

# Гормональные и эмбриологические параметры циклов овариальной стимуляции при использовании дидрогестерона для предотвращения преждевременного пика лютеинизирующего гормона

И.Е. Корнеева, А.И. Ковальчук , Т.А. Назаренко, Е.В. Митюрин, С.Г. Перминова, А.В. Бачурин, Т.Ю. Иванец

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффекты протокола овариальной стимуляции с назначением дидрогестерона для предотвращения преждевременного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) на гормональные и эмбриологические параметры программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида).

**Материалы и методы.** Всего 79 женщинам с бесплодием и сохраненным овариальным резервом проводили овариальную стимуляцию в программе ЭКО/ИКСИ. В 1-й группе (n=38) для предотвращения преждевременного пика ЛГ использовали дидрогестерон, во 2-й группе (n=41) – антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ). Сравнивали параметры стимулированных циклов: стартовые и курсовые дозы гонадотропинов, длительность стимуляции, гормональные и эмбриологические показатели (число полученных и зрелых ооцитов, частоту оплодотворения, количество blastocysts и криоконсервированных эмбрионов).

**Результаты.** Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту – 34,3±3,32 и 33,4±3,42 года, индексу массы тела – 24,1±2,1 и 23,3±1,9, уровню антимюллерова гормона – 2,6±1,11 и 2,8±1,43 нг/мл и количеству антральных фолликулов по данным УЗИ – 6,22±1,21 и 7,13±0,89 соответственно в 1 и 2-й группах. Гормональные параметры циклов овариальной стимуляции с назначением дидрогестерона или антГнРГ характеризовались сопоставимыми данными, касающимися курсовой дозы гонадотропина, продолжительности дней стимуляции, концентрации ЛГ и стероидных гормонов в сыворотке крови. Показатели эмбриологического этапа программы (число полученных и зрелых ооцитов, blastocysts и криоконсервированных эмбрионов) не имели значимых межгрупповых различий, несмотря на высокий уровень прогестерона в сыворотке крови у женщин, принимавших дидрогестерон.

**Заключение.** Протокол с дидрогестероном не уступает стандартному протоколу с антГнРГ по общепринятым клинико-лабораторным и эмбриологическим показателям. Пероральный прием препарата позволяет уменьшить количество инъекций в цикле лечения и быть более удобным для пациентов, не планирующих перенос эмбрионов.

**Ключевые слова:** овариальная стимуляция, антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона, прогестерон, дидрогестерон, экстракорпоральное оплодотворение

**Для цитирования:** Корнеева И.Е., Ковальчук А.И., Назаренко Т.А., Митюрин Е.В., Перминова С.Г., Бачурин А.В., Иванец Т.Ю. Гормональные и эмбриологические параметры циклов овариальной стимуляции при использовании дидрогестерона для предотвращения преждевременного пика лютеинизирующего гормона. Гинекология. 2022;24(5):380–385. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201675

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

 **Ковальчук Алла Игоревна** – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: kovalchukalla27@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5253-9604

**Корнеева Ирина Евгеньевна** – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния НОЦ ВРТ с клиническим отд-нием им. Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: irina.korneeva@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8124-7659

**Назаренко Татьяна Алексеевна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием НОЦ ВРТ с клиническим отд-нием им. Фредерика Паулсена, дир. Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: t\_nazarenko@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-5823-1667

**Митюрин Елена Викторовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния НОЦ ВРТ с клиническим отд-нием им. Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: e\_mityurina@oparina4.ru

**Перминова Светлана Григорьевна** – д-р мед. наук, доц., вед. науч. сотр. отд-ния НОЦ ВРТ с клиническим отд-нием им. Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: perisvet@list.ru; ORCID: 0000-0003-4438-1354

**Бачурин Алексей Владимирович** – эмбриолог, науч. сотр. отд-ния НОЦ ВРТ с клиническим отд-нием им. Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

**Иванец Татьяна Юрьевна** – д-р мед. наук, зав. клин.-диагн. лаб. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: t\_ivanets@oparina4.ru

 **Alla I. Kovalchuk** – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: kovalchukalla27@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5253-9604

**Irina E. Korneeva** – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: irina.korneeva@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8124-7659

**Tatiana A. Nazarenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: t\_nazarenko@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-5823-1667

**Elena V. Mityurina** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: e\_mityurina@oparina4.ru

**Svetlana G. Perminova** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: perisvet@list.ru; ORCID: 0000-0003-4438-1354

