Проблемы репродукции
2024, Т. 30, №4, с. 59-70
https://doi.org/10.17116/repro20243004159

Russian Journal of Human Reproduction
2024, vol. 30, no.4, pp. 59-70
https://doi.org/10.17116/repro20243004159

Нормативное регулирование применения гестагенов в России в эру индивидуализированного подхода к поддержке лютеиновой фазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий

© Т.И. ПЕСТОВА[1], Ю.А. КОЛОДА[2, 3], А.А. СМИРНОВА[4], А.Г. ЛЬВОВА[5], К.Ю. БОЯРСКИЙ[6, 7], Ю.В. ДЕНИСОВА[3, 8]

[1]ГБУЗ «Областной перинатальный центр», Челябинск, Россия;
[2]ООО «Центр репродукции «Линия жизни», Москва, Россия;
[3]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;
[4]ООО «КДФ-Запад», Москва, Россия;
[5]ООО «Глобал Медикал Систем», Москва, Россия;
[6]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[7]ООО «Генезис», Санкт-Петербург, Россия;
[8]ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 20—30 лет 12—18% всех браков являются бесплодными, при этом наиболее эффективным подходом к лечению бесплодия являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Несмотря на активное развитие данного направления и постоянное совершенствование применяемых протоколов, разрыв между частотой наступления беременности и частотой живорождений достигает почти 30%. Одним из препятствий к достижению более высокого уровня благоприятных репродуктивных исходов служит отставание нормативно-правового регулирования от степени разработанности ряда аспектов, например, применения гестагенов при ВРТ на территории России. Целью данного обзора служит аккумулирование новейших данных о персонализации лютеиновой поддержки в посттрансферном периоде на основании определения биомаркера — уровня прогестерона в сыворотке крови, анализ путей преодоления страховых и экспертных рисков при использовании нерегламентированных схем назначения и доз препаратов прогестерона. Отмечена необходимость обеспечения преемственности в поддержке лютеиновой фазы и беременности после ВРТ для достижения наилучших результатов и главного критерия эффективности — живорождения.

Ключевые слова: *вспомогательные репродуктивные технологии, прогестерон, поддержка лютеиновой фазы, нормативное регулирование, персонализация, живорождение.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Пестова Т.И. — e-mail: glav_vrach6767@mail.ru
Колода Ю.А. — https://orcid.org/0000-0003-2502-575X
Смирнова А.А. — https://orcid.org/0000-0003-3035-5921
Львова А.Г. — https://orcid.org/0000-0003-0840-1434
Боярский К.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-5324-0863
Денисова Ю.В. — https://orcid.org/0000-0003-1753-0537
Автор, ответственный за переписку: Денисова Ю.В. — e-mail: yuliya.sheveleva.97@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Пестова Т.И., Колода Ю.А., Смирнова А.А., Львова А.Г., Боярский К.Ю., Денисова Ю.В. Нормативное регулирование применения гестагенов в России в эру индивидуализированного подхода к поддержке лютеиновой фазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Проблемы репродукции.* 2024;30(4):59–70. https://doi.org/10.17116/repro20243004159

Regulatory control of gestagens use in Russia in the era of individualized luteal phase support for assisted reproduction cycles

© T.I. PESTOVA[1], YU.A. KOLODA[2, 3], A.A. SMIRNOVA[4], A.G. L'VOVA[5], K.Yu. BOYARSKIJ[6, 7], YU.V. DENISOVA[3, 8]

[1]GBUZ «OPTS», Chelyabinsk, Russia;
[2]OOO «Reproduction Center «Line of Life», Moscow, Russia;
[3]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;
[4]KDF-Zapad LLC, Moscow, Russia;
[5]GMS fertility clinic, Moscow, Russia;
[6]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia;
[7]Center of Human Reproduction «Genesis», St. Petersburg, Russia;
[8]Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia

ABSTRACT

Approximately 12-18% of couples are infertile, according to WHO for the last 20 or 30 years. The most effective approach in the infertility treatment is assisted reproductive technology (ART). Despite the active development of this area and the constant improvement of the existing protocols, the gap between the pregnancy rate and the live birth rate reaches almost 30%. One of the serious difficulties standing in the way of the achieving a better reproductive outcome is the lag of the regulatory framework from the amount for some aspect's elaboration, for example, the gestagens use for ART in Russia. The purpose of this review is to accumulate the latest data on the luteal phase support individualization in the post-transfer period based on biomarker — serum progesterone level, to analyze possible ways to overcome insurance and expert risks when using unregulated progesterone doses and dosage regimens, to emphasize the need for continuity in luteal phase support and pregnancy after ART to ensure the increase in the main criterion of ART effectiveness — live birth.

Key words: *assisted reproductive technologies, progesterone, luteal phase support, normative regulation, individualization, live birth.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Pestova T.I. — e-mail: glav_vrach6767@mail.ru
Koloda Yu.A. — https://orcid.org/0000-0003-2502-575X
Smirnova A.A. — https://orcid.org/0000-0003-3035-5921
L'vova A.G. — https://orcid.org/0000-0003-0840-1434
Boyarskij K.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-5324-0863
Denisova Yu.V. — https://orcid.org/0000-0003-1753-0537
Corresponding author: Denisova Yu.V. — e-mail: yuliya.sheveleva.97@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Pestova TI, Koloda YuA, Smirnova AA, Lvova AG, Boyarsky KYu, Denisova YuV. Regulatory control of gestagens use in Russia in the era of individualized luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction)*. 2024;30(4):59–70. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro20243004159

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) — наиболее эффективный метод лечения бесплодия. Несмотря на активное развитие данного направления и постоянное совершенствование применяемых протоколов, разрыв между частотой наступления беременности (ЧНБ) и частотой живорождений достигает почти 30% [1]. Согласно отчету Общероссийской общественной организации «Российская Ассоциация Репродукции Человека» (РАРЧ), в 2021 г. в России выполнено 161 705 циклов ВРТ, а благодаря ВРТ в нашей стране рождаются уже 2,6% детей [2]. Однако, несмотря на безусловные успехи ВРТ, не может удовлетворять разрыв почти в 30% между ЧНБ и частотой живорождений. По данным национального Регистра РАРЧ, референсный интервал ЧНБ после ВРТ за период с 2012 по 2021 г. составил от 30,3 до 35%, тогда как частота родов — всего от 22,3 до 25% [1]. Можно предположить, что возможности ВРТ достигли предела. При этом нельзя не отметить исходно более высокий риск репродуктивных потерь у пациенток, решивших обратиться к врачу-акушеру-гинекологу — специалисту в области репродуктивной медицины, поскольку в реальной клинической практике женщины в основном находятся в старшем репродуктивном возрасте и изначально имеют низкий уровень прогестерона в сыворотке крови [3]. Основными факторами риска снижения уровня прогестерона в сыворотке крови служат возраст, индекс массы тела (ИМТ) и паритет [4], а также груз гинекологической патологии. Низкий уровень прогестерона в сыворотке крови в значительной степени определяет результативность программ ВРТ. Так, данные проспективного исследования, проведенного иссле-

