



# Контролируемая гиперстимуляция в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с ановуляторным бесплодием: чем меньше, тем лучше?

К. С. Ермоленко<sup>1, 2</sup>, В. Е. Радзинский<sup>1</sup>, М. Б. Хамошина<sup>1</sup>, И. Н. Костин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов, г. Москва

<sup>2</sup> Клиника «Мать и дитя», г. Москва

**Цель исследования:** сравнить результативность традиционного и низкодозированного протоколов контролируемой стимуляции супер-овуляции в преодолении ановуляторного бесплодия с использованием программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин с хронической ановуляцией (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) — Группа II).

**Дизайн:** открытое проспективное неконтролируемое исследование.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 57 женщин с хронической ановуляцией (ВОЗ — Группа II), проходившие лечение бесплодия методом ЭКО. Пациентки были стратифицированы на две группы в зависимости от дозы используемого гонадотропина в рамках контролируемой стимуляции суперовуляции. Участницам первой группы (n = 32) проводили стимуляцию гонадотропинами в суммарной дозе 1000–1250 Ед на цикл, женщинам второй группы (n = 25) — в суммарной дозе 300–525 Ед на цикл. Стимуляцию суперовуляции вели по «короткому» протоколу. С целью подтверждения факта наступившей беременности и установления локализации и числа имплантировавшихся эмбрионов выполняли ультразвуковое исследование органов малого таза трансвагинальным доступом. Достоверность различий между сравниваемыми показателями оценивали с помощью критериев Стьюдента (t) и  $\chi^2$ , критерия Вилкоксона — Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В первой группе стимуляция гонадотропинами позволила получить от 11 до 21 ооцита. Соотношение «зрелые/незрелые ооциты» составило 6,5 : 3,5. В ходе культивирования отобранных нормальных зигот было получено в среднем от 5 до 7 бластоцист. Во второй группе было получено от 2 до 5 ооцитов, соотношение «зрелые/незрелые» составило 9 : 1. Количество полученных в итоге бластоцист — от 2 до 5.

Среднее число ооцитов, полученных при аспирировании фолликулов в первой группе, составило  $17,8 \pm 3,1$ , во второй группе —  $2,8 \pm 2,2$  ( $p < 0,05$ ). В то же время, наряду с большим количеством зрелых ооцитов ( $p < 0,05$ ), почти каждый третий (31%) ооцит у пациенток первой группы оказался незрелым. В низкодозированных гонадотропиновых протоколах незрелых ооцитов было на 10% меньше ( $p < 0,05$ ). Сопоставление количества бластоцист выявило ожидаемое значимое их преобладание в первой группе ( $5,1 \pm 1,4$  против  $2,8 \pm 1,0$  во второй,  $p < 0,05$ ). Однако в низкодозированных гонадотропиновых протоколах перенос эмбриона в 100% наблюдений был осуществлен в рамках текущего лечебного цикла, в то время как в рутинных протоколах перенос эмбриона у 68,75% женщин был отменен в пользу криопотокола в связи с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

Частота биохимических беременностей в исследуемой группе в целом составила 42,1%, частота клинических беременностей — 31,6%, без различий между группами ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Результативность рассчитанной стратегии стимуляции гонадотропинами в низких дозах у пациенток с хронической ановуляцией (ВОЗ — Группа II) не отличается от общепринятых в программах ЭКО. Вместе с тем ее использование ассоциировано с более выгодным соотношением получения зрелых ооцитов (90% против 65%,  $p < 0,05$ ), также оно безопаснее ввиду более низкого риска развития СГЯ ( $p < 0,05$ ). Существенным преимуществом является и закономерное снижение суммарной стоимости протоколов и временных затрат на ЭКО.

**Ключевые слова:** стимуляция овуляции, ановуляторное бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, синдром гиперстимуляции яичников.

## Controlled Ovarian Hyperstimulation in Patients with Anovulatory Infertility Participating in In Vitro Fertilization Programs: the Less the Better?

K. S. Ermolenko<sup>1, 2</sup>, V. E. Radzinsky<sup>1</sup>, M. B. Khamoshina<sup>1</sup>, I. N. Kostin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

<sup>2</sup> Mother and Child Medical Center, Moscow

**Study Objective:** To compare the effectiveness of conventional and low-dose protocols for controlled ovarian hyperstimulation in treating anovulatory infertility in patients with chronic anovulation (World Health Organization [WHO] Group II) participating in in vitro fertilization (IVF) programs.

