

УДК: 618.177-089.888.11

DOI: 10.37800/RM.1.2022.44-51

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И АКУШЕРСКИХ ИСХОДОВ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПОДГОТОВКИ ЭНДОМЕТРИЯ К ПЕРЕНОСУ РАЗМОРОЖЕННЫХ ЭМБРИОНОВ В ЕСТЕСТВЕННОМ ЦИКЛЕ И НА ФОНЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В.А. Савина¹, Э.В. Исакова¹, Я.А. Самойлович¹, В.С. Корсак¹¹«Международный центр репродуктивной медицины», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность: Увеличение частоты применения метода переноса размороженных эмбрионов (РЭ) в рамках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) делает актуальным изучение эффективности и анализ акушерских исходов различных методов подготовки эндометрия в таких циклах.

Цель исследования – определение оптимального метода подготовки эндометрия к программе РЭ.

Методы: Проанализирована эффективность подготовки эндометрия в циклах РЭ в естественном цикле (Группа 1, n=124) и на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ) (Группа 2, n=120) у пациенток в возрасте 22-40 лет с бесплодием. Проводилась оценка следующих параметров: толщина эндометрия в день РЭ, частота наступления клинической беременности (ЧНБ), самопроизвольный выкидыш при сроке до 12 недель гестации, угрожающий выкидыш в I триместре беременности, гестационный сахарный диабет (ГСД), истмико-цервикальная недостаточность, (ИЦН), гипертензивные расстройства в III триместре беременности, предлежание плаценты, общая прибавка веса, срок и способ родоразрешения, вес детей при рождении, частота родов живым плодом.

Результаты: Толщина эндометрия в день РЭ в группах исследования значимо не различалась (p=0,52). ЧНБ была выше при применении ЗГТ по сравнению с РЭ в ЕЦ (61,6% и 51,6% соответственно), однако различия не были статистически значимыми (p=0,057). В группе ЗГТ достоверно чаще регистрировался самопроизвольный выкидыш до срока 12 недель беременности (p=0,0096), а также гипертензивные расстройства в третьем триместре беременности (p=0,0097).

Группы значимо не отличались по частоте угрожающего выкидыша (p=0,17) и ГСД (p=0,26), ИЦН (p=0,07), предлежанию плаценты (p=0,38), общей прибавке веса (p=0,35), сроку и способу родоразрешения (p=0,35 и 0,27, соответственно), весу детей при рождении (p=0,66 при родах одним ребенком, p=0,902 при родах двойней), частоте родов живым плодом (p=0,942).

Заключение: Результаты исследования позволяют сделать вывод об отсутствии преимуществ какого-либо метода подготовки эндометрия к РЭ в плане ЧНБ. Однако, учитывая полученные данные о повышенном риске невынашивания беременности и гестоза при применении ЗГТ, следует применять индивидуальный подход при выборе наиболее оптимального метода подготовки эндометрия, обеспечивающего не только высокую ЧНБ, но и способствующего росту благоприятных исходов программ ВРТ.

Ключевые слова: перенос размороженных эмбрионов (РЭ), эндометрий, заместительная гормональная терапия (ЗГТ), естественный цикл (ЕЦ).

Введение: Появление методов криоконсервации эмбрионов, а также замена триггера финального созревания ооцитов и широкое применение стратегии freeze all (от англ. «заморозить все»), а также развитие преимплан-

тационного генетического тестирования в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) увеличило количество программ, проводимых с переносом размороженных эмбрионов (РЭ) во всем мире [1]. Согласно информации общенациональной базы данных США, среди всех переносов эмбрионов доля РЭ составляет 77% [2]. В Европе отмечается тенденция к увеличению выполнения РЭ. Так, в 2010г частота выполнения РЭ была 28%, при этом в 2016г достигла 34% [3, 4]. В Российской Федерации, согласно отчету регистра РАРЧ за 2019 г., доля РЭ составила 46,4% [5]. В Международном центре репродуктивной медицины (Санкт-Петербург, Российская Федерация) частота РЭ в 2021 году составила 48,3%. Частота наступления клинической беременности (ЧНБ) при переносе эмбрионов в свежем цикле сопоставима с данным показателем при РЭ, при этом РЭ помогает избежать синдрома гиперстимуляции яичников [6]. Однако в литературе появляются данные о том, что при беременности после РЭ повышена частота гипертензивных осложнений по сравнению с беременностями, наступившими спонтанно или в «свежем» цикле ВРТ; также отмечено увеличение частоты родов крупным плодом, кесарева сечения, акушерских кровотечений [7, 8].

Подготовку эндометрия к РЭ проводят на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [9], в естественном цикле (ЕЦ) и со стимуляцией овуляции [10, 11].

