньшую вероятность зачатия при ТЭ < 8 мм по сравнению с ТЭ > 8 мм (табл. 9) (Aydin et al., 2013; Gallos et al., 2018; Kasius et al., 2014; Rehman et al., 2015; Ribeiro et al., 2018; Wu et al., 2014; Yuan et al., 2016).

В большом ретроспективном когортном исследовании (3319 женщин) сообщили о значительном утолщении эндометрия в день применения ХГЧ в группе женщин с клинической беременностью по сравнению с группой небеременных ($11,0 \pm 2,2$ против $10,3 \pm 2,2$ мм) (Zhao et al., 2014). Напротив, большое проспективное исследование с участием 435 женщин не выявило различий в толщине эндометрия между беременными и небеременными пациентками ($11,2$ мм [9,8-12,7] против $11,1$ мм [9,5-12,9]) (Zhang et al., 2016).

Самая тонкая ТЭ, при которой наступила беременность, составила 3,7 мм в исследовании Holden et al. и 5,6 мм в исследовании Coelho Neto et al. Обе беременности привели к живорождению (Coelho Neto et al., 2015; Holden et al., 2017).

Рекомендации

Рутинное измерение ТЭ во время стимуляции яичников можно не рекомендовать.	Условная	+000
ГРП предлагает выполнить одно измерение эндометрия во время УЗИ в день триггирования или забора ооцита, чтобы проконсультировать пациентку о потенциальном снижении вероятности беременности.	GPP	

Обоснование

Есть признаки того, что тонкий эндометрий связан с более низкими текущими/клиническими шансами на беременность и является независимым фактором. Тонкий эндометрий наблюдается нечасто (2-5%). Вмешательства с целью коррекции ТЭ имеют мало оснований и должны быть прекращены, пока не появятся противоположные доказательства.

Для выявления пациенток с очень тонким или очень толстым эндометрием необходимо одно УЗИ. Также следует провести соответствующий полный медицинский осмотр.

Список литературы

Aydin T, Kara M, Nurettin T. Relationship between Endometrial Thickness and In Vitro Fertilization-Intracytoplasmic Sperm Injection Outcome. International journal of fertility & sterility 2013;7: 29-34.

Coelho Neto MA, Martins WP, Lima ML, Barbosa MA, Natri CO, Ferriani RA, Navarro PA. Ovarian response is a better predictor of clinical pregnancy rate following embryo transfer than is thin endometrium or presence of an endometrioma. Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2015; 46: 501-505.

Gallos ID, Khairy M, Chu J, Rajkhowa M, Tobias A, Campbell A, Dowell K, Fishel S, Coomarasamy A. Optimal endometrial thickness to maximize live births and minimize pregnancy losses: Analysis of 25,767 fresh embryo transfers. Reproductive biomedicine online 2018.

Griesinger G, Trevisan S, Cometti B. Endometrial thickness on the day of embryo transfer is a poor predictor of IVF treatment outcome. Human Reproduction Open 2018; 2018: hox031-hox031.

Holden EC, Dodge LE, Sneeringer R, Moragianni VA, Penzias AS, Hacker MR. Thicker endometrial linings are associated with better IVF outcomes: a cohort of 6331 women. Human fertility (Cambridge, England) 2017: 1-6.

Таблица 9. Вероятность беременности при тонком эндометрии

Вероятность беременности в зависимости от толщины эндометрия				
Исследование	Когорта (n)	< 8 мм	> 8 мм	Отсутствие беременности
Касиус (Kasius), 2014	10 724 женщин и циклов	ОШ 0,42, 95% ДИ: 0,27-0,67		
Прочие исследования:				
Айдын (Aydin), 2013	593 женщины	7,1%	35,5-43,9%	
Ву (Wu), 2014	2106 женщин	13,8%	38,2-47,6%	< 6 мм
Рехман (Rehman), 2015	282 женщины	5%	57,2%	
Юань (Yuan), 2016	10 787 циклов	23,0%	37,2-53,3%	< 4 мм
Рибейро (Ribeiro), 2018	3350 циклов	21,8%	35,2%	
Галлос (Gallos), 2018	45 279 циклов	15,6%	33,1%	



Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BW, Opmeer BC, Broekmans FJ. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update 2014; 20: 530-541.

Lamanna G, Scioscia M, Lorusso F, Serrati G, Selvaggi LE, Depalo R. Parabolic trend in endometrial thickness at embryo transfer in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cases with clinical pregnancy evidence. Fertility and sterility 2008; 90: 1272-1274.

Rehman R, Fatima SS, Hussain M, Khan R, Khan TA. Effect of endometrial thickness on pregnancy outcome after intracytoplasmic sperm injection. JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association 2015; 65: 448-451.

Ribeiro VC, Santos-Ribeiro S, De Munck N, Drakopoulos P, Polyzos NP, Schutyser V, Verheyen G, Tournaye H, Blockeel C. Should we continue to measure endometrial thickness in modern-day medicine? The effect on live birth rates and birth weight. Reproductive biomedicine online 2018.

Wu Y, Gao X, Lu X, Xi J, Jiang S, Sun Y, Xi X. Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration. Reproductive biology and endocrinology: RB&E 2014; 12: 96.

Yuan X, Saravelos SH, Wang Q, Xu Y, Li TC, Zhou C. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF-ICSI cycles. Reproductive biomedicine online 2016; 33: 197-205.

Zhang T, He Y, Wang Y, Zhu Q, Yang J, Zhao X, Sun Y. The role of three-dimensional power Doppler ultrasound parameters measured on hCG day in the prediction of pregnancy during in vitro fertilization treatment. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2016; 203: 66-71.

Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Endometrial pattern, thickness and growth in predicting pregnancy outcome following 3319 IVF cycle. Reproductive biomedicine online 2014; 29: 291-298.

13. Критерии триггирования

Ключевой вопрос: *зависит ли исход стимуляции яичников от критериев триггирования?*

13.1 Размер фолликула

Доказательная база

В метаанализ вошли семь РКИ, в которых исследовали эффект откладывания окончательного созревания ооцитов на 24-48 ч. Не было значительных различий в частоте живорождения (3 РКИ, ОР 1,14; 95% ДИ: 0,46-2,83, 354 женщины) или продолжающейся беременности в расчете на один забор ооцитов (4 РКИ, ОР 0,97; 95% ДИ: 0,54-1,74, 743 женщины) между группой, в которой применяли ХГЧ на ранней стадии, и группой, в которой использовали ХГЧ на поздней стадии. Однако в группе позднего применения ХГЧ

было извлечено значительно больше ооцитов, чем в группе раннего применения ХГЧ (4 РКИ, ОР 1,2; 95% ДИ: 1,11-1,30, 743 женщины) (Chen et al., 2014).

В метаанализе было одно исследование, сравнивающее триггирование при разных размерах фолликулов, — единственное выявленное исследование по данному вопросу. В этом РКИ (190 женщин) триггирование проводилось, когда доминантный фолликул достигнул размеров 18 или 22 мм. Не было значительного различия в частоте живорождения при введении триггера, когда размер доминантного фолликула составил 22 мм (35% [34/97]) и 18 мм (23% [21/93]) (ОР 1,6 (0,98-2,47)). Тем не менее большее количество женщин имели продолжающуюся беременность (38% [37/97]) в отличие от группы с 18 мм (24% [22/93]) (ОР 1,6; 95% ДИ: 1,03-2,5), у них было извлечено значительно больше ооцитов ($11,7 \pm 5,7$ против $9,7 \pm 4,1$) (Mochtar et al., 2011).

Рекомендации

Связь размера фолликула в качестве критерия триггирования с исходом изучена недостаточно. Врачи могут выбирать размер фолликула, при котором происходит окончательное созревание ооцита, исходя из каждого конкретного случая.	Условная	++00
--	----------	------

Решение о сроках триггирования в соответствии с размером фолликула является многофакторным, принимая во внимание размер когорты растущих фолликулов, гормональные данные в день планируемого триггирования, продолжительность стимуляции, нагрузки на пациентку, финансовые затраты, опыт предыдущих циклов и организационные факторы для центра. Чаще всего окончательное созревание ооцита происходит при размерах нескольких доминантных фолликулов в диапазоне 16-22 мм.	GPP
--	-----

Обоснование

В доступных исследованиях, за исключением одного (Mochtar et al., 2011), сравнивали не разные размеры фолликулов в качестве критериев триггера, а откладывание введения ХГЧ после достижения данного сонографического фолликулярного критерия. Позднее введение ХГЧ связано с извлечением большего количества ооцитов. Влияние на любой другой показатель эффективности или безопасности или пациент-связанный исход либо



не изучалось, либо не было продемонстрировано в соответствующих (например гомогенных) исследованиях.

13.2 Уровень эстрадиола

Доказательная база

Не проводили никаких интервенционных исследований, изучающих триггирование на основе уровня эстрадиола.

Рекомендация

GPP не рекомендует выбирать срок триггирования окончательного созревания ооцитов, основываясь только на концентрации эстрадиола в крови.	GPP
--	-----

Обоснование

Не было проведено интервенционного исследования по оценке использования уровня эстрадиола в сыворотке крови в качестве критерия того, когда следует триггировать окончательное созревание ооцита. Уровни эстрадиола в сыворотке крови во время стимуляции яичников варьируются в зависимости от размера когорты растущих фолликулов, распределения фолликулов между различными классами размеров в растущей когорте, а также от эндокринного фона женщины и эндокринной среды цикла стимуляции. Связь концентрации эстрадиола в сыворотке крови с клиническими исходами и риском СГЯ была изучена в нескольких наблюдательных исследованиях, но невозможно оформить рекомендации по ведению пациенток основываясь на их данных.

13.3 Соотношение эстрадиол/количество фолликулов

Доказательная база

Не проводили никаких интервенционных исследований, изучающих триггирование на основе соотношения эстрадиол/количество фолликулов.

Рекомендация

GPP не рекомендует выбирать срок окончательного созревания ооцитов, основываясь только на соотношении эстрадиол/количество фолликулов.	GPP
--	-----

Обоснование

Не было проведено интервенционного исследования по оценке использования соотношения эстрадиол в сыворотке крови/количество фолликулов в качестве критерия того, когда следует триггировать окончательное созревание ооцита. Соотношение эстрадиол/количество фолликулов будет варьироваться в зависимости от размера когорты растущих фолликулов, распределения фолликулов между различными классами размеров в растущей когорте, а также от эндокринного фона женщины и эндокринной среды цикла стимуляции. Связь соотношения

эстрадиол/количество фолликулов с клиническими исходами изучалась в нескольких наблюдательных исследованиях, но невозможно оформить рекомендации по ведению пациенток, основываясь на их данных.

Список литературы

Chen Y, Zhang Y, Hu M, Liu X, Qi H. Timing of human chorionic gonadotropin (hCG) hormone administration in IVF/ICSI protocols using GnRH agonist or antagonists: a systematic review and meta-analysis. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2014; 30: 431-437.

Mochtar MH, Custers IM, Koks CA, Bernardus RE, Verhoeve HR, Mol BW, van Wely M, van der Veen F. Timing oocyte collection in GnRH agonists down-regulated IVF and ICSI cycles: a randomized clinical trial. *Human reproduction (Oxford, England)* 2011; 26: 1091-1096.

14. Критерии отмены цикла

Ключевой вопрос: *какие критерии отмены цикла важны с точки зрения прогнозированного низкого/высокого выхода ооцитов?*

С 1983 года, когда термин «пациентка с низким ответом» был описан впервые (Garcia et al., 1983), не было международного консенсуса относительно определения низкого ответа. Каждый использовал свое. С 2011 года Европейское общество по репродукции и эндокринологии человека (ESHRE) определяет низкий ответ как «отмену цикла или извлечение < 4 ооцитов при применении обычного протокола стимуляции яичников» (Ferraretti et al., 2011).

Точно так же не существует международного консенсуса относительно определения «высокого уровня ответа», которое помогло бы выявить женщин с риском развития СГЯ и позволило бы предпринять вмешательства во избежание развития этого осложнения.

Доказательная база

Низкий выход ооцитов

Сообщается, что частота возникновения низкого ответа варьируется от 5,6 до 35,1% или от 9 до 24% в зависимости от определения низкого ответа (Oudendijk et al., 2012). Принятие решения о прекращении лечения или побуждении начать новый цикл всегда сопряжено с трудностями в отношении малого количества ооцитов и должно приниматься индивидуально. Нужно принимать во внимание другие факторы, которые влияют на частоту наступления беременности (например возраст пациентки) и бремя терапии. Данные также показали, что беременность все еще может наступить даже в первом цикле, в котором женщина считается пациенткой с низким ответом (Baka et al., 2006).

В метаанализе, объединяющем проспективные и ретроспективные когортные исследования, объединенная оценка частоты наступления



беременности для пациенток с низким ответом составила 14,8% по сравнению с 34,5% для пациенток с нормальным ответом (6 когортных исследований, $n = 14338$ женщин/циклы) (Oudendijk et al., 2012). Вероятность наступления беременности, основанная на количестве ооцитов, варьировалась в разных исследованиях. У женщин с одним извлеченным ооцитом она составила 0-7%, с двумя – 4,3-15,2%, с тремя – 8,7-15,6% и с четырьмя ооцитами – 11,5-18,6% (4 когортных исследования, 8744 женщины/циклы) (Oudendijk et al., 2012). Наконец, в одном исследовании, в ходе которого были получены пять ооцитов, частота наступления беременности составила 22% (Oudendijk et al., 2012; Timeva et al., 2006). В более позднем крупном ретроспективном исследовании сообщали, что прогнозируемая частота живорождения составляет 2% ($n = 541$ цикл; 95% ДИ: 2-3%) у женщин старше 40 лет с одним извлеченным ооцитом (Sunkara et al., 2011).

Большое проспективное исследование (1012 женщин, длинный протокол с агонистами ГнРГ) показало отсутствие живорождения у женщин с КАФ < 4 (0%), но с частотой живорождения 5% при КАФ = 4 (Jayaprakasan et al., 2012). Наличие одного или двух фолликулов у пациенток с низким ответом все же может привести к беременности. В большом ретроспективном исследовании (800 циклов, длинный протокол с агонистами ГнРГ/протокол с антагонистами ГнРГ) у пациенток с низким ответом с одним или двумя фолликулами > 12 мм после стимуляции яичников частота наступления клинической беременности составила соответственно 5,4% (12/223) и 9,2% (53/577), частота продолжающейся беременности – 4,5% (10/223) и 7,6% (44/577) соответственно (Nicropoulos, Abdalla, 2011). В недавнем крупном ретроспективном исследовании (256381 цикл) было показано, что частота живорождения составит 17%, если количество извлеченных ооцитов будет 0-5 (Steward et al., 2014).

Высокий выход ооцитов

Частота возникновения СГЯ тяжелой степени, о которой сообщалось в клинических исследованиях, варьируется от 2% (Papanikolaou et al., 2006) до почти 9% (Toftager et al., 2016). При высоком уровне ответа количество извлеченных ооцитов варьировалось от > 14 до > 16

(Broer et al., 2013). В нескольких проспективных исследованиях было продемонстрировано, что большое количество растущих фолликулов является независимым предиктором СГЯ (Jayaprakasan et al., 2012; Papanikolaou et al., 2006).