довательской группой E. Labarta в 2017 г., показали, что уровень прогестерона менее 9,2 нг/мл, соответствующий 25-му процентилю, измеренный в день переноса эмбриона, ассоциирован с негативным влиянием на исход беременности и снижением частоты прогрессирующей беременности на 20% по сравнению с более высокими показателями данного гормона [5]. Следует разграничить понятия «низкого уровня прогестерона в сыворотке крови» и «недостаточности лютеиновой фазы», которая диагностируется при недостижении уровня прогестерона в сыворотке крови 10 нг/мл, выявленном при однократной оценке, или сумме его измерений в трех последовательных циклах менее 30 нг/мл [6], и является самостоятельной причиной бесплодия. Необходимость предшествующего ВРТ хирургического лечения при миоме матки, эндометриозе и других заболеваниях женской репродуктивной системы, проведения программ накопления ооцитов, отсроченного материнства, преимплантационной генетической диагностики делают невозможным реализацию всех этапов репродукции одновременно. В связи с этим в разных странах увеличивается количество криопереносов, получивших широкое распространение после внедрения надежных методик витрификации ооцитов и повышения выживаемости последних и составляющих не более половины всех выполненных процедур ВРТ в мире [7], в частности 53,9% в России [1]. Наибольшая доля протоколов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) принадлежит циклам криопереноса на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ), возможности контроля которых максимальны, что повышает удобство и безопасность процедуры. Однако создание супрафизиологических уровней эстрадиола и прогестерона путем экзогенного введения гонадотропных гормонов с целью одновременного созревания в яичниках нескольких фолликулов посредством механизма отрицательной обратной связи приводит к торможению секреции гипофизом лютеинизирующего гормона (ЛГ). Это сопровождается функциональной недостаточностью формирующихся желтых тел, отсутствием полноценной секреторной трансформации, и требуется обязательное назначение адекватной поддержки лютеиновой фазы в виде гестагенов для достижения желанной беременности.

Факторы, влияющие на результативность вспомогательных репродуктивных технологий

С точки зрения регулятора, то есть органов исполнительной власти, формирующих нормативно-правовую базу в сфере здравоохранения (Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования, Росздавнадзор и др.), ведение беременности, наступившей в результате использования программ ЭКО, осуществляется в соответствии с Клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» (2020) [8]. Однако сам факт индуцированной беременности является основанием для отнесения ее к категории беременности, подверженной высокому риску перинатальных осложнений (выкидыша, гипертензивных расстройств, преждевременных родов, венозной тромбоэмболии), профилактика которых проводится в соответствии с профильными клиническими рекомендациями [8—12]. Одним из управляемых факторов, влияющих на результативность программ ВРТ, является поддержка лютеиновой фазы гестагенами [13, 14]. И это ключевое отличие «нормальной беременности» от «беременности после ЭКО» и важнейшая, несмотря на свою простоту, точка взаимодействия врача-акушера-гинеколога, специализирующегося на репродуктивной медицине, непосредственно выполняющего протокол ЭКО и наблюдающего пациентку до установления факта наступления клинической беременности, и врача-акушера-гинеколога женской консультации, курирующего данную беременность до момента родоразрешения. Адекватность ведения последней, в частности объема и продолжительности назначенной лютеиновой поддержки, имеет важнейшее значение в повышении показателя частоты живорождений после ВРТ.

В рутинной клинической практике пациентка с беременностью после ВРТ находится в поле зрения врачей на протяжении двух условных периодов: это репродуктологический период — до определения плодного яйца в полости матки при ультразвуковом исследовании (УЗИ), которое является для врача-акушера-гинеколога контрольной точкой оценки эффективности программ ВРТ — регистрация клинической беременности, и акушерско-гинекологический, итогом которого является живорождение — главный современный критерий эффективности ВРТ. Следуя Клиническим рекомендациям, «нормальная беременность диагностируется при визуализации в полости матки одного эмбриона/плода с наличием сердцебиения без пороков развития при УЗИ матки и придатков (до 9^6 недель беременности) или УЗИ плода (после 10^0 недель беременности)» [8]. Реальная клиническая практика наблюдения беременности в первом триместре указывает на то, что наше внимание к беременности после ВРТ в период лютеоплацентарного перехода (от 5—6 недель до 9—10 недель), наиболее чувствительного к фармакологическому воздействию на инвазивный потенциал трофобласта, оказывается недостаточным, в том числе, в отношении применения гестагенов [15].

Большинство беременностей, полученных в результате ВРТ, сопровождаются ятрогенной недостаточностью лютеиновой фазы цикла. Объяснений этому много, но главных и клинически подтвержденных на сегодня два [16]. Первое — преждевременный лютеолиз, то есть сокращение длительности лютеиновой фазы вследствие продукции большого количества стероидов множеством желтых тел, образовавшихся после аспирации фолликулов, которые вызывают подавление

секреции ЛГ гипофизом по механизму отрицательной обратной связи. Второе — чрезмерное подавление секреции ЛГ аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), используемыми в процессе стимуляции яичников. И, конечно, перенос криоконсервированных эмбрионов в «искусственном цикле» с назначением ЗГТ препаратами эстрадиола и прогестерона или дидрогестероном с продолжением сочетанной гормональной поддержки в посттрансферном периоде [13] в отсутствие не только эндогенного прогестерона, но и другого плейотропного гормона желтого тела — релаксина. Основной биологический эффект релаксина направлен на преобразование органов-мишеней (тела и шейки матки, молочных желез), играющих наиболее важную роль при беременности, родах и лактации.

Дефицит воздействия прогестерона или его геномных и негеномных эффектов на фоне высокого уровня цитокинов в крови при стимуляции яичников приводит к формированию плацентарной дисфункции после ВРТ, нарушению волн инвазии трофобласта в спиральные артерии с развитием «ишемической болезни плаценты» и исходом в большие акушерские синдромы (задержка роста плода, преэклампсия [17], истмико-цервикальная недостаточность, преждевременные роды [18]). Новые данные экспериментальной и клинической фармакологии свидетельствуют о том, что биологические роли прогестерона, опосредованные взаимодействием рецептора прогестерона с геномной ДНК, включат не только профилактику невынашивания беременности, но и нейропротекторные эффекты для женщины и плода [19]. Открытия патофизиологов о том, что волны инвазии трофобласта имеют более широкие границы, охватывающие весь период беременности, включая третий триместр, также важны для обоснования интенсивности и продолжительности гестагеновой поддержки при индуцированной беременности [20].