Согласно рандомизированному контролируемому исследованию Groenewoud и др. [12], РЭ с ЗГТ не уступает программам в ЕЦ или со стимуляцией овуляции в отношении ЧНБ, частоты продолжающейся беременности и частоты родов живым плодом. Кокрановский обзор 2017 года показал отсутствие значительных различий в частоте беременностей, выкидышей или живорождений между различными вариантами подготовки эндометрия к РЭ [10]. Однако влияние различных протоколов на исходы программ ВРТ все еще остается неопределенным. Так, в последние годы в литературе появляются данные о повышенном риске акушерских и неонатальных осложнений при беременности после РЭ на ЗГТ [13-15]. С целью определения оптимального метода подготовки эндометрия к РЭ проведен анализ собственного опыта работы для сравнения эффективности и акушерских исходов различных методов подготовки эндометрия к переносу РЭ в ЕЦ и на фоне ЗГТ.

Цель исследования – определение оптимального метода подготовки эндометрия к программе РЭ.

Материалы и методы:

Дизайн исследования:

В данном ретроспективном когортном одноцентровом исследовании проводили сравнение эффективности и акушерских исходов различных методов подготовки эндометрия к переносу РЭ в ЕЦ и на фоне ЗГТ. Был проведен анализ историй болезни 423 пациенток, которым был выполнен перенос РЭ в ЕЦ или на фоне ЗГТ с января 2017 года по декабрь 2020 года.

Критерии включения:

1. Возраст – до 40 лет.
2. Индекс массы тела (ИМТ) – до 30 кг/м².
3. Качество перенесенных эмбрионов на 5 сутки (согласно классификации Гарднера 1999 г.) – АА, АВ, ВВ.

Критерии исключения:

Применение в рамках ВРТ донорских ооцитов и эмбрионов.

Всего в исследование были включены 244 пациентки в возрасте 22-40 лет, страдавшие бесплодием. Переносы РЭ проведены 124 женщинам в ЕЦ (группа 1), 120 с применением ЗГТ (группа 2). В ЕЦ перенос эмбрионов проводился на 6 сутки после овуляции, которая отслеживалась при помощи гормонального и ультразвукового мониторинга.

Подготовку эндометрия пациенток к переносу РЭ на фоне ЗГТ проводили следующим образом: со 2-3 дня менструального цикла назначали перорально ежедневно эстрадиола валерат 2 мг 3 раза в день; после УЗИ органов малого таза на 8-9 й день ЗГТ при толщине эндометрия менее 7 мм добавляли эстрадиол 0,1% трансдермально до 4 г в день. За 6 дней до переноса эмбрионов назначали микронизированный прогестерон вагинально в суточной дозе 600 мг [9].

Первичные оцениваемые показатели включали толщину эндометрия в день переноса эмбрионов, ЧНБ (определение методом УЗИ плодного яйца в полости матки).

Вторичные оцениваемые показатели включали частоту самопроизвольных выкидышей при сроке до 12 недель беременности [16], угрожающий выкидыш в I триместре беременности, гестационный сахарный диабет, истмико-цервикальная недостаточность, гипертензивные расстройства в III триместре беременности, предлежание плаценты, общая прибавка веса, срок и способ родоразрешения, вес детей при рождении, частота родов живым плодом.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакет программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, USA) и Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., USA). Параметры распределения признаков в выборке оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Для всех нормально распределенных данных, представленных в работе, определяли среднее значение (M) ± стандартное отклонение (σ) или среднее значение (M) (95% ДИ). Для ненормально распределенных данных определяли нижний квартиль (25%), медиану (Me) и верхний квартиль (75%) или медиану (Me) [нижний квартиль (25%); верхний квартиль (75%)] [17].

Межгрупповые различия значений, имеющих нормальное распределение, определяли по t-критерию Стьюдента; в случае распределения, отличного от нормального, использовали критерий Манна-Уитни. Переменные в одной группе сравнивали, применяя t-критерий для зависимых выборок в случае нормального распределения или критерий Вилкоксона – в случае распределения, отличного от нормального [9].

Два значения не считались равными при уровне значи-

мости различий $p < 0,05$.

Результаты:

В Группу 1 вошли 124 пациентки с бесплодием в возрасте 22-40 лет (средний возраст – 33,7±3,5 года). ИМТ варьировал от 17,71 кг/м² до 28,73 кг/м² (в среднем – 22,4±0,9 кг/м²). Факторы бесплодия в Группе 1 включали: у 33 (26,6%) пациенток – женское бесплодие трубного происхождения, у 45 (36,3%) – бесплодие, связанное с мужскими факторами, у 35 (28,2%) – наружный генитальный эндометриоз, у 11 (8,9%) – неуточненное бесплодие. Перенос одного эмбриона проведен в 74 (59,6%) случаях, 2х – в 50 (40,3%).

В Группу 2 были включены женщины в возрасте 25-40 лет (средний возраст – 33,5±3,6 года). ИМТ составил от 18,25 кг/м² до 29,14 кг/м² (в среднем – 22,6±0,9 кг/м²). Факторы бесплодия в Группе 2 включали: у 14 (11,67%) пациенток – женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции, у 33 (27,6%) – женское бесплодие трубного происхождения, у 42 (35%) – бесплодие, связанное с мужскими факторами, у 22 (18,3%) – наружный генитальный эндометриоз, у 9 (7,5%) – неуточненное бесплодие. Перенос одного эмбриона проведен в 47 (39,2%) случаях, 2х – в 73 (60,8%).