В большом проспективном исследовании с 2362 женщинами рекомендовали отмену цикла с > 30 фолликулами размером 12 мм во время стимуляции яичников при применении длинного протокола с агонистами ГнРГ (Mathur et al., 2000). В большом проспективном когортном исследовании при участии 1801 женщины (2524 цикла)

порог ≥ 18 фолликулов ≥ 11 мм во время стимуляции яичников с протоколом с антагонистами ГнРГ предсказывал СГЯ тяжелой степени тяжести с уровнем чувствительности 83% и специфичностью до 84% (Papanikolaou et al., 2006). Согласно реестру SART (Общество вспомогательных репродуктивных технологий), анализ 256381 цикла показал, что извлечение > 15 ооцитов значительно повышает риск возникновения СГЯ и не приводит к повышению частоты живорождения в циклах переноса свежих эмбрионов (Steward et al., 2014). Недавний большой ретроспективный анализ исследований Engage, Ensure и Trust показал, что порог 19 фолликулов ≥ 11 мм в день приема ХГЧ предсказал возникновение СГЯ умеренной и тяжелой степени тяжести с чувствительностью 62,3% и специфичностью 75,6% (ROC-AUC0,73) и спрогнозировал СГЯ тяжелой степени тяжести с чувствительностью 74,3% и специфичностью 75,3% (ROC-AUC0,77) при применении протокола с антагонистами ГнРГ (Griesinger et al., 2016).

Была выявлена сильная взаимосвязь между количеством ооцитов и ЧЖР; ЧЖР повышалась с увеличением количества ооцитов до 15, была стабильна при 15-20 извлеченных ооцитах и неуклонно снижалась при увеличении количества ооцитов > 20. ЧЖР для женщин с 15 ооцитами, извлеченными в возрастных группах 18-34, 35-37, 38-39, 40 лет и старше, составила 40, 36, 27 и 16% соответственно (Sunkara et al., 2011).

Рекомендации

Низкий ответ на стимуляцию яичников сам по себе не является причиной отмены цикла.	Сильная	+000
--	---------	------

Врач должен проконсультировать индивидуально пациентку с низким ответом относительно перспектив беременности и самостоятельно решить, следует ли продолжать этот и/или дальнейшие циклы.	GPP	
--	-----	--

В циклах с агонистами ГнРГ и овариальным ответом ≥ 18 фолликулов существует повышенный риск СГЯ. В связи с этим рекомендуют профилактические меры, которые могут включать отмену цикла.	Сильная	+000
--	---------	------

**Обоснование**

Частота наступления беременности среди пациенток с низким ответом на стимуляцию яичников варьируется от 0 до максимум 18%. Эти различия могут быть объяснены точным количеством извлеченных ооцитов, а также возрастом пациентки и показаниями к лечению.

Хотя частота наступления беременности может быть низкой, беременность не отсутствует как таковая. Поэтому врачу следует индивидуально консультировать пациентку относительно перспектив беременности и решения о продолжении того или иного лечения.

Что касается высокого уровня ответа, то также нет четких критериев для отмены цикла. Женщины с высоким уровнем ответа наиболее подвержены риску СГЯ. В связи с этим рекомендуют профилактические меры, которые могут включать отмену цикла.

Список литературы

Baka S, Makrakis E, Tzanakaki D, Konidaris S, Hassiakos D, Moustakarios T, Creatsas G. Poor responders in IVF: cancellation of a first cycle is not predictive of a subsequent failure. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006; 092: 418-425.

Broer SL, Dolleman M, van Disseldorp J, Broeze KA, Opmeer BC, Bossuyt PM, Eijkemans MJ, Mol BW, Broekmans FJ. Prediction of an excessive response in in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. *Fertility and sterility* 2013; 100: 420-429.e427.

Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human reproduction (Oxford, England)* 2011; 26: 1616-1624.

Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G, Jr. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: phase II, 1981. *Fertility and sterility* 1983; 39: 174-179.

Griesinger G, Verweij PJ, Gates D, Devroey P, Gordon K, Stegmann BJ, Tarlatzis BC. Prediction of Ovarian Hyperstimulation Syndrome in Patients Treated with Corifollitropin alfa or rFSH in a GnRH Antagonist Protocol. *PloS one* 2016; 11: e0149615.

Jayaprakasan K, Chan Y, Islam R, Haoula Z, Hopkisson J, Coomarasamy A, Raine-Fenning N. Prediction of in vitro fertilization outcome at different antral follicle count thresholds in a prospective cohort of 1,012 women. *Fertility and sterility* 2012; 98: 657-663.

Mathur RS, Akande AV, Keay SD, Hunt LP, Jenkins JM. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertility and sterility* 2000; 73: 901-907.

Nicopoullos JD, Abdalla H. Poor response cycles: when should we cancel? Comparison of outcome between egg collection, intrauterine insemination conversion, and follow-up cycles after abandonment. *Fertility and sterility* 2011; 95: 68-71.

Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Broer SL. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review. *Human reproduction update* 2012; 18: 1-11.

Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, Van Steirteghem A, Devroey P. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertility and sterility* 2006; 85: 112-120.

Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, Muasher SJ. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertility and sterility* 2014; 101: 967-973.

Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400135 treatment cycles. *Human reproduction (Oxford, England)* 2011; 26: 1768-1774.

Timeva T, Milachich T, Antonova I, Arabaji T, Shterev A, Omar HA. Correlation between number of retrieved oocytes and pregnancy rate after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm infection. *TheScientificWorldJournal* 2006; 6: 686-690.

Toftager M, Bogstad J, Bryndorf T, Lossel K, Roskaer J, Holland T, Praetorius L, Zedeler A, Nilas L, Pinborg A. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. *Human reproduction (Oxford, England)* 2016; 31: 1253-1264.

ЧАСТЬ D: Триггирование овуляции и поддержка лютеиновой фазы**15. Триггирование окончательного созревания ооцитов**

Ключевой вопрос: какое лекарственное средство предпочтительное с точки зрения эффективности и безопасности для триггирования окончательного созревания ооцита в общей популяции женщин, которые подвергаются эко/икси?

15.1 Хорионический гонадотропин мочи (ХГМ) и рекомбинантный хорионический гонадотропин человека (рХГЧ)**Доказательная база**

Кокрановский метаанализ не выявил различий в частоте живорождения/продолжающейся беременности (7 РКИ, ОШ 1,15; 95% ДИ: 0,89-1,49, 1136 женщин), возникновения СГЯ умеренной или тяжелой степени тяжести (3 РКИ, ОШ 1,76; 95% ДИ: 0,37-8,45, 417 женщин), СГЯ умеренной степени тяжести (1 РКИ, ОШ 0,78; 95%



ДИ: 0,27-2,27, 243 женщины), СГЯ легкой или средней степени тяжести (2 РКИ, ОШ 1,00; 95% ДИ: 0,42-2,38, 320 женщин), СГЯ неопределенной степени тяжести (3 РКИ, ОШ 1,18; 95% ДИ: 0,50-2,78, 495 женщин) или в количестве ооцитов (12 РКИ, СР -0,11; 95% ДИ: -0,70-0,47, 1744 женщины) между рХГЧ и ХГМ при использовании для триггирования окончательного созревания ооцитов (Youssef et al., 2016).

В одном РКИ при участии 100 женщин сравнивали дозы 10000 МЕ и 5000 МЕ ХГМ для триггирования окончательного созревания ооцитов в длинном протоколе с агонистами ГнРГ (Shaltout et al., 2006). Не было значительных различий в частоте наступления беременности (не указано) (35,4 против 33,3%), частоте возникновения СГЯ (8,3% [4/48] против 2% [1/50]) или в количестве извлеченных ооцитов ($7,4 \pm 3$ против $7 \pm 3,5$) при применении доз 10000 МЕ и 5000 МЕ ХГМ, использованных для окончательного созревания ооцитов (Shaltout et al., 2006).

Нами было выявлено одно РКИ при участии 80 пациенток с СПКЯ, рандомизированных для получения 10000 МЕ, 5000 МЕ или 2500 МЕ ХГМ для триггирования окончательного созревания ооцитов по протоколу с антагонистами ГнРГ в момент, когда ≥ 3 фолликулов размером ≥ 17 мм были обнаружены при УЗИ (Kolibianakis et al., 2007). Не было значимых различий в частоте продолжающейся беременности (25,0% [7/28] против 30,8% [8/26] против 30,8% [8/26]), возникновения СГЯ тяжелой степени тяжести (1/28 против 1/26, против 0/26) или в количестве извлеченных ооцитов (медиана 14 против 11,5, против 9) при применении доз 10000 МЕ, 5000 МЕ и 2500 МЕ ХГМ (Kolibianakis et al., 2007).

В одном РКИ при участии 180 женщин сравнивали 500 мкг с 250 мкг рХГЧ для триггирования окончательного созревания ооцитов по длинному протоколу с агонистами ГнРГ (Madani et al., 2013). Не было значимых различий в частоте наступления клинической беременности (34,5% (19/55) против 42,2% (19/45)), возникновения СГЯ (10% [6/60] против 6,7% [4/60]) или в количестве извлеченных ооцитов ($12,25 \pm 5,30$ против $12,40 \pm 6,44$) при дозах рХГЧ 500 и 250 мкг (Madani et al., 2013).

Рекомендации

Использование рекомбинантного ХГЧ и ХГМ в равной степени рекомендуют при триггировании окончательного созревания ооцита во время протокола стимуляции яичников.	Сильная	++00
---	---------	------

В протоколах с агонистами ГнРГ сниженная доза ХГМ 5000 МЕ для окончательного созревания ооцитов предпочтительнее дозы 10000 МЕ, поскольку такая мера может повысить безопасность.

Условная

+000

Обоснование

Исходя из Кокрановского метаанализа следует, что рекомбинантный ХГЧ и ХГМ имеют одинаковую эффективность и безопасность. В подавляющем большинстве исследований (17 из 18), включенных в метаанализ Youssef et al. (2016), проводили десенситизацию down-regulation гипофиза с использованием длинного протокола с агонистами ГнРГ; было осуществлено только одно исследование с применением протокола с антагонистами ГнРГ (Youssef et al., 2016). Доказательства относительно протокола с антагонистами неубедительны, поэтому рекомендация может быть неприменима к циклам с антагонистами ГнРГ, хотя нет никаких доказательств, позволяющих предположить разницу в безопасности и эффективности.

В литературе есть информация о различных дозах ХГМ (от 2000 МЕ до 10000 МЕ). Согласно двум РКИ, снижение дозы ХГМ (5000 МЕ) не влияет на вероятность наступления беременности по сравнению с обычной дозой (10000 МЕ). Аналогично, согласно данным одного РКИ, предполагают, что низкая (250 мкг) доза рХГЧ не влияет на вероятность наступления беременности по сравнению с более высокой 500 мкг дозой. Вероятность возникновения СГЯ снижалась при введении более низких доз ХГЧ, но она не достигала статистической значимости ни в одном из трех РКИ. Было рассмотрено применение низких доз ХГЧ при возникновении непредвиденного высокого ответа и применении длинного протокола с агонистами ГнРГ.

15.2 Рекомбинантный ЛГ (рЛГ)

и хорионический гонадотропин мочи (ХГМ)

Доказательная база

В исследованиях вводились разные дозы рЛГ, которые варьировались от 5000 МЕ (Manau et al., 2002) до 15000 МЕ и дополнительно 10000 МЕ через 3 дня после первой инъекции (2001).

Кокрановский метаанализ, упомянутый ранее, не выявил различий в частоте живорождения/продолжающейся беременности (2 РКИ, ОШ 0,95; 95% ДИ: 0,51-1,78, 289 женщин), возникновения СГЯ умеренной степени тяжести (2 РКИ, ОШ 0,83; 95% ДИ: 0,40-1,70, 289 женщин) или в количестве извлеченных ооцитов (2 РКИ, СР -1,33; 95% ДИ: -3,26-0,60, 103 женщины) при применении рЛГ и ХГМ во время использования их для триггирования окончательного созревания ооцитов (Youssef et al., 2016).

**Рекомендация**

Не рекомендуется вводить рекомбинантный ЛГ для триггирования окончательного созревания ооцитов.	Сильная	+000
---	---------	------

Обоснование

Имеющиеся доказательства в настоящее время очень ограничены, чтобы можно было сделать убедительные выводы. В трех исследованиях, включенных в метаанализ, наблюдалась значительная гетерогенность в отношении методов исследования. Поэтому нельзя рекомендовать использование рЛГ для триггирования окончательного созревания ооцитов.

15.3 Агонист ГнРГ в качестве триггера и ХГЧ**Доказательная база**

Метаанализ, включающий три РКИ (275 женщин), показал значительную разницу в частоте наступления клинической беременности в пользу ХГЧ (ОШ 0,21; 95% ДИ: 0,05-0,84) (Griesinger et al., 2006). Не были выявлены существенные различия в количестве извлеченных ооцитов (СР -0,94; 95% ДИ: -0,33-0,14) (Griesinger et al., 2006).

Тем не менее четыре РКИ, опубликованные после метаанализа, показали, что нет существенной разницы в частоте живорождения (24% [36/152] против 31% [47/150] и 23,5% [4/17] против 22,2% [4/18] соответственно) (Humaidan et al., 2010; Papanikolaou et al., 2011), продолжающейся беременности (Humaidan et al., 2013) или наступления клинической беременности (53% [8/15] против 46% [6/13]) (Humaidan et al., 2006) при применении агонистов ГнРГ и ХГЧ для триггирования, если модифицированная лютеиновая поддержка с ЛГ-активностью вводится после агонистов ГнРГ в качестве триггера. Кокрановский метаанализ не выявил существенных различий в частоте возникновения СГЯ при применении агонистов ГнРГ и ХГЧ у женщин с низким риском СГЯ (6 РКИ, ОШ 0,79; 95% ДИ: 0,18-3,47, 777 женщин) (Youssef et al. 2014). Из-за технических ограничений метаанализа исходы беременности из метаанализа не могут быть использованы.

Рекомендации

Использование агонистов ГнРГ для окончательного созревания ооцитов с обычной поддержкой лютеиновой фазы и переносом свежих эмбрионов не рекомендуют в общей популяции ЭКО/ИКСИ.	Сильная	++00
---	---------	------

Использование агонистов ГнРГ для окончательного созревания ооцитов, поддержки лютеиновой фазы с ЛГ-активностью и переноса свежих эмбрионов можно не рекомендовать у пациенток с предсказано нормальным ответом на стимуляцию.

Условная

+000

Обоснование

Имеющиеся данные свидетельствуют о неудовлетворительных значениях частоты наступления продолжающейся/клинической беременности при использовании агонистов ГнРГ и обычной поддержки лютеиновой фазы по сравнению с ХГЧ у пациенток с нормальным ответом. Два исследования в метаанализе Griesinger (Humaidan et al., 2005; Kolibianakis et al., 2005) были преждевременно остановлены из-за значительных различий между группами исследования в частоте возникновения клинической беременности (Griesinger et al., 2006).

Последние данные свидетельствуют о том, что эту неудовлетворительность можно преодолеть, используя препараты с ЛГ-активностью во время ПЛФ, однако такое применение необходимо изучить в большом РКИ. Таким образом, с учетом текущих сведений нельзя рекомендовать триггирование овуляции агонистом ГнРГ с модифицированной ПЛФ для общей популяции ЭКО/ИКСИ.

Агонист ГнРГ в качестве триггера у пациенток с предсказано высоким ответом более подробно обсуждается далее в руководстве (глава 17).