**Aleksei V. Bachurin** – embryologist, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

**Tatiana Yu. Ivanets** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: t\_ivanets@oparina4.ru

# Hormonal parameters and embryological outcomes of in vitro fertilisation/ intra cytoplasmic sperm injection cycles in women using dydrogesterone for the prevention of premature luteinizing hormone surge during ovarian stimulation

Irina E. Korneeva, Alla I. Kovalchuk✉, Tatiana A. Nazarenko, Elena V. Mityurina, Svetlana G. Perminova, Aleksei V. Bachurin, Tatiana Yu. Ivanets

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To evaluate the hormonal parameters and embryological outcomes of an ovarian stimulation protocol using dydrogesterone to prevent the premature LH surge in IVF/ICSI programmes.

**Materials and methods.** A prospective study randomised, including 79 women with normal ovarian reserve undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI with recombinant FSH (rFSH) from Day 2 or 3 of the menstrual cycle. To prevent the premature LH surge, participants in Group 1 (n=38) received oral dydrogesterone 20 mg/day from the start of ovarian stimulation until the day of ovulation trigger administration. Participants in Group 2 (n=41) received a GnRH antagonist. We evaluated the starting and total dose of gonadotropins, duration of stimulation, serum levels of LH, oestradiol and progesterone on Day 1 and 6 of stimulation and the day of trigger administration, number of retrieved and mature oocytes, fertilization rate, and the number of blastocysts and cryopreserved embryos.

**Results.** There were no significant differences in most hormonal parameters, characteristics of the ovarian stimulation and embryological outcomes between the two groups. Serum levels of progesterone in the dydrogesterone arm were higher than in the GnRH antagonist arm (2.3 nmol/l [2.0–3.4] vs 1.5 [1.0–2.4] nmol/l;  $p=0.026$ ), but without any impact on the embryological outcomes.

**Conclusion.** Prevention of premature LH surge in ovarian stimulation cycles using oral dydrogesterone may represent a convenient alternative to the conventional use of GnRH antagonists, reducing the number of required injections and potentially increasing the convenience in patients who are not planning a fresh embryo transfer.

**Keywords:** ovarian stimulation, gonadotrophin-releasing hormone antagonist, progesterone, dydrogesterone, in vitro fertilization

**For citation:** Korneeva IE, Kovalchuk AI, Nazarenko TA, Mityurina EV, Perminova SG, Bachurin AV, Ivanets TYu. Hormonal parameters and embryological outcomes of in vitro fertilisation/intra cytoplasmic sperm injection cycles in women using dydrogesterone for the prevention of premature luteinizing hormone surge during ovarian stimulation. *Gynecology*. 2022;24(5):380–385. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201675

## Введение

По оценкам экспертов, каждая 4-я пара в мире бесплодна [1]. Преодолеть практически все формы бесплодия в настоящее время возможно с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. В последние годы все большую актуальность при оказании различных видов медицинской помощи приобретает персонализированный подход. Поскольку овариальная стимуляция является ведущим этапом программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида), то совершенствование протоколов стимуляции яичников, имеющих высокую эффективность, безопасность и удобство для пациентов, не теряет своей актуальности. Подходы в этом направлении постоянно совершенствуются – широкое использование антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (антГнРГ) и замена триггера финального созревания ооцитов на его агонисты позволили преодолеть синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), тяжелое осложнение программ ЭКО/ИКСИ, сопряженное в отдельных случаях с летальными исходами [2, 3].

Достижения в области криотехнологий позволили отказаться от обязательного переноса эмбрионов, использовать стратегию «заморозить все» и таким образом повысить безопасность циклов ЭКО/ИКСИ при риске развития СГЯ, у доноров ооцитов, при проведении преимплантационного генетического тестирования и ряде других состояний, а также снизить частоту многоплодной беременности без потери эффективности лечения [2, 3].

Стратегия удобства протоколов овариальной стимуляции и большей приемлемости заключается в уменьшении количества инъекций препаратов, что может достигаться как применением пролонгированной формы рекомбинантного гонадотропина, с успехом используемого в последние годы в широкой клинической практике, так и попыткой заменить инъекции антГнРГ, традиционно на-

значаемые для предотвращения преждевременного пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) в стандартных программах ЭКО/ИКСИ, на пероральный гестаген [4]. Обоснованием подобного подхода послужили ранее проведенные исследования, показывающие, что прогестерон, секретруемый желтым телом, подавляет пульсирующую секрецию ГнРГ, снижает частоту импульсов ЛГ и не оказывает отрицательного влияния на качество ооцитов и эмбрионов [4–8].