Таким образом, группы значимо не различались по возрасту и ИМТ ($p=0,68$ и $0,6$, соответственно). Причины бесплодия в группах были сопоставимы, кроме ановуляторного бесплодия, которое в 1 группе закономерно отсутствовало ($p=0,0006$).

Толщина эндометрия в Группе 1 варьировала от 6 до 13 мм; медианное значение составило 9,5 (8,0;11,0). В Группе 2 данная величина колебалась от 6,9 мм до 14 мм, а медианное значение равнялось 9,0 (8,0;10,0). По этому параметру группы значимо не различались ($p=0,52$).

ЧНБ была выше при применении ЗГТ по сравнению с этим показателем при РЭ в ЕЦ (61,6% и 51,6% соответственно), однако различия не были статистически значимыми ($p=0,057$).

Самопроизвольный выкидыш до срока 12 недель беременности достоверно чаще регистрировался в группе ЗГТ ($p=0,0096$).

В Группе 2 отмечено статистически значимое повышение частоты встречаемости гипертензивных расстройств в третьем триместре беременности ($p=0,0097$).

При статистической обработке данных было установлено, что группы значимо не отличались по угрожающему выкидышу ($p=0,17$), частоте гестационного сахарного диабета ($p=0,26$), истмико-цервикальной недостаточности ($p=0,07$), предлежанию плаценты ($p=0,38$), общей прибавке веса ($p=0,35$), сроку и способу родоразрешения ($p=0,35$ и $0,27$, соответственно), весу детей при рождении ($p=0,66$ при родах одним ребенком, $p=0,902$ при родах двойней), частоте родов живым плодом ($p=0,942$) (см. таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение исследуемых показателей в группах 1 и 2

Оцениваемый показатель	Группа 1 (n=124)	Группа 2 (n=120)	Статистическая значимость (p)
Возраст, годы, ±m	33,7±3,6	33,5±3,6	0,68
ИМТ, m/рост ² , ±m	22,4±0,9	22,6±0,9	0,6
Толщина эндометрия, мм (медианное значение)	9,5(8,0;11,0)	9,0(8,0;10,0)	0,52
Бесплодие, связанное с отсутствием овуляции, n (%)	0 (0)	14 (11,67)	0,0006
Частота наступления беременности, n (%)	64(51,6)	74(61,6)	0,057
Самопроизвольное прерывание беременности при сроке до 12 недель гестации, n (%)	3(4,69)	14(18,92)	0,0096
Угрожающий выкидыш в I триместре беременности, n (%)	28(45,91)	35(58,34)	0,17
Гестационный сахарный диабет, n (%)	12(19,68)	17(28,34)	0,26

Таблица 1 (продолжение)

Истмико-цервикальная недостаточность, n (%)	10(16,4)	18(30)	0,07
Гипертензивные расстройства в III триместре беременности, n (%)	8(9,84)	19(31,67)	0,0097
Предлежание плаценты, n (%)	6(9,84)	4(6,7)	0,38
Преждевременные роды, n (%)	11(18,04)	15(25)	0,35
Вес детей при рождении при одноплодной беременности, г±m	3176,3±567,4	3210,8±673,4	0,66
Вес детей при рождении при многоплодной беременности, г±m	2703,3±331,1	2715,6±535,5	0,902
Частота родов живым плодом, n (%)	61(49,2)	60(50)	0,942

Обсуждение: В данной работе мы сравнили эффективность и акушерские исходы различных методов подготовки эндометрия к переносу РЭ в ЕЦ и на фоне ЗГТ.

ЧНБ была выше при применении ЗГТ по сравнению с этим показателем при РЭ в ЕЦ (61,6% и 51,6%, соответственно), однако различия не были статистически значимыми ($p=0,057$). Интересно, что на данный момент имеется достаточно большое количество исследований, посвященных изучению результативности программ с переносом РЭ, оценивающих в том числе и ЧНБ. При этом часть работ указывает на то, что более благоприятны в плане ЧНБ программы в ЕЦ, в других – исходы лучше при применении ЗГТ, данные третьих схожи с нашими результатами [16, 18-22].

Таким образом, единого мнения о преимуществе того или иного метода подготовки эндометрия к РЭ нет. Это предоставляет клиницистам больше свободы в выборе верной тактики индивидуально для каждой пациентки, основываясь в том числе на собственном опыте и результативности.

Частота прерывания беременности на ранних сроках была достоверно выше в группе с использованием ЗГТ ($p=0,0096$), что возможно связано с применением препаратов эстрогенового ряда.

На ранних сроках беременности спиральные артерии матки трансформируются из сосудов с высоким сопротивлением и низкой пропускной способностью в сосуды с низким сопротивлением и высокой пропускной способностью [23, 24]. Ремоделирование маточных спиральных артерий имеет решающее значение для достаточного поступления питательных веществ и кислорода от плаценты к плоду посредством оптимального маточно-плацентарного кровотока. В исследовательских работах, посвященных изучению функционирования трофобласта у приматов, было показано, что эстрогены играют важную роль в регуляции морфологической и функциональной дифференцировки трофобласта, при этом избыточный уровень эстрогенов в крови способен подавлять сосудистую инвазию [25-27]. Поэтому в группе женщин, получавших ЗГТ, возможно присутствовало нарушение функционирования трофобласта, что на ранних сроках беременности могло приводить к невынашиванию. При этом в литературе встречаются работы, показывающие сходные результаты

в плане увеличения частоты потери беременности на ранних сроках при применении ЗГТ [28], так и работы, указывающие на увеличение доли потерь беременности на доклиническом этапе при применении ЗГТ [29].

