FRONTIERS IN ENDOCRINOLOGY

ПЕРЕВОД

Стратегии поддержки лютеиновой фазы в циклах стимуляции яичников и внутриматочной инсеминации: систематический обзор и сетевой метаанализ рандомизированных контролируемых исследований

5 ноября 2026 • Yan X., Xu M., Su C., et al.

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И СЕТЕВОЙ МЕТААНАЛИЗ · FRONTIERS IN ENDOCRI… · 22 РКИ

После стимуляции яичников с ВМИ прогестерон вагинально повышает беременность и живорождение

Клиническая беременность

ВП против без ПЛФ или плацебо

21 РКИ · 4547 женщин · достоверность умеренная

1,27 ОР

1,09 1,50

Живорождение

ВП против без ПЛФ или плацебо

4 РКИ · 956 женщин · достоверность умеренная

1,61 ОР

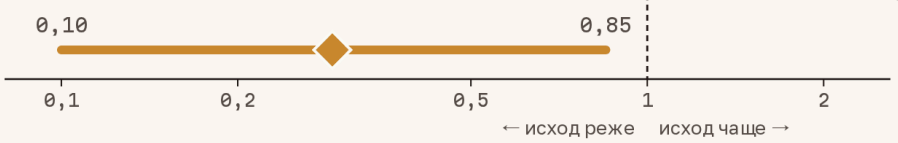
1,19 2,18

Многоплодная беременность

ВП + агонист ГнРГ против одного ВП

очень низкая достоверность

0,29 ОР



ОР (логарифмическая шкала), 95% ДИ

ВП — вагинальный прогестерон; ПЛФ — поддержка лютеиновой фазы

Лучшая схема не определена

- дозы, срок начала и длительность не установлены
- данных о нежелательных явлениях, СГЯ и перинатальной безопасности недостаточно
- по прогрессирующей, биохимической беременности и выкидышу значимых различий нет

18 из 22 РКИ с гонадотропинами; для циклов только с кломифеном или летрозолом результат **неопределён**

20 РКИ с опасениями по риску систематической ошибки

ОРИГИНАЛ

Luteal phase support strategies in ovarian stimulation–intrauterine insemination cycles: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials

Тип статьи: систематический обзор
Опубликовано: 5 ноября 2026 г.
DOI: 10.3389/fendo.2026.1985732
Открытый доступ

Редактор:
Йигит Чакыроглу, Университет Коч, Турция

Рецензенты:
Вишал Дубей, Sundyota Numandis Probioceuticals Pvt. Ltd., Индия
Угурджан Зорлу, Учебно-исследовательская больница Юксек Ихтисас, Турция
Юсеф Алебрахим, Манчестерский университет, Великобритания

Получено: 1 сентября 2026 г.
Пересмотрено: 17 октября 2026 г.
Принято: 21 октября 2026 г.
Опубликовано: 5 ноября 2026 г.

Как цитировать:
Yan X, Xu M, Su C, Xu H and Fang Y (2026). Стратегии поддержки лютеиновой фазы в циклах стимуляции яичников с внутриматочной инсеминацией: систематический обзор и сетевой метаанализ рандомизированных контролируемых исследований. Front. Endocrinol. 17:1985732. doi: 10.3389/fendo.2026.1985732

Авторские права и лицензия: См. оригинал.

Аннотация

Обоснование. Поддержка лютеиновой фазы (ПЛФ) широко применяется в циклах стимуляции яичников с последующей внутриматочной инсеминацией (OS-IUI), однако сравнительная эффективность различных стратегий ПЛФ остается неопределенной. Целью настоящего исследования было сравнить влияние доступных стратегий ПЛФ на репродуктивные исходы после OS-IUI.

Методы. Поиск рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых оценивали фармакологическую ПЛФ после OS-IUI, проводили в PubMed, Embase, Web of Science, Кокрейновской библиотеке, Scopus и ClinicalTrials.gov за период с момента создания соответствующего ресурса по 7 августа 2026 г. Первичным исходом была клиническая беременность; вторичные исходы включали прогрессирующую беременность, живорождение, биохимическую беременность, многоплодную беременность и выкидыш. Для исходов, по которым формировались связные сети доказательств, проводили частотный сетевой метаанализ со случайными эффектами; когда сетевой анализ был невозможен, использовали традиционный парный метаанализ. Эффекты вмешательств выражали в виде относительных рисков (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Риск систематической ошибки оценивали с помощью пересмотренного Кокрейновского инструмента оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях (RoB 2), а достоверность доказательств — с помощью подхода к оценке достоверности результатов сетевого метаанализа (CINeMA) или системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (GRADE), в зависимости от ситуации.

Результаты. Включены 22 РКИ с участием 4994 женщин. Для клинической беременности данные 21 РКИ с участием 4547 женщин сформировали сеть из 8 стратегий ПЛФ. Результаты показали, что применение вагинального прогестерона (VP) было связано со статистически значимо более высокой частотой клинической беременности по сравнению с отсутствием поддержки лютеиновой фазы/плацебо (NP) (ОР = 1,27; 95% ДИ 1,09–1,50; умеренная достоверность доказательств). В отношении живорождения 4 РКИ с участием 956 женщин показали, что применение VP было связано с более высокой частотой живорождения по сравнению с NP

(ОР = 1,61; 95% ДИ 1,19–2,18; умеренная достоверность доказательств). Кроме того, применение VP в сочетании с агонистом ГнРГ было связано с более низкой частотой многоплодной беременности по сравнению с применением только VP (ОР = 0,29; 95% ДИ 0,10–0,85; очень низкая достоверность доказательств). Явных различий между стратегиями ПЛФ по частоте прогрессирующей беременности, биохимической беременности или выкидыша не выявлено.

Заключение. В циклах OS-IUI применение VP было связано с более высокой частотой клинической беременности и живорождения по сравнению с NP. По сравнению с применением VP в сочетании с агонистом ГнРГ применение только VP было связано с более высокой частотой многоплодной беременности, однако достоверность доказательств была очень низкой, и этот результат следует интерпретировать с осторожностью. Для подтверждения этих результатов и определения оптимальной стратегии ПЛФ необходимы дальнейшие РКИ с качественным дизайном.

Ключевые слова: агонист ГнРГ, внутриматочная инсеминация, поддержка лютеиновой фазы, сетевой метаанализ, стимуляция яичников, беременность, прогестерон.

1. Введение

Бесплодие определяется как отсутствие беременности после 12 месяцев или более регулярной половой жизни без контрацепции[1]. По глобальным оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), примерно каждый шестой человек сталкивается с бесплодием в течение жизни[2]. Причины бесплодия многофакторны и могут включать нарушения овуляции, патологию маточных труб, мужские факторы и другие причины[3, 4]. Для пар с бесплодием неясного генеза или в отдельных случаях легкого мужского бесплодия, когда отсутствуют непосредственные показания к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО), стимуляция яичников с последующей внутриматочной инсеминацией (OS-IUI) широко применяется в качестве первой линии лечения или одного из этапов лечения[5, 6]. Для стимуляции яичников обычно используют кломифена цитрат, летрозол или гонадотропины, чтобы обеспечить развитие одного или нескольких фолликулов. Внутриматочная инсеминация (ВМИ) предполагает введение обработанной спермы непосредственно в полость матки примерно в период овуляции, что облегчает встречу сперматозоидов с ооцитом[7, 8]. Благодаря относительной простоте, меньшей инвазивности и более низкой стоимости по сравнению с ЭКО OS-IUI остается важной стратегией лечения для пар с бесплодием неясного генеза, легким мужским бесплодием и некоторыми нарушениями овуляции[6].

В циклах OS-IUI стимуляция яичников и введение триггера овуляции могут изменять нормальную эндокринную среду лютеиновой фазы и нарушать функцию желтого тела и секрецию прогестерона, что служит физиологическим обоснованием поддержки лютеиновой фазы (ПЛФ)[9–11]. В настоящее время прогестерон — наиболее часто применяемое средство для ПЛФ; его можно вводить вагинально, перорально, внутримышечно или подкожно[12–14]. Кроме того, в циклах ВМИ изучали применение хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) и различных комбинированных схем[13–15]. Однако результаты клинических исследований в отношении пользы ПЛФ противоречивы. Например, в метаанализе Green и соавт. было установлено, что ПЛФ прогестероном статистически значимо повышала частоту как клинической беременности, так и живорождения в циклах ВМИ со стимуляцией гонадотропинами[12]. Вместе с тем последующий Кокрейновский систематический обзор показал, что вопрос о том, повышает ли дополнительное применение вагинального прогестерона частоту живорождения или прогрессирующей беременности, остается открытым[15]. Более того, между исследованиями существует значительная неоднородность в отношении лекарственных форм прогестерона, путей его введения и альтернативных схем поддержки лютеиновой фазы, что дополнительно усиливает неопределенность имеющихся доказательств[12, 16, 17]. Таким образом, разногласия сохраняются не

только в отношении общей пользы ПЛФ в циклах OS-IUI, но и, что более важно, в отношении сравнительной эффективности различных доступных в настоящее время стратегий поддержки лютеиновой фазы.