Современный подход к оптимизации поддержки лютеиновой фазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий на основании биомаркера — уровня прогестерона в сыворотке крови

Беременности после ВРТ нужна гормональная поддержка, и вопрос, применять ее или нет, уже не возникает. Круг вопросов реальной врачебной практики, выходящих за границы клинических рекомендаций и требующих обсуждения, следующий: какую дозу гестагенов назначить, можно ли комбинировать гестагены, как долго продолжать прием, как и кто должен их отменять, как контролировать эффективность, надо ли менять гестагены при прогрессирующей беременности, какое значение имеет приверженность к лечению (complains) пациента и врача, существуют ли страховые или юридические риски альтернативных/резервных режимов применения/дозирования гестагенов с точки зрения нормативных документов?

В связи с этим врач-акушер-гинеколог должен понимать особенности двух типов переносов эмбрионов в полость матки: в стимулированном («свежем») цикле ВРТ и ранее криоконсервированного эмбриона («криоперенос»). В каждом из этих типов возможно несколько сценариев лекарственного сопровождения, реализация которых связана с уровнем эндогенного прогестерона. Потребность в экзогенном прогестероне минимальная в естественном овуляторном цикле (одно желтое тело, нормальный уровень эндогенного прогестерона), возрастает в стимулированном цикле ВРТ (много желтых тел с дисфункцией, обусловленной действием аналогов ГнРГ) и становится максимальной в искусственном цикле (нет желтого тела, нет эндогенного прогестерона).

Поиск порогового значения уровня прогестерона в сыворотке крови и его влияния на ЧНБ начался в 2015 г. Различные исследования говорят о значении уровня прогестерона в сыворотке крови от 8,75 нг/мл до 22 нг/мл и более для успешного завершения криопереноса и «свежего» переноса живорождением как основания для индивидуализации поддержки лютеиновой фазы в программах ВРТ. Научные изыскания исследовательской группы E. Labarta (IVI, Valencia) носят системный характер и соответствуют требованиям доказательной медицины [21]:

— в 2017—2021гг. проведено первое проспективное исследование уровня прогестерона в сыворотке крови при криопереносе в искусственных циклах с назначением ЗГТ препаратами эстрадиола и препаратами вагинального прогестерона, а также определено его пороговое значение(<9,2 нг/мл), с которым ассоциировано уменьшение ЧНБ с 52,8 до 32,7%; показано, что при дополнительном введении экзогенного прогестерона к поддержке лютеиновой фазы в программах ВРТ можно сохранить желаемый уровень ЧНБ;
— в 2022 г. изучен диапазон значений уровня прогестерона в сыворотке крови и его влияние на имплантацию в естественных циклах;
— в 2023 г. проведено исследование связи разных уровней прогестерона в сыворотке крови с индивидуальными особенностями вагинальной микробиоты пациенток, которая, возможно, определяет индивидуальный эффект вагинальной формы прогестерона.

В 2021 г. в журнале Fertility and Sterility опубликован систематический обзор и метаанализ [22], который показал, что минимальный клинически значимый уровень прогестерона в лютеиновой фазе при переносе размороженных эмбрионов равен 10 нг/мл. Таким образом, уровень прогестерона в сыворотке крови служит биомаркером эффективности криопереноса в искусственном цикле, позволяющим персонализировать решения в отношении комбинации лекарственных препаратов.

Эффективность различных форм гестагеновой поддержки в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Использование внутримышечного прогестерона для сохранения беременности имеет давнюю историю — с 60-х годов XX века. В настоящее время этот путь введения остается актуальным в США, где применяется раствор прогестерона на кунжутном масле в дозе 50 мг/мл [23]. Данная лекарственная форма позволяет вводить необходимую ежедневную дозу прогестерона (50—100 мг в день), необходимую для компенсации недостаточности желтого тела с целью сохранения беременности в программах ВРТ. В то же время внутримышечное введение выпускаемых в России растворов прогестерона 1,0% и 2,5% на оливковом масле позволяет обеспечить необходимую терапевтическую дозу препарата, но при длительном применении может привести к образованию холодного абсцесса [24] и неудобно для рутинного применения. Ввиду большого числа осложнений в середине 90-х годов найдена альтернатива внутримышечному введению в виде вагинального микронизированного прогестерона и перорального гестагена дидрогестерона. Однако и эти пути доставки прогестерона часто подвергаются критике ввиду значительных различий в индивидуальной усвояемости препаратов. Например, при применении вагинальной формы индивидуальные особенности абсорбции, наиболее вероятно связанные с микробиомом, могут обусловливать низкие концентрации прогестерона в сыворотке крови [25]. В то же время с применением дидрогестерона связана история дискуссий, которые включали мнения от отсутствия эффективности этого препарата в плане возможности секреторной трансформации эндометрия до равной эффективности по сравнению с микронизированным прогестероном [26, 27]. По мнению авторов, парентеральный путь введения препаратов лютеиновой поддержки может быть предпочтительным, поскольку обеспечивает более высокий уровень контроля уровня прогестерона в крови [28]. Разработка и внедрение водорастворимой формы прогестерона с возможностью подкожного введения последнего открыли новые перспективы гестагеновой поддержки лютеиновой фазы цикла. V.L. Baker и соавт. установлено, что назначение препарата Пролютекс® 25 мг подкожно не уступает по эффективности 200 мг вагинального микронизированного прогестерона по ЧНБ в программах ВРТ/интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ) [29]. Показано также, что подкожное введение препарата Пролютекс® 50 мг сопоставимо по эффективности с внутримышечным введением прогестерона 50 мг в циклах переноса размороженных эмбрионов в протоколах с ЗГТ препаратами эстрадиола и прогестерона или дидрогестероном (согласно п.3.4. Клинических рекомендаций «Женское бесплодие») [30]. В 2016 г. опубликован метаанализ, в ходе которого подтверждена сопоставимая эффективность применения прогестерона для подкожного введения в дозе 25 мг и вагинального геля в дозе 90 мг или 200 мг в программах поддержки лютеиновой фазы в циклах ВРТ/ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) [31]. Новые перспективы для назначения прогестерона для подкожного введения открылись после того, как было обнаружено, что у многих пациенток, проходящих программу переноса размороженных эмбрионов в циклах ЗГТ, низкий уровень прогестерона в крови на фоне назначения вагинальных форм сопровождался снижением ЧНБ. Опубликованные в 2017 г. результаты исследования циклов донации ооцитов показали, что в циклах с ЗГТ с использованием микронизированного прогестерона 800 мг вагинально уровень прогестерона ниже 9,2 нг/мл, отмеченный у 21,3% пациенток, ассоциирован с более низкой ЧНБ [32]. Недавно опубликованный систематический обзор и метаанализ, включивший результаты 21 исследования, показал, что уровень прогестерона ниже 10 нг/мл в день переноса в криоциклах с ЗГТ при применении вагинального прогестерона ассоциирован с более низкой ЧНБ и с большей частотой выкидышей [22]. Эти клинические наблюдения побудили исследовательскую группу во главе с E. Labarta начать поиск путей повышения уровня прогестерона у таких пациенток. В качестве наиболее рационального решения данной задачи определено назначение подкожной формы прогестерона. В 2022 г. опубликованы результаты крупного когортного ретроспективного исследования, основанного на наблюдении 2275 пациенток, у которых перенос эмбрионов осуществлялся в программе ЗГТ с применением препаратов микронизированного прогестерона [5]. У 1299 пациенток уровень прогестерона в день переноса был 9,2 нг/мл и выше, у 976 — ниже данного значения, при этом 426 из них дополнительная поддержка лютеиновой фазы не назначалась, остальным 550 дополнительно назначен препарат Пролютекс® в дозе 25 мг ежедневно подкожно. Частота родов составила 45,0; 37,3 и 44,9% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что назначение прогестерона для подкожного введения может компенсировать недостижение его оптимальных значений при изолированном применении только вагинальных форм прогестерона у пациенток с недостаточной абсорбцией последних, что обеспечивает высокую частоту наступления клинической беременности и родов живым плодом в программах ВРТ.