В данный момент в литературе появляется все больше работ, демонстрирующих повышенный риск развития гипертензивных расстройств при беременности при применении ЗГТ, что согласуется с нашими данными [13, 30].

В группе с применением ЗГТ отмечено статистически значимое повышение частоты встречаемости гипертензивных расстройств в третьем триместре беременности ($p=0,0097$). Повышение частоты данных осложнений в группе ЗГТ можно объяснить чрезмерным воздействием препаратов эстрогенового ряда, отсутствием желтого тела и отличительными клиническими характеристиками пациенток данной группы.

При гиперэстрогемии на ранних сроках гестации возможна дисфункция трофобласта, что на более поздних сроках беременности может приводить к нарушению функции плаценты и развитию гипертензивных осложнений беременности [31-33].

Другим объяснением высокого риска развития гипертензивных расстройств при применении ЗГТ может быть отсутствие желтого тела (ЖТ) в первом триместре, когда ЖТ вносит наибольший вклад в секрецию гормонов. Согласно исследованию von Versen-Höynck F., наличие дефекта ЖТ было связано с повышенной частотой преэклампсии, что авторы связывают с недостатком циркулирующего релаксина, мощного сосудорасширяющего вещества, в норме секретируемого ЖТ [34]. В другом исследовании также подчеркивалось, что на ранних сроках беременности при отсутствии ЖТ нормальное функционирование сосудов нарушено, что, возможно, способствует недостаточной адаптации сосудов, приводящей к развитию преэклампсии [35].

Повышение частоты встречаемости гипертензивных расстройств у женщин из второй группы также можно объяснить клиническими характеристиками. Так, в Группу 2 вошли 14 (11,67%) пациенток с бесплодием, обусловленным отсутствием овуляции, а именно больных синдромом поликистозных яичников, при котором риск развития подобных осложнений беременности повышен из-за метаболических особенностей [36, 37].

Таким образом, пациенток, получающих лечение с применением ВРТ, изначально следует рассматривать как группу риска по развитию гипертензивных расстройств. Данное положение отвечает клиническим рекомендациям МЗ РФ по гипертензивным расстройствам во течение беременности, в родах и послеродовом периоде [38], в которых указывается, что группу риска по данным осложнениям необходимо формировать еще на предгравидарном этапе, далее при наступлении беременности рекомендуется проводить скрининг до конца I триместра и при выявлении факторов риска следует применять соответствующие

профилактические меры.