В отличие от парного метаанализа, в котором за один раз оценивается одно сравнение методов лечения, сетевой метаанализ позволяет объединять прямые и косвенные доказательства из рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в рамках единой аналитической модели, одновременно сравнивать несколько вмешательств и оценивать их относительные ранги[18–20]. Предыдущие исследования позволили предположить, что ПЛФ прогестероном может улучшать показатели клинической беременности и живорождения после OS-IUI, особенно в циклах со стимуляцией гонадотропинами[10, 12, 15]. Однако эти исследования преимущественно были посвящены сравнению прогестерона с отсутствием поддержки лютеиновой фазы, тогда как прямые доказательства сравнительной эффективности ХГЧ, агонистов ГнРГ, различных путей введения прогестерона и комбинированных схем остаются ограниченными[15]. Насколько нам известно, это первый сетевой метаанализ, в котором систематически сравниваются различные стратегии ПЛФ после OS-IUI. Поэтому целями настоящего исследования были: (1) сравнить относительные эффекты различных стратегий ПЛФ в отношении репродуктивных исходов после OS-IUI и оценить их относительные ранги; (2) восполнить существующие пробелы в сравнительных доказательствах и предоставить информацию для выбора стратегий ПЛФ в клинической практике.

2. Методы

Исследование было проспективно зарегистрировано в PROSPERO (CRD420261471438) и проведено в соответствии с рекомендациями по представлению результатов PRISMA 2020 и PRISMA-NMA[21, 22].

2.1. Поиск литературы

Два исследователя (XYY и MX) независимо провели систематический поиск литературы в PubMed, Embase, Web of Science, Кокрейновской библиотеке и Scopus за период с момента создания каждой базы данных по 7 августа 2026 г. Также вручную просматривали ClinicalTrials.gov и списки литературы соответствующих исследований, чтобы выявить потенциально подходящие исследования, которые могли быть пропущены при первоначальном поиске. Стратегия поиска сочетала термины контролируемого словаря и свободные ключевые слова, относящиеся к внутриматочной инсеминации, стимуляции яичников или индукции овуляции, поддержке лютеиновой фазы и рандомизированным контролируемым исследованиям. Подробные стратегии поиска для каждой базы данных и реестра клинических исследований представлены в дополнительной таблице S3.

2.2. Критерии включения и исключения

Исследования включали, если они соответствовали следующим критериям.

2.2.1. Популяции

Женщины, которым проводили ВМИ после стимуляции яичников или индукции овуляции. Допустимые схемы стимуляции яичников включали гонадотропины, кломифена цитрат, летрозол или комбинации этих препаратов.

2.2.2. Вмешательства и группы сравнения

Допустимыми вмешательствами были фармакологические методы ПЛФ, применяемые после ВМИ, включая вагинальное, пероральное, внутримышечное или подкожное введение прогестерона; введение ХГЧ в лютеиновой фазе; аГнРГ; либо сочетания различных стратегий ПЛФ. Допустимые варианты сравнения включали другую стратегию ПЛФ, плацебо или отсутствие поддержки лютеиновой фазы. Ни группа плацебо, ни группа без ПЛФ не получали дополнительной активной фармакологической поддержки лютеиновой фазы, поэтому их объединили в один контрольный узел[10, 15].

2.2.3. Исходы

Первичным исходом была клиническая беременность. Вторичные исходы включали прогрессирующую беременность, живорождение, биохимическую беременность, многоплодную беременность и выкидыш. Биохимическую

беременность определяли как положительный результат анализа сыворотки крови или мочи на β-ХГЧ, клиническую беременность — как подтвержденное при ультразвуковом исследовании наличие плодного яйца, а прогрессирующую беременность — как жизнеспособную беременность сроком более 12 недель. Живорождение, выкидыш и многоплодную беременность определяли в соответствии с исходными исследованиями и, где применимо, с международно принятой терминологией[23, 24]. В подходящих исследованиях должен был быть представлен хотя бы один из этих репродуктивных исходов. Исследования, включавшие как соответствующие, так и не соответствующие критериям популяции, включали только в том случае, если данные для подходящей популяции OS-IUI можно было извлечь отдельно.

2.2.4. Дизайн исследования

Включали только РКИ, в которых сравнивали не менее двух допустимых стратегий лечения. Языковых ограничений не применяли.

Исследования исключали, если они: (1) включали исключительно женщин, которым проводили ВМИ в естественном цикле без стимуляции яичников; (2) предусматривали экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида (ИКСИ), созревание ооцитов in vitro (IVM) или циклы с донорскими ооцитами; (3) оценивали вмешательства, которые нельзя было отнести к заранее определенным стратегиям ПЛФ; (4) представляли исходы исключительно в расчете на цикл, без возможности извлечь данные в расчете на женщину, либо имели перекрестный дизайн[25, 26]; или (5) являлись нерандомизированными исследованиями, наблюдательными исследованиями, обзорами, протоколами исследований, описаниями клинических случаев или повторными публикациями.

2.3. Отбор литературы и извлечение данных

Два исследователя (XYY и MX) независимо выполняли отбор исследований. Все найденные записи сначала импортировали в EndNote для удаления дубликатов, после чего проводили скрининг по названиям и аннотациям и оценку полных текстов в соответствии с заранее установленными критериями включения. Любые разногласия разрешали путем обсуждения между двумя исследователями или, при необходимости, консультации с третьим исследователем (YGF).

Два исследователя независимо извлекали данные из включенных исследований с использованием заранее подготовленной стандартизированной формы. Извлекаемая информация включала: (1) характеристики исследования — первого автора, год публикации и страну; (2) характеристики участниц — размер выборки, возраст, длительность бесплодия, причины и типы бесплодия, индекс массы тела (ИМТ); (3) характеристики лечения и цикла — схему ПЛФ и путь введения, протокол стимуляции яичников, критерии введения и препараты, используемые в качестве триггера овуляции, число и размер доминантных фолликулов, толщину эндометрия, общее число подвижных сперматозоидов после обработки, время проведения ВМИ, а также сроки начала и продолжительность ПЛФ; (4) репродуктивные исходы — клиническую беременность, прогрессирующую беременность, живорождение, биохимическую беременность, многоплодную беременность и выкидыш. Любые расхождения при извлечении данных разрешали путем обсуждения или консультации с третьим исследователем (YGF).

2.4. Оценка риска систематической ошибки

Два исследователя (XYY и MX) независимо оценивали риск систематической ошибки во включенных рандомизированных контролируемых исследованиях с помощью пересмотренного Кокрейновского инструмента оценки риска систематической ошибки в рандомизированных исследованиях (RoB 2)[27–29]. Согласованность оценок между исследователями определяли с помощью коэффициента каппа Коэна (k); значения более 0,80 расценивали как почти полное согласие[30]. Оценка охватывала пять областей: (1) систематическая ошибка, связанная с процессом рандомизации; (2) систематическая ошибка вследствие отклонений от запланированных вмешательств; (3) систематическая ошибка вследствие отсутствующих данных об исходах; (4) систематическая ошибка при измерении исхода; (5) систематическая ошибка при выборе представленного результата. На основании сигнальных вопросов и алгоритмов принятия решений RoB 2 каждую область и общий риск

систематической ошибки оценивали как «низкий риск», «некоторые опасения» или «высокий риск»[27–29]. Любые разногласия между двумя исследователями разрешали путем обсуждения; при невозможности достичь консенсуса окончательное решение принимал третий исследователь (YGF).

2.5. Оценка достоверности доказательств

Достоверность доказательств для каждой сетевой оценки определяли с помощью подхода к оценке достоверности результатов сетевого метаанализа (CINeMA), который охватывает шесть областей: систематическую ошибку внутри исследований, систематическую ошибку представления результатов, непрямой характер доказательств, неточность, неоднородность и несогласованность[31–33]. Для каждой области опасения классифицировали как отсутствующие, некоторые или серьезные; оценки по всем областям рассматривали совместно, чтобы определить общую достоверность доказательств как высокую, умеренную, низкую или очень низкую[31–33]. Все оценки выполняли с помощью веб-приложения CINeMA[31, 33]. Полные критерии оценки и методологические подробности представлены в дополнительных материалах S1.

Два исследователя (XYY и CCS) оценивали достоверность доказательств с помощью системы GRADE[34, 35]. Согласованность оценок между исследователями определяли с помощью коэффициента каппа Коэна (k); значения более 0,80 расценивали как почти полное согласие[30]. Доказательствам из РКИ первоначально присваивали высокую достоверность, которую при необходимости снижали по пяти основаниям: риск систематической ошибки, несогласованность результатов, непрямой характер доказательств, неточность и публикационная систематическая ошибка. Итоговую общую достоверность доказательств классифицировали как высокую, умеренную, низкую или очень низкую.