**Study Design:** This was an open-label, prospective, non-controlled study.

**Materials and Methods:** Fifty-seven women with chronic anovulation (WHO Group II) receiving treatment for infertility in IVF programs were included in the study. These patients were stratified into two groups by the dose of gonadotropin used for controlled ovarian hyperstimulation. Hyperstimulation was induced by gonadotropins given at a total dose of 1,000–1,250 units/cycle in Group I (n = 32) and 300–525 units/cycle in Group II (n = 25). A "short" protocol was used to achieve ovarian hyperstimulation. Transvaginal pelvic ultrasound examination was performed to confirm pregnancy, to locate the implanted embryos, and determine their number.

The statistical significance of the differences between the study parameters was analyzed using the Student t-test, the  $\chi^2$  test, and the Wilcoxon–Mann–Whitney test. Statistically significant differences were defined as values of  $p < 0.05$ .

Ермоленко Кристина Станиславовна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН; врач акушер-гинеколог отделения ЭКО клиники «Мать и дитя» ООО «Клиника ЗДОРОВЬЯ». 127015, г. Москва, Большая Новодмитровская ул., д. 23, стр 2. E-mail: k.s.ermolenko@yandex.ru (Окончание на с. 70.)



**Study Results:** In Group I, 11 to 21 oocytes were collected after hyperstimulation with gonadotropins. The ratio of mature to immature oocytes was 6.5:3.5. Normal zygotes were selected and cultured to the blastocyst stage, with the mean number of blastocysts varying from five to seven.

In Group II, two to five oocytes were obtained, with a 9:1 ratio of mature to immature oocytes. The number of blastocysts obtained was two to five.

The mean number of oocytes retrieved during follicular aspiration was  $17.8 \pm 3.1$  in Group I and  $2.8 \pm 2.2$  in Group II ( $p < 0.05$ ). While Group I patients had a large number of mature oocytes ( $p < 0.05$ ), almost one out of three of their oocytes (31%) was immature. When low-dose gonadotropin protocols were used, the number of immature oocytes was 10% lower ( $p < 0.05$ ). Comparison of the number of blastocysts showed that Group I patients had significantly more blastocysts ( $5.1 \pm 1.4$  in Group I vs.  $2.8 \pm 1.0$  in Group II,  $p < 0.05$ ), which was an expected result. In the low-dose gonadotropin protocols, however, embryo transfer was performed during the same treatment cycle in 100% of the cases studied; while in 68.75% of the women undergoing treatment with conventional protocols, the fresh embryo transfer was cancelled, and a frozen transfer performed instead, because of a high risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS).

The rate of biochemical pregnancy in the study population as a whole was 42.1%, and the rate of clinical pregnancy was 31.6%, with no differences between Groups I and II ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** In patients with chronic anovulation (WHO Group II), the efficacy of the ovarian stimulation strategy designed for this study, using low-dose gonadotropins, is the same as that of the strategies generally accepted for use in IVF programs. Nevertheless, it is associated with a higher ratio of mature to immature oocytes (90% vs. 65%,  $p < 0.05$ ), and is safer because it carries a lower risk of OHSS ( $p < 0.05$ ). Another significant advantage of this strategy is its obvious reduction of the total cost of the stimulation protocols and duration of the IVF programs.

**Keywords:** ovulation stimulation, anovulatory infertility, invitro fertilization, ovarian hyperstimulation syndrome.

Более 30 лет назад ВОЗ предложила практическую классификацию ановуляции в зависимости от секреции гонадотропинов и эстрогенов. Согласно этой классификации, в первую группу (ВОЗ — Группа I) выделена ановуляция на фоне гипогонадотропных и гипоэстрогеновых состояний, во вторую (ВОЗ — Группа II) — нормогонадотропная и нормоэстрогеновая ановуляция, в третью (ВОЗ — Группа III) — гипергонадотропная ановуляция. Самую большую когорту с ановуляторным бесплодием составляют пациентки, относящиеся по ВОЗ к Группе II. Большинство из них — женщины, страдающие синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [1].