Совет российских экспертов по лютеиновой поддержке и гормональному мониторингу, состоявшийся 11 декабря 2021 г. в г. Москве, отметил важность индивидуализации схем лютеиновой поддержки в программах ВРТ, основанной на значениях уровня прогестерона в сыворотке крови, указав на потребность в оптимизации ведения лютеиновой фазы, направленной на повышение эффективности программ ВРТ,

а также на поддержание оптимальной концентрации прогестерона в сыворотке крови, необходимой для вынашивания беременности и родов [33].

Такой индивидуализированный подход в поддержке лютеиновой фазы в программах ВРТ, основанный на оценке уровня прогестерона в сыворотке крови за день до криопереноса при использовании вагинальных форм, открывает «окно возможностей» для улучшения результативности искусственных криоциклов и исходов беременности после криопереноса. Следует отметить, что подобный гормональный мониторинг уместен лишь при вагинальном применении прогестерона, обеспечивающем стабильные уровни прогестерона в сыворотке крови, и лишь на фоне ЗГТ, поскольку интерпретация содержания прогестерона в естественном и стимулированном циклах сопряжена со значительными трудностями ввиду его значительных суточных колебаний (8 раз за 90 минут и от 2,3 до 40,1 нг/мл в течение 24 ч, по данным Американского общества репродуктивной медицины, ASRM), наиболее выраженных в средней и поздней лютеиновой фазе [34]. На основании результатов исследований и клинического опыта, рациональными при уровне прогестерона в сыворотке крови менее 10,0 нг/мл, ассоциированном со значимым снижением шансов на наступление беременности и повышением риска прерывания последней [22], служат следующие варианты поддержки лютеиновой фазы:

— локальная терапия: прогестерон вагинально в дозе 800 мг в капсулах или в дозе 180 мг в виде геля;
— системная терапия: прогестерон в дозе 25 мг подкожно 2 раза в день (эквивалентен по эффективности масляному раствору прогестерона в дозе 50 мг внутримышечно);
— комбинированная терапия: вагинальный прогестерон в комбинации с 25 мг/сут прогестерона для подкожного введения со дня, предшествующего криопереносу, без определения уровня прогестерона [35];
— комбинированная терапия: вагинальный прогестерон в комбинации с дидрогестероном в дозе 30 мг/сут со дня, предшествующего криопереносу, без определения уровня прогестерона или при низком уровне прогестерона [36];
— резервная терапия («терапия спасения»): добавление прогестерона для подкожного введения к вагинальному на основании определения биомаркера — уровня прогестерона в сыворотке крови менее 10,0 нг/мл за день до криопереноса [22].

Нормативное регулирование применения гестагенов в программах вспомогательных репродуктивных технологий в России

Как отмечено ранее, для поддержки лютеиновой фазы применяются два вещества [13, 14]: биоидентичный прогестерон (внутримышечно, подкожно, вагинально) или дидрогестерон (перорально), широко представленные в России в разных лекарственных формах, применение которых возможно и при ВРТ, и для поддержки индуцированной беременности в соответствии с официальной инструкцией **(см. рисунок на цвет. вклейке)**.

В ходе сравнительного проспективного обсервационного исследования оценки комфортности использования интравагинальной и подкожной форм прогестерона для подготовки эндометрия к переносу размороженных бластоцист у пациенток, проходивших ЭКО (n=800), несмотря на очевидную простоту использования интравагинальной формы, подкожная форма оказалась удобнее. Отмечен более высокий уровень удовлетворенности пациенток, ранее имевших опыт применения интравагинальной формы прогестерона [37].

Нормативное регулирование применения гестагенов [38] при ВРТ основано на соблюдении профильных клинических рекомендаций. При оказании медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС) выбор делают в пользу медикаментов, включенных в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖВНЛП) [39]. Инструментом контроля соблюдения медицинскими организациями требований к оказанию медицинской помощи является Порядок проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения [40].

Существующие регламенты [13, 41—43] не содержат прямых указаний на выбор наименования, дозы гестагена, продолжительности его применения при ВРТ. Самый полный перечень показаний при ВРТ, среднесуточные дозы гестагенов и продолжительность их применения можно найти лишь в инструкции по применению лекарственного средства. Стандарт медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ [42] устанавливает среднюю суточную и среднюю курсовую дозы при назначении прогестерона, но не подразумевает комбинацию гестагенов, не идентифицирует лекарственную форму прогестерона в суточной дозе 25мг — масляный раствор для внутримышечного введения или водный раствор для подкожного введения. Перечень ЖВНЛП не содержит ни одной инъекционной лекарственной формы прогестерона (внутримышечной или подкожной), как и лекарственной формы в виде вагинального геля, для которых возникают ограничения при государственных закупках лекарственных средств для программ ВРТ в рамках ОМС [39]. Вместе с тем п.3.4 Клинических рекомендаций «Женское бесплодие» (с.36, 38), формально лишая специалистов права на одновременное назначение двух гестагенов (цитата: «рекомендовано назначить препараты прогестерона или дидрогестерон»), не уточняет формулировку относительно совместного использования

К статье *Т.И. Пестовой* «Нормативное регулирование применения гестагенов в России в эру индивидуализированного подхода к поддержке лютеиновой фазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий»

To the article by *T.I. Pestova* «Regulatory control of gestagens use in Russia in the era of individualized luteal phase support for assisted reproduction cycles»



Показания к применению различных форм прогестерона.

Indications for different progesterone forms application.

двух препаратов, относящихся к одной и той же группе анатомо-химической терапевтической классификации G03DA04 Прогестерон [38].