2.6. Анализ данных

В исследованиях с несколькими группами, если несколько групп вмешательства относились к одному и тому же заранее определенному узлу лечения, число событий и размеры выборок в этих группах объединяли перед метаанализом, чтобы избежать двойного учета[36, 37]. Клиническую беременность, прогрессирующую беременность, живорождение, биохимическую беременность и многоплодную беременность анализировали в расчете на женщину, а выкидыш — в расчете на клиническую беременность. Все исходы были дихотомическими; эффекты вмешательств выражали в виде относительных рисков (ОР) с соответствующими 95% доверительными интервалами (ДИ).

Частотный сетевой метаанализ со случайными эффектами выполняли с помощью пакета netmeta версии 3.3.1 в R (версия 4.5.2), применяя метод ограниченного максимального правдоподобия (REML) для учета коррелированных оценок эффектов в исследованиях с несколькими группами. Для парного метаанализа также использовали модель со случайными эффектами с оцениванием методом ограниченного максимального правдоподобия (REML), а для сравнения эффектов двух стратегий поддержки лютеиновой фазы применяли поправку Хартунга–Кнаппа–Сидика–Йонкмана (пакет meta версии 8.5.0 в R)[38, 39]. Неоднородность оценивали с помощью Q-критерия Кохрана и статистики I^2; сочетание I^2 >50% со значением p <0,01 для Q-критерия считали признаком существенной неоднородности[40]. Локальную несогласованность между прямыми и косвенными доказательствами оценивали методом разделения узлов (функция netsplit в пакете netmeta), а глобальную неоднородность — с помощью модели взаимодействия дизайна исследования и вмешательства[41, 42].

Для оценки относительного ранга различных стратегий ПЛФ по каждому исходу использовали площадь под кривой кумулятивного ранжирования (SUCRA)[19]. Для благоприятных исходов, включая клиническую беременность, прогрессирующую беременность и биохимическую беременность, более высокие значения SUCRA указывали на большую вероятность благоприятного ранга. Для выкидыша и многоплодной беременности предпочтительным считали более низкий риск события. С учетом неопределенности, связанной с SUCRA, ее значения интерпретировали совместно с доказательствами по конкретным вмешательствам[19].

Сетевой метарегрессионный анализ проводили для изучения потенциального влияния

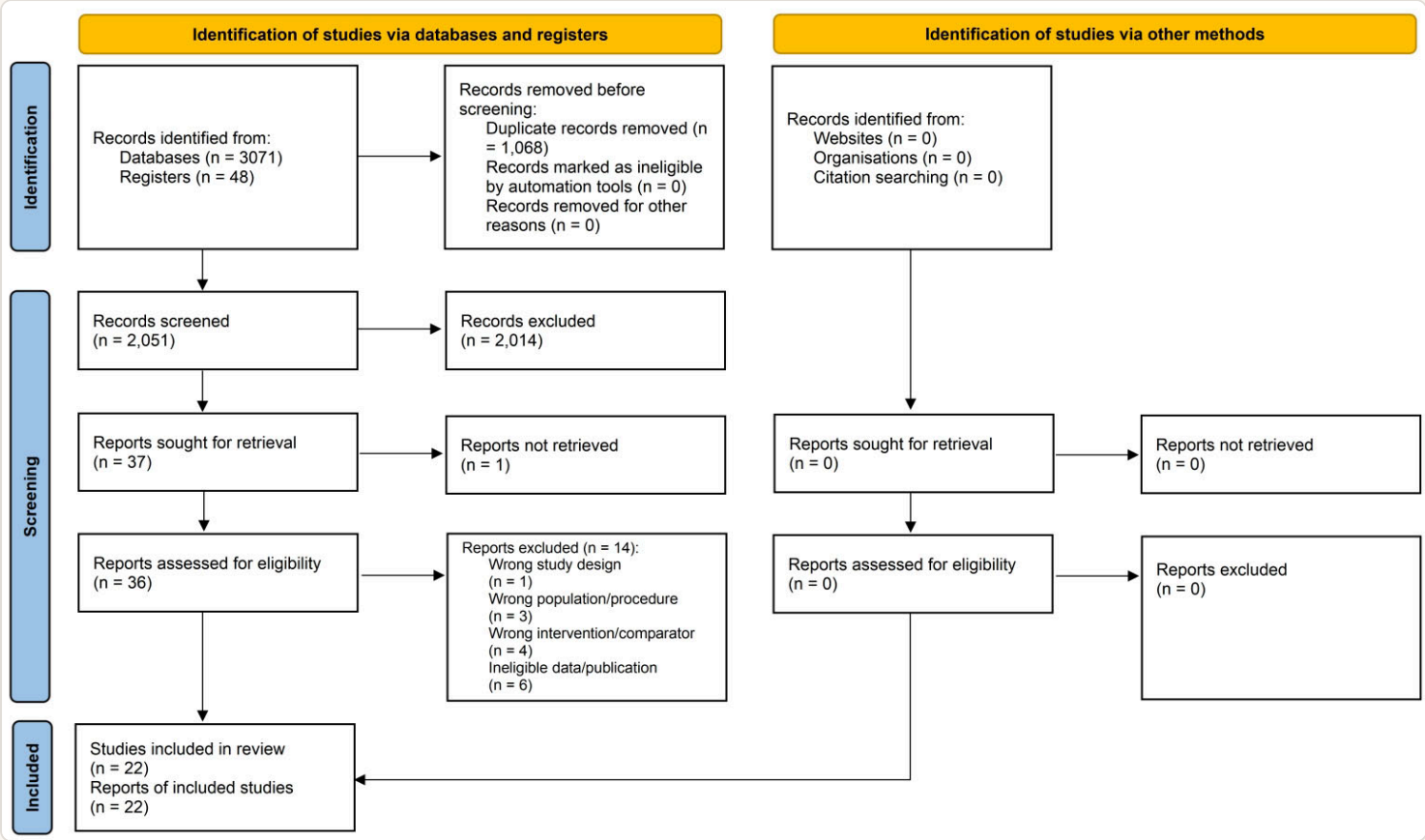
модификаторов эффекта на уровне исследования на сетевые оценки эффектов лечения. К ним относились средний возраст, протокол стимуляции яичников, время начала ПЛФ, доля случаев бесплодия неясного генеза, год публикации и риск систематической ошибки. Если в сетевом метарегрессионном анализе выявляли статистически значимую связь, для оценки устойчивости результата проводили анализ чувствительности с последовательным исключением по одному исследованию[43, 44]. Сетевые графики и связанные с ними визуализации создавали с помощью StataMP версии 18[45].

Для прямых сравнений, включавших не менее 10 исследований, использовали воронкообразные диаграммы и тест Эггера для оценки возможных эффектов малых исследований и публикационной систематической ошибки[46].

3. Результаты

3.1. Процесс и результаты отбора литературы

Всего в базах данных и реестрах было найдено 3119 записей. После удаления 1068 дубликатов провели скрининг 2051 записи по названиям и аннотациям; 2014 из них исключили. Были предприняты попытки получить полные тексты 37 потенциально подходящих публикаций; одну публикацию получить не удалось, поэтому оценку соответствия критериям включения по полному тексту проводили для 36 публикаций. После исключения 14 публикаций в настоящий обзор в конечном итоге включили 22 РКИ. Процесс отбора исследований представлен на рисунке 1, а перечень исследований, исключенных после оценки полного текста, — в дополнительной таблице S4.



• **Рис. 1.** Блок-схема процесса отбора исследований в соответствии с предпочтительными элементами отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA).

Выявление исследований в базах данных и реестрах. Выявлены записи: в базах данных — n = 3071; в реестрах — n = 48. До скрининга удалены: дубликаты — n = 1068; записи, признанные неподходящими автоматизированными средствами, — n = 0; записи, удаленные по другим причинам, — n = 0. Скрининг прошли n = 2051 записи; исключены n = 2014 записей. Предприняты попытки получить n = 37 публикаций; не получена n = 1 публикация. Соответствие критериям включения оценено для n = 36 публикаций. Исключены n = 14 публикаций: неподходящий дизайн исследования — n = 1; неподходящая популяция/процедура — n = 3; неподходящее вмешательство/вариант сравнения — n = 4; данные/публикация не соответствуют критериям — n = 6.

Выявление исследований другими методами. Выявлены записи: на веб-сайтах — n = 0; в организациях — n = 0; при поиске по цитированию — n = 0. Предприняты попытки получить n = 0 публикаций; не получены n = 0 публикаций. Соответствие критериям включения оценено для n = 0 публикаций; исключены n = 0 публикаций.

Этапы: выявление, скрининг, включение. В обзор включены n = 22 исследования; число публикаций включенных исследований — n = 22.

3.2. Характеристики включенных исследований

Всего были включены 22 РКИ с участием 4994 женщин, средний возраст которых составлял приблизительно 29,7 года. Включенные исследования были опубликованы в период с 1998 по 2023 г. и проведены в 10 странах; наибольшее число исследований приходилось на Иран (36,4%). Наиболее часто изучавшейся стратегией поддержки лютеиновой фазы был VP (90,9%). В 18 исследованиях (81,8%) использовали гонадотропины или содержащие гонадотропины схемы стимуляции яичников, в 3 исследованиях (13,6%) — только пероральные препараты для индукции овуляции, а в 1 исследовании (4,5%) конкретный протокол стимуляции яичников не был четко указан. В 16 исследованиях (72,7%) было прямо указано применение ХГЧ в качестве триггера овуляции. Подробные характеристики включенных исследований представлены в дополнительной таблице S5.