Результаты первого исследования с использованием мидроксипрогестерона ацетата (МПА) для предотвращения преждевременного пика ЛГ были опубликованы Y. Kuang и соавт. (2016 г.) и демонстрировали блокирующий эффект МПА на повышение уровня ЛГ, а также схожую частоту наступления беременности при последующем криопереносе в группах с МПА и антГнРГ [9]. Однако, как было показано в последующих исследованиях, введение в протокол овариальной стимуляции МПА было сопряжено с более сильным подавлением гипофиза, что требовало увеличения дозы гонадотропина, а долгосрочные эффекты МПА продолжают обсуждаться [9–11]. Поэтому в настоящее время оптимальный тип прогестагена продолжает изучаться.

Дидрогестерон – прогестаген, который по своей молекулярной структуре и фармакологическим свойствам тесно связан с эндогенным прогестероном. Дидрогестерон не мешает выработке эндогенного прогестерона, обладает меньшей андрогенной активностью, повышенной биодоступностью при пероральном приеме по сравнению с другими прогестагенами с периодом полувыведения 8 ч, высокой селективностью в отношении рецепторов прогестерона и имеет меньше побочных эффектов по сравнению с МПА [12–14]. Кроме того, пероральный путь введения препаратов более удобен для пациентов по сравнению с ежедневными инъекциями антГнРГ, что способствует лучшей приемлемости протокола лечения [9].

В настоящее время опубликованы результаты единичных исследований, касающихся возможности применения дидрогестерона в циклах ЭКО/ИКСИ для предотвращения преждевременного пика ЛГ. Авторами продемонстрирована способность препарата обеспечить сопоставимые результаты по числу полученных ооцитов и исходам беременности в сравнении со стандартным протоколом с антГнРГ [15, 16].

Новая возможность персонализации протокола овариальной стимуляции с целью его лучшей переносимости, безопасности, большего удобства для пациентов в плане уменьшения числа инъекций препарата без потери эффективности лечения послужила основанием к проведению настоящего исследования. **Цель исследования** – оценить эффекты протокола овариальной стимуляции с назначением дидрогестерона для предотвращения преждевременного пика ЛГ на гормональные и эмбриологические параметры стимулированного цикла.

### Материалы и методы

Обследованы 79 женщин с бесплодием, обратившихся в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России с целью проведения программы ЭКО/ИКСИ.

Все пациентки подписывали утвержденную форму информированного согласия. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом Центра от 19 декабря 2019 г.

Критериями включения в исследования явились: возраст от 18 до 42 лет, уровень антимюллерова гормона (АМГ) не менее 1,0 нг/мл, сохраненный овариальный резерв, планируемая сегментация цикла (отмена переноса эмбриона в полость матки) по различным показаниям.

В исследование не включены женщины со сниженным овариальным резервом, наружным генитальным эндометриозом III–IV стадии, тяжелой патозооспермией у партнера и другими противопоказаниями к проведению программ ВРТ.

1-ю группу составили 38 женщин, овариальная стимуляция которых проводилась в протоколе с одновременным назначением дидрогестерона в суточной дозе 20 мг и рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рекФСГ) со 2–3-го дня менструального цикла. Введение дидрогестерона у пациенток 1-й группы заканчивали в день назначения триггера овуляции. Овариальную стимуляцию в стандартном протоколе с антГнРГ проводили 41 пациентке 2-й группы. В качестве триггера овуляции у женщин обеих групп использовали хориогонадотропин альфа 250 мкг или трипторелин в дозе 0,2 мг. При выборе триггера учитывали общее количество фолликулов. Если больше 15 в двух яичниках – вводили агонист ГнРГ. Трансвагинальную пункцию проводили через 36–37 ч после введения триггера овуляции. Эмбрионы культивировали в течение 5 сут с последующей криоконсервацией blastocyst хорошего качества.

При проведении овариальной стимуляции оценивали количество антральных, растущих и преовуляторных фолликулов при ультразвуковом мониторинге. Оценку параметров стероидогенеза проводили в день начала овариальной стимуляции, на 6-й день лечения и в день введения триггера финального созревания ооцитов. Оценивали стартовую и курсовую дозы гонадотропинов, длительность стимуляции, количество полученных и зрелых ооцитов, число полученных и криоконсервированных эмбрионов. На 5-е сутки культивирования проводили криоконсервацию эмбрионов хорошего качества.