Заключение: Результаты исследования показывают отсутствие преимуществ какого-либо из рассмотренных методов подготовки эндометрия к РЭ в плане ЧНБ. Однако, учитывая полученные данные о повышенном риске невынашивания беременности и гипертензивных расстройств при применении ЗГТ, следует применять индивидуальный подход при выборе наиболее оптимального метода подготовки эндометрия, обеспечивающего не только высокую ЧНБ, но и способствующего росту благоприятных исходов программ ВРТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Geyter C., Wyns C., Calhaz-Jorge C. De Mouzon J., Ferraretti A.P., Kupka M., Anderson A.N., Nygren K.G., Goossens V. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions // *Hum. Reprod.* – 2020. – Vol. 35(12). – P. 2832-2849. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa250>.
2. US Dept. of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Division of Reproductive Health. Assisted Reproductive Technology // *Fertility Clinic Success Rates Report.* – 2018. – 2020. <https://www.cdc.gov/art/pdf/2018-report/ART-2018-Clinic-Report-Full.pdf>.
3. Kupka M.S., D'Hooghe T., Ferraretti A.P., De Mouzon J., Erb K., Castilla J.A., Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Goossens V. European IVFMC, European Society of Human R, Embryology, Assisted Reproductive Technology in Europe, 2011: Results Generated From European Registers by ESHRE // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31(2). P. 233-248. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev319>.
4. Kupka M.S., Ferraretti A.P., De Mouzon J., Erb K., D'Hooghe T., Castilla J.A., Calhaz-Jorge C., De Geyter C., Goossens V., Strohmer H., Strohmer Partnerschaft Goldenes Kreuz-Kinderwunschzentrum, Bogaerts K., Biostat I., Kyurkchiev S., Antonova I., Rezabek K., Markova J., Gissler M., Tiitinen A., Royere D., Buhler K., Uszkoriet M., Loutradis D., Tarlatzis B.C., Kozstolanyi G., Urbencsek J., Bjorgvinsson H., Mocanu E., Scaravelli G., Lokshin V., Valiyev R., Gudleviciene Z., Matkeviciute G., Lazarevski S., Moshin V., Motrenko Simic T., Vukicevic D., Hazekamp J.T., Kursawa R., Laranjeira A.R., Rugescu I., Korsak V., Radunovic N., Tabs N., Tomazevic T., Virant-Klun I., Hernandez J.H., Castilla Alcala J.A., Bergh C., Weder M., De Geyter C., Smeenk J.M.J., Lambalk C., Veselovsky V., Baranowski R. Assisted Reproductive Technology in Europe, 2010: Results Generated from European Registers by ESHRE dagger // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29(10). – P. 2099–113. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu175>.
5. Zaat, T., Zagers, M., Mol, F., Goddijn, M., van Wely, M., & Mastenbroek, S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2021. – Vol. 2(2). – No. CD011184. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011184.pub3>.
6. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2019 год // *Проблемы репродукции.* 2021. – № 27(6). – С. 14-29. [Korsak V.S., Smirnova A.A., Shurygina O.V. Registr VRT Rossijskoj asociacii reprodukcii cheloveka. Otchet za 2019 god // *Problemy reprodukcii.* 2021. – № 27(6). – S. 14-29 (in Russ.).] <https://doi.org/10.17116/repro20212706114>.
7. Wei D., Liu J.-Y., Sun Y., Shi Y., Zhang B., Liu J.-Q., Tan J., Liang X., Cao Y., Wang Z., Qin Y., Zhao H., Zhou Y., Ren H., Hao G., Ling X., Zhao J., Zhang Y., Qi X., Zhang L., Deng X., Chen X., Zhu Y., Wang X., Tian L.-F., Lv Q., Ma X., Zhang H., Legro R.S., Chen Z.-J. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393. – P. 1310-1318. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32843-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32843-5).
8. Orvieto R., Kirshenbaum M., Gleicher N. Is Embryo Cryopreservation Causing Macrosomia-and What Else? // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2020. – Vol. 11. – P. 19. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00019>.
9. Савина В.А., Самойлович Я.А., Исакова Э.В. Опыт применения внутриматочной инфузии плазмы, обогащенной тромбоцитами, при подготовке эндометрия в программах с переносом размороженных эмбрионов у пациенток с неблагоприятным прогнозом результата лечения // *Акушерство и Гинекология.* – 2020. – №11. – С. 168-173 [Savina V.A., Samojlovich Ya.A., Isakova E.V. Opyt primeneniya vnutrimatocnoy infuzii plazmy, obogashhennoj trombocitami, pri podgotovke e'ndometriya v programmax s perenosom razmorozhennykh e'mbrionov u pacientok s neblagopriyatnym prognozom rezul'tata lecheniya // *Akusherstvo i Ginekologiya.* – 2020. – №11. – S. 168-173 (in Russ.).] <https://doi.org/10.18565/aig.2020.11.168-173>.
10. Ghobara T., Gelbaya T.A., Ayeleke R.O. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 7. – No. Cd003414. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003414.pub3>.
11. Glujovsky D., Pesce R., Fiszbajn G., Sueldo C., Hart R.J., Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. (1). – No. CD006359. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006359.pub2>.
12. Groenewoud E.R., Cohlen B.J., Al-Oraiby A., Brinkhuis E.A., Broekmans F.J., De Bruin J.P., Van den Dool G., Fleisher K., Friederich J., Goddijn M., Hoek A., Hoozemans D.A., Kaaijk E.M., Koks C.A., Laven J.S., Van der Linden P.J., Manger A.P., Slappendel E., Spinder T., Kollen B.J., Macklon N.S. A randomized controlled, non-inferiority trial of modified natural versus artificial cycle for cryo-thawed embryo transfer // *Hum. Reprod.* – 2016 Jul. – Vol. 31(7). – P. 1483-1492. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew120>.