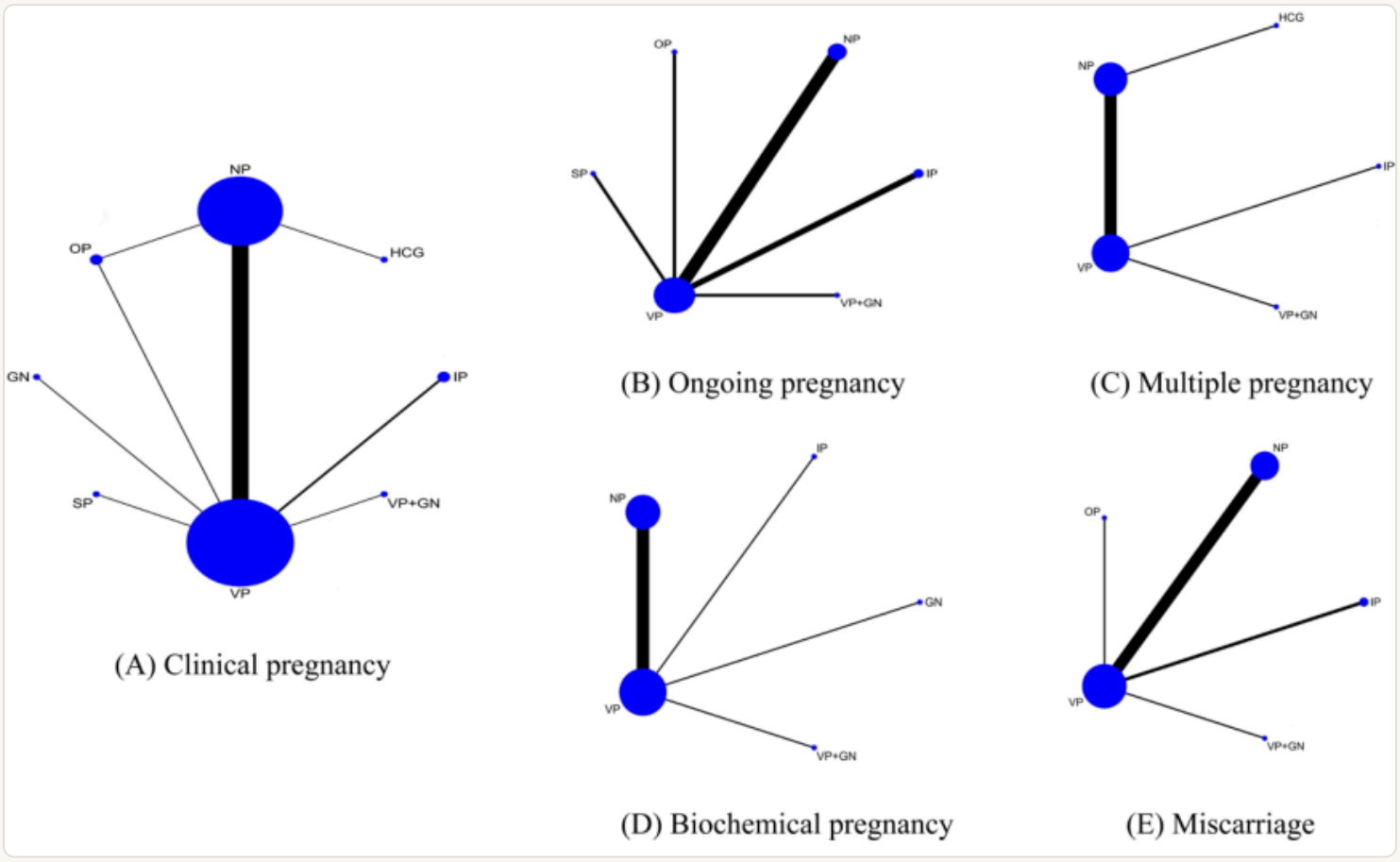
3.3. Риск систематической ошибки и достоверность доказательств

Согласованность между исследователями при оценке риска систематической ошибки и достоверности доказательств была высокой: значения k составили соответственно 0,923 и 0,935. Результаты оценки риска систематической ошибки во включенных исследованиях представлены на дополнительных рисунках S1 и S2. Низкий риск систематической ошибки при измерении исхода отмечен во всех 22 исследованиях (100%), в отношении отсутствующих данных об исходах — в 17 исследованиях (77,3%), а в отношении отклонений от запланированных вмешательств — в 14 исследованиях (63,6%). Некоторые опасения наиболее часто возникали в отношении процесса рандомизации (20 исследований, 90,9%) и выбора представленного результата (17 исследований, 77,3%). В одном исследовании (4,5%) риск систематической ошибки в области отклонений от запланированных вмешательств был оценен как высокий. В целом одно исследование (4,5%) было отнесено к категории низкого риска, 20 исследований (90,9%) — к категории «некоторые опасения», а одно исследование (4,5%) — к категории высокого риска.

Подробные результаты оценки достоверности доказательств по CINeMA и оценки по GRADE для живорождения представлены в дополнительных таблицах S9–S14.

3.4. Сетевые графики

За исключением живорождения, по всем остальным пяти исходам сформировались связные сети доказательств (рисунок 2). На основании вмешательств, изучавшихся во включенных исследованиях, были определены 8 узлов лечения: VP, пероральный прогестаген (OP), внутримышечный прогестерон (IP), подкожный прогестерон (SP), ХГЧ (HCG), агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (GN), вагинальный прогестерон в сочетании с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (VP+GN) и отсутствие поддержки лютеиновой фазы/плацебо (NP). Сеть для клинической беременности охватывала наибольшее число стратегий вмешательства. Во всех сетях VP был узлом вмешательства с наибольшим размером выборки, а прямое сравнение VP и NP было представлено наибольшим числом исследований.



• **Рис. 2.** Сетевые графики включенных сравнений стратегий поддержки лютеиновой фазы: **A** — клиническая беременность; **B** — прогрессирующая беременность; **C** — многоплодная беременность; **D** — биохимическая беременность; **E** — выкидыш. Круги (узлы) отражают число исследований доступных вмешательств, а линии (ребра) — частоту доступных сравнений. VP — вагинальный прогестерон; OP — пероральный прогестаген; IP — внутримышечный прогестерон; SP — подкожный прогестерон; GN — агонист гонадотропин-рилизинг-гормона; HCG (ХГЧ) — хорионический гонадотропин человека; VP+GN — вагинальный прогестерон в сочетании с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона; NP — отсутствие поддержки лютеиновой фазы/плацебо.

3.5. Сетевой и парный метаанализы

3.5.1. Первичный исход

Данные об исходе «клиническая беременность» были представлены в 21 РКИ с участием 4547 женщин (рисунок 3). Результаты показали, что применение VP было связано со статистически значимо более высокой частотой клинической беременности по сравнению с NP (OP = 1,27; 95% ДИ 1,09–1,50; умеренная достоверность доказательств). Анализ методом разделения узлов не выявил статистически значимой несогласованности между прямыми и косвенными доказательствами (все p >0,05) (дополнительная таблица S7). Ранжирование по SUCRA показало, что наивысшие позиции занимали SP и VP (по 67%), за ними следовали GN (60%) и VP+GN (56%) (дополнительная таблица S8).

• **Рис. 3. Матрица сравнений с сетевыми доказательствами для клинической беременности.**

GN							
0,73 (0,25; 2,15)	**HCG**						
0,87 (0,42; 1,80)	1,19 (0,49; 2,91)	**IP**					

Значения в таблице представляют собой относительные риски (OP) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Каждый OP отражает риск события при вмешательстве, указанном в строке, относительно риска при вмешательстве, указанном в столбце (строка/столбец). Цвет ячеек обозначает достоверность доказательств: зеленый — высокая; бирюзовый — умеренная; желтый — низкая; синий — очень низкая. VP — вагинальный прогестерон; OP — пероральный прогестаген; IP — внутримышечный прогестерон; SP — подкожный прогестерон; GN — агонист гонадотропин-рилизинг-гормона; HCG (ХГЧ) — хорионический гонадотропин человека; VP+GN — вагинальный прогестерон в сочетании с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона; NP — отсутствие поддержки лютеиновой фазы/плацебо.