**Статистический анализ.** Результаты обрабатывали на персональном компьютере с использованием статистического анализа для Microsoft Excel 2010 и SPSS V22.0.

**Таблица 1. Клиническая характеристика женщин**  
**Table 1. Clinical characteristics of women**

	1-я группа (n=38)	2 группа (n=41)	p
	РекФСГ+ДГГ	РекФСГ+антГнРГ	
Возраст, лет	34,3±3,32	33,4±3,42	0,141
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,1±2,12	23,3±1,9	0,187
Длительность бесплодия, лет	3,4±1,24	3,6±0,97	0,115
Бесплодие I, лет, %	64,3	65,8	0,089
Бесплодие II, лет, %	36,7	35,2	0,056
Факторы бесплодия, %:			
трубно-перитонеальный	38,2	41,1	0,112
наружный генитальный эндометриоз	34,9	31,3	0,089
мужской	42,1	44,1	0,358
миома матки	14,2	12,8	0,297
эндокринный	8,9	9,2	0,321
сочетанный	68,7	71,2	0,148
Безуспешные попытки ЭКО/ИКСИ в анамнезе, %	59,7	65,3	0,371
Количество антральных фолликулов	6,22±1,21	7,13±0,89	0,118
АМГ, нг/мл	2,6±1,11	2,8±1,43	0,171

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: ДГГ – дидрогестерон.

Для каждого количественного параметра определены среднеарифметическое значение, стандартное среднее квадратическое отклонение и стандартная ошибка средней, медиана, 95% доверительный интервал. Для качественных показателей определяли показатели частоты. Для определения вида распределения данных перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах проводили тест Колмогорова–Смирнова или Шапиро–Уилка в зависимости от размера выборки. При нормальном виде распределения данных для оценки различий в группах применяли методы параметрической статистики. При распределении данных, отличном от нормального, применяли методы непараметрической статистики – тест Краскала–Уоллиса для сравнения данных в нескольких группах с проведением теста Манна–Уитни и поправкой значений Бонферрони. Все критерии считались значимыми при значении менее 0,05. При множественном сравнении и нормальном распределении выборки применяли метод параметрической статистики – t-тест.

### Результаты

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту – 34,3±3,32 и 33,4±3,42 года, индексу массы тела – 24,1±2,1 и 23,3±1,9, уровню АМГ – 2,6±1,11 и 2,8±1,43 нг/мл и количеству антральных фолликулов по данным УЗИ – 6,22±1,21 и 7,13±0,89 соответственно в 1 и 2-й группах, общей длительности и факторам бесплодия, а также наличию беременностей в анамнезе (табл. 1). В обеих группах преобладали сочетанные причины нарушений репродуктивной функции (68,7 и 71,2%), в структуре которых ведущее место занимали мужской (42,1 и 44,1%), трубно-перитонеальный факторы (38,2 и 41,1%) и наружный генитальный эндометриоз (34,9 и 31,3%) соответственно в 1 и 2-й группах.

Программа ЭКО/ИКСИ с запланированной сегментацией цикла (отменой переноса эмбриона в полость матки) произведена 79 пациенткам обеих групп. Показаниями к плановой сегментации цикла явились: проведение преимплантационного генетического тестирования на анеу-

**Таблица 2. Характеристика протоколов овариальной стимуляции**  
**Table 2. Characteristics of ovarian stimulation protocols**

	1-я группа (n=38) РекФСГ+ДГГ	2-я группа (n=41) РекФСГ+антГнРГ	p
Суточная доза гонадотропинов, МЕ	192 (150–225)	187 (150–225)	0,211
Длительность стимуляции, дни	10 (8–12)	9 (8–11)	0,389
Суммарная доза гонадотропинов, МЕ	2112 (1450–2720)	1986 (1368–2630)	0,018

плоидии у 18 (47,4%) и 22 (53,6%) пациенток в связи с ранее неудачными попытками ЭКО в анамнезе; сохранение репродуктивного материала перед планируемыми хирургическими вмешательствами (миомэктомией, разделением внутриматочных синехий, резекцией яичников по поводу эндометриозных кист) у 8 (21,1%) и 7 (17,2%) пациенток; риск развития СГЯ у 7 (18,4%) и 8 (19,5%) пациенток 1 и 2-й групп соответственно. Риск развития СГЯ устанавливали на основании данных анамнеза о развитии ятрогенного синдрома в предыдущих попытках ЭКО/ИКСИ.