Способы преодоления страховых и экспертных рисков при персонализации существующих схем назначения препаратов прогестерона в программах вспомогательных репродуктивных технологий

В реальной клинической практике ВРТ мы видим две сформировавшиеся тенденции в проведении подготовки к криопереносу в «искусственных циклах» — превышение средней суточной дозы вагинального прогестерона относительно официальной инструкции по применению и комбинация двух-трех лекарственных форм и наименований гестагенов. К сожалению, нормотворчество отстает от развития медицинской науки, формируя экспертные и страховые риски для медицинской организации. Наиболее весомые основания для претензионных споров с пациентами или отказа в оплате медицинской помощи (уменьшения оплаты медицинской помощи) со стороны страховой медицинской организации, включенные в Перечень [42], связаны с п.2.17 (отсутствие в карте стационарного больного (дневного стационара — прим. автора) протокола врачебной комиссии в случаях назначения застрахованному лицу лекарственного препарата, не входящего в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов), и с п.3.13 (необоснованное назначение лекарственных препаратов; одновременное назначение лекарственных препаратов со схожим фармакологическим действием; нерациональная лекарственная терапия, в том числе несоответствие дозировок, кратности и длительности приема лекарственных препаратов с учетом стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций, связанные с риском для здоровья пациента).

Можно ли отказаться от улучшения результативности программ ВРТ под угрозой страховых и экспертных рисков? Скорее нет, чем да. На переходный период обновления регламентов применения ВРТ [13, 41—43] инструментом преодоления экспертных и страховых рисков могут быть надлежащее оформление медицинской документации и использование решений врачебной комиссии медицинской организации [43]. В реальной клинической практике сложились три уровня таких решений.

Первый уровень — врачебное решение в отношении конкретной пациентки: оформляется в виде Протокола (заключения) врачебной комиссии, вносится в (индивидуальную) карту стационарного больного (дневного стационара) при назначении последовательности или комбинации лекарственных средств, не установленных клиническими рекомендациями. Пример заключения врачебной комиссии: «учитывая неоднократные предшествующие неудачные попытки переноса размороженных эмбрионов (отнесение пациентки к группе риска прогестероновой недостаточности), в соответствии с п.24 Критериев качества проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий Клинических рекомендаций «Женское бесплодие» (2021), опираясь на актуальные данные доказательной медицины (опубликованная позиция Совета российских экспертов по лютеиновой поддержке и гормональному мониторингу [33]), и общепринятой клинической практики, на основании уровня биомаркера недостаточности лютеиновой фазы искусственного цикла — прогестерона в сыворотке крови <10,0 нг/мл, определенного в день, предшествующий переносу размороженных эмбрионов, свидетельствующего о недостаточном влиянии только вагинального введения, с целью повышения эффективности лечения бесплодия методами ВРТ у пациентки произведен индивидуальный подбор поддержки посттрансферного периода после переноса размороженных эмбрионов с решением о применении совместно с вагинальной формой прогестерона резервной терапии подкожной формой прогестерона — лекарственным средством Пролютекс® 25 мг/сутки ежедневно в соответствии с официальной инструкцией по применению».

Второй уровень — решение подкомиссии/врачебной комиссии по рациональному использованию лекарственных средств, не включенных в список ЖВНЛП; стандарты и клинические рекомендации издаются руководителем медицинской организации ежегодно, в дневниках врача при назначении этих лекарственных средств или их комбинации делается ссылка на номер и дату локального документа. Решение, оформленное протоколом, может содержать основания для использования препарата с целью комбинированной или резервной терапии в цикле переноса размороженных эмбрионов на основании исследования уровня биомаркера (прогестерона) в сыворотке крови в соответствии с официальной инструкцией к применению в определенных группах пациенток с высоким риском прогестерон-дефицита, например: предшествующие неудачные переносы эмбрионов, повторные случаи неразвивающейся (в том числе биохимической) беременности, старший репродуктивный возраст >40 лет, ИМТ >25 кг/м², индивидуальные особенности потребления, распределения, метаболизма, резистентности к прогестерону в связи с наличием других экстрагенитальных (недостаточность 21-гидроксилазы, дисфункция щитовидной железы) и гинекологических (эндометриоз, синдром поликистозных яичников) заболеваний пациентки [44].

Третий уровень — локальный нормативный акт медицинской организации, например, приказ руководителя медицинской организации «Об организации медицинской помощи при лечении бесплодия с использованием ВРТ за счет средств ОМС в ... (название медицинской организации) в 20.... году», надлежащим образом утвержденный алгоритм наблюдения беременных после ВРТ, а также приказ руководителя медицинской организации «О назначении

лекарственных препаратов вне инструкции по применению («off-lable»)», если речь идет о режиме дозирования вагинального прогестерона, отличающемся от официальной инструкции по применению. В этом случае также необходимо оформление информированного добровольного согласия пациентки в соответствии с формой, утвержденной этим же локальным нормативным актом. Все случаи применения локальных нормативных актов разных уровней должны быть отражены в медицинской документации пациентки.

Как долго назначать гестагены при прогрессирующей беременности после ВРТ? Действующие клинические рекомендации [9—12] относят беременность после ВРТ к беременности высокого риска по невынашиванию, истмико-цервикальной недостаточности, преждевременным родам. Они абсолютно последовательны и преемственны в отношении показаний и продолжительности применения гестагенов в разделах «Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики». Суммируя периоды, мы получаем длительность назначения прогестерона в группах риска практически до 34 недель беременности. Данные литературы свидетельствуют о том, что в настоящее время при применении вагинального прогестерона нет четкой грани между поддержкой лютеиновой фазы и дополнительной пользой, проявляющейся, в первую очередь, в снижении риска преждевременных родов, причем средняя длительность применения прогестерона (вагинального) обратно пропорциональна риску потери беременности [45].

В то же время, если нет факторов риска невынашивания беременности и преждевременных родов, лютеиновую поддержку после криопереноса в отсутствие собственных желтых тел в соответствии с локальной инструкцией по применению лекарственного средства рекомендовано продолжать до лютеоплацентарного перехода с полной отменой в 12 недель беременности [24].

Значение приверженности к лечению при индивидуализированном подходе к выбору схемы и длительности приема гестагенов в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Результаты интернет-опросов пациенток и врачей по данным 10-летнего (2009—2019 гг.) наблюдения за практикой поддержки лютеиновой фазы цикла показали, что только для 3,6% врачей при выборе лекарственных средств имеет значение удобство пациента, около 30% пациенток непреднамеренно нарушают схему лечения и не сообщают об этом врачу [46]. При выборе лекарственной формы гестагенов нельзя забывать, что эффективность терапии зависит от следования пациентки врачебным рекомендациям и в достаточно большой степени — от желания пациентки сотрудничать с врачом. Например, отсутствие возможности или желания использовать вагинальную форму прогестерона в силу этнических, религиозных или гигиенических традиций женщины может быть основанием для выбора в пользу его подкожного введения, которое, к тому же, обладает рядом преимуществ как для врача, так и для пациентки.