15.3.1 Трипторелин 0,1 мг против**более высоких дозировок****Доказательная база**

В одном РКИ при участии 165 доноров ооцитов сравнивали разные дозы (0,2 против 0,3 мг, против 0,4 мг) трипторелина для окончательного созревания ооцитов в протоколе с антагонистами ГнРГ. Не были найдены значительные различия в количестве извлеченных ооцитов ($18,4 \pm 8,8$ против $18,7 \pm 8,9$, против $17,8 \pm 10,7$) или зрелых ооцитов ($16,0 \pm 8,5$ против $15,9 \pm 7,8$, против $14,7 \pm 8,4$). Один случай СГЯ был выявлен в группе трипторелина 0,3 мг (Vuong et al., 2016).

Рекомендация

Если агонист ГнРГ используется в качестве триггера овуляции вместе с трипторелином, могут применяться дозы агониста ГнРГ в диапазоне 0,1-0,4 мг.	GPP
--	-----

Обоснование

Не проводились исследования, сравнивающие ХГЧ с различными дозами агонистов ГнРГ в качестве триггера с трипторелином. Текущие данные



получены из РКИ у доноров ооцитов, однако ГРР считает, что они могут быть экстраполированы на общую популяцию ЭКО.

15.3.2 Бусерелин 0,2 мг против 0,5-1-2 мг Доказательная база

Не проводились исследования, сравнивающие ХГЧ с различными дозами агонистов ГнРГ в качестве триггера с бусерелином. Не удалось найти контролируемые исследования или РКИ, сравнивающие разные дозы бусерелина для окончательного созревания ооцитов. Таким образом, не может быть сформулирована рекомендация относительно оптимальной дозировки.

15.3.3 Лейпролид 0,15 мг против 0,5-1-2-4 мг Доказательная база

Не проводились исследования, сравнивающие ХГЧ с различными дозами агонистов ГнРГ в качестве триггера с лейпролидом. Не удалось найти контролируемые исследования или РКИ, сравнивающие разные дозы лейпролида для окончательного созревания ооцитов. Таким образом, не может быть сформулирована рекомендация относительно оптимальной дозировки.

15.4 Двойной триггер Доказательная база

В метаанализе, включающем четыре РКИ (527 женщин), сравнили использование ХГЧ с одновременным введением ХГЧ и агониста ГнРГ (двойной триггер) для окончательного созревания ооцитов (Ding et al., 2017). Метаанализ выявил значительно более высокую частоту наступления беременности при двойном триггере по сравнению с ХГЧ в качестве триггера (2 РКИ, ОР 1,55; 95% ДИ: 1,17-2,06, 320 женщин). Не было различий в количестве извлеченных ооцитов (4 РКИ, ВРС 0,47; 95% ДИ: -0,42-1,37, 527 женщин) (Ding et al., 2017).

В одном РКИ, не включенном в метаанализ, сравнивали ХГЧ 6500 МЕ с двойным триггером (6500 МЕ ХГЧ + 0,2 мг агониста ГнРГ) у 192 женщин с нормальным ответом (Eftekhar et al., 2017). Не было значительной разницы в частоте продолжающейся беременности (22,9% (20/93) против 24,2% (24/99)) при применении ХГЧ и двойного триггера. Однако было извлечено значительно больше ооцитов при двойном триггере по сравнению с ХГЧ в качестве триггера (10,85 ± 4,71 против 9,35 ± 4,35) (Eftekhar et al., 2017).

Рекомендация

Применение агонистов ГнРГ с ХГЧ в качестве двойного триггера овуляции для окончательного созревания ооцитов можно не рекомендовать у пациенток с предсказано нормальным ответом на стимуляцию.	Условная	++00
--	----------	------

Обоснование

Имеющийся метаанализ был оценен как некачественный. Текущие данные из РКИ при участии пациенток с предсказано нормальным ответом на стимуляцию не свидетельствуют об увеличении количества извлеченных ооцитов с улучшением частоты беременности, но этот результат требует дальнейшей оценки в хорошо разработанных РКИ. Не было показано, что дополнительное вмешательство улучшает клинические исходы с точки зрения частоты живорождения/продолжающейся беременности.

Доказательств в отношении пациенток с низким ответом очень мало.

В имеющейся литературе лишь представлена информация о наблюдениях за пациентками с низкой частотой фертилизации в анамнезе или большим количеством незрелых ооцитов. Кроме того, большие различия наблюдаются в определениях «низкого уровня зрелости», «низкой частоты фертилизации», «вводимой дозы ХГЧ» и, что наиболее важно, не хватает данных о ЧЖР и частоте возникновения СГЯ в качестве критериев исхода. Нельзя рекомендовать двойной триггер в этой подгруппе пациенток до тех пор, пока не будут получены данные о его эффективности и безопасности в условиях РКИ.

Список литературы

Human recombinant luteinizing hormone is as effective as, but safer than, urinary human chorionic gonadotropin in inducing final follicular maturation and ovulation in in vitro fertilization procedures: results of a multicenter double-blind study. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2001; 86: 2607-2618.

Ding N, Liu X, Jian Q, Liang Z, Wang F. Dual trigger of final oocyte maturation with a combination of GnRH agonist and hCG versus a hCG alone trigger in GnRH antagonist cycle for in vitro fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2017; 218: 92-98.

Eftekhar M, Mojtahedi MF, Miraj S, Omid M. Final follicular maturation by administration of GnRH agonist plus HCG versus HCG in normal responders in ART cycles: An RCT. International journal of reproductive biomedicine (Yazd, Iran) 2017; 15: 429-434.

Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update 2006; 12: 159-168.

Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Yding Andersen C. 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. Reproductive biomedicine online 2006; 13: 173-178.



Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Westergaard LG, Yding Andersen C. 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. *Fertility and sterility* 2010; 93: 847-854.

Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B, Erb K, Mikkelsen AL, Elbaek HO, Papanikolaou EG, Andersen CY. GnRHa trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multicentre studies in IVF patients. *Human reproduction* (Oxford, England) 2013; 28: 2511-2521.

Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem AC, Devroey P. Triggering final oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertility and sterility* 2007;88: 1382-1388.

Madani T, Mohammadi Yeganeh L, Ezabadi Z, Hasani F, Chehrazhi M. Comparing the efficacy of urinary and recombinant hCG on oocyte/follicle ratio to trigger ovulation in women undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized controlled trial. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2013; 30: 239-245.

Manau D, Fabregues F, Arroyo V, Jimenez W, Vanrell JA, Balasch J. Hemodynamic changes induced by urinary human chorionic gonadotropin and recombinant luteinizing hormone used for inducing final follicular maturation and luteinization. *Fertility and sterility* 2002; 78: 1261-1267.

Papanikolaou EG, Verpoest W, Fatemi H, Tarlatzis B, Devroey P, Tournaye H. A 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. *Fertility and sterility* 2011;95: 1174-1177.

Shaltout A, Eid M, Shohayeb A. Does triggering ovulation by 5000 IU of uhCG affect ICSI outcome? *Middle East Fertility Society Journal*. 2006, pp. 99-103.

Vuong TN, Ho MT, Ha TD, Phung HT, Huynh GB, Humaidan P. Gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in oocyte donors co-treated with a gonadotropin-releasing hormone antagonist: a dose-finding study. *Fertility and sterility* 2016; 105: 356-363.

Youssef MA, Abou-Setta AM, Lam WS. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016; 4: Cd003719.

Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboulfoutouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014: Cd008046.

16. Підтримка лютеїнової фази (ПЛФ)

Ключовий вопрос: какова ефективність і безпека протокола підтримки лютеїнової фази?

16.1 Прогестерон

Доказательная база

Кокрановський метааналіз показав, що більш високі показники частоти живородження/продовжується вагітності зустрічаються при застосуванні прогестерону по порівнянню з плацебо/відсутністю лікування для підтримки лютеїнової фази (ПЛФ) (5 РКИ, ОШ 1,77; 95% ДІ: 1,09-2,86, 642 жінки) (van der Linden et al., 2015).

Дозирование

В Кокрановському метааналізі також досліджували дозування вагінального прогестерону. В п'яти дослідженнях порівнювали низку (≤ 100 мг) дозу з високою (≥ 100 мг) і не знайшли різниці в частоті живородження/продовжується вагітності (5 РКИ, ОШ 0,97; 95% ДІ: 0,84-1,11, 3720 жінок) (van der Linden et al., 2015). Після публікації Кокрановського огляду було проведено невелике пілотне дослідження при участі 146 жінок, в якому вивчали ефект підвищення дози прогестерону в середині лютеїнової фази у пацієнток з рівнями прогестерону < 15 нг/мл. Не було значимих різниць в частоті живородження при підвищенні дози прогестерону по порівнянню з первинною дозою (25% [9/36] проти 17,1% [6/35]) (Aslih et al., 2017). Ще в одному невеликому РКИ при участі 111 жінок порівнювали вагінальний прогестерон 600 мг (в капсулах) з вагінальним прогестероном (в формі гелю) 90 мг. Не були виявлені різниці в частоті живородження (52,8% [28/53] проти 42,6% [20/47]) (Michnova et al., 2017).

Временные рамки ПЛФ

Шість РКИ вивчали час початку ПЛФ (Baruffi et al., 2003; Fanchin et al., 2001; Gao et al., 2018; Mochtar et al., 2006; Sohn et al., 1999; Williams et al., 2001). В одному РКИ при участі 233 жінок порівнювали використання прогестерону в день извлечения ооцитів з застосуванням прогестерону в день після извлечения ооцитів в якості початку ПЛФ і повідомили про відсутність суттєвих різниць в частоті живородження (46,6% [48/103] проти 45,7% [43/94]) (Gao et al., 2018). Три РКИ порівнювали застосування прогестерону ввечері извлечения ооцита з використанням прогестерону ввечері переносу ембріона в якості початку ПЛФ у 103, 84 і 255 жінок відповідно. Не було виявлено суттєвої різниці в частоті настання клінічної вагітності (відповідно 27,4 проти 28,8%; 42 проти 29%; 28,1% [36/128] проти 29,1% [37/127]) (Baruffi et al., 2003; Fanchin et al., 2001; Mochtar et al., 2006). Тільки в одному дослідженні представили дані про частоту живородження: не були виявлені суттєві різниці між групами (21,1% [27/128] проти 20,5% [26/127]; ОР 0,97; 95% ДІ:



0,60-1,56) (Mochtar et al., 2006). Два РКИ (соответственно 314 циклов и 385 женщин) сравнивали применение прогестерона перед извлечением ооцитов (соответственно за 12 ч до извлечения ооцитов с использованием ХГЧ в качестве триггера вечером) с приемом прогестерона после извлечения ооцитов в качестве начала ПЛФ (Mochtar et al., 2006; Sohn et al., 1999). Mochtar et al. не сообщили о существенных различиях в частоте живорождения (20% [26/130] против 21,1% [27/128]; ОР 0,94; 95% ДИ: 0,58-1,52) или наступления клинической беременности (23,1% [30/130] против 28,1% [36/128]; ОР 0,82; 95% ДИ: 0,54-1,24) между группами (Mochtar et al., 2006). Однако Sohn et al. обнаружили значительно более низкую частоту наступления клинической беременности при применении ПЛФ перед извлечением ооцитов, чем после (12,9 против 24,6%) (Sohn et al., 1999). В одном небольшом РКИ при участии 126 женщин сравнивали прием прогестерона после извлечения ооцитов на 3-й день с применением его на 6-й день в качестве начала ПЛФ. Обнаружили значительно более низкую частоту наступления клинической беременности при начале применения данного препарата на 6-й, чем на 3-й день (44,8 против 61,0%) (Williams et al., 2001).

В метаанализе, охватывающем шесть РКИ, сравнивали прекращение ПЛФ прогестероном в момент проведения теста на беременность с продолжением приема прогестерона до 6/7 нед. Не было обнаружено значительной разницы в частоте живорождения (ОР 0,95; 95% ДИ: 0,86-1,05, 369 женщин) или продолжающейся беременности (ОР 0,97; 95% ДИ: 0,90-1,05, 1066 женщин) (Liu et al., 2012).

Путь введения

В нескольких исследованиях сравнивали эффективность различных путей введения прогестерона при ПЛФ. В метаанализе ИДП сравнивали подкожный и вагинальный пути введения (2 РКИ, 1435 женщин) (Doblinger et al., 2016). Частота живорождения составила 35,3% (252/714) для подкожного прогестерона против 37,6% (271/721) для вагинального прогестерона (разница рисков -0,02; 95% ДИ: -0,07-0,03). Не было различий в частоте возникновения СГЯ в обеих группах (27/714 против 26/721; ОШ 1,04; 95% ДИ: 0,60-1,81) (Doblinger et al., 2016). В Кокрановском метаанализе сравнивали вагинальный/ректальный путь введения с пероральным и сообщили об отсутствии разницы в частоте живорождения/продолжающейся беременности между группами (4 РКИ, ОШ 1,19; 95% ДИ: 0,83-1,69, 857 женщин) (van der Linden et al., 2015). В Кокрановском метаанализе также сравнивали вагинальный/ректальный путь введения с внутримышечным и не выявили разницы в частоте живорождения/продолжающейся беременности (7 РКИ, ОШ 1,37; 95% ДИ: 0,94-1,99, 2039 женщин) (van der Linden et al., 2015). В более раннем РКИ при участии 400 женщин также сравнивали внутримышечное введение с вагинальным. Не было

обнаружено разницы в частоте наступления клинической беременности (26,5% [53/200] против 26,5% [53/200]) (Zargar et al., 2016). В одном очень небольшом РКИ при участии 40 женщин сравнили внутримышечное введение с пероральным приемом. Не было выявлено разницы в частоте живорождения (ОШ 0,71; 95% ДИ: 0,14-3,66) (Iwase et al., 2008; van der Linden et al., 2015).

Рекомендации

Прогестерон рекомендуют для поддержки лютеиновой фазы после ЭКО/ИКСИ.	Сильная	+000
Натуральный прогестерон для поддержки лютеиновой фазы может вводиться разными ранее упомянутыми путями (не перорально).		GPP
<p>Дозировка натурального прогестерона подбирается эмпирически. Обычные используемые дозировки:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50 мг прогестерона 1 раз в день внутримышечно; - 25 мг прогестерона 1 раз в день подкожно; - 90 мг прогестерона в форме геля 1 раз в день вагинально; - 200 мг микронизированного прогестерона в капсулах с маслом 3 раза в день вагинально; - 100 мг микронизированного прогестерона в крахмальных суппозиториях 2 или 3 раза в день вагинально; - 400 мг 2 раза в день при применении вагинального pessaria. 		GPP
Применение прогестерона для поддержки лютеиновой фазы должно начинаться в период «окна» между вечером извлечения ооцита и 3-м днем после извлечения ооцита.		GPP
Прогестерон для поддержки лютеиновой фазы следует вводить по меньшей мере до дня проведения теста на беременность.		GPP

Обоснование

Прогестерон рекомендуют для поддержки лютеиновой фазы при ЭКО/ИКСИ.

Начало поддержки лютеиновой фазы должным образом не изучалось. Требуются дополнительные исследования для изучения необходимости поддержки лютеиновой фазы и правильного выбора



времени для поддержания уровня эндогенного прогестерона. До тех пор, пока не будут проведены исследования, поддержка лютеиновой фазы должна начинаться в период «окна» между вечером извлечения ооцита и 3-м днем после извлечения ооцита.