0,78 (0,39; 1,56)	1,08 (0,47; 2,48)	0,91 (0,65; 1,26)	**NP**				
0,93 (0,43; 2,02)	1,28 (0,51; 3,20)	1,08 (0,67; 1,74)	1,19 (0,81; 1,74)	**OP**			
1,12 (0,44; 2,81)	1,53 (0,53; 4,42)	1,29 (0,64; 2,59)	1,42 (0,74; 2,74)	1,19 (0,57; 2,51)	**SP**		
1,00 (0,51; 1,95)	1,37 (0,59; 3,20)	1,15 (0,86; 1,54)	1,27 (1,09; 1,50)	1,07 (0,73; 1,57)	0,90 (0,47; 1,69)	**VP**	
0,97 (0,44; 2,14)	1,33 (0,52; 3,43)	1,12 (0,68; 1,86)	1,24 (0,79; 1,93)	1,04 (0,59; 1,83)	0,87 (0,41; 1,86)	0,97 (0,64; 1,47)	**VP+GN**

Значения в таблице представляют собой относительные риски (OP) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Каждый OP отражает риск события при вмешательстве, указанном в строке, относительно риска при вмешательстве, указанном в столбце (строка/столбец). Цвет ячеек обозначает достоверность доказательств: зеленый — высокая; бирюзовый — умеренная; желтый — низкая; синий — очень низкая. VP — вагинальный прогестерон; OP — пероральный прогестаген; IP — внутримышечный прогестерон; SP — подкожный прогестерон; GN — агонист гонадотропин-рилизинг-гормона; HCG (ХГЧ) — хорионический гонадотропин человека; VP+GN — вагинальный прогестерон в сочетании с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона; NP — отсутствие поддержки лютеиновой фазы/плацебо.

3.5.2. Вторичные исходы

3.5.2.1. Живорождение

Данные о живорождении были представлены в 4 РКИ с участием 956 женщин; во всех этих исследованиях сравнивали VP и NP. Поскольку для данного исхода было доступно только одно прямое сравнение методов лечения, сетевой метаанализ не проводили; вместо него выполнили парный метаанализ. Результаты показали, что VP статистически значимо повышал частоту живорождения по сравнению с NP (OP = 1,61; 95% ДИ 1,19–2,18; умеренная достоверность доказательств) (рисунок 4).

3.5.2.2. Многоплодная беременность

Данные о многоплодной беременности были представлены в 10 РКИ с участием 2283 женщин и охватывали 5 стратегий ПЛФ. Сетевой метаанализ показал, что применение VP+GN было связано с более низкой частотой многоплодной беременности по сравнению с применением только VP (OP = 0,29; 95% ДИ 0,10–0,85; очень низкая достоверность доказательств), тогда как в остальных сравнениях вмешательств статистически значимых различий не выявлено (рисунок 5). Поскольку сеть не содержала замкнутого контура, локальную несогласованность нельзя было оценить методом разделения узлов[47, 48]. При условии, что более низкий риск многоплодной беременности считался более благоприятным, ранжирование по SUCRA показало, что наивысшую позицию занимал VP+GN (91%), за ним следовали IP (44%) и VP (40%) (дополнительная таблица S8).

3.5.2.3. Другие результаты

Сетевой метаанализ не выявил статистически значимых различий между стратегиями ПЛФ по частоте прогрессирующей беременности, биохимической беременности или выкидыша (дополнительная таблица S6). Поскольку ни одна из трех сетей не содержала замкнутого контура, локальную несогласованность нельзя было оценить методом разделения узлов[47, 48] (рисунок 2).

3.5.3. Сетевая метарегрессия, анализ чувствительности и публикационная систематическая ошибка

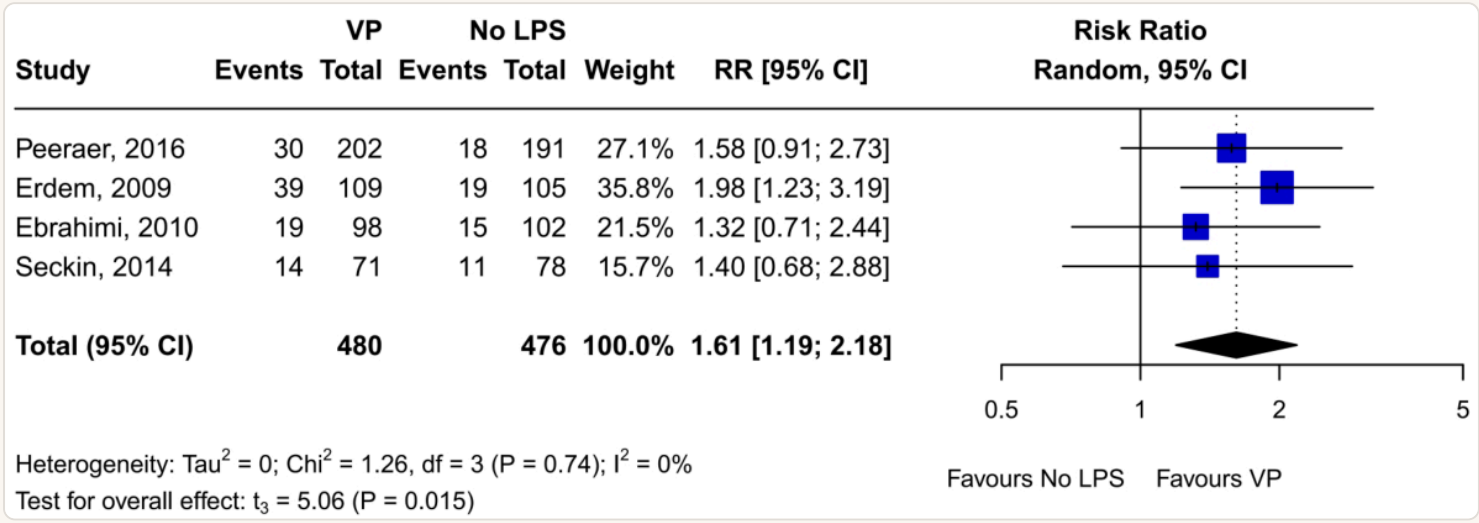
Сетевой метарегрессионный анализ показал, что возраст, протокол стимуляции яичников, время начала ПЛФ, доля случаев бесплодия неясного генеза, риск систематической ошибки и год публикации не были статистически значимо связаны с эффектами лечения в отношении клинической беременности, прогрессирующей беременности, выкидыша или многоплодной беременности (дополнительная таблица S15). Для биохимической беременности единственной статистически значимой ковариатой был год публикации; для остальных ковариат статистически значимых связей не выявлено (дополнительная таблица S15). Однако эта связь не была устойчивой в анализах чувствительности с последовательным исключением по одному исследованию (дополнительная таблица S16). Воронкообразная диаграмма для прямого сравнения VP и NP в отношении клинической беременности не демонстрировала явной асимметрии, а тест Эггера не выявил статистически значимой публикационной систематической ошибки (p = 0,267; дополнительный рисунок S3).

4. Обсуждение

4.1. Основные результаты

В настоящем систематическом обзоре и сетевом метаанализе на основании 22 РКИ с участием 4994 женщин всесторонне сравнили влияние различных

стратегий ПЛФ на исходы беременности в циклах OS-IUI. Результаты показали, что по сравнению с отсутствием ПЛФ или плацебо применение VP было связано с более высокой частотой клинической беременности и живорождения, что согласуется с предыдущими исследованиями[10, 23]. Стимуляция яичников может изменять эндокринную среду в лютеиновой фазе, а супрафизиологические концентрации стероидов и изменения секреции ЛГ могут влиять на функцию желтого тела и эндогенную прогестероновую поддержку[15, 49]. Поэтому дополнительное введение экзогенного прогестерона может способствовать имплантации эмбриона и сохранению беременности на ранних сроках благодаря поддержанию благоприятного состояния эндометрия[49].



• **Рис. 4.** Лесовидная диаграмма для живорождения. Оценки эффектов представлены в виде относительных рисков (RR, ОР) с 95% доверительными интервалами (CI, ДИ). VP — вагинальный прогестерон; No LPS — отсутствие поддержки лютеиновой фазы (ПЛФ).

Столбцы: исследование; число событий и общее число участниц в группе VP; число событий и общее число участниц в группе без ПЛФ; вес; ОР [95% ДИ]. На диаграмме — относительный риск, модель со случайными эффектами, 95% ДИ. Total (95% CI) — всего (95% ДИ). Heterogeneity — неоднородность: $\tau^2 = 0$; $\chi^2 = 1{,}26$; df (число степеней свободы) = 3 (p = 0,74); $I^2 = 0\%$. Проверка общего эффекта: $t_3 = 5{,}06$ (p = 0,015). Слева — в пользу отсутствия ПЛФ; справа — в пользу VP.

• **Рис. 5. Матрица сравнений с сетевыми доказательствами для многоплодной беременности.**

HCG				
0,91 (0,03; 24,14)	**IP**			
0,97 (0,20; 4,63)	1,06 (0,06; 18,93)	**NP**		
0,91 (0,16; 5,30)	1,00 (0,06; 15,85)	0,94 (0,42; 2,11)	**VP**	
0,26 (0,03; 2,07)	0,29 (0,01; 5,57)	0,27 (0,07; 1,05)	0,29 (0,10; 0,85)	**VP+GN**

Значения в таблице представляют собой относительные риски (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Каждый ОР отражает риск события при вмешательстве, указанном в строке, относительно риска при вмешательстве, указанном в столбце (строка/столбец). Цвет ячеек обозначает достоверность доказательств: зеленый — высокая; бирюзовый — умеренная; желтый — низкая; синий — очень низкая. HCG (ХГЧ) — хорионический гонадотропин человека; IP — внутримышечный прогестерон; NP — отсутствие поддержки лютеиновой фазы/плацебо; VP — вагинальный прогестерон; VP+GN — вагинальный прогестерон в сочетании с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона.