При общей удовлетворенности вагинальной формой у 43,4% пациенток с оценкой вагинального введения как «очень простое», только у 12,3% пациенток [47] выбор в пользу подкожных инъекций прогестерона может быть сделан по следующим причинам: возможность самостоятельного однократного введения; «знакомая» инъекционная форма для пациенток, прошедших овариальную стимуляцию при ЭКО; отсутствие необходимости в особой гигиенической подготовке наружных половых органов; отсутствие дискомфорта при половом акте; отсутствие побочных эффектов со стороны влагалища; общее удобство работающей женщины.

Преимущества подкожных инъекций прогестерона для врача связаны с уверенностью в правильности введения со стороны пациенток, назначением на основании биомаркера — уровня прогестерона в сыворотке крови, возможностью комбинировать с другой лекарственной формой прогестерона, достижением порога уровня прогестерона в сыворотке крови, ассоциированного с улучшением репродуктивных исходов. Согласно результатам ретроспективного анализа от 2020 г., при комбинированном режиме использования интравагинального и подкожного введения прогестерона в дозах 800 мг/сут и 25 мг/сут соответственно уровень прогестерона в сыворотке крови в 95% случаев превышал 10,50 нг/мл, в 99% случаев — ранее принимаемый за наименьший клинически значимый 9,2 нг/мл [48].

Преемственность в поддержке лютеиновой фазы и беременности после выполнения вспомогательных репродуктивных технологий

Врачу-акушеру-гинекологу важно знать об индивидуализированной поддержке лютеиновой фазы и беременности после ВРТ в рамках существующего нормативного регулирования следующее:

— совершенствование методов криконсервации, современные условия проведения ВРТ (сегментация цикла ВРТ) привели к увеличению доли криопереносов в структуре ВРТ (до 53,9%) и числу прогрессирующих беременностей после криопереноса беременностей [1, 2, 4];
— есть 3 сценария криопереноса: истинный естественный цикл с/без поддержки лютеиновой фазы, модифицированный естественный цикл с индукцией овуляции с/без поддержки лютеиновой фазы, искусственный цикл с применением циклической гормональной терапии препаратами эстрадиола и прогестерона или дидрогестероном, биологическое отличие которых — уровень эндогенного прогестерона в крови [49, 50];

— минимальный уровень прогестерона в лютеиновой фазе, необходимый для успешной имплантации размороженного эмбриона, составляет 10 нг/мл [51];
— примерно у 30% пациенток ВРТ уровень прогестерона сыворотки при стандартной поддержке лютеиновой фазы вагинальным прогестероном не достигает 10,0 нг/мл [21], ограничиваясь индивидуальным порогом всасывания [22], и оказывается недостаточным для наступления и благополучного исхода беременности [21];
— факторами риска прогестерон-дефицитного состояния при планировании вступления в программу ВРТ служат: ИМТ >25 кг/м², возраст > 40 лет, сексуальные отношения, индивидуальные особенности потребления, распределения, метаболизма, резистентности к прогестерону в связи с наличием других экстрагенитальных и гинекологических заболеваний [44, 50];
— за 2020—2022 гг. накоплена доказательная база системного и комбинированного применения различных форм прогестерона для улучшения результативности криоциклов и исходов беременности после программ ВРТ [22, 35, 36];
— актуальным является приоритет индивидуального и персонализированного подхода к поддержке лютеиновой фазы и беременности после программ ВРТ, основанного на уровне биомаркера прогестерона в сыворотке крови [51];
— в действующей нормативной базе есть инструменты преодоления страховых и экспертных рисков при назначении гестагенов в комбинации или в дозе, превышающей дозу, указанную в официальной инструкции по применению — протокол и решение врачебной комиссии медицинской организации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время накоплены научно-практические данные, которые могут быть предложены регулятору при плановом пересмотре порядка, стандарта и клинических рекомендаций в сфере ВРТ в части поддержки посттрансферного периода комбинацией лекарственных форм прогестерона для достижения наилучших результатов и главного критерия эффективности — живорождения.

Идеальным инструментом улучшения этого критерия была бы преемственность врачей при сопровождении беременности после программ ВРТ.

При соблюдении подхода «из рук в руки» врач-акушер-гинеколог — специалист в области репродуктивной медицины выполняет перенос одного эмбриона, информирует коллегу врача-акушера-гинеколога о факторе бесплодия и сценарии ВРТ, формирует выписной эпикриз с рекомендациями по лекарственному сопровождению с учетом индивидуальных факторов риска пациентки и обоснованием своих нестандартных назначений профильными или локальными нормативными актами, учитывает потребительскую доступность лекарственных средств и приверженность пациентки лечению, мотивирует пациентку на раннее начало наблюдения беременности, информирует ее о характере вероятных осложнений и их профилактике.

В свою очередь врач-акушер-гинеколог, осуществляющий дальнейшее наблюдение пациентки, должен обладать знанием терминологии ВРТ и их современных трендов, уметь «читать» выписку из центра вспомогательных репродуктивных технологий, прогнозировать риски, ассоциированные с индуцированной беременностью, при необходимости установить локальный алгоритм наблюдения беременных после программ вспомогательных репродуктивных технологий, поскольку клинические рекомендации на этот случай не предусмотрены.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare that there is not conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Общероссийской общественной организации «Российская Ассоциация Репродукции Человека». Отчет за 2020 год. *Проблемы репродукции*. 2022;28(6):12-27.
Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. ART Register of RAHR, 2020. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(6):12-27. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/repro20222806112
2. Корсак В.С., Смирнова А.А., Шурыгина О.В. Регистр ВРТ Общероссийской общественной организации «Российская Ассоциация Репродукции Человека». Отчет за 2021 год. *Проблемы репродукции*. 2023;29(6):25-40.
Korsak VS, Smirnova AA, Shurygina OV. ART Register of RAHR, 2021. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(6):25-40. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/repro20232906125
3. Pfister A, Crawford NM, Steiner AZ. Association between diminished ovarian reserve and luteal phase deficiency. *Fertility and Sterility*. 2019;112(2):378-386.
https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.032
4. Ku CW, Zhang X, Zhang VR, Allen JC, Tan NS, Østbye T, Tan TC. Gestational age-specific normative values and determinants of serum progesterone through the first trimester of pregnancy. *Scientific Reports*. 2021;11(1):4161.
https://doi.org/10.1038/s41598-021-83805-w
5. Labarta E, Mariani G, Rodríguez-Varela C, Bosch E. Individualized luteal phase support normalizes live birth rate in women with low progesterone levels on the day of embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles. *Fertility and Sterility*. 2022;117(1):96-103.
https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.040