На основании имеющихся данных не были найдены никакие существенные различия в эффективности при сравнении разных путей введения прогестерона и продолжительности ПЛФ прогестероном.

Долгосрочные исследования здоровья детей в настоящее время отсутствуют.

16.2 Дидрогестерон

Доказательная база

Дидрогестерон в дозе 30 мг ежедневно наиболее часто используется при ПЛФ.

В недавнем метаанализе, сравнивающем использование перорального дидрогестерона и вагинального прогестерона при ПЛФ, не выявили различий в частоте живорождения/продолжающейся беременности (8 РКИ, ОР 1,08; 95% ДИ: 0,92-1,26, 3386 женщин) (Barbosa et al., 2018). В РКИ, проводимом позже, чем метаанализ, при участии 1034 женщин сравнили дидрогестерон с вагинальным прогестероном в форме геля. Также не была выявлена существенная разница в частоте живорождения (34,4% [170/494] против 32,5% [159/489]) (Griesinger et al., 2018).

В небольшом РКИ при участии 105 женщин сравнили применение перорального дидрогестерона с плацебо при ПЛФ. Не были выявлены статистические различия в частоте наступления клинической беременности (29,6% [16/54] против 27,4% [14/51]) (Kupferminc et al., 1990).

Рекомендация

Дидрогестерон можно рекомендовать для поддержки лютеиновой фазы.	Условная	+++0
--	----------	------

Обоснование

При применении перорального дидрогестерона наблюдается аналогичная частота продолжающейся беременности, как и при введении прогестерона. Однако в метаанализе результаты относительно циклов переноса замороженных эмбрионов и свежих эмбрионов были объединены.

Кроме того, в трех РКИ в мета-анализе сообщалось о неудовлетворенности пациенток, пероральный путь введения был предпочтительнее вагинального пути в 2/3 РКИ (у женщин в третьем РКИ не было различий в удовлетворенности) (Barbosa et al., 2018). В исследованиях Tournaye et al. и Griesinger et al. сообщили о сходной безопасности и переносимости в обеих группах лечения (Griesinger et al., 2018; Tournaye et al., 2017).

Поскольку дидрогестерон является прогестагенным препаратом для перорального применения, отличным по структуре от натурального прогестерона, существуют некоторые опасения относительно безопасности для детей. Данные по двум РКИ не показывают различий в частоте врожденных аномалий по сравнению с применением натурального прогестерона (Griesinger et al., 2018; Tournaye et al., 2017), однако ГРП считает эти данные недостаточными, чтобы сделать окончательное заявление; кроме того, не проводились долгосрочные исследования здоровья детей.

Были отмечены некоторые разногласия в ГРП относительно силы рекомендации. Один член из ГРП считает, что это должна быть сильная рекомендация, основанная на утверждении безопасности по стандарту ICH-GCP и использовании дидрогестерона для ранней профилактики выкидышей в течение многих и многих лет.

16.3 Добавление эстрадиола

Доказательная база

В ходе выполнения Кокрановского метаанализа не были выявлены различия в частоте живорождения/продолжающейся беременности (9 РКИ, ОШ 1,12; 95% ДИ: 0,91-1,38, 1651 женщина) или возникновения СГЯ (2 РКИ, ОШ 0,58; 95% ДИ: 0,20-1,68, 461 женщина) при применении прогестерона с дополнительным введением эстрадиола и только прогестерона (van der Linden et al., 2015). В РКИ, проводимом позже, чем метаанализ, при участии 220 женщин сравнивали применение только прогестерона и прогестерона с добавлением эстрадиола при ПЛФ и не обнаружили существенных различий в частоте продолжающейся беременности (32,7% [36/110] против 36,3% [40/110]) (Ismail Madkour et al., 2016).

Напротив, в РКИ, не включенном в метаанализ, изучили эффект применения эстрадиола с высокими дозами прогестерона (200 мг вагинальных капсул 3 раза в сутки + 100 мг внутримышечно в сутки) для ПЛФ у 240 женщин. Было сообщено о значительном повышении частоты наступления клинической беременности при дополнительном использовании эстрадиола у женщин, применяющих длинный протокол с агонистами ГнРГ и короткий гибкий протокол с антагонистами ГнРГ (43,3 против 35% и 60 против 36,6% соответственно), но не получающих короткий протокол с агонистами ГнРГ (43,3 против 40%) (Gizzo et al., 2014).

В двух РКИ сравнили применение разных доз эстрадиола в качестве дополнения к прогестерону при ПЛФ (Kutlusoy et al., 2014; Tonguc et al., 2011). Tonguc et al. провели сравнение вагинального прогестерона с тремя различными дозировками эстрадиола (2-4-6 мг) у 285 женщин и не обнаружили различий в частоте наступления клинической беременности между группами (31,6% [30/95] против 40% [38/95] против 32% [31/95] соответственно) (Tonguc et al., 2011). Kutlusoy, et al. сравнили



вагинальный прогестерон с 2 мг эстрадиола и 6 мг эстрадиола у 62 женщин и не обнаружили существенных различий в частоте живорождения при применении вышеуказанных доз (37% [10/27] против 22,9% [8/35]) (Kutlusoy et al., 2014).

Рекомендация

Применение эстрадиола с прогестероном для поддержки лютеиновой фазы можно не рекомендовать.	Условная	++00
---	----------	------

Обоснование

Данные показывают, что эстрадиол не рекомендуют для ПЛФ, поскольку он не улучшает эффективность с точки зрения частоты живорождения/продолжающейся беременности или безопасность в отношении снижения риска СГЯ.

16.4 Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)

Доказательная база

В ходе Кокрановского метаанализа, упомянутого ранее, выявили более высокую частоту живорождения/продолжающейся беременности при применении ХГЧ для ПЛФ по сравнению с плацебо/отсутствием лечения (3 РКИ, ОШ 1,76; 95% ДИ: 1,08–2,86, 527 женщин) (van der Linden et al., 2015). Тем не менее частота возникновения СГЯ была повышена при использовании ХГЧ для ПЛФ (1 РКИ, ОШ 4,28; 95% ДИ: 1,91–9,60, 387 женщин) (Belaisch-Allart et al., 1990; van der Linden et al., 2015).

По сравнению с прогестероном ХГЧ для ПЛФ или одновременное применение ХГЧ с прогестероном не оказали положительного влияния на частоту живорождения/продолжающуюся беременность (5 РКИ, ОШ 0,95; 95% ДИ: 0,65–1,38, 833 женщины). Кроме того, использование прогестерона приводит к более низким показателям частоты возникновения СГЯ, чем ХГЧ с прогестероном или без него (5 РКИ, ОШ 0,46; 95% ДИ: 0,30–0,71, 1293 женщины) (van der Linden et al., 2015).

В одном небольшом исследовании, включавшем 91 женщину, сравнивали ХГЧ с прогестероном в комбинации с эстрадиолом для ПЛФ и не обнаружили различий в частоте наступления клинической беременности (ОР 0,99; 95% ДИ: 0,50–1,92) (Smitz et al., 1988).

Рекомендация

В циклах стимуляции яичников с ХГЧ в качестве триггера ХГЧ для поддержки лютеиновой фазы в стандартных дозах 1500 МЕ можно не рекомендовать.	Условная	++00
--	----------	------

Обоснование

ХГЧ и протокол с прогестероном имеют равную эффективность. Тем не менее ХГЧ повышает риск СГЯ, особенно у пациенток с высоким уровнем ответа и с применением традиционных доз (1500 МЕ).

В исследованиях, сравнивающих ХГЧ и прогестерон для ПЛФ, не учитывали категории ответа яичников.

16.5 Агонист ГнРГ

16.5.1 Добавление одного болюсного введения агониста ГнРГ

Доказательная база

В большинстве исследований агонист ГнРГ вводили один раз болюсным методом для ПЛФ на 6-й день после забора ооцитов: 0,1 мг для трипторелина и 1 мг для лейпролида.

Кокрановский метаанализ, упомянутый ранее, показал, что болюсное введение агониста ГнРГ как добавление к прогестерону для ПЛФ значительно повышало частоту живорождения/продолжающейся беременности (5 РКИ, ОШ 0,59; 95% ДИ: 0,39–0,87, 1536 женщин) (van der Linden et al., 2015). В метаанализе в одном РКИ был случай СГЯ и не были найдены различия между группами (ОШ 1,00; 95% ДИ: 0,33–3,01, 300 женщин) (van der Linden et al., 2015; Yildiz et al., 2014).

В РКИ, не включенном в метаанализ, при участии 180 женщин сообщили о значительно высокой частоте наступления клинической беременности у женщин, которым болюсно вводили агонист ГнРГ в дополнение к прогестерону для ПЛФ по сравнению с ведением только прогестерона (25,5% [23/90] против 10,0% [9/90]) (Razieh et al., 2009).

После публикации метаанализа было проведено еще одно РКИ (83 женщины), в котором также сообщили о положительном эффекте болюсного введения агониста ГнРГ в дополнение к прогестерону для ПЛФ на частоту наступления клинической беременности по сравнению с введением только прогестерона (27,9% [12/43] против 10% (4/40); ОШ 3,4, 95% ДИ: 1,01–11,9) (Zafardoust et al., 2015).

Рекомендация

Болюсное введение агониста ГнРГ в дополнение к прогестерону для поддержки лютеиновой фазы в циклах, в которых ХГЧ используется в качестве триггера, может применяться только в контексте клинического исследования.	Только исследования
---	---------------------

Обоснование

Использование агониста ГнРГ для ПЛФ требует дальнейшей оценки в хорошо разработанных РКИ, в метаанализе доступные исследования были оценены как очень низкого качества. Текущие данные указывают на более высокую частоту



живорождения/наступления беременности при болюсном введении агониста ГнРГ в дополнение к прогестерону для ПЛФ. Доказательства безопасности агониста ГнРГ при ПЛФ очень ограничены (1 РКИ). Однако, похоже, что он не повышает риск возникновения СГЯ (Yildiz et al., 2014). Доказательства использования агониста ГнРГ для ПЛФ в циклах с антагонистами ГнРГ также ограничены.

Долгосрочные последствия для здоровья новорожденных не изучены. Пока нет таких подтверждающих данных, ГРР рекомендует использовать агонист ГнРГ для ПЛФ только в контексте клинических исследований.

16.5.2 Повторное введение агониста ГнРГ

Доказательная база

В большинстве исследований при ПЛФ агонист ГнРГ вводили в дозах: 0,1 мг для трипторелина и 1 мг для лейпролида.

Кокрановский метаанализ показал, что многократные дозы агониста ГнРГ, добавленные к прогестерону для ПЛФ, значительно повышали частоту живорождения/продолжающейся беременности по сравнению с применением только прогестерона (5 РКИ, ОШ 0,64; 95% ДИ: 0,42-0,98, 1325 женщин) (van der Linden et al., 2015). В метаанализе в одном РКИ был случай СГЯ и не были найдены различия между группами (ОШ 1,00; 95% ДИ: 0,33-3,01, 300 женщин) (van der Linden et al., 2015; Yildiz et al., 2014).

После публикации метаанализа было проведено большое ретроспективное когортное исследование при участии 2529 женщин, сравнивающее применение только одного агониста ГнРГ для ПЛФ с прогестероном. Частота живорождения была значительно выше при применении агонистов ГнРГ по сравнению с использованием прогестерона для ПЛФ (17,6% [254/1436] против 9,8% [108/1093]) (Bar Hava et al., 2017).

Рекомендация

Повторные инъекции агониста ГнРГ, отдельно или в дополнение к прогестерону для поддержки лютеиновой фазы в циклах, в которых ХГЧ используется в качестве триггера, могут применяться только в контексте клинического исследования.	Только исследования
--	---------------------

Обоснование

Текущие данные указывают на более высокую частоту живорождения/наступления беременности при введении только агониста ГнРГ или применении прогестерона с агонистом ГнРГ для ПЛФ. Доказательства безопасности агониста ГнРГ при ПЛФ очень ограничены (1 РКИ). Однако, похоже, что он не повышает

риск возникновения СГЯ (Yildiz et al., 2014). Доказательства использования агониста ГнРГ для ПЛФ в циклах с антагонистами ГнРГ также ограничены.

Долгосрочные последствия для здоровья новорожденных не изучены. Пока нет таких подтверждающих данных, ГРР рекомендует использовать агонист ГнРГ для ПЛФ только в контексте клинических исследований.

16.6 Добавление ЛГ

Доказательная база

Одно небольшое РКИ при участии 35 женщин показало отсутствие различий в частоте живорождения (22,2% [4/18] против 23,5% [4/17]) или в количестве извлеченных ооцитов ($11,7 \pm 1,9$ против $13,8 \pm 1,8$) между группой с добавлением ЛГ к прогестерону и группой использования только прогестерона. Случаи возникновения СГЯ не были зарегистрированы ни в одной из групп (Papanikolaou et al., 2011).

Рекомендация

Применение ЛГ с прогестероном для поддержки лютеиновой фазы можно использовать только в контексте клинического исследования.	Только исследования
--	---------------------

Обоснование

Имеющиеся доказательства получены из одного небольшого пилотного исследования, в котором изучалось влияние добавления ЛГ к прогестерону для ПЛФ. Тем не менее исследовательская и контрольная группы получали разные триггеры для окончательного созревания ооцитов (рХГЧ по сравнению с агонистом ГнРГ). Таким образом, невозможно сделать выводы о влиянии добавления ЛГ во время ПЛФ. Такое вмешательство не может быть рекомендовано.

Список литературы

Aslih N, Ellenbogen A, Shavit T, Michaeli M, Yakobi D, Shalom-Paz E. Can we alter pregnancy outcome by adjusting progesterone treatment at mid-luteal phase: a randomized controlled trial. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2017; 33: 602-606.

Bar Hava I, Blueshtein M, Ganer Herman H, Omer Y, Ben David G. Gonadotropin-releasing hormone analogue as sole luteal support in antagonist-based assisted reproductive technology cycles. *Fertility and sterility* 2017; 107: 130-135.e131.

Barbosa MWP, Valadares NPB, Barbosa ACP, Amaral AS, Iglesias JR, Nastri CO, Martins WP, Nakagawa HM. Oral dydrogesterone vs. vaginal progesterone capsules for luteal-phase support in women undergoing embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *JBRA assisted reproduction* 2018; 22: 148-156.



Baruffi R, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, Franco JG, Jr. Effects of vaginal progesterone administration starting on the day of oocyte retrieval on pregnancy rates. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2003; 20: 517-520.

Belaisch-Allart J, De Mouzon J, Lapousterle C, Mayer M. The effect of HCG supplementation after combined GnRH agonist/HMG treatment in an IVF programme. *Human reproduction (Oxford, England)* 1990; 5: 163-166.

Doblinger J, Cometti B, Trevisan S, Griesinger G. Subcutaneous Progesterone Is Effective and Safe for Luteal Phase Support in IVF: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Phase III Trials. *PloS one* 2016; 11: e0151388.

Fanchin R, Righini C, de Ziegler D, Olivennes F, Ledee N, Frydman R. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer. *Fertility and sterility* 2001; 75: 1136-1140.

Gao J, Gu F, Miao BY, Chen MH, Zhou CQ, Xu YW. Effect of the initiation of progesterone supplementation in in vitro fertilization-embryo transfer outcomes: a prospective randomized controlled trial. *Fertility and sterility* 2018; 109: 97-103.