Характеристика протоколов овариальной стимуляции и гормональные параметры циклов представлены в табл. 2 и 3.

Результаты, представленные в табл. 2, показывают, что пациентки обеих групп не имели различий в стартовой и суммарной дозах гонадотропина, а также в продолжительности овариальной стимуляции.

Данные табл. 3 демонстрируют, что базальные уровни гонадотропных и стероидных гормонов в сыворотке крови не имели значимых межгрупповых различий на день начала протокола лечения и составили: ФСГ – 6,9 (5,8–9,8), 7,5 (5,9–9,6) МЕ/л, ЛГ – 7,5 (4,5–10,7) и 7,9 (3,9–9,3) МЕ/л, эстрадиол – 183 (124–326) и 168 (125–224) пмоль/л, прогестерон – 0,7 (1,2–2,2) и 1,1 (0,8–1,8) нмоль/л соответственно в 1 и 2-й группах.

Динамика концентрации ЛГ у пациенток обеих групп имела различные характеры. Так, у пациенток 2-й группы прослежена тенденция к снижению уровня ЛГ от дня начала протокола до дня введения триггера овуляции с 7,9 (3,9–9,3) до 5,1 (3,1–7,2) МЕ/л, однако значимые различия не выявлены. Напротив, у женщин 1-й группы концентрация ЛГ в день завершения гонадотропной стимуляции статистически значимо снижалась до 3,9 (2,9–6,3) МЕ/л по сравнению с днем начала лечения ( $p < 0,05$ ). Таким образом, в день введения триггера овуляции уровень ЛГ был значимо снижен у пациенток 1-й группы – 3,9 (2,9–6,3) МЕ/л ( $p < 0,05$ ).

Уровень эстрадиола значимо возрастал во всех группах к дню введения триггера и составил 4935 (3167–7694) и 4135 (2871–6968) пмоль/л в 1 и 2-й группах соответственно. Концентрация прогестерона в день завершения овариальной стимуляции у пациенток 1-й группы достоверно увеличивалась по сравнению с исходным показателем с 0,7 (1,2–2,2) до 2,3 (2,0–3,4) нмоль/л ( $p < 0,05$ ). У женщин 2-й группы уровень прогестерона не претерпевал существенных изменений на протяжении протокола овариальной стимуляции и был существенно ниже – 1,5 (1,0–2,4) нмоль/л – аналогичного показателя у женщин 1-й группы в день введения триггера овуляции – 2,3 (2,0–3,4) нмоль/л.

Показатели оогенеза и раннего эмбриогенеза представлены в табл. 4.

Согласно данным табл. 4, не выявлено значительных межгрупповых различий в количестве фолликулов диаметром >17 мм в день введения триггера овуляции (10,2±3,4 vs

**Таблица 3. Гормональные параметры циклов ЭКО/ИКСИ**  
**Table 3. Hormonal parameters of IVF/ICSI cycles**

Показатели	1-я группа (n=38) РекФСГ+ДГГ	2-я группа (n=41) РекФСГ+антГнРГ	p-value
ФСГ, МЕ/л (день начала ОС)	6,9 (5,8–9,8)	7,5 (5,9–9,6)	0,019
ЛГ-1, МЕ/л (день начала ОС)	7,5 (4,5–10,7)*	7,9 (3,9–9,3)	0,702
ЛГ-2, МЕ/л (6-й день ОС)	6,7 (4,0–7,9)	6,2 (3,8–8,6)	0,648
ЛГ-3, МЕ/л (день введения триггера ОС)	3,9 (2,9–6,3)*	5,1 (3,1–7,2)	0,041
Эстрадиол-1, пмоль/л	183 (124–326)*	168 (125–224)*	0,012
Эстрадиол-2, пмоль/л	2154 (1489–3276)	2562 (1515–3661)	0,204
Эстрадиол-3, пмоль/л	4935 (3167–7694)*	4135 (2871–6968)*	0,017
Прогестерон-1, нмоль/л	0,7 (1,2–2,2)*	1,1 (0,8–1,8)	0,101
Прогестерон-2, нмоль/л	1,1 (0,6–1,6)	1,4 (1,0–2,3)	0,034
Прогестерон-3, нмоль/л	2,3 (2,0–3,4)*	1,5 (1,0–2,4)	0,026

Примечание. \* $p < 0,05$  по сравнению с днем начала протокола и днем введения триггера овуляции; ОС – овариальная стимуляция; -1, -2, -3 в показателях уровней гормонов – на 2-й день менструального цикла, 6-й день овариальной стимуляции и в день введения триггера овуляции соответственно.