В отношении многоплодной беременности сетевой метаанализ показал более низкую ее частоту при применении VP в сочетании с агонистом ГнРГ, чем при применении только VP. Однако достоверность доказательств была очень низкой, и этот результат следует интерпретировать с осторожностью. На это различие в значительной степени повлияло исследование Bellver и соавт., которые предположили, что более высокая частота имплантации эмбрионов в группе VP могла быть связана с благоприятным прогнозом у участниц и развитием фолликулов после стимуляции яичников[50]. Кроме того, развитие нескольких фолликулов считается важным фактором риска многоплодной беременности в циклах стимуляции яичников; на этот риск также могут влиять протоколы стимуляции и критерии отмены цикла[51]. Поэтому наблюдаемого различия недостаточно, чтобы установить, что добавление агониста ГнРГ снижает риск многоплодной беременности. Для подтверждения этого результата необходимы дальнейшие крупные рандомизированные контролируемые исследования.

Кроме того, явных различий между стратегиями ПЛФ по частоте прогрессирующей беременности, биохимической беременности или выкидыша не наблюдалось, что согласуется с предыдущими исследованиями[10, 15]. Биохимическая беременность отражает наступление беременности на очень раннем этапе; на ее возникновение могут влиять не только функция желтого тела, но и качество эмбриона, сроки проведения теста и другие факторы[52, 53]. Дальнейшее развитие беременности до прогрессирующей зависит от множества факторов, включая жизнеспособность эмбриона, материнские факторы и условия на ранних сроках беременности[54, 55]. Аналогичным образом выкидыш имеет многофакторную этиологию, а генетические аномалии эмбриона являются важной причиной потери беременности на ранних сроках[55, 56].

Сетевой метарегрессионный анализ также показал, что большинство заранее определенных характеристик на уровне исследования, включая средний возраст, протокол стимуляции яичников, время начала ПЛФ, долю женщин с бесплодием неясного генеза и риск систематической ошибки, не оказывали статистически значимого модифицирующего влияния на относительные эффекты лечения. Следует отметить, что в основном анализе год публикации был статистически значимо связан с эффектом лечения в отношении биохимической беременности. Однако эта связь не была устойчивой в анализе чувствительности с последовательным исключением по одному исследованию: статистическая значимость исчезала при исключении нескольких отдельных исследований. Это позволяет предположить, что данная временная тенденция могла быть в значительной степени обусловлена небольшим числом исследований, а не отражать устойчивое изменение эффектов лечения[57]. Кроме того, хотя сетевой метарегрессионный анализ не выявил статистически значимой роли протоколов стимуляции яичников как модификаторов эффекта, ограниченное число исследований с применением только пероральных препаратов для индукции овуляции могло снизить статистическую мощность для выявления таких различий[10]. Поэтому применимость наших результатов к циклам ВМИ со стимуляцией исключительно кломифена цитратом или летрозолом остается неопределенной. Для уточнения эффективности поддержки лютеиновой фазы в этих популяциях необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования.

4.2. Сопоставление с другими исследованиями

Наши результаты в целом согласуются с предыдущими исследованиями и позволяют предположить, что поддержка лютеиновой фазы прогестероном может улучшать показатели клинической беременности и живорождения, тогда как ее влияние на выкидыш и многоплодную беременность остается неопределенным.

Хотя в предыдущих обзорах оценивали поддержку лютеиновой фазы при ВМИ, их охват и рассматриваемые клинические вопросы в нескольких важных аспектах отличаются от настоящего исследования. Во-первых, наше исследование было посвящено более четко определенной популяции. Кокрейновский обзор 2022 г. был разработан с целью включения женщин, пытающихся забеременеть посредством ВМИ или половых контактов, тогда как наш обзор с самого начала был ограничен женщинами,

которым проводили стимуляцию яичников с последующей ВМИ, то есть был сосредоточен именно на OS-IUI[15]. Во-вторых, наш обзор охватывал более широкий спектр стратегий поддержки лютеиновой фазы. Например, Casarramona и соавт. включали только сравнения прогестерона с плацебо или отсутствием поддержки лютеиновой фазы и прямо исключали непрогестероновые вмешательства, такие как ХГЧ, а также прямые сравнения различных схем ПЛФ[10]. В-третьих, предыдущие обзоры в основном основывались на традиционных парных сравнениях и поэтому не позволяли одновременно сравнивать несколько стратегий ПЛФ. Хотя в Кокрейновский обзор были включены различные пути введения прогестерона, агонисты ГнРГ и ХГЧ, эти вмешательства оценивали в виде отдельных парных сравнений, причем для ряда сравнений имелись лишь ограниченные прямые доказательства. Напротив, наш сетевой метаанализ объединил прямые и косвенные доказательства, чтобы сравнить несколько стратегий ПЛФ в рамках единой модели[15]. Наконец, наше исследование было специально разработано для оценки поддержки лютеиновой фазы, а не для ее рассмотрения как одного из нескольких дополнительных вмешательств при ВМИ. Например, Chronopoulou и соавт. оценивали широкий спектр дополнительных методов лечения при ВМИ, причем поддержка лютеиновой фазы была лишь одним из компонентов обзора. Настоящее исследование, напротив, было посвящено исключительно ПЛФ после OS-IUI, что позволило более подробно сравнить относительную эффективность различных стратегий поддержки лютеиновой фазы[23].

4.3. Сильные стороны и ограничения

Настоящий обзор имеет несколько сильных сторон. Во-первых, насколько нам известно, это первый сетевой метаанализ, специально разработанный для оценки сравнительной эффективности различных стратегий поддержки лютеиновой фазы после OS-IUI. Предыдущие обзоры в основном опирались на традиционные парные метаанализы, в которых прогестерон сравнивали с плацебо или отсутствием поддержки лютеиновой фазы. В настоящем исследовании была проведена всесторонняя классификация стратегий ПЛФ после OS-IUI, и в единую сеть включены различные пути введения прогестерона, агонисты ГнРГ, ХГЧ и комбинированные схемы. Объединение прямых и косвенных доказательств позволило нам одновременно сравнить относительные эффекты нескольких стратегий ПЛФ. Во-вторых, включали только РКИ, а систематический поиск, отбор исследований и оценку доказательств проводили в соответствии с проспективно зарегистрированным протоколом. Помимо основных библиографических баз данных, мы выполняли поиск в реестрах клинических исследований и просматривали списки литературы соответствующих исследований, чтобы максимально повысить полноту выявления доказательств. Кроме того, достоверность доказательств для сетевого и парного метаанализов оценивали с помощью CINeMA и GRADE соответственно. Также был проведен сетевой метарегрессионный анализ для изучения потенциального влияния возраста, протокола стимуляции яичников, времени начала ПЛФ, доли случаев бесплодия неясного генеза, риска систематической ошибки и года публикации на эффекты лечения. Для выявленного влияния года публикации на результат в отношении биохимической беременности дополнительно провели анализы чувствительности с последовательным исключением по одному исследованию, чтобы оценить устойчивость этого результата.

Следует также признать ряд ограничений. Во-первых, доказательства для некоторых сравнений методов лечения были ограниченными, а сети для ряда исходов не содержали замкнутых контуров, что исключало возможность оценки локальной несогласованности. Некоторые сетевые оценки в значительной степени основывались на косвенных доказательствах, что могло снизить их точность[48, 58]. Кроме того, эти ограничения могут влиять на надежность ранжирования по SUCRA. Поэтому значения SUCRA следует интерпретировать с осторожностью и совместно с доказательствами по конкретным вмешательствам. Во-вторых, данные о живорождении были доступны только в четырех РКИ, во всех из которых сравнивали VP и NP. Поэтому можно было провести лишь парный метаанализ, что ограничивает убедительность и обобщаемость результатов и исключает возможность сравнения с другими стратегиями ПЛФ. Для дальнейшего установления их

эффективности в отношении живорождения необходимы более крупные многоцентровые РКИ высокого качества. В-третьих, несмотря на всесторонний поиск в библиографических базах данных и реестрах исследований, а также ручной просмотр списков литературы, неопубликованные или труднодоступные для выявления исследования все же могли быть пропущены. В-четвертых, неполное представление некоторых потенциальных модификаторов эффекта и ограниченная сопоставимость доз прогестерона между различными лекарственными формами и путями введения не позволили провести дополнительные сетевые метарегрессионные анализы таких факторов, как препараты для триггера овуляции и дозы прогестерона[40, 59]. Поэтому нельзя полностью исключить потенциальное влияние остаточного нарушения предположения о транзитивности на сетевые оценки эффектов[40]. Кроме того, ограниченное число исследований, вошедших в сети для некоторых исходов, могло снизить устойчивость и статистическую мощность сетевых метарегрессионных анализов[40, 60]. Хотя ковариаты изучали по отдельности, чтобы ограничить риск переобучения модели, множественные поисковые анализы все же могли привести к выявлению случайных связей[60, 61]. Более того, использование агрегированных данных на уровне исследований может приводить к экологической систематической ошибке, ограничивая интерпретацию этих результатов как модификации эффекта на индивидуальном уровне[60, 61]. Поэтому результаты метарегрессии следует интерпретировать с осторожностью. Кроме того, поскольку большинство прямых сравнений включали слишком мало исследований, систематическая оценка асимметрии воронкообразных диаграмм и эффектов малых исследований была возможна только для сравнения вагинального прогестерона с отсутствием поддержки лютеиновой фазы/плацебо в отношении клинической беременности. Наконец, большинство включенных исследований вызывали некоторые опасения в отношении риска систематической ошибки, главным образом связанные с процессом рандомизации и выбором представленного результата. Ненадлежащая рандомизация или сокрытие распределения могут приводить к дисбалансу прогностических факторов между группами, а недостаточное описание заранее определенных исходов и анализов — вызывать опасения в отношении избирательного представления результатов. Хотя эти риски были учтены при оценке по CINeMA и GRADE, их потенциальное влияние на результаты нельзя полностью исключить. Поэтому полученные результаты требуют осторожной интерпретации, а в будущих исследованиях следует улучшить рандомизацию и представление результатов, чтобы уменьшить систематическую ошибку.