Gizzo S, Andrisani A, Esposito F, Noventa M, Di Gangi S, Angioni S, Litta P, Gangemi M, Nardelli GB. Which luteal phase support is better for each IVF stimulation protocol to achieve the highest pregnancy rate? A superiority randomized clinical trial. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2014; 30: 902-908.

Griesinger G, Blockeel C, G TS, Patki A, Dhorepatil B, Yang DZ, Chen ZJ, Kahler E, Pexman-Fieth C, Tournaye H. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. *Human reproduction (Oxford, England)* 2018; 33: 2212-2221.

Ismail Madkour WA, Noah B, Abdel Hamid AM, Zaheer H, Al-Bahr A, Shaeer M, Moawad A. Luteal phase support with estradiol and progesterone versus progesterone alone in GnRH antagonist ICSI cycles: a randomized controlled study. *Human fertility (Cambridge, England)* 2016; 19: 142-149.

Iwase A, Ando H, Toda S, Ishimatsu S, Harata T, Kurotsuchi S, Shimomura Y, Goto M, Kikkawa F. Oral progestogen versus intramuscular progesterone for luteal support after assisted reproductive technology treatment: a prospective randomized study. *Archives of gynecology and obstetrics* 2008; 277: 319-324.

Kupferminc MJ, Lessing JB, Amit A, Yovel I, David MP, Peyser MR. A prospective randomized trial of human chorionic gonadotrophin or dydrogesterone support following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Human reproduction (Oxford, England)* 1990; 5: 271-273.

Kutlusoy F, Guler I, Erdem M, Erdem A, Bozkurt N, Biberoglu EH, Biberoglu KO. Luteal phase support with estrogen in addition to progesterone increases pregnancy rates in in vitro fertilization cycles with poor

response to gonadotropins. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2014; 30: 363-366.

Liu XR, Mu HQ, Shi Q, Xiao XQ, Qi HB. The optimal duration of progesterone supplementation in pregnant women after IVF/ICSI: a meta-analysis. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E* 2012; 10: 107.

Michnova L, Dostal J, Kudela M, Hamal P, Langova K. Vaginal use of micronized progesterone for luteal support. A randomized study comparing Utrogestan® and Crinone® 8. *Biomedical papers of the medical faculty of the university palacky, olomouc, czechoslovakia* 2017; 161: 86-91.

Mochtar MH, Van Wely M, Van der Veen F. Timing luteal phase support in GnRH agonist down-regulated IVF/embryo transfer cycles. *Human reproduction (Oxford, England)* 2006; 21: 905-908.

Papanikolaou EG, Verpoest W, Fatemi H, Tarlatzis B, Devroey P, Tournaye H. A 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. *Fertility and sterility* 2011; 95: 1174-1177.

Razieh DF, Maryam AR, Nasim T. Beneficial effect of luteal-phase gonadotropin-releasing hormone agonist administration on implantation rate after intracytoplasmic sperm injection. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology* 2009; 48: 245-248.

Smitz J, Devroey P, Camus M, Deschacht J, Khan I, Staessen C, Van Waesberghe L, Wisanto A, Van Steirteghem AC. The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH-agonist/HMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. *Human reproduction (Oxford, England)* 1988; 3: 585-590.

Sohn SH, Penzias AS, Emmi AM, Dubey AK, Layman LC, Reindollar RH, DeCherney AH. Administration of progesterone before oocyte retrieval negatively affects the implantation rate. *Fertility and sterility* 1999; 71: 11-14.

Tonguc E, Var T, Ozyer S, Citil A, Dogan M. Estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a prospective randomised study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2011; 154: 172-176.

Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Human reproduction (Oxford, England)* 2017; 32: 1019-1027.

van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015: Cd009154.

Williams SC, Oehninger S, Gibbons WE, Van Cleave WC, Muasher SJ. Delaying the initiation of progesterone supplementation results in decreased pregnancy rates after in vitro fertilization: a randomized, prospective study. *Fertility and sterility* 2001; 76: 1140-1143.



Yildiz GA, Sukur YE, Ates C, Aytac R. The addition of gonadotrophin releasing hormone agonist to routine luteal phase support in intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology 2014; 182: 66-70.

Zafardoust S, Jeddi-Tehrani M, Akhondi MM, Sadeghi MR, Kamali K, Mokhtar S, Badehnoosh B, Arjmand-Teymouri F, Fatemi F, Mohammadzadeh A. 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. Journal of reproduction & infertility 2015; 16: 96-101.

Zargar M, Saadati N, Ejtahed M. Comparison the effectiveness of oral dydrogesterone, vaginal progesterone suppository and progesterone ampule for luteal phase support on pregnancy rate during ART cycles International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences. 2016, pp. 229-236.

ЧАСТЬ Е: Профилактика СГЯ

В предыдущих разделах были сформулированы рекомендации относительно предпочтительного протокола стимуляции яичников у пациенток с прогнозировано высоким уровнем ответа. Данные указывают на то, что протокол с антагонистами ГнРГ столь же эффективен, как протокол с агонистами ГнРГ, и значительно снижает риск СГЯ у женщин с СПКЯ. Даже несмотря на то, что нет никаких конкретных доказательств в отношении пациенток с прогнозируемым высоким уровнем ответа, не страдающих СПКЯ, или пациенток с поликистозной морфологией яичников (ПКМЯ), консенсус ГРР заключается в том, что протокол с антагонистами ГнРГ также следует рекомендовать в этих группах пациенток (раздел 4А.1, стр. 42). Кроме того, данные одного РКИ показали, что в случае использования протокола с агонистами ГнРГ у пациенток с высоким уровнем ответа сниженная доза гонадотропина может снизить риск возникновения СГЯ (раздел 4А.2.3, стр. 36).

Рекомендация

С точки зрения улучшения безопасности и эффективности рекомендуют протокол с антагонистами ГнРГ для женщин с синдромом поликистоза яичников.	Сильная	++00
С точки зрения улучшения безопасности и эффективности, рекомендуют протокол с антагонистами ГнРГ для пациенток с прогнозировано высоким уровнем ответа на стимуляцию яичников.		GPP

Рекомендуют протокол с антагонистами ГнРГ для пациенток с прогнозировано высоким уровнем ответа. Однако, если используются протоколы с агонистами ГнРГ, рекомендуется по возможности снизить дозу гонадотропина, чтобы снизить риск возникновения СГЯ.

Условная

+000

17. Агонист ГнРГ в качестве триггера овуляции

КЛЮЧЕВОЙ ВОПРОС:

ПО СООБРАЖЕНИЯМ ОБЩЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ, КАКОЙ ПРЕПАРАТ ИЗ ГРУППЫ АГОНИСТОВ ГнРГ В КАЧЕСТВЕ МЕТОДА ТРИГГИРОВАНИЯ МОЖНО ПРИМЕНИТЬ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ?

17.1 Сравнение агониста ГнРГ и ХГЧ

в качестве триггеров у пациенток с (прогнозированным) высоким ответом

Доказательная база

В Кокрановском метаанализе, сравнивающем применение агонистов ГнРГ и ХГЧ в качестве триггеров, обнаружили, что использование агониста ГнРГ в качестве триггера овуляции сопровождалось значительно более низким риском возникновения СГЯ умеренной/тяжелой степени тяжести по сравнению с применением ХГЧ у женщин с высоким риском СГЯ (3 РКИ, ОШ 0,09; 95% ДИ: 0,02-0,52, 212 женщин) (Youssef et al., 2014).

Из-за технических ограничений метаанализа все остальные результаты были собраны из отдельных исследований. В РКИ при участии 28 женщин с СПКЯ сравнивали агонист ГнРГ с ХГЧ для окончательного созревания ооцитов. Не были обнаружены существенные различия в частоте живорождения (1/15 против 2/13) или в количестве извлеченных ооцитов ($19,8 \pm 2,5$ против $19,5 \pm 1,9$) (Babayof et al., 2006). Аналогично в другом РКИ при участии 66 женщин с СПКЯ или высоким ответом в анамнезе не были обнаружены существенные различия в частоте продолжающейся беременности (53,3% [16/30] против 48,3% [14/29]) или в количестве извлеченных ооцитов ($20,2 \pm 9,9$ против $18,8 \pm 10,4$) при применении агонистов ГнРГ и ХГЧ для окончательного созревания ооцитов (Engmann et al., 2008). В РКИ при участии 118 женщин с риском СГЯ сравнивали ГнРГ и ХГЧ в качестве триггеров. Не были обнаружены существенные различия в частоте продолжающейся беременности (28,3% [17/60] против 25,9% [15/58]) между этими двумя группами (Humaidan et al., 2013).



Сравнение переноса свежих эмбрионов и заморозки эмбрионов

В РКИ при участии 280 женщин с риском развития СГЯ (количество фолликулов ≥ 12 мм в пределах 14-25 штук в день триггирования) сравнивали агонист ГнРГ в качестве триггера в условиях заморозки или переноса свежих эмбрионов (Aflatoonian et al., 2018). Не было значительных различий в частоте живорождения (27,3% [33/121] против 26,9% [32/119]; ОШ 1,02; 95% ДИ: 0,57-1,80) или возникновения СГЯ умеренной степени тяжести (5,8% [7/121] против 5,9% [7/119]) при использовании агониста ГнРГ в качестве триггера в условиях заморозки или переноса свежих эмбрионов. Случаи возникновения СГЯ тяжелой степени тяжести не были зарегистрированы ни в одной из групп (Aflatoonian et al., 2018).

В ретроспективном когортном исследовании при участии 122 женщин с риском развития СГЯ, также сравнивавшем агонист ГнРГ для окончательного созревания ооцитов и перенос свежих эмбрионов с замораживанием, не были обнаружены существенные различия в частоте живорождения (40,5% [30/74] против 41,7% [20/48]) или возникновения СГЯ умеренной/тяжелой степени тяжести (2,7% [2/74] против 0% [0/48]) (Karacan et al., 2017).

Сравнение агониста ГнРГ и ХГЧ в дозе, отличающейся от 10000 МЕ, в качестве триггера и перенос свежих эмбрионов

В результате проведения одного РКИ при участии 118 пациенток с риском СГЯ (количество фолликулов ≥ 11 мм в пределах 14-25 штук в день триггирования) было выявлено отсутствие различий в частоте возникновения СГЯ при применении агониста ГнРГ в качестве триггера (0% [0/60]) и сниженной дозы ХГЧ (3,4% [2/58]) в протоколе с антагонистами ГнРГ. Ни в одной из групп не был зарегистрирован СГЯ тяжелой степени тяжести. В обеих группах частота продолжающейся беременности и количество извлеченных ооцитов ($13,7 \pm 5,9$ против $13,5 \pm 5,7$) были одинаковы как при применении агониста ГнРГ в качестве триггера (28,3% [17/60]), так и при приеме сниженной дозы ХГЧ в качестве триггера (25,9% [15/58]) (Humaidan et al., 2013).

Рекомендации

Агонист ГнРГ в качестве триггера рекомендуют для окончательного созревания ооцитов у женщин с риском развития СГЯ.	Сильная	+000
Рекомендуют стратегию «замораживание всех» для снижения риска позднего начала СГЯ, которая применима в протоколах как с агонистами ГнРГ, так и с антагонистами ГнРГ.		GPP

Обоснование

Триггирование окончательного созревания ооцитов с помощью агониста ГнРГ значительно снижает риск раннего начала СГЯ у пациенток с таким риском.

Ограниченные данные свидетельствуют о том, что прием агониста ГнРГ в качестве триггера с переносом свежих эмбрионов столь же эффективен и безопасен, как и прием агониста ГнРГ в качестве триггера овуляции с замораживанием эмбрионов у пациенток с риском развития СГЯ и количеством фолликулов размером ≥ 12 мм в пределах 14-25 штук в день триггирования. Модифицированная поддержка лютеиновой фазы с ЛГ-активностью (ХГЧ или ЛГ) может преодолевать снижение частоты наступления клинической беременности после использования агониста ГнРГ в качестве триггера. Тем не менее он имеет низкую эффективность в профилактике СГЯ.

Рекомендация

Если агонист ГнРГ в качестве триггера овуляции со стратегией замораживания не используется у пациенток с риском развития СГЯ, неясно, что является предпочтительным: использование в качестве триггера овуляции ХГЧ в дозе 5000 МЕ или агониста ГнРГ. Применение агониста ГнРГ в качестве триггера овуляции должно сопровождаться поддержкой лютеиновой фазы с ЛГ-активностью.	Условная	+000
--	----------	------

Обоснование

Только в одном исследовании провели сравнение агониста ГнРГ в качестве триггера и ХГЧ в дозе, отличающейся от 10000 МЕ, в качестве триггера и перенос свежих эмбрионов (Humaidan et al., 2013) в изучаемой популяции, состоящей из пациенток с умеренным риском СГЯ (количество фолликулов ≥ 11 мм в пределах 14-25 штук в день триггирования) и основывающейся на циклах замены свежих эмбрионов, не принимая во внимание возможность «замораживания всех». Исследование было недостаточно глубоким, чтобы показать разницу между СГЯ умеренной и тяжелой степени тяжести. Наблюдалась незначительная разница в частоте появления риска СГЯ, без очевидного влияния на частоту продолжающейся беременности. В исследовании не было сравнения со стратегией «замораживания всех», которая по-прежнему является лучшим вариантом в отношении безопасности.



17.2 Сравнение агониста ГнРГ и ХГЧ в качестве триггеров при «замораживании всех ооцитов»

Доказательная база

В исследовании «случай-контроль» при участии 248 женщин с риском развития СГЯ проводилось сравнение агониста ГнРГ и ХГЧ в качестве триггеров при «замораживании всех ооцитов». Не было значительных различий в кумулятивной частоте наступления беременности при применении ХГЧ и агониста ГнРГ в качестве триггеров при «замораживании всех ооцитов» (53,0 против 59,5%) (Borges et al., 2016).

Аналогичные результаты были обнаружены при выполнении ретроспективного когортного исследования при участии 272 женщин с риском развития СГЯ, в котором также проводилось сравнение агониста ГнРГ и ХГЧ в качестве триггеров при «замораживании всех ооцитов». Не было различий в кумулятивной частоте живорождения при применении агониста ГнРГ и ХГЧ для окончательного созревания ооцитов и замораживания (48,15 против 48,08%) (Tannus et al., 2017).

Рекомендация

У пациенток с риском СГЯ использование агониста ГнРГ для окончательного созревания ооцитов можно рекомендовать в отличие от применения ХГЧ в тех случаях, когда не проводится перенос свежих эмбрионов.	Условная	+000
---	----------	------

Обоснование

Имеющиеся данные получены из исследований низкого качества у пациенток с риском развития СГЯ. Однако данные РКИ, проведенных у доноров ооцитов, показывают, что агонист ГнРГ в качестве триггера предпочтительнее, чем ХГЧ, при применении стратегии замораживания (Acevedo et al., 2006; Galindo et al., 2009; Melo et al., 2009; Sismanoglu et al., 2009). ГРР считает, что такие результаты могут быть и при сравнении агониста ГнРГ в качестве триггера с ХГЧ при «замораживании всех ооцитов» в обеих группах у пациенток с риском развития СГЯ.