В 2017 г. в журнале *International Journal of Reproductive Medicine* опубликована статья «Выводы и рекомендации группы экспертов Индии по контролируемой стимуляции яичников в рамках вспомогательных репродуктивных технологий» [2]. С целью улучшения результатов ЭКО эксперты попытались ответить на ряд вопросов, в том числе решить, какое оптимальное количество ооцитов необходимо получить, чтобы добиться наибольшей результативности используемых программ. Установлено, что существует тесная связь между количеством полученных ооцитов и частотой живорождений: в ходе контролируемой стимуляции яичников должны быть получены 10–15 ооцитов, однако авторы подчеркивают, что чем больше число полученных ооцитов, тем выше вероятность развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

У женщин с хронической ановуляцией Группы II по ВОЗ выбор исходной дозы рекомбинантного ФСГ и модальности последующих корректировок дозы являются критическими для контроля риска чрезмерной стимуляции [3]. Для пациенток с СПКЯ особенно актуально применение стратегии контролируемой стимуляции овуляции низкими дозами рекомбинантного ФСГ, поскольку это позволит снизить вероятность развития такого грозного осложнения, как гиперстимуляция [4].

**Цель исследования:** сравнить результативность традиционного и низкодозированного протоколов контролируемой

стимуляции суперовуляции в преодолении ановуляторного бесплодия с использованием программ ЭКО у женщин с хронической ановуляцией (ВОЗ — Группа II).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе ООО «Клиника ЗДОРОВЬЯ», г. Москвы (главный врач — к. м. н. Гнетецкая В. А.) в 2014–2016 гг. в рамках научного направления кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института Российского университета дружбы народов «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях», номер государственной регистрации — 01.9.70 007346, шифр темы — 317712 (заведующий кафедрой — заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАН, профессор Радзинский В. Е.).

В исследовании были включены 57 женщин в возрасте 23–35 лет с хронической ановуляцией (ВОЗ — Группа II) [1], которые получали лечение женского бесплодия в программах ЭКО. Все пациентки были стратифицированы на две группы в зависимости от дозы используемого гонадотропина в рамках контролируемой стимуляции суперовуляции. Участницам первой группы ( $n = 32$ ) проводили стимуляцию гонадотропинами в суммарной дозе 1000–1250 Ед на цикл, женщинам второй группы ( $n = 25$ ) — в суммарной дозе 300–525 Ед на цикл. Во всех случаях использовали монотерапию рекомбинантным ФСГ.

Всем пациенткам производили динамическое УЗИ в реальном времени на ультразвуковом аппарате Acuson X150 (Siemens Medison, Германия) с использованием абдоминального датчика частотой 3,5 МГц и вагинального датчика частотой 6,5 МГц. Проводили ультразвуковой мониторинг числа и размера фолликулов, а также толщины эндометрия во всех стимулированных циклах.

Предиктором состояния фолликулярного резерва считали количество антральных фолликулов до 10 мм в диаметре, определяемых по УЗИ на 2–3-й день менструального цикла.

*Костин Игорь Николаевич — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: bigbee62@mail.ru*

*Радзинский Виктор Евсеевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: radzinsky@mail.ru*

*Хамошина Марина Борисовна — профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАУ ВО РУДН, д. м. н., профессор. 117193, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: khamoshina@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 69.)*

У всех участниц исследования было подтверждено наличие мультифолликулярных яичников (более 10 фолликулов в одном скане в каждом яичнике).

Содержание гормонов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Исследовали пролактин, ЛГ, ФСГ, антимюллеров гормон (АМГ), свободный тироксин, тиреотропный гормон, эстрадиол, прогестерон, общий тестостерон. За норму считали показатели здоровых женщин репродуктивного возраста с регулярным ритмом менструаций. Состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы оценивали в раннюю фолликулиновую фазу менструального цикла.

Результаты спермограммы определяли в соответствии с рекомендациями ВОЗ по лабораторному исследованию спермы человека (2010) [5], у всех пациенток супруг был фертилен.

Стимуляцию проводили гонадотропными препаратами. Дозы препаратов и схемы подбирали индивидуально с учетом уровней ЛГ, ФСГ, а также параметров ультразвукового мониторинга роста фолликулов и толщины эндометрия. Использовали протокол стимуляции суперовуляции, представленный на рисунке.

Стимуляцию суперовуляции проводили по «короткому» протоколу: со 2–3-го дня менструального цикла вводили гонадотропные препараты, по достижении диаметра лидирующего фолликула  $\geq 16$  мм (6–7-й день стимуляции) всем пациенткам назначали антагонисты ГнРГ.

Пункцию фолликулов производили через 35–36 часов после введения триггера овуляции. Пунктировали и аспирировали все фолликулы диаметром более 16 мм.