6. *Синдром поликистозных яичников. Клинические рекомендации.* Одобрено Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. Ссылка активна на 20.07.24.
Sindrom polikistoznyh yaichnikov. Klinicheskie rekomendacii. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. 2021. Accessed July 20, 2024. (In Russ.).
https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/258_2
7. European IVF Monitoring consortium (EIM), 1997-2019. Accessed July 20, 2024.
https://www.eshre.eu/
8. *Нормальная беременность. Клинические рекомендации.* Одобрено Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020. Ссылка активна на 20.07.24.
Normal'nayaberemennost'. Klinicheskie rekomendacii. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. 2020. Accessed July 20, 2024. (In Russ.).
https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288
9. *Выкидыш (Самопроизвольный аборт). Клинические рекомендации.* Одобрено Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. Ссылка активна на 20.07.24.
Vykidysh (Samoproizvol'nyi abort). Klinicheskie rekomendacii. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. 2021. Accessed July 20, 2024. (In Russ.).
https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/670?ysclid=lywkf7oj1s206724684
10. *Привычный выкидыш. Клинические рекомендации.* Одобрено Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. Ссылка активна на 20.07.24.
Privychnyi vykidysh. Klinicheskie rekomendacii. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. 2021. Accessed July 20, 2024. (In Russ.).
https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/721_1?ysclid=lywm1wm1lk330493280
11. *Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации.* Одобрено Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020. Ссылка активна на 20.07.24.
Istmiko-cervical'naya nedostatochnost'. Klinicheskie rekomendacii. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. 2020. Accessed July 20, 2024. (In Russ.).
https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/671_1?ysclid=lywm2rwpol92036117
12. *Преждевременные роды. Клинические рекомендации.* Одобрено Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020. Ссылка активна на 20.07.24.
Prezhdevremennye rody. Klinicheskie rekomendacii. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. 2020. Accessed July 20, 2024. (In Russ.).
https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/331_1?ysclid=lywm3lejlu475406822
13. *Женское бесплодие. Клинические рекомендации.* Одобрено Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020. Ссылка активна на 20.07.24.
Zhenskoe besplodie. Klinicheskie rekomendacii. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. 2020. Accessed July 20, 2024. (In Russ.).
https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Klinicheskie-rekomendatsii.-Zhenskoe-besplodie.pdf?ysclid=lywm56dqcm493927775
14. Клинические рекомендации ESHRE: овариальная стимуляция в программах ЭКО и ИКСИ (перевод на русский под ред. проф. Корсака В.С.). *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2021;9(2):34-47.
ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI (translated into russian under the editorship of prof. V. Korsak). *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2021;9(2):34-47. (In Russ.).
https://doi.org/10.33029/2303-9698-2021-9-2-34-51
15. Nouola-Martinez N, Halhali A, Barrera D. Steroid hormones and pregnancy. *Gynecological Endocrinology.* 2019;35(5):376-84.
https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1564742
16. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *The Cochrane Database of Systematic Rewiews.* 2015;2015(7):CD009154.
https://doi.org/10.1002/14651858
17. Wu H, Zhang S, Lin X, He J, Wang S, Zhou P. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes following progesterone supplementation before 20 weeks of pregnancy in spontaneously achieved singleton pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021;19(1):165.
https://doi.org/10.1186/s12958-021-00846-6
18. O'Brien JM, Defranco EA, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, How H, Bsharat M, Creasy GW; Progesterone Vaginal Gel Study Group. Effect of progesterone on cervical shortening in women at risk for preterm birth: secondary analysis from a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2009;34(6):653-659.
https://doi.org/10.1002/uog.7338
19. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Лиманова О.А. Систематический анализ экспериментальной и клинической фармакологии препаратов микронизированного прогестерона. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;20(4):93-105.
Gromova OA, Torshin IYu, Tetruashvili NK, Limanova OA. Systematic analysis of experimental and clinical pharmacology of micronized progesterone preparations. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2021;20(4):93-105. (In Russ.).
https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-4-93-105
20. Huppertz B. Traditional and New Routes of Trophoblast Invasion and Their Implications for Pregnancy Diseases. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;21(1):289.
https://doi.org/10.3390/ijms21010289
21. Labarta E, Mariani G, Paolelli S, Rodriguez-Varela C, Vidal C, Giles J, Bellver J, Cruz F, Marzal A, Celada P, Olmo I, Alamá P, Remohi J, Bosch E. Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone. *Human Reproduction.* 2021;36(3):683-692.
https://doi.org/10.1093/humrep/deaa322
22. Melo P, Chung Y, Pickering O, Price MJ, Fishel S, Khairy M, Kingsland C, Lowe P, Petsas G, Rajkhowa M, Sephton V, Tozer A, Wood S, Labarta E, Wilcox M, Devall A, Gallos I, Coomarasamy A. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility.* 2021;116(6):1534-1556.
https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.002
23. Progesterone Injection in Sesame Oil – FDA instruction for use. Accessed July 20, 2024.
Ссылка активна на 29.07.24.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/017362s104lbl.pdf
24. Прогестерон — Дальхимфарм — инструкция по применению. Ссылка активна на 20.07.24.
Progesteron — Dal'himfarm — instrukciya po primeneniyu. Accessed July 20, 2024. (In Russ.).
https://medi.ru/instrukciya/progesteron_22589/
25. Massarotti C, Ammar OF, Liperis G, Uraji J, Drakopoulos P, Labarta E, Maheshwari A, Cheong Y, Makieva S, Fraire-Zamora JJ. Progesterone in HRT-FET cycles: a game of hide and seek. *Human Reproduction.* 2023;38(10):2039-2043.
https://doi.org/10.1093/humrep/dead153