17.3 Агонист ГнРГ против COASTING + ХГЧ в качестве триггеров

Доказательная база

Ретроспективное исследование при участии 94 женщин с риском развития СГЯ показало, что у 10 из 33 женщин в группе, в которой использовался метод coasting, была зафиксирована отмена цикла из-за риска развития СГЯ в отличие от группы с агонистом ГнРГ в качестве триггера (0 из 61). Случаи СГЯ не наблюдались ни в одной из групп лечения. Частота продолжающейся беременности (49,2% [30/61] против 24,2% [8/33]) и количество извлеченных ооцитов ($26,9 \pm 9,5$ против

$17,7 \pm 9,3$) были достоверно выше в группе агониста ГнРГ в качестве триггера по сравнению с группой, в которой использовался coasting (DiLuigi et al., 2010).

В другом ретроспективном исследовании при участии 248 женщин с риском развития СГЯ сообщили о большем количестве отмененных циклов в группе coasting по сравнению с группой агониста ГнРГ в качестве триггера с группой «замораживания всех ооцитов» (19,7% [30/152] против 8,3% [8/96]) из-за плохого качества эмбрионов или риска возникновения СГЯ. Частота наступления клинической беременности в группе coasting составила 29,5% (36/122), которая была значительно ниже, чем в группе агониста ГнРГ в качестве триггера с «замораживанием всех ооцитов» (50% [44/88]) (Herrero et al., 2011).

Рекомендация

Агонист ГнРГ в качестве триггера овуляции для окончательного созревания ооцитов при использовании стратегии «замораживания всех» или без нее является более предпочтительным, нежели стратегия отсрочки стимуляции овуляции (coasting) у пациенток с риском развития СГЯ.	GPP
---	-----

Обоснование

Два наиболее актуальных исследования были посвящены ретроспективным данным с присущей методологической проблемой и риском возникновения ошибок. Следовательно, ГРР не может рекомендовать coasting и ХГЧ в качестве триггера овуляции в отличие от ГнРГ для окончательного созревания ооцитов у пациенток с риском возникновения СГЯ.

17.4 Агонист ГнРГ в качестве триггера против ХГЧ в качестве триггера + каберголин/альбумин

Доказательная база

Относительно вопроса, поставленного выше, не было найдено соответствующих исследований. Таким образом, нет ответа на возникший вопрос.

Рекомендация

Каберголин или альбумин как дополнительные профилактические меры при СГЯ не рекомендуют в тех случаях, когда агонист ГнРГ используется для триггирования окончательного созревания ооцитов.	GPP
---	-----

Список литературы

Acevedo B, Gomez-Palomares JL, Ricciarelli E, Hernandez ER. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonists does not compromise embryo implantation rates. Fertility and sterility 2006; 86: 1682-1687.



Aflatoonian A, Mansoori-Torshizi M, Farid Mojtahedi M, Aflatoonian B, Khalili MA, Amir-Arjmand MH, Soleimani M, Aflatoonian N, Oskouian H, Tabibnejad N et al. 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. *International journal of reproductive biomedicine* (Yazd, Iran) 2018; 16: 9-18.

Babayof R, Margalioth EJ, Huleihel M, Amash A, Zylber-Haran E, Gal M, Brooks B, Mimoni T, Eldar-Geva T. Serum inhibin A, VEGF and TNFalpha levels after triggering oocyte maturation with GnRH agonist compared with HCG in women with polycystic ovaries undergoing IVF treatment: a prospective randomized trial. *Human reproduction* (Oxford, England) 2006; 21: 1260-1265.

Borges E, Jr., Braga DP, Setti AS, Vingris LS, Figueira RC, Iaconelli A, Jr. Strategies for the management of OHSS: Results from freezing-all cycles. *JBRA assisted reproduction* 2016; 20: 8-12.

DiLuigi AJ, Engmann L, Schmidt DW, Maier DB, Nulsen JC, Benadiva CA. Gonadotropin-releasing hormone agonist to induce final oocyte maturation prevents the development of ovarian hyperstimulation syndrome in high-risk patients and leads to improved clinical outcomes compared with coasting. *Fertility and sterility* 2010; 94: 1111-1114.

Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. 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. *Fertility and sterility* 2008; 89: 84-91.

Galindo A, Bodri D, Guillen JJ, Colodron M, Vernaev V, Coll O. Triggering with HCG or GnRH agonist in GnRH antagonist treated oocyte donation cycles: a randomised clinical trial. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2009; 25: 60-66.

Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B, Erb K, Mikkelsen AL, Elbaek HO, Papanikolaou EG, Andersen CY. GnRHa trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation: two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients. *Human reproduction* (Oxford, England) 2013; 28: 2511-2521.

Karacan M, Erdem E, Usta A, Arvas A, Cebi Z, Camlibel T. Gonadotropin-releasing hormone agonist triggering with concomitant administration of low doses of human chorionic gonadotropin or a freeze-all strategy in high responders. *Saudi Med J* 2017; 38: 586-591.

Melo M, Busso CE, Bellver J, Alama P, Garrido N, Meseguer M, Pellicer A, Remohi J. GnRH agonist versus recombinant HCG in an oocyte donation programme: a randomized, prospective, controlled, assessor-blind study. *Reproductive biomedicine online* 2009; 19: 486-492.

Sismanoglu A, Tekin HI, Erden HF, Ciray NH, Ulug U, Bahceci M. Ovulation triggering with GnRH agonist vs. hCG in the same egg donor population undergoing donor oocyte cycles with GnRH antagonist: a prospective randomized cross-over trial. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2009; 26: 251-256.

Tannus S, Turki R, Cohen Y, Son WY, Shavit T, Dahan MH. Reproductive outcomes after a single dose of gonadotropin-releasing hormone agonist compared with human chorionic gonadotropin for the induction of final oocyte maturation in hyper-responder women aged 35-40 years. *Fertility and sterility* 2017; 107: 1323-1328.e1322.

Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboulfoutouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014: Cd008046.

18. «Замораживание всех ооцитов»

Ключевой вопрос: является ли протокол «замораживание всех» значимым в профилактике синдрома гиперстимуляции яичников с точки зрения эффективности?

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) является потенциально опасным для жизни состоянием. СГЯ часто подразумевает госпитализацию с дополнительными расходами на медицинское обслуживание и бременем болезни у пациенток. Тем не менее влияние СГЯ в виде возможных негативных эффектов на стратегию «замораживание всех ооцитов» и снижения частоты живорождения можно уменьшить посредством исключения переноса свежих эмбрионов из схемы лечения.

Доказательная база

Недавний Кокрановский метаанализ, объединяющий четыре РКИ при участии 1892 женщин, показал более низкую частоту возникновения СГЯ: 1-3 против 7% (2 РКИ, ОШ 0,24; 95% ДИ: 0,15-0,38, 1633 женщины) при стратегии «замораживание всех» по сравнению с переносом свежих эмбрионов. Кроме того, исследователи не обнаружили различий в кумулятивной частоте живорождения (4 РКИ, ОШ 1,09; 95% ДИ: 0,91-1,31, 1892 женщины) и в кумулятивной частоте продолжающейся беременности (2 РКИ, ОШ 1,05; 95% ДИ: 0,64-1,73) в зачаточном состоянии эмбриона при переносе (Wong et al., 2017).

Два РКИ были опубликованы после метаанализа. Одно РКИ при участии 2157 женщин подтвердило результаты метаанализа: отсутствие различий в частоте живорождения (48,7% [525/1077] против 50,2% [542/1080]; ОР 0,97; 95% ДИ: 0,89-1,06) при переносе замороженных и свежих эмбрионов, значительное снижение частоты СГЯ умеренной и тяжелой степени при переносе замороженных эмбрионов (0,6% [7/1077] против 2,0% [22/1080];



ОР 0,32; 95% ДИ: 0,14-0,74) (Shi et al., 2018). Еще одно РКИ при участии 782 женщин также показало отсутствие различий в частоте живорождения при переносе замороженных и свежих эмбрионов (33,8% [132/391] против 31,5% [123/391]; ОР 1,07; 95% ДИ: 0,88-1,31). Однако не было отмечено значительной разницы в частоте возникновения СГЯ умеренной и тяжелой степени между группами (0,8% [3/391] против 1,0% [4/391]; ОР 0,75; 95% ДИ: 0,17-3,33) (Vuong et al., 2018).

В более раннем Кокрановском метаанализе сравнивали замораживание с внутривенным введением альбумина для предотвращения СГЯ и сообщили об отсутствии существенных различий в частоте возникновения СГЯ умеренной и/или тяжелой степени (1 РКИ, ОШ 5,33; 95% ДИ: 0,51-56,24, 26 женщин) или в частоте наступления клинической беременности (1 РКИ, ОШ 0,06; 95% ДИ: 0,00-1,17, 26 женщин) между группами (D'Angelo, Amso, 2007).

Рекомендации

Стратегию «замораживание всех» рекомендуют, чтобы полностью исключить риск позднего начала СГЯ.	Сильная	+++0
До начала стимуляции яичников рекомендуют провести оценку риска у пациенток с высоким ответом.		GPP

Обоснование

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что невыполнение переноса свежих эмбрионов снижает риск СГЯ для женщин, подверженных такому риску, без полного устранения проблемы. Последнее исследование призывает к последующему наблюдению за гемоконцентрацией даже в тех случаях, когда применяется стратегия «замораживания всех ооцитов».

Высокому риску возникновения СГЯ подвержены:

- пациентки с синдромом СПКЯ;
- пациентки с овариальным резервом выше среднего;
- пациентки с высоким уровнем ответа яичников, о чем свидетельствует количество фолликулов при УЗИ, высоким уровнем эстрадиола или большим количеством полученных ооцитов.

Применение стратегии «замораживание всех ооцитов» предполагает наличие высококачественной программы криоконсервации.

Список литературы

D'Angelo A, Amso N. Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. The Cochrane database of systematic reviews 2007: Cd002806.

Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, Wei D, Zhang Y, Zhu Y, Deng X, Qi X, Li H et al. Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women. The New England journal of medicine 2018; 378: 126-136.

Vuong LN, Dang VQ, Ho TM, Huynh BG, Ha DT, Pham TD, Nguyen LK, Norman RJ, Mol BW. IVF Transfer of Fresh or Frozen Embryos in Women without Polycystic Ovaries. New England journal of medicine 2018; 378: 137-147.

Wong KM, van Wely M, Mol F, Repping S, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. The Cochrane database of systematic reviews 2017;3: Cd011184.

Глоссарий

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ)	Чрезмерный системный ответ на стимуляцию яичников, характеризующийся широким спектром клинических и лабораторных проявлений. Он может быть классифицирован как легкий, умеренный или тяжелый, в соответствии со степенью напряженности асцита, увеличения яичников и дыхательных, гемодинамических и метаболических осложнений.
Стимуляция яичников (СЯ)	Медикаментозное лечение с целью стимулирования развития фолликулов в яичниках. Ее можно использовать для двух целей: 1) перед запланированным половым актом или инсеминацией; 2) при ВРТ для получения нескольких ооцитов. при аспирации фолликулов.
Пациентка с низким ответом яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий	Женщина, получающая стимуляцию яичников при ВРТ, для которой характерны как минимум две из следующих особенностей: 1) возраст старше 40 лет; 2) низкий ответ яичников на стимуляцию в анамнезе (≤ 3 ооцитов при стандартной/обычной стимуляции с целью получения > 3 ооцитов); 3) сниженный овариальный резерв: 5-7 антральных фолликулов, АМГ 0,5-1,1 нг/мл (Болонские критерии) или другие критерии, принятые как стандартные для конкретной сравнительной популяции.
Низкий ответ яичников на стимуляцию яичников	Состояние, при котором получено < 4 фолликулов и/или ооцитов после овариальной стимуляции с целью получения большего количества фолликулов/ооцитов.
Мягкая стимуляция яичников	Протокол, в котором яичники стимулируют гонадотропинами и/или другими фармакологическими препаратами с целью преднамеренного ограничения количества ооцитов в результате стимуляции для ЭКО.



Модифицированный естественный цикл	Процедура, при которой производится получение ≥ 1 ооцитов из яичников во время спонтанного менструального цикла. Лекарства применяются с единственной целью блокирования спонтанного пика ЛГ и/или индукции окончательного созревания ооцита (ооцитов).
------------------------------------	--

Список литературы

Zegers-Hochschild F, Adamson G D, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke I D et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Human Reproduction 2017; 32: 1786-1801.

Приложения

Приложение 1: Группа по разработке руководства

Приложение 2: Сводная информация о таблицах с подтверждающими данными

Приложение 3: Рекомендации для исследований

Приложение 4: Аббревиатура

Приложение 5: Методология

Приложение 6: Консультации с заинтересованными сторонами

Приложение 7: Изучение литературы: блок-схемы, список исключенных исследований

Приложение 8: Таблицы с подтверждающими данными

Приложение 1: Группа по разработке руководства

Настоящее руководство было разработано группой ESHRE по составлению руководств по репродуктивной эндокринологии. ГРР – гинекологи с опытом работы в области репродуктивной медицины и стимуляции яичников. Мы стремились к равному распределению по полу, региону и опыту.

Руководитель ГРР	
Фрэнк Брукманс (Frank Broekmans)	Кафедра репродуктивной медицины и гинекологии, Университетский медицинский центр Утрехта, Утрехт (Нидерланды)
Члены ГРР	
Эрнесто Бош (Ernesto Bosch)	Клиника репродуктивного здоровья и вспомогательной репродукции Валенсии, Валенсия (Испания)
Симон Броер (Simone Broer)	Кафедра репродуктивной медицины и гинекологии, Университетский медицинский центр Утрехта, Утрехт (Нидерланды)
Георг Гринингер (Georg Griesinger)	Кафедра гинекологической эндокринологии и репродуктивной медицины, Университетская клиника Шлезвиг-Гольштейн, Любек (Германия)
Майкл Гринберг (Michael Grynberg)	Отделение репродуктивной медицины и сохранения фертильности, больница «Антуан Беклер», Кламар (Франция)

Петр Хумаидан (Peter Humaidan)	Клиника репродуктивного здоровья, региональная больница Скиве, факультет здоровья, Орхусский университет, Скиве (Дания)
Эстратиос Колибиянакис (Estratios Kolibianakis)	Факультет репродукции человека, 1-я кафедра акушерства и гинекологии, медицинская школа, Университет Аристотеля, Салоники (Греция)
Михал Куницкий (Michał Kunicki)	Центр фертильности и репродуктивного здоровья INVICTA, Варшава Кафедра гинекологической эндокринологии, Варшавский медицинский университет (Польша)
Антонио Ла Марка (Antonio La Marca)	Кафедра акушерства и гинекологии, Университет Модены и Реджо-Эмилии и клиника Eugin, Модена (Италия)
Джордж Лайнас (George Lainas)	«Эугония», Афины (Греция)
Натали Массин (Nathalie Massin)	Кафедра акушерства, гинекологии и репродукции, Университет Восточного Парижа – Кретей, Межобщинный больничный центр, Кретей (Франция)
Себастьян Мастенбрук (Sebastiaan Mastenbroek)	Университетский медицинский центр Амстердама, Амстердам (Нидерланды)
Николаос Полисос (Nicolao Polyzos)	Университетская клиника Дексей, Барселона (Испания)
Сеш К. Сункара (Sesh K. Sunkara)	Кафедра здоровья женщин и детей, Королевский колледж Лондона, Лондон (Соединенное Королевство)
Таня Тимева (Tanya Timeva)	Больница «Доктор Штерев», София (Болгария)
Мира Тойли (Mira Töyli)	Центральная больница Канта-Хяме, Хямеенлинна, клиника Мехиляйнен, Хельсинки (Финляндия)
Янош Урбанчек (Janos Urbancsek)	Кафедра акушерства и гинекологии, медицинский факультет Университета Земмельвайса, Будапешт (Венгрия)
Методологическая поддержка	
Натали Ле Клеф (Nathalie Le Clef)	Европейское общество по репродукции человека и эмбриологии (Бельгия)
Натали Вермейлен (Nathalie Vermeulen)	Европейское общество по репродукции человека и эмбриологии (Бельгия)

Заявление об отсутствии конфликта интересов

Всех членов ГРР попросили внести информацию о возможных конфликтах интересов в форму раскрытия информации (см. Руководство по разработке рекомендаций ESHRE).