13. Zong L., Liu P., Zhou L., Wei D., Ding L., Qin Y. Increased risk of maternal and neonatal complications in hormone replacement therapy cycles in frozen embryo transfer // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2020. – Vol. 18(1). – P. 36. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00601-3>.
14. Waschkies F., Kroning L., Schill T., Chandra A., Schippert C., Topfer D., Ziert Y., von Versen-Höyneck F. Pregnancy Outcomes After Frozen-Thawed Embryo Transfer in the Absence of a Corpus Luteum // *Front. Med. (Lausanne).* – 2021. – Vol. 8. – No. 727753. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.727753>.
15. Gu F., Tan M., Chen Y., Li X., Xu Y. Increased Risk Of Hypertensive Disorders Of Pregnancy In Hormone Replacement Therapy Cycle - A Multicenter Cohort Study In Frozen Blastocyst Transfer In Ovulatory Women // *Hum. Reprod.* – 2021. – Vol. 36 (Suppl. 1). – No. deab127.084. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab127.084>.
16. Zheng Y., Li Z., Xiong M., Luo T., Dong X., Huang B., Zhang H., Ai J. Hormonal replacement treatment improves clinical pregnancy in frozen-thawed embryos transfer cycles: a retrospective cohort study // *Am. J. Transl. Res.* – 2013. – Vol. 6. – P. 85-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24349625/>.
17. Кривонос М.И. Патогенетически обоснованная профилактика неблагоприятных исходов экстракорпорального оплодотворения у женщин с наличием антифосфолипидных антител: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. – Санкт-Петербург: ФГБНУ «Научно-Исследовательский Институт Акушерства, Гинекологии и Репродуктологии имени Д.О. Отта», 2019. – 172 с. [Krivonos M.I. Patogeneticheski obosnovannaya profilaktika neblagopriyatnykh ishodov e'kstrakorporal'nogo oplodotvoreniya u zhenshin s nalichiem antifosfolipidnykh antitel: dis. ... kand. med. nauk: 14.01.01. – Sankt-Pebterburg: FGBNU «Nauchno-Issledovatel'skij Institut Akusherstva, Ginekologii i Reprodukologii imeni D.O. Otta», 2019. – 172 s. (in Russ.)]. https://www.lspbmgmu.ru/images/home/universitet/Struktura/Soveti_i_Komissii/Dissertacii/2018/Кривонос/диссертация_Кривонос_М.И.pdf
18. Levron J., Yerushalmi G.M., Brengauz M., Gat I., Katorza E. Comparison between two protocols for thawed embryo transfer: natural cycle versus exogenous hormone replacement // *Gynecol Endocrinol.* – 2014. – Vol. 30(7). – P. 494-497. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.900032>.
19. Morozov V., Ruman J., Kenigsberg D., Moodie G., Brenner S. Natural cycle cryo-thaw transfer may improve pregnancy outcome // *J. Assist Reprod. Genet.* – 2007. – Vol. 24(4). – P. 119-123. <https://doi.org/10.1007/s10815-006-9100-y>.
20. Gelbaya T.A., Nardo L.G., Hunter H.R., Fitzgerald C.T., Horne G., Pease E.E., Brison D.R., Lieberman B.A. Cryopreserved-thawed embryo transfer in natural or down-regulated hormonally controlled cycles: a retrospective study // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol. 85. – P. 603-609. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.09.015>.
21. Mounce G., McVeigh E., Turner K., Child T.J. Randomized, controlled pilot trial of natural versus hormone replacement therapy cycles in frozen embryo replacement in vitro fertilization // *Fertil Steril.* – 2015. – Vol. 104. – P. 915.e1–920.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1131>.
22. Kalem Z., Kalem M.N., Bakirarar B., Kent E., Gurgan T. Natural cycle versus hormone replacement therapy cycle in frozen-thawed embryo transfer // *Saudi Med J.* – 2018. – Vol. 39(11). – P. 1102–1108. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.11.23299>.
23. Pijnenborg R., Bland J.M., Robertson W.B., Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial Trophoblast migration in early human pregnancy // *Placenta.* 1983. – Vol. 4. – P. 397-414. [https://doi.org/10.1016/s0143-4004\(83\)80043-5](https://doi.org/10.1016/s0143-4004(83)80043-5).
24. Pijnenborg R., Vercruysse L., Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies // *Placenta.* – 2006. – Vol. 27. – P. 939-958. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.12.006>.
25. Albrecht E.D., Bonagura T.W., Burleigh D.W., Enders A.C., Aberdeen G.W., Pepe G.J. Suppression of extravillous trophoblast invasion of uterine spiral arteries by estrogen during early baboon pregnancy // *Placenta.* – 2006. – Vol. 27. – P. 483-490. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2005.04.005>.
26. Babischkin J.S., Burleigh D.W., Mayhew T.M., Pepe G.J., Albrecht E.D. Developmental regulation of morphological differentiation of placental villous trophoblast in the baboon // *Placenta.* – 2001. – Vol. 22. – P. 276-283. <https://doi.org/10.1053/plac.2000.0621>.
27. Bonagura T.W., Pepe G.J., Enders A.C., Albrecht E.D. Suppression of extravillous trophoblast vascular endothelial growth factor expression and uterine spiral artery invasion by estrogen during early baboon pregnancy // *Endocrine.* – 2008. – Vol. 149. – P. 5078-5087. <https://dx.doi.org/10.1210%2Fen.2008-0116>.
28. Veleva Z., Tiitinen A., Vilksa S., Hydén-Granskog C., Tomás C., Martikainen H., Tapanainen J.S. High and low BMI increase the risk of miscarriage after IVF/ICSI and FET // *Hum. Reprod.* – 2008 Apr. – Vol. 23(4). – P. 878-84. <https://doi.org/10.1093/humrep/den017>.
29. Lin J., Zhao J., Hao G., Tan J., Pan Y., Wang Z., Juang Q., Xu N., Shi Y. Maternal and Neonatal Complications After Natural vs. Hormone Replacement Therapy Cycle Regimen for Frozen Single Blastocyst Transfer // *Front. Med. (Lausanne).* – 2020. – Vol. 7. – No. 338. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00338>.
30. Ginström Ernstad E., Wennerholm U.B., Khatibi A., Petzold M., Bergh C. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 221. – P. 126.e1–126.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.010>.
31. Khong T.Y., De Wolf F., Robertson W.B., Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small for-gestational-age infants // *BJOG.* – 1986. – Vol. 93. – P. 1049-1056. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1986.tb07830.x>.
32. Labarrere C.A., Althabe O.H. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small for-gestational-age infants // *BJOG.* – 1987. – Vol. 94. – P. 1113-1115. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1987.tb02302.x>.
33. Pijnenborg R.A.J., Davey D.A., Rees A., Tiltman A., Vercruysse L., Assche A. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy // *BJOG.* – 1991. – Vol. 98. – P. 648-655. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1991.tb13450.x>.
34. Von Versen-Höyneck F., Narasimhan P., Selamet Tierney E.S., Martinez N., Conrad K.P., Baker V.L., Winn V.D. Absent or