Сперму получали путем мастурбации сразу же после успешно выполненной пункции. По стандартному протоколу проводили осеменение ооцитов *in vitro*. Через 16–20 часов после осеменения ооциты подвергали визуальному контролю под бинокулярной лупой (40–75-кратное увеличение) и/или на инвертированном микроскопе при 200-кратном увеличении.

Зиготы, имевшие признаки патологии оплодотворения (три и более пронуклеусов, грубая зернистость или лизис цитоплазмы, вакуолизация), в дальнейшей работе не использовали и уничтожали. Отобранные нормальные зиготы переносили в лунку (или микрокапли) со свежей питательной средой и культивировали в течение 30 и более часов (стадии 8 бластомеров, морула, бластоциста) до момента переноса в полость матки. Контроль характера дробления предимплантационных эмбрионов осуществляли дважды в течение рабочего дня. Эмбрионы с согласия женщины подвергали

криоконсервации и хранили в жидком азоте. Время переноса эмбрионов определял гинеколог (лечащий врач) совместно с эмбриологом и пациенткой.

Отбираемые для переноса эмбрионы оценивали, исходя из критериев 6-балльной шкалы оценки ЭКО. Эмбрионы с оценкой 1 и 2 не подлежали переносу в матку женщины.

Перенос эмбрионов осуществляли при помощи катетера COOK (Cook, Австралия). После переноса эмбрионов и извлечения катетера последний просматривали под микроскопом для исключения возможности их оставления в нем. В 100% наблюдений переносили в полость матки один эмбрион. Все процедуры проводили в амбулаторных условиях.

Всем пациенткам дополнительно назначали микронизированный прогестерон интравагинально в дозе до 600 мг/сут. В случаях СГЯ перенос эмбрионов в полость матки не производили. Полученные эмбрионы подвергали витрификации с последующим их переносом в рамках криопротокола. При задержке развития эндометрия со дня пункции фолликула назначали эстрадиола валерат в дозе 2–4 мг/сут до момента диагностики беременности и далее в зависимости от ее течения до 5–6-й недели гестации. С целью диагностики беременности определяли  $\beta$ -субъединицу ХГЧ в сыворотке крови (количественный анализ). Для подтверждения факта наступившей маточной беременности и установления локализации имплантировавшегося эмбриона проводили УЗИ органов малого таза трансвагинальным доступом.

После подтверждения наступления беременности пациенток вели в соответствии с общепринятыми нормативными документами (Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [6].

Статистическую обработку массива полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 компании Stat Soft Inc. (США). Достоверность различий между сравниваемыми показателями оценивали методами вариационной статистики с использованием критериев Стьюдента ( $t$ ) и  $\chi^2$  или непараметрического критерия Вилкоксона — Манна — Уитни для несвязанных совокупностей. Различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$  ( $t > 2,0$ ).

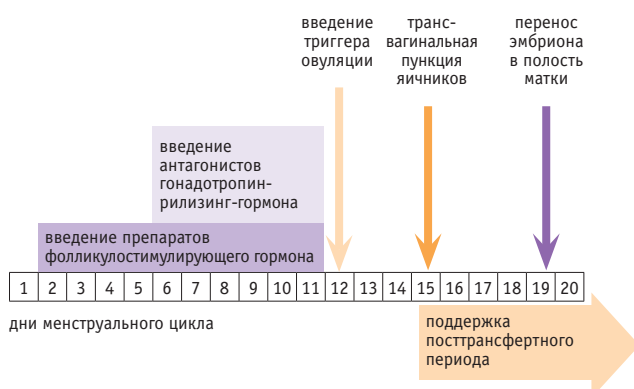
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ показал, что средний возраст пациенток сравниваемых групп достоверно не различался, в первой группе он составил  $31,7 \pm 2,5$  года, во второй —  $30,9 \pm 3,1$  года ( $p > 0,05$ ).

Основной жалобой всех пациенток было бесплодие (100%). Первичным бесплодием страдали 75,4% женщин, вторичным — 24,6%, без различия между группами ( $p > 0,05$ ). Длительность бесплодия у участниц варьировала от 1 года до 7 лет и составила в среднем  $4,17 \pm 2,0$  года.

Изучение репродуктивного анамнеза у пациенток, страдающих вторичным бесплодием, показало, что в среднем на одну женщину приходилось  $1,07 \pm 0,06$  беременности. Из них лишь 35,7% завершились родами. В первой группе у двух пациенток имелись указания на оперативные вмешательства (тубэктомия) по поводу трубной беременности. У каждой второй женщины с вторичным бесплодием был в анамнезе искусственный аборт. Большинству (71,4%) первый аборт сделали до брака ( $p < 0,05$ ).