4.4. Будущие исследования

Будущие исследования должны дополнительно укрепить доказательную базу ПЛФ после OS-IUI. Хотя эффективность ПЛФ изучали в значительном числе РКИ, прямые сравнения активных стратегий лечения остаются ограниченными. Поэтому необходимы высококачественные РКИ с прямым сравнением вмешательств, чтобы точнее определить сравнительную эффективность различных схем ПЛФ. Кроме того, хотя клиническая беременность описана относительно полно, доказательств по ключевым клинически важным исходам, таким как живорождение, выкидыш и нежелательные явления, по-прежнему недостаточно; в будущих исследованиях следует более последовательно представлять эти исходы. Оптимальное время начала ПЛФ, продолжительность лечения и конкретные режимы дозирования также остаются неопределенными. Это подчеркивает необходимость большей стандартизации протоколов вмешательств и определений исходов для улучшения сопоставимости исследований. Наконец, будущие исследования должны уточнить, различаются ли эффекты лечения в зависимости от протоколов стимуляции яичников или характеристик бесплодия. При этом следует обеспечить более всестороннюю оценку многоплодной беременности, синдрома гиперстимуляции яичников, переносимости лечения пациентками и перинатальной безопасности, особенно для менее традиционных стратегий ПЛФ, таких как агонисты ГнРГ и ХГЧ.

5. Заключение

Настоящий систематический обзор и сетевой метаанализ позволяют предположить, что в циклах OS-IUI применение вагинального прогестерона

было связано с более высокой частотой клинической беременности и живорождения по сравнению с отсутствием ПЛФ или плацебо. По сравнению с применением только VP применение VP в сочетании с агонистом ГнРГ было связано с более низким риском многоплодной беременности, однако достоверность доказательств была очень низкой, и этот результат следует интерпретировать с осторожностью. Явных различий между стратегиями ПЛФ по частоте прогрессирующей беременности, биохимической беременности или выкидыша не выявлено. Учитывая ограниченность доказательств для некоторых сравнений и небольшое число событий по ряду исходов, оптимальная стратегия ПЛФ остается неопределенной. Необходимы дальнейшие высококачественные РКИ с прямым сравнением вмешательств и достаточной статистической мощностью, в которых будут более последовательно представлены данные о живорождении, безопасности и других клинически важных исходах.

Вклад авторов

См. оригинал.

Финансирование

Авторы заявили о получении финансовой поддержки для выполнения этой работы и/или ее публикации. Работа выполнена при поддержке проекта научно-технологических инноваций Китайской академии китайских медицинских наук (грант № CI2026A03520) и ключевого проекта центрального правительства «Создание потенциала для устойчивого использования ценных ресурсов китайской медицины» (грант № 2060302).

Конфликт интересов

Авторы заявили, что эта работа была выполнена в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы рассматриваться как потенциальный конфликт интересов.

Заявление об использовании генеративного искусственного интеллекта

Авторы заявили, что при подготовке этой рукописи использовался генеративный искусственный интеллект. Для языковой редактуры использовали ChatGPT (GPT-5.6 Sol, OpenAI). Авторы проверили окончательный текст и несут ответственность за содержание рукописи.

Весь альтернативный текст к рисункам в этой статье был создан издательством Frontiers с помощью искусственного интеллекта. Для обеспечения точности были предприняты разумные меры, включая проверку авторами везде, где это было возможно. Если вы обнаружите какие-либо проблемы, пожалуйста, свяжитесь с нами.

Примечание издателя

Все утверждения, изложенные в этой статье, принадлежат исключительно авторам и не обязательно отражают позицию организаций, с которыми они связаны, издателя, редакторов или рецензентов. Издатель не гарантирует и не одобряет какой-либо продукт, который может оцениваться в этой статье, или какое-либо утверждение, которое может быть сделано его производителем.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к этой статье доступны в интернете по адресу: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2026.1985732/full#supplementary-material

Литература

1. Mburu G, Santesso N, Brignardello-Petersen R, Kennedy R, Farquhar C, Boivin J, et al. Recommendations from the WHO guideline for the prevention, diagnosis, and treatment of infertility†. Hum Reprod. (2026) 41:25–38. doi: 10.1093/humrep/deaf212

2. Cox C, Thoma M, Tchangalova N, Mburu G, Bornstein M, Johnson C, et al. Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Open. (2022)

2022:hoac051. doi: 10.1093/hropen/hoac051

3. Carson S, Kallen A. Diagnosis and management of infertility: a review. Jama. (2021) 326:65–76. doi: 10.1001/jama.2021.4788
4. Costello M, Norman R, Rombauts L, Farquhar C, Bedson L, Kong M, et al. Recommendations from the 2024 Australian evidence-based guideline for unexplained infertility: ADAPTE process from the ESHRE evidence-based guideline on unexplained infertility. Med J Aust. (2024) 221:438–46. doi: 10.5694/mja2.52437
5. Danhof N, Wang R, van Wely M, van der Veen F, Mol B, Mochtar M. IUI for unexplained infertility-a network meta-analysis. Hum Reprod Update. (2020) 26:1–15. doi: 10.1093/humupd/dmz035
6. Penzias A, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, Jindal S, et al. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. Fertil Steril. (2020) 113:305–22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.014
7. Wessel J, Danhof N, van Eekelen R, Diamond M, Legro R, Peeraer K, et al. Ovarian stimulation strategies for intrauterine insemination in couples with unexplained infertility: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Hum Reprod Update. (2022) 28:733–46. doi: 10.1093/humupd/dmac021
8. Merviel P, Cabry R, Lourdel E, Barbier F, Scheffler F, Mansouri N, et al. Intrauterine insemination. Rev Prat. (2014) 64:87–91.
9. Messinis I. Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. Hum Reprod Update. (2006) 12:557–71. doi: 10.1093/humupd/dml020
10. Casarramona G, Lalmahomed T, Lemmen C, Eijkemans M, Broekmans F, Cantineau A, et al. The efficacy and safety of luteal phase support with progesterone following ovarian stimulation and intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). (2022) 13:960393. doi: 10.3389/fendo.2022.960393
11. Fauser B, de Jong D, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Itskovitz-Eldor J, et al. Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with the GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. J Clin Endocrinol Metab. (2002) 87:709–15. doi: 10.1210/jcem.87.2.8197
12. Green K, Zolton J, Schermerhorn S, Lewis T, Healy M, Terry N, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. (2017) 107:924–933.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.011
13. de Ziegler D, Pirtea P, Andersen C, Ayoubi J. Role of gonadotropin-releasing hormone agonists, human chorionic gonadotropin (hCG), progesterone, and estrogen in luteal phase support after hCG triggering, and when in pregnancy hormonal support can be stopped. Fertil Steril. (2018) 109:749–55. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.006
14. Ata B, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Kolibianakis E, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI: an update in 2025†. Hum Reprod. (2026) 41:498–514. doi: 10.1093/humrep/deag018
15. Salang L, Teixeira D, Solà I, Sothornwit J, Martins W, Bofill Rodriguez M, et al. Luteal phase support for women trying to conceive by intrauterine insemination or sexual intercourse. Cochrane Database Syst Rev. (2022) 8:Cd012396. doi: 10.1002/14651858.CD012396.pub2
16. Hill M, Whitcomb B, Lewis T, Wu M, Terry N, DeCherney A, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. (2013) 100:1373–80. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.034
17. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer J, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. (2015) 2015:Cd009154. doi: 10.1002/14651858.CD009154.pub3
18. Rouse B, Chaimani A, Li T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. Intern Emerg Med. (2017) 12:103–11. doi: 10.1007/s11739-016-1583-7
19. Salanti G, Ades A, Ioannidis J. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. J Clin Epidemiol. (2011) 64:163–71. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.03.016
20. Xu M, Tian C, Liang S, Tong B, Wu Y, Zhou L, et al. Comparative efficacy of exercise modalities on sleep quality in populations with sleep disorders: a systematic review and network meta-analysis. Sleep Med Rev. (2024) 73:101877. doi: 10.1016/j.smrv.2023.101877
21. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. The PRISMA statement extension for systematic reviews incorporating network meta-analysis: PRISMA-NMA. Med Clin (Barc). (2016) 147:262–6. doi: 10.1016/j.medcli.2016.02.025
22. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Bmj. (2021) 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