	Конфликт интересов
Фрэнк Брукманс (Frank Broekmans)	Исследовательские гранты от Merck, вознаграждение за консультирование от Ferring, вознаграждение за выступление от Merck



Николаос Полисос (Nicolaos Polyzos)	Исследовательские гранты от Ferring, MSD, Roche и вознаграждение за консультирование Besins от MSD, Ferring, IBSA Вознаграждение за выступление от Ferring, MSD, Merck, IBSA, Theramex, Besins Healthcare, Gedeon-Richter, Roche Diagnostics
Антонио Ла Марка (Antonio La Marca)	Исследовательские гранты от Ferring, MSD, IBSA, Merck Serono, Gedeon-Richter, TEVA Вознаграждение за консультирование от Roche, Beckman-Coulter
Георг Гринзигер (Georg Griesinger)	Вознаграждение за консультирование от MSD, Ferring, Merck Serono, IBSA, Theramex, Finox, TEVA, Gedeon-Richter, Glycotope, «Абботт», Vitrolife, Biosilu, ReprodWissen, Obseva, PregLem Вознаграждение за выступление от MSD, Ferring, Merck Serono, IBSA, Finox, TEVA, Gedeon-Richter, Glycotope, «Абботт», Vitrolife, Biosilu
Эрнесто Бош (Ernesto Bosch)	Исследовательские гранты от Gedeon-Richter Вознаграждение за консультирование от MSD, Ferring, «Абботт», Gedeon-Richter, Merck, Roche Вознаграждение за выступление от MSD, Ferring, «Абботт», Gedeon-Richter, Merck, Roche Доля участия в клинике репродуктивного здоровья и вспомогательной репродукции Валенсии
Петр Хумайдан (Peter Humaidan)	Исследовательские гранты от Gedeon-Richter, Merck, IBSA, вознаграждение за выступление для Ferring от MSD, IBSA, Merck, Gedeon-Richter
Янош Урбанчек (Janos Urbancsek)	Вознаграждение за выступление от IBSA, Ferring
Натали Массин (Nathalie Massin)	Исследовательские гранты от MSD, Merck, IBSA Вознаграждение за консультирование от MSD, Merck, IBSA, Ferring Вознаграждение за выступление от MSD, Merck, IBSA, Gedeon-Richter, Theramex
Мира Тойли (Mira Töyli)	Не указаны.
Майкл Гринберг (Michael Grynberg)	Вознаграждение за выступление от Merck Serono, Ferring, Gedeon-Richter, MSD
Сеш Камаль Сункара (Sesh Kamal Sunkara)	Вознаграждение за выступление от Merck, MSD, Ferring, Pharmasure
Симон Броер (Simone Broer)	Не указаны.
Джордж Лайнас (George Lainas)	Не указаны.

Эстратиос Колибянакис (Estratios Kolibianakis)	Вознаграждение за выступление от Merck Serono, Angellini Pharma and MSD
Михал Куницкий (Michał Kunicki)	Вознаграждение за выступление от Ferring
Таня Тимева (Tanya Timeva)	Вознаграждение за выступление от Merck, MSD, MLD
Себастьян Мастенбрук (Sebastiaan Mastenbroek)	Не указаны.
Натали Вермейлен (Nathalie Vermeulen)	Не указаны.
Натали Ле Клеф (Nathalie Le Clef)	Не указаны.

Приложение 3: Рекомендации для исследований в области стимуляции яичников при ЭКО/ИКСИ

Из литературы и в ходе обсуждения имеющихся доказательных данных было выявлено несколько тем, в отношении которых либо не существуют доказательства, либо их недостаточно и они противоречивы. В интересах пар, проходящих стимуляцию яичников при ЭКО/ИКСИ, ГРР рекомендует, чтобы будущие исследования, по возможности хорошо разработанные рандомизированные контролируемые, были сосредоточены на восполнении пробелов в знаниях.

К темам, на которые следует обратить внимание в последующих исследованиях, относятся следующие.

- Снижение дозы гонадотропина у пациенток с предсказуемо высоким уровнем ответа как инструмент нормализации ответа яичников (агонист или антагонист ГнРГ) по сравнению со стандартной дозировкой с агонистом ГнРГ в качестве триггера и/или стратегией «замораживания всех ооцитов» (в протоколе с антагонистами ГнРГ).
- Варианты предварительной терапии для планирования в протоколе с антагонистами ГнРГ по сравнению с протоколом с агонистами ГнРГ.
- Поддержка лютеиновой фазы с использованием агониста ГнРГ по сравнению с поддержкой лютеиновой фазы с использованием прогестерона по сравнению с поддержкой лютеиновой фазы с использованием низкой дозы ХГЧ.
- Эффективность и безопасность стратегии «замораживание всех ооцитов» в циклах с рутинной биопсией эмбриона для предимплантационной генетической диагностики или предимплантационного генетического скрининга.



- Агонист ГнРГ в качестве триггера овуляции с корректированной поддержкой лютеиновой фазы по сравнению с ХГЧ 10000 МЕ в качестве триггера овуляции с применением стратегии «замораживание всех ооцитов» у наблюдаемых пациенток с высоким уровнем ответа.

Приложение 4: Аббревиатура

ПКАФ	Подсчет количества антральных фолликулов
АМГ	Антимюллеров гормон
ВРТ	Вспомогательные репродуктивные технологии
ИМТ	Индекс массы тела
КЦ	Кломифена цитрат
ДИ	Доверительный интервал
ККО	Комплекс «кумуляус-ооцит»
КОК	Комбинированные оральные контрацептивы
DHEA	Дегидроэпиандростерон
Duostim	Двойная стимуляция, стимуляция яичников во время фолликулярной и лютеиновой фаз в течение одного менструального цикла
EFORT-тест	Тест функционального резерва яичников относительно их физиологической реакции на введение извне фолликулостимулирующего гормона
ТЭ	Толщина эндометрия
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
ГРП	Группа по разработке руководства
ГР	Гормон роста
ГнРГ	Гонадотропин-рилизинг гормон
ГРП	Индикатор доброкачественной практики
ХГЧ	Хорионический гонадотропин человека
МГЧ	Менопаузальный гонадотропин человека
ВО-ФСГ	Высокоочищенный фолликулостимулирующий гормон
ИКСИ	Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов
ИДП	Индивидуальные данные пациентов
МЕ	Международная единица
ВМИ	Внутриматочная инсеминация
ЭКО	Экстракорпоральное оплодотворение
ЧЖ	Частота живорождения
ЛГ	Лютеинизирующий гормон
ПЛФ	Поддержка лютеиновой фазы
ЛР	Логистическая регрессия
СР	Среднее расхождение
МЕЦ	Модифицированный естественный цикл
МПА	Медроксипрогестерона ацетат
СГЯ	Синдром гиперстимуляции яичников
ЗО	Захват ооцита
ОШ	Отношение шансов
СЯ	Стимуляция яичников
ПКМЯ	Поликистозная морфология яичников
СПКЯ	Синдром поликистоза яичников
О-ФСГ	Очищенный фолликулостимулирующий гормон

ПНЯ	Преждевременная недостаточность яичников
ЧБ	Частота беременности
РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
рФСГ	Рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон
рЛГ	Рекомбинантный лютеинизирующий гормон
ROC-AUC	Площадь под кривой рабочей характеристики приемника
ОР	Относительный риск/отношение рисков
ССР	Стандартизированное среднее расхождение
ВРС	Взвешенная разность средних

Приложение 5: Методология

Разработка руководства

Руководства Европейского общества по репродукции и эмбриологии человека (ESHRE) разработаны на основе руководства по разработке рекомендаций ESHRE (Vermeulen et al., 2017), с которым можно ознакомиться на веб-сайте ESHRE (www.eshre.eu/guidelines). Основной целью настоящего руководства является предоставление пошаговых рекомендаций по разработке руководств ESHRE для членов ГРП ESHRE. В руководстве описана 12-этапная процедура написания руководств по клиническому ведению ГРП при поддержке методологического эксперта ESHRE:

ВЫБОР ТЕМЫ	РЕКОМЕНДАЦИИ
ФОРМИРОВАНИЕ ГРП	ПРОЕКТ ДЛЯ ОБЗОРА
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛЕЖАЩИХ ИЗУЧЕНИЮ ВОПРОСОВ	ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ ОБЗОР
КЛЮЧЕВЫЕ ВОПРОСЫ	УТВЕРЖДЕНИЕ ЧЛЕНОВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ
ПОИСК ДОКАЗАТЕЛЬСТВ	ПУБЛИКАЦИЯ
ОБОБЩЕНИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ	ОБНОВЛЕНИЕ/ПЕРЕСМОТР

Текущее руководство было разработано ESHRE, которое взяло на себя расходы, связанные с проведением рабочих совещаний (расходы на проезд, проживание в гостинице и питание), с поиском литературы (расходы на библиотеку, поиск документов) и с внедрением руководства (печать, расходы на публикацию). За исключением возмещения командировочных расходов, члены ГРП не получали никакой оплаты за свое участие в процессе разработки руководящих принципов.

Сфера применения руководства и первая версия ключевых вопросов были сформированы координатором и представителями Специальной группы ESHRE по репродуктивной эндокринологии. Было также опубликовано объявление узким специалистам, которые хотели бы присоединиться к ГРП. Были рассмотрены заявки и отобраны эксперты на основании их опыта и местонахождения. Составители стремились к соблюдению



баланса полов и местонахождения в Европе. Было организовано совещание ГРР для обсуждения ключевых вопросов и их переоценки с помощью процесса PICO (пациентки — вмешательство — сравнение — результат). В результате этого был сформирован окончательный список из 18 ключевых вопросов. Поиск литературы проводился методологом (д-р Н. Ле Клеф) по ключевым словам. Ключевые слова были отсортированы по значимости и использовались для поиска в PUBMED/MEDLINE и Кокрановской библиотеке. Поиск баз данных велся с начала запуска работы по 8 ноября 2018 года.

Поиск литературы проводился в непрерывном процессе. На первом этапе были собраны систематические обзоры и метаанализы. Если результаты не были найдены, поиск распространялся на рандомизированные контролируемые исследования и далее на когортные исследования и описания клинических случаев, следуя иерархии уровней доказательств. Ссылка была выбрана или исключена методологом-экспертом и экспертом-членом ГРР на основании названия работы, аннотации, а также качества списка литературы. При необходимости были проведены дополнительные поиски, чтобы получить окончательный список работ. В случае вопросов об оперативных вмешательствах основное внимание уделялось проспективным (рандомизированным) контролируемым исследованиям. Качество выбранных работ оценивалось с помощью контрольного перечня оценки качества, определенного в руководстве ESHRE. Кроме того, доказательства были собраны и сведены в таблицу с подтверждающими данными в соответствии с форматом GIN (<http://www.g-i-n.net/activities/etwg>).

Таблицы оценки качества и подтверждающих данных были сформированы экспертами ГРР.

Сводные таблицы результатов (Приложение 2) были подготовлены в соответствии с подходом GRADE для рандомизированных исследований с контролируемым вмешательством, в которых сообщались частота наступления беременности и/или данные о безопасности. По возможности сводные таблицы результатов основывались на текущих новых надлежаще выполненных систематических обзорах, дополненных недавно проведенными РКИ. В случаях отсутствия недавнего достоверного систематического обзора был осуществлен систематический поиск соответствующих исследований, как описано выше, с акцентом на проспективные (рандомизированные) исследования. Кумулятивная частота живорождения, частота живорождения и синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) рассматривались в качестве критических исходов.

Заседания ГРР проводились для обсуждения проекта рекомендаций и подтверждающих доказательств, а также для достижения консенсуса по окончательной формулировке рекомендаций.

На последнем этапе все доказательства и рекомендации были объединены в руководстве ESHRE: «Стимуляция яичников при ЭКО/ИКСИ».

Представление рекомендаций

Рекомендации были классифицированы как «сильные» или «условные» в соответствии с GRADE. Использовались слова «рекомендовано» для сильных рекомендаций и «можно рекомендовать» — для условных. Предложенная интерпретация сильных и условных рекомендаций пациентами, клиницистами и законодателями в области здравоохранения:

Значение для	Сильная рекомендация	Условная рекомендация
Пациенты	Большинство лиц в этой ситуации хотели бы порекомендовать предлагаемый план действий, и лишь небольшая часть не хотела бы	Большинство лиц в этой ситуации хотели бы порекомендовать предлагаемый план действий, но многие не хотели бы
Клиницисты	Большинство пациентов должны получить лечение. Соблюдение этой рекомендации в соответствии с руководящими принципами может использоваться в качестве критерия качества или показателя эффективности. Вероятно, формальные средства принятия решений не понадобятся, чтобы помочь лицам принять решения в соответствии с их ценностями и предпочтениями	Признают, что различные варианты выбора будут подходить для отдельных пациентов, и что медицинские работники должны помочь каждому пациенту принять решение о лечении в соответствии с его или ее ценностями и предпочтениями. Средства принятия решений могут быть полезны для обеспечения принятия лицами решений в соответствии с их ценностями и предпочтениями
Законодатели	Рекомендация может быть принята в качестве руководящего принципа в большинстве ситуаций	Руководящий принцип нуждается в серьезных обсуждениях с привлечением целого ряда заинтересованных сторон.

По каждой рекомендации указывается, является ли она сильной или условной и каково качество подтверждающих доказательств. В разделе «Обоснование» представлено больше данных о соображениях, учитываемых при формулировании рекомендаций: соотношение между желаемым и нежелательным эффектами, достоверность доказательств воздействия, уверенность в том, как люди оценивают результат, приемлемость и осуществимость вмешательства. Влияние на обеспечение равенства в вопросах здравоохранения и ресурсы обсуждались только в соответствующих случаях.



Стратегия рецензирования проекта руководства

После доработки проекта руководства был начат процесс рассмотрения. Проект руководства был опубликован на веб-сайте ESHRE вместе с формой комментариев рецензентов и кратким описанием процесса рецензирования. Замечания и пожелания касательно руководства можно было внести в период с 14 января по 10 февраля 2019 года.

Чтобы уведомить заинтересованных клиницистов, было разослано по электронной почте приглашение пересмотреть руководство всем членам Специальной группы ESHRE по репродуктивной эндокринологии.

Выбранные рецензенты были приглашены к рассмотрению лично по электронной почте. Рецензентами были:

- координаторы и представители Специальной группы ESHRE по репродуктивной эндокринологии и Специальная группа ESHRE по качеству и безопасности BPT;
- контактные лица пациентских организаций в Европе;
- контактные лица международных и национальных сообществ, ориентированных на ЭКО/ИКСИ в Европе. Все рецензенты перечислены в Приложении 6. Отчет по обработке комментариев рецензента, включая дополнительную информацию о рецензировании и список всех комментариев на рецензента с ответом, сформулированным ГРП, будет опубликован на веб-сайте ESHRE.