- excessive corpus luteum number is associated with altered maternal vascular health in early pregnancy // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 73(3). – P. 680-690. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.12046>.
35. Hisaw F.L. Experimental relaxation of the pubic ligament of the guinea pig // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1926. – Vol. 23. – P. 661-663. <https://doi.org/10.3181%2F00379727-23-3107>.
36. De Vries M.J., Dekker G.A., Schoemaker J. Higher risk of preeclampsia in the polycystic ovary syndrome: A case control study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1998. – Vol. 76(1). – P. 91-95. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(97\)00164-4](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(97)00164-4).
37. Naver K.V., Grinsted J., Larsen S.O., Hedley P.L., Jorgensen F.S., Christiansen M., Nilas L. Increased risk of preterm delivery and pre-eclampsia in women with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenaemia // *BJOG*. – 2014. – Vol. 121(5). – P. 575-581. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12558>.
38. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде // Клинические рекомендации МЗ РФ. – 2021. [Pree'klampsiya. E'klampsiya. Oteki, proteinuriya i gipertenzivnye rasstrojstva vo vremya beremennosti, v rodax i poslerodovom periode // *Klinicheskie rekomendacii MZ RF*. – 2021 (in Russ.)]. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/637_1#doc_b. 01.02.2022.

ЭНДОМЕТРИЙДІ ЖІБІТІЛГЕН ЭМБРИОНДАРДЫ КӨШІРУ БАҒДАРЛАМАСЫНА ДАЙЫНДАУДЫҢ ТҮРЛІ ӘДІСТЕРІНІҢ ТИІМДІЛІГІ МЕН АКУШЕРЛІК НӘТИЖЕЛЕРІН САЛЫСТЫРУ: ТАБИҒИ ЦИКЛДЕ ЖӘНЕ АЛМАСТЫРУШЫ ГОРМОНДЫҚ ТЕРАПИЯ АЯСЫНДА

В.А. Савина¹, Э.В. Исакова¹, Я.А. Самойлович¹, В.С. Корсак¹

¹«Халықаралық репродуктивті медицина орталығы», Санкт-Петербург, Ресей Федерациясы

Аңдатпа

Өзектілігі: жібітілген эмбриондар (ЖЭ) көшірілетін қосалқы репродуктивті технологиялар (ҚРТ) бағдарламалары жиілігінің артуы осындай циклдерде эндометрийді дайындаудың түрлі әдістерінің тиімділігін зерттеуді және акушерлік нәтижелерді талдауды өзекті етеді.

Зерттеу мақсаты – эндометрийді ЖЭ бағдарламасына дайындаудың оңтайлы әдісін анықтау.

Әдістер: Табиғи циклде (1-топ, n=124) және алмастырушы гормондық терапия (АГТ) аясында (2-топ, n=120) 22-40 жас аралығындағы, бедеулігі бар пациенттерде эндометрийді ЖЭ циклдерінде дайындаудың тиімділігіне талдау жүргізілді. Келесі параметрлер бағаланды: ЖЭ күніндегі эндометрий қалыңдығы, клиникалық жүктіліктің басталу жиілігі (ЖБЖ), гестацияның 12 аптасына дейінгі мерзімде жүктілікті өздігінен тоқтату, жүктіліктің I триместріндегі түсік қаупі, гестациялық қант диабеті, истмико-цервикальді жеткіліксіздік, жүктіліктің III триместріндегі гипертензиялық бұзылулар, ұрықжолдас алдынжатуы, жалпы салмақ қосу, босану мерзімі және тәсілі, балалардың туған кездегі салмағы, тірі ұрық туу жиілігі.

Нәтижелер: ЖЭ күніндегі эндометрий қалыңдығы зерттеу топтарында айтарлықтай өзгеше болған жоқ (p=0,52). АГТ қолдану кезінде ЖБЖ ТЦ-де ЖЭ қолдануға қарағанда жоғары болды (сәйкесінше 61,6% және 51,6%), алайда айырмашылықтар статистикалық тұрғыдан елеулі болған жоқ (p=0,057). АГТ тобында жүктіліктің 12 аптасына дейінгі мерзімде жүктілікті өздігінен тоқтату (p=0,0096), сондай-ақ жүктіліктің үшінші триместріндегі гипертензиялық бұзылулар (p=0,0097) жиірек тіркелді.

Топтар түсік қаупі (p=0,17) және ГҚД (p=0,26), ИЦЖ (p=0,07), ұрықжолдас алдынжатуы (p=0,38), жалпы салмақ қосу (p=0,35), босану мерзімі және тәсілі (сәйкесінше p=0,35 және 0,27), балалардың туған кездегі салмағы (бір бала туған кезде p=0,66, егіз туған кезде p=0,902), тірі ұрық туу жиілігі (p=0,942) бойынша айтарлықтай өзгеше болған жоқ.