26. Li TC, Aplin JD, Warren A, Graham RA, Dockery P, Cooke ID. Endometrial responses to three different progestins in artificial cycles: a prospective, crossover study. *Fertility and Sterility*. 1994;62(1):191-193. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)56840-x
27. Barbosa MW, Silva LR, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Dydrogesterone vs progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48(2):161-170. https://doi.org/10.1002/uog.15814
28. Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstetrics and Gynecology*. 2000;95(3):403-406. https://doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00542-6
29. Baker VL, Jones CA, Doody K, Foulk R, Yee B, Adamson GD, Cometti B, DeVane G, Hubert G, Trevisan S, Hoehler F, Jones C, Soules M. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. *Human Reproduction*. 2014;29(10):2212-2220. https://doi.org/10.1093/humrep/deu194
30. Turgut EN, Boynukalın FK, Gültomruk M, Yarkıner Z, Bahçeci M. Comparison of intramuscular versus subcutaneous aqueous progesterone for luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;17(4):240. https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2020.01460
31. Doblinger J, Cometti B, Trevisan S, Griesinger G. Subcutaneous progesterone is effective and safe for luteal phase support in IVF: an individual patient data meta-analysis of the phase III trials. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151388. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151388
32. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohí J, Bosch E. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Human Reproduction*. 2017;32(12):2437-2442. https://doi.org/10.1093/humrep/dex316
33. Боярский К.Ю., Браилко О.В., Быковская О.С., Гзгзян А.М., Денисова Ю.В., Зорина И.В., и соавт. Поддержка лютеиновой фазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий: необходимость оптимизации и важность персонализации. *Проблемы репродукции*. 2022;28(3):66-77. Boyarskij KYu, Brailko OV, Bykovskaya OS, Gzgzyan AM, Denisova YuV, Zorina IV, et al. Luteal phase support in ART programs the necessity of optimization and the importance of personalization. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(3):66-77. (In Russ.).
34. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2015;103(4):e27-32. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.128
35. de Ziegler D, Sator M, Binelli D, Leuratti C, Cometti B, Bourgain C, Fu YS, Garhöfer G. A randomized trial comparing the endometrial effects of daily subcutaneous administration of 25 mg and 50 mg progesterone in aqueous preparation. *Fertility and Sterility*. 2013;100(3):860-866. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.029
36. du Boulet B, Ranisavljevic N, Mollevi C, Bringer-Deutsch S, Brouillet S, Anahory T. Individualized luteal phase support based on serum progesterone levels in frozen-thawed embryo transfer cycles maximizes reproductive outcomes in a cohort undergoing preimplantation genetic testing. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:1051857. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1051857
37. Venturella R, Vaiarelli A, Buffo L, D'alessandro P, Colamaria S, Pedri S, Di Carlo C, Alviggi E, Forte M, Faustini F, Zullo F, Rienzi L, Ubaldi FM. Progesterone for preparation of the endometrium for frozen-thawed blastocyst transfer in vitro fertilization cycles: a prospective study on patients' opinions on a new subcutaneous formulation. *Gynecological Endocrinology*. 2018;34(9):766-771. https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1451508
38. WHO. *Anatomical Therapeutic Chemical. G03D/Progestogens*. Accessed July 20, 2024. https://www.classinform.ru
39. *Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2022 год*. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2406-р с изменениями, внесенными распоряжением Правительства Российской Федерации от 24.12.2022 вступившими в силу с 01.01.2023. Ссылка активна на 20.07.24. *Perechen' zhiznenno neobkhodimykh i vazhneyshikh lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya na 2022 god*. Rasporyazhenie Pravitelstva Rossijskoj Federacii ot 12.10.2019 N 2406-r s izmeneniyami, vnesennymi rasporyazheniem Pravitelstva Rossijskoj Federacii ot 24.12.2022 vstupivshimi v silu s 01.01.2023. Accessed July 20, 2024. (In Russ.). https://government.ru/docs/all/124156/
40. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.03.2021 № 231н (ред. от 01.07.2021) *«Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения»* (Зарегистрировано в Минюсте России 13.05.2021 № 63410). Ссылка активна на 20.07.24. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 19.03.2021 № 231n (red. ot 01.07.2021) *«Ob utverzhdenii Poryadka provedeniya kontrolya obemov, srokov, kachestva i usloviy predostavleniya meditsinskoy pomoshchi po obyazatelnomu meditsinskomu strakhovaniyu zastrakhovannym litsam, a takzhe ee finansovogo obespecheniya»* (Zaregistrirovano v Minyuste Rossii 13.05.2021 № 63410). Accessed July 20, 2024. (In Russ.). https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=468321&ysclid=lywnjrxm4l407017771
41. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 803н от 31.07.2020 *«О Порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»*. Ссылка активна на 20.07.24. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii № 803not 31.07.2020 *«O Poryadke ispolzovaniya vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiy, protivopokazaniyakh i ogranicheniyakh k ikh primeneniyu»*. Accessed July 20, 2024. (In Russ.). https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74676088/
42. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 556н от 30.11.2012 *«Об утверждении Стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий»* (с изменениями от 01.02.2018). Ссылка активна на 20.07.24. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii № 556n ot 30.11.2012 *«Ob utverzhdenii Standarta meditsinskoy pomoshchi pri besplodii s ispolzovaniem vspomogatelnykh reproduktivnykh tekhnologiy»* (s izmeneniyami ot 01.02.2018). Accessed July 20, 2024. (In Russ.). https://minzdrav.gov.ru/documents/8491-prikaz
43. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 05.05.2012 г. № 502н *«О Порядке создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации»*. Ссылка активна на 20.07.24. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya i social'nogo razvitiya Rossijskoj Federacii ot 05.05.2012 g. № 502n *«O Poryadke sozdaniya i deyatelnosti vrachebnoy komissii meditsinskoy organizatsii»*. Accessed July 20, 2024. (In Russ.). https://rg.ru/documents/2012/06/22/komissia-dok.html?ysclid=lywnru4j4b227537403
44. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Reproductive Endocrinology and Infertil-

ity. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertility and Sterility.* 2021;115(6):1416-1423. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021

45. Child T, Leonard SA, Evans JS, Lass A. Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles. *Reproductive BioMedicine Online*. 2018;36(6):630-645. https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.02.001
46. Shoham G, Leong M, Weissman A. 10-year follow-up on the practice of luteal phase support using worldwide web-based surveys. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2021;19(1):15. https://doi.org/10.1186/s12958-021-00696-2
47. Sator M, Radicioni M, Cometti B, Loprete L, Leuratti C, Schmidl D, Garhöfer G. Pharmacokinetic and safety profile of a novel progesterone aqueous formulation administration by the s.c. route. *Gynecological Endocrinology.* 2013;29(3):205-208. https://doi.org/10.3109/09513590.2012.736560
48. Ramos NN, Pirtea P, Benammar A, Ziegler D, Jolly E, Frydman R, Poulain M, Ayoubi JM. Is there a link between plasma progesterone 1-2 days before frozen embryo transfers (FET) and ART outcomes in frozen blastocyst transfers? *Gynecological Endocrinology.* 2021;37(7):614-617. https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1825669
49. Ranisavljevic N, Huberlant S, Montagut M, Alonzo PM, Darné B, Languille S, Anahory T, Cédrin-Durnerin I. Low Luteal Serum Progesterone Levels Are Associated With Lower Ongoing Pregnancy and Live Birth Rates in ART: Systematic Review and Meta-Analyses. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:892753. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.892753
50. Mumusoglu S, Polat M, Ozbek IY, Bozdag G, Papanikolaou EG, Esteves SC, Humaidan P, Yarali H. Preparation of the Endometrium for Frozen Embryo Transfer: A Systematic Review. *Frontiers in Endocrinology.* 2021;12:688237. https://doi.org/10.3389/fendo.2021.688237
51. Bjuresten K, Landgren BM, Hovatta O, Stavreus-Evers A. Luteal phase progesterone increases live birth rate after frozen embryo transfer. *Fertility and Sterility.* 2011;95(2):534-537. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.05.019

Поступила 29.05.2024
Received 29.05.2024
Принята к печати 30.07.2024
Accepted 30.07.2024