Стратегия реализации руководства

Стандартная процедура распространения всех руководящих принципов ESHRE включает публикацию и объявление о них.

Каждое руководство публикуют на веб-сайте ESHRE и в разделе «Репродукция человека». Процедура объявления включает в себя публикацию новости в разделе «Фокус на репродукцию», размещение информации в новостной ленте на домашней странице сайта ESHRE и краткую презентацию на ежегодном собрании ESHRE. Все участники ежегодного собрания ESHRE будут проинформированы о разработке и выпуске нового руководства; все соответствующие национальные сообщества и пациентские организации проинформированы о выпуске руководства. Их просят способствовать внедрению руководства на их территории проживания, например с помощью выпуска переводов или сокращенных версий, но им также предлагается ссылка на веб-сайт с оригинальным документом.

Версии руководства для пациентов будут разработаны подгруппой ГРП вместе с представителями пациентов. Версия для пациентов — это перевод рекомендаций понятным языком с акцентом на важные для пациентов вопросы. Она направлена на то, чтобы помочь пациентам понять рекомендации руководства и облегчить принятие клинических решений.

Для дальнейшего повышения эффективности реализации руководства членам ГРП в качестве экспертов в данной области будет предложено выбрать рекомендации, внедрение которых, по их мнению, будет затруднено, и внести предложения по отдельным мероприятиям по внедрению (например таблицы с вариантами, схемы, дополнительные рекомендации, добавление графических/визуальных материалов в руководство).

Временные рамки внесения изменений в руководство

Действующее руководство будет пересмотрено в 2023 году (через четыре года после публикации). Промежуточный поиск новых доказательств будет проведен через два года после публикации, после которого ГРП внесет необходимые изменения.

Все усилия направлены на то, чтобы этот документ содержал верную информацию на момент публикации. Однако в случае наличия ошибок или упущений исправления будут внесены в веб-версию настоящего документа, которая является окончательной версией в любое время. Эту версию можно найти по адресу: www.eshre.eu/guidelines.

Для получения более подробной информации о методологии руководящих принципов ESHRE посетите www.eshre.eu/guidelines

Приложение 6: Консультации с заинтересованными сторонами

Как указано в методологии, проект руководства рассматривался в течение 6 недель, с 12 февраля по 26 марта 2019 года. Имена и фамилии всех рецензентов, их комментарии и ответы ГРП обобщены в отчете о рецензировании, который опубликован на веб-сайте ESHRE в качестве вспомогательной документации к руководству. Список представителей профессиональной организации и отдельных экспертов, предоставивших комментарии к руководству, приводится ниже.

Представитель	Организация
Радж Матур (Raj Mathur)	Британское общество фертильности
Ферраретти А.П. (Ferraretti A.P.)	ESHRE, авторы «Определение ESHRE «бедного» ответа на стимуляцию» (2011).
Ричард Андерсон (Richard Anderson), руководитель ГРП	Группа ESHRE по составлению руководства касательно сохранения фертильности
Рецензент	Страна
Ханс-Петер Штайнер (Hans-Peter Steiner)	Австрия
Крис Поппе (Kris Poppe)	Бельгия
Пратип Чакраборт (Pratip Chakraborty)	Индия
Мариано Машкареньяш (Mariano Mascarenhas)	Соединенное Королевство



Арианна д'Анджело (Arianna D'Angelo)	Соединенное Королевство
Хуан А Гарсия-Веласко (Juan A Garcia-Velasco)	Испания
Карлос Калхаз-Хорхе (Carlos Calhaz-Jorge)	Португалия
Риикка Леппянен (Riikka Leppänen)	Финляндия
Ронит Бек Фрухтер (Ronit Beck Fruchter)	Израиль
Апостолос Циронис (Apostolos Tsironis)	Соединенное Королевство
Ник Маклон (Nick Macklon)	Соединенное Королевство
Клаус Бюлер (Klaus Bühler) и его коллеги	Германия
Хакан Ярали (Hakan Yerali)	Турция
Ли Ронг (Li Rong)	Китай
Ахмед Сами Саад (Ahmed Samy Saad)	Египет
Абубакр Мохамед Эльнашар (Aboubakr Mohamed Elnashar)	Египет
Паоло Эмануэле Леви-Сетти (Paolo Emanuele Levi-Setti)	Италия
Корина Манолеа (Corina Manolea)	Румыния
Джулиан Дженкинс (Julian Jenkins)	Швейцария
Карло Альвигги (Carlo Alviggi) и его коллеги	Италия и другие страны
Томас Д'хоогхе (Thomas D'Hooghe)	Бельгия

Филиппо Убалди (Filippo Ubaldi) и его коллеги	Италия
Фэй Гонг (Fei Gong)	Китай
Юнь Лин (Yun Lin)	Китай
Ян Олофссон (Jan Olofsson)	Швейцария
Айдонг Гонг (Aidong Gong)	Китай
Пабло Диас-Спиндола (Pablo Diaz-Spindola)	Мексика
Ахмет Турп (Ahmet Turp)	Турция
Тамар Барбакадзе (Tamar Barbakadze)	Грузия
Сандро С Эстевес (Sandro C Esteves) и его коллеги	Бразилия
Джемма Кастильон Кортес (Gemma Castillón Cortés)	Испания
Уильям Леджер (William Ledger)	Австралия
Юань Ли (Yuan Li)	Китай
Педро Барри (Pedro Barri)	Испания
Фабиола Белиготти (Fabiola Beligotti)	Швейцария
Юлия Колода (Julia Koloda)	Россия
Ферраретти А. П. (Ferraretti A.P.)	Италия
Мохтар М. (Mochtar M.), ван Вели М. (van Wely M.), Браат Д. (Braat D.), Годдин М. (Goddijn M.)	Нидерланды

Дуфастон®

дидрогестерон

МАЙБУТНЄ СТАНДАРТІВ У ПІДТРИМЦІ ЛЮТЕЇНОВОЇ ФАЗИ ПРИ ДРТ^{1,2}

Дуфастон® – максимальний шанс
настання вагітності[§]
і живонародження^{*5}

№1
БРЕНД У СВІТІ
для терапії прогестеронової
недостатності⁴



Коротка інформація про препарат Дуфастон®.

порівняно з мікронізованим прогестероном^{1,5}
§ підтверджено на 12 тижні вагітності
* на 4,7% і на 4,9% відповідно в дослідженні не меншої ефективності
ЛФ – лютеїнова фаза; ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

Реєстраційне посвідчення МОЗ України: UA/3074/01/01 від 16.08.2017, дійсне безстроково.

Склад: 1 таблетка містить дидрогестерону 10 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гормони статевих залоз і препарати, які застосовують при патології статевих систем. Гестагени. **Похідні прегнадієну.** Код АТХ G03D B01. **Показання.** Нерегулярні менструальні цикли; ендометріоз; дисменорея; безпліддя, спричинене лютеїновою недостатністю; підтримка лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ); загрозливий і звичайний викидень, пов'язаний з прогестероновою недостатністю. Дуфастон® можна застосовувати як циклічне доповнення до терапії естрогенами у жінок з інтактною маткою: для попередження гіперплазії ендометрію у період менопаузи; при дисфункційних маткових кровотечах; при вторинній аменорей. **Протипоказання.** Недіагностована вагінальна кровотеча; наявні серйозні захворювання печінки або наявні серйозні захворювання печінки у минулому, якщо показники функції печінки не нормалізувалися; слід враховувати протипоказання для естрогенів, якщо їх застосовувати у комбінації з протестагенами, такими як дидрогестерон; встановлена гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого іншого компонента препарату; встановлені або підозрювані протестагензалежні новоутворення (наприклад менінгіома). Лікування з метою підтримки лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) слід припинити, якщо діагностований аборт/викидень. **Спосіб застосування та дози.** Дози, схему та тривалість лікування можна коригувати залежно від тяжкості розладу та індивідуальної клінічної відповіді пацієнта. **Нерегулярні менструальні цикли.** Довжина циклу 28 днів може бути досягнута шляхом призначення 1 таблетки Дуфастон® на добу з 11-го по 25-й день циклу. **Ендометріоз.** Від 1 до 3 таблеток Дуфастон® на добу з 5-го по 25-й день циклу або протягом усього циклу. Дози, кратні 10 мг на добу, слід розподілити рівномірно протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування. **Дисменорея.** Від 1 до 2 таблеток Дуфастон® на добу з 5-го по 25-й день циклу. Дози, кратні 10 мг на добу, слід розподілити рівномірно протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування. **Безпліддя, спричинене лютеїновою недостатністю.** 1 таблетка Дуфастон® на добу з 14-го по 25-й день циклу. Це лікування слід продовжити протягом мінімум 6 послідовних циклів. Рекомендується продовжити лікування протягом перших місяців вагітності у тих же дозах, як і для звичайного викидня. **Підтримка лютеїнової фази при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ)** 1 таблетка Дуфастон® 3 рази на день (30 мг на добу). Лікування починають з дня забору ооцитів і продовжують протягом 10 тижнів, якщо вагітність підтверджується. **Загроза викидня.** Початкова доза: 4 таблетки Дуфастон® одразу, потім по 1 таблетці Дуфастон® кожні 8 годин. Дози, кратні 10 мг на добу, слід рівномірно розподілити протягом доби. Рекомендується призначити найвищу дозу на початковому етапі лікування. Якщо симптоми не зникають або знову з'являються під час лікування, дозу необхідно збільшити на 1 таблетку Дуфастон® кожні 8 годин. Після того, як симптоми зникають, ефективну дозу необхідно зберегти протягом одного тижня, після чого її можна поступово зменшити. Якщо симптоми з'являються знову, лікування має бути негайно відновлено з дозуванням, яке виявилось ефективним. **Звичайний викидень.** Лікування необхідно розпочати до зачаття. 1 таблетка Дуфастон® на добу до 20-го тижня вагітності, після чого можна поступово знижувати дозу. Якщо симптоми загрози переривання вагітності з'являються під час лікування, лікування слід продовжити, як це описано у випадку загрози викидня. **Дисфункція маткових кровотеч.** 2 таблетки Дуфастон® на добу протягом 5-7 днів у поєднанні з естрогеном. Через кілька днів після закінчення такого лікування з'явиться кровотеча відміни. Таке лікування слід продовжити протягом кількох циклів. **Вторинна аменорея.** Для лікування одночасно необхідно призначити естроген. Естроген призначити з 1-го по 25-й день циклу, з 11-го по 25-й день у поєднанні з 1 таблеткою Дуфастон® на добу. Для створення передумов для наступних циклів лікування починають на 5-й день після початку кровотечі шляхом призначення естрогенів (з 5-го по 25-й день). Дуфастон® 10 мг призначати з 11-го по 25-й день. **Для попередження гіперплазії ендометрію у період менопаузи.** Протягом кожного 28-денного циклу терапії естрогенами приймати лише естроген протягом перших 14 днів, і протягом наступних 14 днів приймати 1 або 2 таблетки, що містять 10 мг дидрогестерону, додатково до терапії естрогенами. У разі дозування 10 мг дидрогестерону 2 рази на добу прийом таблеток слід розподілити протягом доби. Кровотеча відміни зазвичай виникає під час застосування дидрогестерону. **Побічні реакції.** При застосуванні дидрогестерону у клінічних дослідженнях за показаннями без лікування естрогенами найчастіше повідомляли про наступні побічні реакції: вагінальна кровотеча, мігрень/головний біль, нудота, блювання, біль у животі, менструальні розлади та біль/чутливість молочних залоз*. **Повний перелік побічних реакцій** представлений в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуфастон® від 01.06.2020. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Більше 9 мільйонів вагітних жінок приймали дидрогестерон. Дотепер не виявлено доказів шкідливого впливу дидрогестерону при застосуванні у період вагітності. У доклінічних дослідженнях ембріофетального та постнатального розвитку ефекти відповідали фармакологічному профілю. Неприятні ефекти виникали лише тоді, коли вплив препарату значно перевищував максимальну експозицію для людини. Дидрогестерон можна застосовувати протягом вагітності за чіткими показаннями. Не слід застосовувати Дуфастон® у період годування груддю. **Діти.** Через недостатність даних про безпеку та ефективність застосування Дуфастон® дітям не рекомендують призначати препарат цієї категорії пацієнтам. **Особливості застосування.** У разі звичайного або загрозливого викидня необхідно визначити і перевірити під час лікування життєздатність плода, щоб переконатися, що вагітність триває і ембріон живий. Перед початком застосування дидрогестерону для лікування патологічної кровотечі слід виключити органічну причину кровотечі. У перші місяці лікування можуть виникати проривні кровотечі або кров'яні виділення. Якщо проривна кровотеча або кров'яні виділення продовжують виникати через деякий час лікування або продовжуються після закінчення лікування, слід відслати причину в тому числі, у випадку необхідності, виключити зловживання ендометрію шляхом проведення біопсії ендометрію. Якщо будь-яке з нижченаведених порушень відбувається вперше або погіршується під час застосування препарату, має бути розглянуто питання про припинення лікування: надзвичайно сильний головний біль; мігрень або симптоми, які можуть вказувати на ішемію головного мозку; значне підвищення артеріального тиску; поява венозної тромбоемболії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дані досліджень *in vitro* свідчать, що основний шлях метаболізму, завдяки якому утворюється головний фармакологічно активний метаболіт 20α-дигідродидрогестерон (ДГД), каталізується альдоксоредакцією 1C (AKR 1C) у цитозолі людини. Нарівні з цитозольним метаболізмом метаболітичні перетворення здійснюються ізоферментами цитохрому P450 (CYP). Метаболізм дидрогестерону і ДГД може прискорюватися при одночасному прийомі речовин, що індують ферменти цитохрому P450, таких як антиконвульсанти (наприклад фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін), протимікробні препарати (наприклад рифампіцин, рифабутин, невірапін, ефавіренс) та фітопрепарати, що містять звіробій (Hypericum perforatum), шавлію або гірко білоба. Ритонавір та нефінавір відомі як сильні інгібітори ферментів цитохрому, демонструють ферментодіагностичні властивості при одночасному застосуванні зі стероїдними гормонами. Клінічно підвищений метаболізм дидрогестерону може призвести до зниження ефекту. Дослідження *in vitro* показали, що дидрогестерон та ДГД у клінічно значущих концентраціях не пригнічують та не індують ферменти цитохрому P450, що беруть участь у метаболізмі лікарських препаратів. **Упаковка.** По 14 або 20, або 28 таблеток у блистері; по 1 блистеру в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Абботт Біолоджікал Б.В., Нідерланди.

Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуфастон® від 01.06.2020.

1. Griesinger G., Fertility and Sterility® Vol. 109, No. 5, May 2018. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Дуфастон®, 3. H. Tournaye H., Hum Reprod 2017; 32 (5): 1019–1027, 4. Internal calculations by Abbott based on IQVIA Database, Analytics Link MAT12 2017. 5. Blockeel C. et al. ASRM Abstracts // Fertility and Sterility. – 2018. – Vol. 110. – № 4, Supplement. – P. 90.

**Жінки
ПОНАД УСЕ**

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. За додатковою інформацією Ви можете звернутися до «ТОВ Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Московська, 32/2.
Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

Abbott

UKR2162621