**Таблица 4. Показатели оогенеза и раннего эмбриогенеза**  
**Table 4. Indicators of oogenesis and early embryogenesis**

Показатель	1-я группа (n=38) РекФСГ+ДГГ	2 группа (n=41) РекФСГ+антГнРГ	p-value
Количество фолликулов диаметром >14 мм в день введения триггера овуляции	10,2±3,4	11,3±4,1	0,174
Количество полученных ооцитов	8,8±3,2	7,8±4,8	0,243
Количество ооцитов класса MI	7,7±1,4	6,9±1,6	0,475
Количество оплодотворенных ооцитов	5,2±0,6	4,9±1,8	0,198
Количество зигот	5,1±0,4	4,7±0,6	0,521
Количество бластоцист	3,1±0,2	2,9±0,6	0,461
Количество криоконсервированных эмбрионов	1,4±0,3	1,6±0,1	0,387
Количество зрелых ооцитов, %	78,2	76,8	0,291
Количество оплодотворений, %	64,5	66,7	0,197
Количество бластуляций, %	77,6	78,2	0,264

11,3±4,1), полученных ооцитов (8,8±3,2 и 7,8±4,8), зрелых ооцитов (5,2±0,6 и 4,9±1,8), бластоцист (3,1±0,2 и 2,9±0,6), криоконсервированных эмбрионов (1,4±0,3 и 1,6±0,1) в 1 и 2-й группах соответственно.

**Обсуждение**

Концепция «триггер агонист ГнРГ» и «заморозить все» является распространенной стратегией при сегментации цикла по различным показаниям. Для этой цели используются протоколы с антГнРГ. В последнее время применены прогестагенов для предотвращения преждевременного пика ЛГ стало новым вариантом протоколов овариальной стимуляции при необходимости сегментации цикла [4].

Результаты проведенного исследования показывают, что общепринятые клинико-лабораторные показатели в протоколе овариальной стимуляции с дидрогестероном у женщин с сохраненным овариальным резервом были

сопоставимы с аналогичными в стандартном протоколе с антГнРГ. Количество дней стимуляции, курсовая доза гонадотропина, число полученных и зрелых ооцитов, бластоцист и криоконсервированных эмбрионов не имели межгрупповых различий. Сообщения о возможности применения дидрогестерона на этапе стимуляции функции яичников у пациенток появились в 2017 г. [10].

В проспективном рандомизированном исследовании ( $n=516$ ) дидрогестерон сравнивали с МПА. Авторы не выявили различий в количестве извлеченных ооцитов ( $10,8\pm 6,3$ ) для группы «человеческий менопаузальный гонадотропин + дидрогестерон» по сравнению с группой «человеческий менопаузальный гонадотропин + МПА» ( $11,1\pm 5,8$ ;  $p=0,33$ ). Доля жизнеспособных эмбрионов на извлеченный ооцит не различалась между двумя группами: 37,4% для группы с дидрогестероном по сравнению с 35,6% для группы с МПА. Средний уровень ЛГ в основной группе был выше, чем в группе сравнения с МПА ( $p<0,001$ ), однако преждевременный пик гормона не выявлен. Различия в частоте клинической беременности в первом криоцикле отсутствовали (57,6% для группы с дидрогестероном vs 62,3% для группы с МПА) [9].

Частота клинической и прогрессирующей беременности, а также клинико-лабораторные и эмбриологические параметры в протоколах овариальной стимуляции с дидрогестероном и антГнРГ позднее оценены в проспективном когортном исследовании с участием 251 женщины, которым в период наблюдения произведено 397 криоциклов. Частота клинической и прогрессирующей беременности была сопоставима и составила 52,8 и 40,0% в группе дидрогестерона и 49,5 и 38,1% – в контрольной группе [17].

Аналогичные результаты при сравнении эффектов овариальной стимуляции с использованием рекФСГ в группах с дидрогестероном и антГнРГ представили А. Gurbuz и соавт. (2020 г.) [18]. Авторы указали на увеличение продолжительности стимуляции яичников в группе дидрогестерона до  $10,5\pm 1,18$  дня vs  $9,67\pm 1,04$  дня в группе антГнРГ и курсовой дозе рекФСГ:  $1840,5\pm 475,88$  МЕ против  $1618,99\pm 313$  МЕ соответственно ( $p<0,001$ ). Эмбриологические параметры циклов овариальной стимуляции и частота наступления клинической беременности при переносе размороженных эмбрионов в группах не различались [18].