Рис. «Короткий» протокол стимуляции суперовуляции



Показатели фолликулогенеза и раннего эмбриогенеза,  $M \pm m$

Группы	Количество ооцитов	Количество зрелых ооцитов	Количество blastocyst	Перенесено эмбрионов
Первая (n = 32)	17,8 ± 3,1*	6,9 ± 3,4*	5,1 ± 1,4*	1
Вторая (n = 25)	2,8 ± 2,2	2,2 ± 1,7	2,8 ± 1,0	1

\*  $P < 0,05$ .

Частота наступления беременности на цикл

Группы	Биохимическая беременность		Клиническая беременность	
	абс.	%	абс.	%
Первая (n = 32)	14	43,7	11	34,4
Вторая (n = 25)	10	40,0	7	28,0
Всего (n = 57)	24	42,1	18	31,6

В целом, у пациенток с вторичным трубно-перитонеальным бесплодием исходы ранее наступавших беременностей выглядели следующим образом: искусственный аборт — 53,1%, экстракорпоральная беременность — 38,7%, роды — 32,6%. Значимых межгрупповых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

При исследовании основных маркеров состояния фолликулярного аппарата у женщин с хронической ановуляцией средний уровень ФСГ составил  $2,8 \pm 1,4$  МЕд/мл, средний уровень ЛГ —  $6,1 \pm 2,0$  МЕд/мл. Содержание АМГ оказалось на верхней границе или достоверно выше допустимых значений и составило в среднем  $8,0 \pm 4,9$  нг/мл. Уровни АМГ и ФСГ свидетельствуют о мультифолликулярном состоянии яичников в обеих изучаемых группах, что не противоречит существующим представлениям для пациенток с СПКЯ [7, 8].

В первой группе стимуляция гонадотропинами в суммарной дозе 1000–1250 Ед на цикл позволила получить от 11 до 21 ооцитов. Соотношение «зрелые/незрелые» составило 6,5 : 3,5. В ходе культивирования отобранных нормальных зигот было получено в среднем 5–7 blastocyst. Во второй группе, в которой стимуляцию гонадотропинами проводили в суммарной дозе 300–525 Ед на цикл, получили 2–5 ооцитов, соотношение «зрелые/незрелые» составило 9 : 1. Количество полученных blastocyst — от 2 до 5.

В обеих группах оба протокола показали одинаковую скорость роста фолликулов. Аспирацию фолликулов в обеих группах производили при достижении размеров средних или зрелых фолликулов  $\geq 16$  мм.

Уровни эстрадиола сыворотки не были эквивалентны в двух группах во время введения триггера овуляции. Триггер подбирали индивидуально ( $841 \pm 360$  пг/мл против  $425 \pm 480$  пг/мл в низкодозированном гонадотропиновом протоколе).

Анализ показателей фолликулогенеза и раннего эмбриогенеза (табл. 1) показал, что количество аспирированных фолликулов в группах достоверно отличалось.

Как видно из таблицы 1, среднее число ооцитов, полученных при аспирировании фолликулов, в первой группе было в 6,3 раза больше. Абсолютное число зрелых ооцитов

у участниц первой группы также оказалось больше ( $p < 0,05$ ), однако почти каждый третий (31%) ооцит был незрелым, то есть непригодным к осеменению. В то же время в низкодозированных гонадотропиновых протоколах количество незрелых ооцитов было на 10% меньше по сравнению с таковыми в общепринятых протоколах ( $p < 0,05$ ).

Как видно из данных, представленных в таблице 1, blastocyst было достоверно больше в первой группе. Однако в низкодозированных гонадотропиновых протоколах перенос эмбриона был осуществлен в 100% наблюдений в рамках текущего лечебного цикла, в то время как в обычных гонадотропиновых протоколах перенос эмбриона у 68,75% женщин пришлось отменить в пользу криопотокола в связи с высоким риском развития СГЯ.

Частота зафиксированных биохимических беременностей в исследуемой группе в целом составила 42,1%, частота клинически подтвержденных — 31,6% (табл. 2).