23. Chronopoulou E, Gaetano-Gil A, Shaikh S, Raperport C, Al Wattar B, Ruiz-Calvo G, et al. Optimizing intrauterine insemination: a systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of clinical treatment add-ons. Acta Obstet Gynecol Scand. (2024) 103:1919–32. doi: 10.1111/aogs.14858
24. Zegers-Hochschild F, Adamson G, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. Hum Reprod. (2017) 32:1786–801. doi: 10.1093/humrep/dex234
25. Romero Nieto M, Lorente González J, Arjona-Berral J, Del Muñoz-Villanueva M, Castelo-Branco C. Luteal phase support with progesterone in intrauterine insemination: a prospective randomized study. Gynecol Endocrinol. (2014) 30:197–201. doi: 10.3109/09513590.2013.859242
26. Leppänen R, Tinkanen H, Huhtala H, Ahinko K. Single-administered GnRH agonist as luteal phase support in insemination cycles: a randomized controlled trial. Gynecol Endocrinol. (2022) 38:438–42. doi: 10.1080/09513590.2022.2054984
27. Sterne J, Savović J, Page M, Elbers R, Blencowe N, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. Bmj. (2019) 366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898
28. Flemyng E, Moore T, Boutron I, Higgins J, Hróbjartsson A, Nejstgaard C, et al. Using Risk of Bias 2 to assess results from randomised controlled trials: guidance from Cochrane. BMJ Evid Based Med. (2023) 28:260–6. doi: 10.1136/bmjebm-2022-112102
29. Minozzi S, Cinquini M, Gianola S, Gonzalez-Lorenzo M, Banzi R. The revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) showed low interrater reliability and challenges in its application. J Clin Epidemiol. (2020) 126:37–44. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.06.015
30. Kramer M, Feinstein A. Clinical biostatistics. LIV. The biostatistics of concordance. Clin Pharmacol Ther. (1981) 29:111–23. doi: 10.1038/clpt.1981.18
31. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins J, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Syst Rev. (2020) 16:e1080. doi: 10.1002/cl2.1080
32. Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, Caldwell D, Higgins J. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. PLoS One. (2014) 9:e99682. doi: 10.1371/journal.pone.0099682
33. Nikolakopoulou A, Higgins J, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. PLoS Med. (2020) 17:e1003082. doi: 10.1371/journal.pmed.1003082
34. Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Bmj. (2008) 336:924–6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD
35. Balshem H, Helfand M, Schünemann H, Oxman A, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. (2011) 64:401–6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
36. Griesinger G, Wang Q, Labarta E, Li R, Manipalviratn S, Murdia K, et al. Network meta-analysis of progestogen administration routes for luteal phase support in fresh embryo transfer IVF cycles. Reprod BioMed Online. (2026) 52:105206. doi: 10.1016/j.rbmo.2025.105206
37. Higgins J, Eldridge S, Li T. Including variants on randomized trials. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester: John Wiley & Sons (2019). p. 569–93.
38. IntHout J, Ioannidis J, Borm G. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. BMC Med Res Methodol. (2014) 14:25. doi: 10.1186/1471-2288-14-25
39. Saueressig T, Pedder H, Bowe S, Owen P, Belavy D. Six meta-analyses on treatments for femoroacetabular impingement syndrome in a year and readers are none the wiser: methods advice for researchers planning meta-analysis of data from fewer than 5 trials. J Orthop Sports Phys Ther. (2021) 51:201–3. doi: 10.2519/jospt.2021.0107
40. Deeks J, HJ, Altman D, McKenzie J, Veroniki A. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. London: Cochrane (2024).
41. Higgins J, Jackson D, Barrett J, Lu G, Ades A, White I. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. Res Synth Methods. (2012) 3:98–110. doi: 10.1002/jrsm.1044
42. Lu G, Ades A. Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. J Am Stat Assoc. (2006) 101:447–59. doi: 10.1198/016214505000001302
43. Du Y, Dou Y, Wang M, Wang Y, Yan Y, Fan H, et al. Efficacy and acceptability of anti-inflammatory agents in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. Front Psychiatry. (2024) 15:1407529. doi: 10.3389/fpsyt.2024.1407529

44. Kastora S, Gkova G, Stavridis K, Balachandren N, Kastoras A, Karakatsanis A, et al. Comparison of luteal support protocols in fresh IVF/ICSI cycles: a network meta-analysis. Sci Rep. (2024) 14:14492. doi: 10.1038/s41598-024-64804-z
45. Chaimani A, Higgins J, Mavridis D, Spyridonos P, Salanti G. Graphical tools for network meta-analysis in STATA. PLoS One. (2013) 8:e76654. doi: 10.1371/journal.pone.0076654
46. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Bmj. (1997) 315:629–34. doi: 10.1136/bmj.315.7109.629
47. Spagnolo M, Imbesi A, Bordonaro C, Cutore L, Di Leo G, Finocchiaro S, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy after abbreviated dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. Eur Heart J. (2026) ehag381. doi: 10.1093/eurheartj/ehag381
48. Jia P, Zhang H, Li Y, Yao Z, Wang L. The timing of the commencement of pulmonary rehabilitation in hospitalized patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review and network meta-analysis. BMC Med. (2026) 24:260. doi: 10.1186/s12916-026-04774-3
49. Garg A, Zielinska A, Yeung A, Abdelmalak R, Chen R, Hossain A, et al. Luteal phase support in assisted reproductive technology. Nat Rev Endocrinol. (2024) 20:149–67. doi: 10.1038/s41574-023-00921-5
50. Bellver J, Labarta E, Bosch E, Melo M, Vidal C, Remohí J, et al. GnRH agonist administration at the time of implantation does not improve pregnancy outcome in intrauterine insemination cycles: a randomized controlled trial. Fertil Steril. (2010) 94:1065–71. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.04.044
51. Practice Committee of the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility, Quality Assurance Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology, and the Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Multiple gestation associated with infertility therapy: a committee opinion. Fertil Steril. (2022) 117:498–511. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.12.016
52. Ortiz JA, Lledó B, Morales R, Máñez-Grau A, Cascales A, Rodríguez-Arnedo A, et al. Factors affecting biochemical pregnancy loss (BPL) in preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) cycles: machine learning-assisted identification. Reprod Biol Endocrinol. (2024) 22:101. doi: 10.1186/s12958-024-01271-1
53. Feng Q, Li W, Li W, Wang R, Crispin J, Longobardi S, et al. The presence, clarity, and consistency of definitions in pregnancy outcomes in infertility trials: a systematic review. Hum Reprod. (2025) 40:654–63. doi: 10.1093/humrep/deaf022
54. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Hum Reprod Open. (2023) 2023:hoad002. doi: 10.1093/hropen/hoad002
55. Melo P, Dhillon-Smith R, Islam MA, Devall A, Coomarasamy A. Genetic causes of sporadic and recurrent miscarriage. Fertil Steril. (2023) 120:940–4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.08.952
56. Essers R, Lebedev IN, Kurg A, Fonova EA, Stevens SJC, Koeck RM, et al. Prevalence of chromosomal alterations in first-trimester spontaneous pregnancy loss. Nat Med. (2023) 29:3233–42. doi: 10.1038/s41591-023-02645-5
57. Guo Y, Yang W, Lin C, Wu H, Li Z, Jiao R, et al. Placebo response on the weight change and its influencing factors in overweight or obesity with or without diabetes: a meta-analysis of 182 anti-obesity medications trials. Commun Med (Lond). (2026) 6:454. doi: 10.1038/s43856-026-01659-7
58. Aoyama H, Uchida K, Aoyama K, Pechlivanoglou P, Englesakis M, Yamada Y, et al. Assessment of therapeutic interventions and lung protective ventilation in patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. JAMA Netw Open. (2019) 2:e198116. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8116
59. Tanguay M, Cometti B, Boudreault S. Comparative bioavailability of two daily subcutaneous doses versus a single dose of intramuscular and vaginal progesterone formulations in healthy postmenopausal females. Clin Pharmacol Drug Dev. (2023) 12:1221–8. doi: 10.1002/cpdd.1300
60. Thompson SG, Higgins JP. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? Stat Med. (2002) 21:1559–73. doi: 10.1002/sim.1187
61. Geissbühler M, Hincapié CA, Aghlmandi S, Zwahlen M, Jüni P, da Costa BR. Most published meta-regression analyses based on aggregate data suffer from methodological pitfalls: a meta-epidemiological study. BMC Med Res Methodol. (2021) 21:123. doi: 10.1186/s12874-021-01310-0