Қорытынды: Алынған деректер ЖБЖ жоспарында эндометрийді ЖЭ-ға дайындаудың қандай да бір әдісінің артықшылықтары жоқ екені жөнінде қорытынды жасауға мүмкіндік береді. Алайда АГТ қолдану кезінде жүктіліктің соңына дейін жетпеуі мен гестоздың жоғары қаупі жөнінде алынған деректерді ескере отырып, эндометрийді дайындаудың жоғары ЖБЖ қамтамасыз ететін, сондай-ақ ҚРТ бағдарламаларының жағымды нәтижелерінің артуына себептесетін ең оңтайлы әдісін таңдаған кезде, жеке тәсілді қолдану керек.

Түйінді сөздер: жібітілген эмбриондарды (ЖЭ) көшіру, эндометрий, алмастырушы гормондық терапия (АГТ), табиғи цикл (ТЦ).

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS AND OBSTETRIC OUTCOMES OF VARIOUS METHODS OF PREPARING THE ENDOMETRIUM FOR FROZEN EMBRYO TRANSFER IN THE NATURAL CYCLES AND AGAINST THE HORMONE REPLACEMENT CYCLES

V.A. Savina¹, E.V. Isakova¹, Y.A. Samoilovich¹, V.S. Korsak¹

¹ International Center for Reproductive Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance: Increased frequency of using frozen embryo transfer (FET) in assisted reproductive technology (ART) programs makes it relevant to study the effectiveness and analyze the obstetric outcomes of various methods of endometrial preparation in such cycles.

The study aimed to determine the optimal method for preparing the endometrium for FET.

Methods: The effectiveness of endometrial preparation for FET in the natural cycle (Group 1, n=124) and hormone replacement therapy cycles (HRT) (Group 2, n=120) was analyzed in infertile patients aged 22-40 years. The assessed parameters included endometrial thickness on the day of FET, clinical pregnancy rate (CPR), spontaneous abortion up to 12 weeks of gestation, threatened miscarriage in the first trimester of pregnancy, gestational diabetes mellitus, isthmic-cervical insufficiency, hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy, placenta previa, term and method of delivery, birth weight of children, frequency of live births.

Results: The endometrium thickness on FET day in the study groups did not significantly differ (p=0.52). The CPR was higher when using HRT vs. FET in the natural cycle (61.6% and 51.6%, respectively), but the differences were not statistically significant (p=0.057). Spontaneous miscarriage before 12 weeks of pregnancy (p=0.0096) and hypertensive disorders in the third trimester of pregnancy (p=0.0097) were significantly more often recorded in the HRT group.

The groups did not significantly differ in the frequency of threatened miscarriage (p=0.17) and GDM (p=0.26), ICI (p=0.07), placenta previa (p=0.38), total weight gain (p=0.35), term and method of delivery (p=0.35 and 0.27, respectively), birth weight of children (p=0.66 at birth with one child, p= 0.902 at birth with twins), frequency of live births (p=0.942).

Conclusion: This study showed no advantages of any method of preparing the endometrium for FET in terms of CPR. However, HRT was associated with a higher risk of miscarriage and preeclampsia. This requires an individual approach to choosing the most optimal method to prepare the endometrium, ensure a high CPR and more favorable outcomes of ART programs.

Keywords: thawed embryo transfer (FET), endometrium, hormone replacement therapy (HRT), natural cycle (NC).

Данные авторов

Савина Валентина Андреевна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий АО «Международный центр репродуктивной медицины», телефон: +7(812)3271950; e-mail: savina@mcrm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3252-0727>

Самойлович Янина Андреевна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий АО «Международный центр репродуктивной медицины», телефон: +7(812)3271950; e-mail: yanasam@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2627-0028>

Исакова Эльвира Валентиновна – канд. мед. наук, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий АО «Международный центр репродуктивной медицины», телефон: +7(812)3271950; e-mail: elvira@mcrm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4462-6606>

Корсак Владислав Станиславович (корреспондирующий автор) – док. мед. наук, профессор, генеральный директор АО «Международный центр репродуктивной медицины», телефон: +7(812)3271950; e-mail: korsak@mcrm.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5462-0756>.

Адрес для корреспонденции: Корсак В.С. АО «Международный центр репродуктивной медицины», 199034 Россия, Санкт -Петербург, Комендантский проспект, дом 53 литера А.

Вклады авторов:

вклад в концепцию – В.А.Савина, Э.В.Исакова

научный дизайн – В.А.Савина, Я.А.Самойлович, Э.В.Исакова

исполнение заявленного научного исследования – В.А.Савина, Я.А.Самойлович, Э.В.Исакова

интерпретация заявленного научного исследования – В.А.Савина, Я.А.Самойлович, Э.В.Исакова

создание научной статьи – В.А.Савина, Я.А.Самойлович, Э.В.Исакова, В.С.Корсак

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.