При по частоте как биохимических, так и клинических беременностей значимых различий между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ). В то же время в первой группе у 9,4% пациенток имел место СГЯ легкой степени, в то время как во второй группе данное осложнение не диагностировали вовсе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что использование рассчитанной стратегии стимуляции гонадотропинами в низких дозах у пациенток с хронической ановуляцией (ВОЗ — Группа II) не только не снижает частоту наступления клинических беременностей, но и не имеет достоверных отличий от общепринятых протоколов по результативности. Низкодозированные протоколы, снижая суммарное количество применяемых гонадотропинов в цикле при контролируемой стимуляции суперовуляции в протоколах ЭКО и способствуя повышению частоты получения зрелых ооцитов (90% против 65%,  $p < 0,05$ ), закономерно уменьшают затратность программ ЭКО. Ввиду отсутствия необходимости использования криопотоколов на фоне низкого риска синдрома гиперстимуляции яичников их применение снижает общее время достижения результата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. WHO-classification of anovulation: background, evidence and problems. [https://www.researchgate.net/publication/222204936\\_WHO-classification\\_of\\_anovulation\\_background\\_evidence\\_and\\_problems](https://www.researchgate.net/publication/222204936_WHO-classification_of_anovulation_background_evidence_and_problems) (дата обращения — 29.08.2017).
2. Ahemmed B., Sundarapandian V., Gutgutia R., Balasubramanyam S., Jagtap R., Biliangady R. et al. Outcomes and recommendations of an Indian expert panel for improved practice in controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology. *Int. J. Reprod. Med.* 2017; 2017: 9451235.
3. Fischer D., Reisenbüchler C., Rösner S., Haussmann J., Wimberger P., Goeckenjan M. Avoiding OHSS: controlled ovarian low-dose stimulation in women with PCOS. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016; 76(6): 718–26.
4. Корнеева И. Е., Калинина Е. А., Сароян Т. Т., Смольникова В. Ю., Серебренникова К. Г., Пырегов А. В. и др. Диагностика и лечение синдрома гиперстимуляции яичников. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2013. 27 с. [Korneeva I. E., Kalinina E. A., Saroyan T. T., Smol'nikova V. Yu., Serebrennikova K. G., Pyregov A. V. i dr. Diagnostika i lechenie sindroma giperstimulyatsii yaichnikov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. M.; 2013. 27 s. (in Russian)]
5. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5<sup>th</sup> ed. Geneva; 2010. 287 p.
6. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 года № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n> (дата обращения — 29.08.2017). [Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 года № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». <https://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n> (дата обращения — 29.08.2017). (in Russian)]
7. Адамян Л. В., Андреева Е. Н., Гаспарян С. А., Геворкян М. А., Григорян О. Р., Гринева Е. Н. и др. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. 22 с. [Adamyan L. V., Andreeva E. N., Gasparyan S. A., Gevorkyan M. A., Grigoryan O. R., Grineva E. N. i dr. Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproduktivnom vozraste (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu). Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). M.; 2015. 22 s. (in Russian)]
8. Karakas S. E. New biomarkers for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Clin. Chim. Acta.* 2017; 471: 248–53. **D**

## Библиографическая ссылка:

Ермоленко К. С., Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Костин И. Н. Контролируемая гиперстимуляция в программах экстракорпорального оплодотворения у пациенток с ановуляторным бесплодием: чем меньше, тем лучше? // Доктор.Ру. 2017. № 9 (138). С. 69–73.

## Citation format for this article:

Ermolenko K. S., Radzinsky V. E., Khamoshina M. B., Kostin I. N. Controlled Ovarian Hyperstimulation in Patients with Anovulatory Infertility Participating in In Vitro Fertilization Programs: the Less the Better? *Doctor.Ru.* 2017; 9(138): 69–73.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ	— активированное частичное тромбoplastиновое время	МНО	— международное нормализованное отношение
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала	НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза	ОМС	— обязательное медицинское страхование
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ОР	— относительный риск
ВПЧ	— вирус папилломы человека	ОШ	— отношение шансов
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ГнРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ГСПГ	— глобулин, связывающий половые гормоны	ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ДИ	— доверительный интервал	ХГЧ	— хорионический гонадотропин человека
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ЦНС	— центральная нервная система
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ЭКГ	— электрокардиография, электрокардиограмма
ИМТ	— индекс массы тела	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем	ЭхоКГ	— эхокардиография, эхокардиограмма
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы	СРБ	— С-реактивный белок
ЛГ	— лютеинизирующий гормон	PAPP-A	— pregnancy-associated plasma protein A