В настоящей публикации мы не представили данные о частоте наступления беременности, так как исследование еще продолжается. В представленной части работы мы оценивали клинико-лабораторные и эмбриологические параметры сегментированных циклов. Результаты, полученные нами, согласуются с данными исследования N. Iwami и соавт. (2018 г.) относительно отсутствия межгрупповых различий по продолжительности дней овариальной стимуляции, количеству полученных и зрелых ооцитов, числу криоконсервированных эмбрионов в протоколах с дидрогестероном и антГнРГ. Согласно нашим данным, гормональные параметры стимулированных циклов у женщин 1-й группы (с дидрогестероном) характеризовались значимым снижением уровня ЛГ с  $7,5$  ( $4,5-10,7$ ) в день начала стимуляции до  $3,9$  ( $2,9-6,3$ ) МЕ/л в день введения триггера овуляции и возрастанием концентрации прогестерона с  $0,7$  ( $1,2-2,2$ ) до  $2,3$  ( $2,0-3,4$ ) нмоль/л соответственно ( $p<0,05$ ). Во 2-й группе (с антГнРГ) снижение уровня ЛГ ко дню введения триггера овуляции не достигло значимых различий. Концентрация прогестерона также не претерпевала существенных изменений от момента начала овариальной стимуляции до ее завершения. Уровень эстрадиола имел одинаковую динамику в обеих группах исследования, значимо возрастал у женщин 1-й группы с  $183$  ( $124-326$ ) до  $4935$  ( $3167-7694$ ) нмоль/л ко дню введения

триггера овуляции; у пациенток 2-й группы – с  $168$  ( $125-224$ ) до  $4135$  ( $2871-6968$ ) нмоль/л соответственно ( $p<0,05$ ).

Результаты эмбриологического этапа программы ЭКО/ИКСИ не показали негативного влияния дидрогестерона, используемого при стимуляции яичников, на число полученных и зрелых ооцитов, количество полученных и криоконсервированных эмбрионов. Это подтверждает ранее опубликованные данные об отсутствии отрицательного влияния прогестерона на пик ЛГ [9, 15, 16, 18].

Таким образом, пероральное применение дидрогестерона может быть новым, альтернативным подходом для предотвращения преждевременного пика ЛГ при необходимости сегментации цикла по различным показаниям, в том числе в донорских программах. Стремление сделать циклы овариальной стимуляции более безопасными, с лучшей переносимостью, удобными и менее затратными обосновывает использование новых подходов, в числе которых так называемая прогестинная стимуляция яичников.

## Заключение

Гормональные параметры циклов овариальной стимуляции с назначением дидрогестерона или антГнРГ для предотвращения преждевременного пика ЛГ характеризуются сопоставимыми данными, касающимися курсовой дозы гонадотропина, продолжительности дней стимуляции, концентрации ЛГ и стероидных гормонов. У пациенток обеих групп наблюдались значимое снижение уровня ЛГ в день введения триггера овуляции и отсутствие преждевременного пика ЛГ. Динамика концентрации стероидных гормонов в сыворотке крови характеризовалась увеличением уровня эстрадиола в день завершения гонадотропной стимуляции у всех пациентов. Уровень прогестерона значимо увеличивался в день введения триггера овуляции у женщин 1-й группы и не имел выраженных колебаний у пациенток 2-й группы. Показатели эмбриологического этапа программы сопоставимы и не имели значимых различий, несмотря на высокий уровень прогестерона в сыворотке крови у пациенток, принимавших дидрогестерон. Протокол с дидрогестероном не уступает стандартному протоколу с антГнРГ по общепринятым клинико-лабораторным и эмбриологическим показателям. Пероральный прием препарата позволяет уменьшить количество инъекций в цикле лечения и быть более удобным для пациентов, не планирующих перенос эмбрионов.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. А.И. Ковальчук – лечение пациенток, сбор и анализ данных, редактирование статьи, обзор публикаций по теме статьи; И.Е. Корнеева – проверка критически важного содержания, лечение пациенток, редактирование статьи, одобрение окончательной версии статьи; Т.А. Назаренко – редактирование и финальное утверждение рукописи; Е.В. Митюрин, С.Г. Перминова, Т.Ю. Иванец – проверка критически важного содержания, одобрение окончательной версии статьи; А.В. Бачурин – обзор публикаций по теме статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.I. Kovalchuk – management of patients, data collection and analysis, editing of the article, literature review; I.E. Korneeva –

reviewing of critical content, management of patients, editing of the article, approving the final edition of the article; T.A. Nazarenko – editing and final approval of the manuscript; E.V. Mityurina, S.G. Perminova, T.Yu. Ivanets – reviewing of critical content, approving the final edition of the article; A.V. Bachurin – literature review.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» (№11 от 19.12.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (protocol №11 from 19.12.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001356. DOI:10.1371/journal.pmed.1001356
- Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Humaidan P, et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome after gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist trigger and “freeze-all” approach in GnRH antagonist protocol. *Fertil Steril.* 2014;101(4):1008-11. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.01.019
- Griesinger G, Schultz L, Bauer T, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention by gonadotropin-releasing hormone agonist triggering of final oocyte maturation in a gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in combination with a “freeze-all” strategy: a prospective multicentric st. *Fertil Steril.* 2011;95(6):2029-33.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.01.163
- La Marca A, Capuzzo M. Use of progestins to inhibit spontaneous ovulation during ovarian stimulation: the beginning of a new era? *Reprod Biomed.* 2019;39(2):321-31. DOI:10.1016/j.rbmo.2019.03.212
- Chabbert-Buffet N, Pintiaux-Kairis A, Bouchard P. Effects of the Progesterone Receptor Modulator VA2914 in a Continuous Low Dose on the Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis and Endometrium in Normal Women: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3582-9. DOI:10.1210/jc.2006-2816
- Kuang Y, Hong Q, Chen Q, et al. Luteal-phase ovarian stimulation is feasible for producing competent oocytes in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment, with optimal pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2014;101(1):105-11. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.09.007
- Wang N, Wang Y, Chen Q, et al. Luteal-phase ovarian stimulation vs conventional ovarian stimulation in patients with normal ovarian reserve treated for IVF: a large retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(5):720-8. DOI:10.1111/cen.12983
- Richter TA, Robinson JE, Evans NP. Progesterone Blocks the Estradiol-Stimulated Luteinizing Hormone Surge by Disrupting Activation in Response to a Stimulatory Estradiol Signal in the Ewe1. *Biol Reprod.* 2002;67(1):119-25. DOI:10.1095/biolreprod67.1.119
- Kuang Y, Chen Q, Fu Y, et al. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2015;104(1):62-70.e3. DOI:10.1016/j.fertnstert.2015.03.022
- Yu S, Long H, Chang HY, et al. 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. *Hum Reprod.* 2018;33(2):229-37. DOI:10.1093/humrep/dex367
- Wang Y, Chen Q, Wang N, et al. Controlled Ovarian Stimulation Using Medroxyprogesterone Acetate and hMG in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Treated for IVF. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(9):e2939. DOI:10.1097/MD.0000000000002939
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003;46(9):7-16. DOI:10.1016/j.maturitas.2003.09.014
- Schindler AE. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas.* 2009;65(9):S3-S11. DOI:10.1016/j.maturitas.2009.10.011
- Nadarajah R, Rajesh H, Wong K, et al. Live birth rates and safety profile using dydrogesterone for luteal phase support in assisted reproductive techniques. *Singapore Med J.* 2017;58(6):294-7. DOI:10.11622/smedj.2016080
- Huang J, Xie Q, Lin J, et al. Progestin-Primed Ovarian Stimulation with Dydrogesterone versus Medroxyprogesterone Acetate in Women with Polycystic Ovarian Syndrome for in vitro Fertilization: A Retrospective Cohort Study. *Drug Des Devel Ther.* 2020;13:4461-70. DOI:10.2147/DDDT.S230129
- Eftekhari M, Hoseini M, Saeed L. Progesterone-primed ovarian stimulation in polycystic ovarian syndrome: An RCT. *Int J Reprod Biomed.* 2019;13:4461-70. DOI:10.18502/ijrm.v17i9.5103
- Iwami N, Kawamata M, Ozawa N, et al. New trial of progestin-primed ovarian stimulation using dydrogesterone versus a typical GnRH antagonist regimen in assisted reproductive technology. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(3):663-71. DOI:10.1007/s00404-018-4856-8
- Gurbuz AS, Gode F. Dydrogesterone-primed ovarian stimulation is an effective alternative to gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol for freeze-all cycles in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(8):1403-11. DOI:10.1111/jog.14267

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU