

Применение эстрогенов в программах ВРТ (обзор литературы)

К.м.н. А.А. СМИРНОВА

Центр репродукции и генетики «ФертиМед» 8/9, Москва, Россия, 105043; Кафедра эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, Москва, Россия, 117198

Представлен обзор мировой литературы, касающейся применения препаратов эстрадиола в циклах ВРТ для подготовки и во время беременности. Обсуждается безопасность высоких концентраций эстрадиола в циклах стимуляции для ЭКО, необходимость дополнительного назначения эстрогенов в лютеиновую фазу цикла, эффективность подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов, целесообразность экзогенного введения эстрогенов при тонком эндометрии, эстрогенный прайминг у пациенток с недостаточным ответом яичников на стимуляцию.

Ключевые слова: эстрадиол, ЭКО, поддержка лютеиновой фазы, эстрогенный прайминг, толщина эндометрия, беременность.

Estrogen supplementation in ART (a review)

A.A. SMIRNOVA

IVF&Genetics Center «FertiMed», Moscow, Russia, 105043; Department of endocrinology of postgraduated medical faculty of RUPF, Moscow, Russia, 117198

A review of publications concerning estradiol supplementation in ART for endometrium and ovary preparation before and during early pregnancy is presented. The safety of high estradiol level during and after ovarian stimulation for ART is discussed, as well as effectiveness of estradiol supplementation during luteal phase, efficacy of cryopreserved embryo transfer with hormone replacement therapy, estradiol administration on patients with thin endometrium and luteal estradiol priming in poor responders.

Keywords: estradiol, IVF, luteal support, estradiol priming, endometrial thickness, pregnancy.

Эстрадиол является одним из основных женских половых гормонов и играет ключевую роль в функционировании репродуктивной системы. Главный источник эстрогенов в организме женщины — тека-клетки антральных фолликулов, в которых эстрадиол синтезируется из андрогенов (андростендиона и тестостерона) под действием фермента ароматазы. Основная мишень эстрогенов — органы репродуктивной системы: матка, яичники, влагалище, маточные трубы и молочные железы.

Методы вспомогательной репродукции, широко применяемые в клинической практике в последние десятилетия, позволяют повысить вероятность наступления беременности во многом благодаря использованию препаратов, стимулирующих рост множества фолликулов, вследствие чего в организме женщины существенно повышается уровень эстрадиола. При этом имплантация и развитие эмбриона происходят на фоне выраженной гиперэстрогении, иными словами, даже без назначения экзогенных препаратов эстрадиола при ВРТ имеет место гиперэстрогения, влияние которой на эмбриогенез и здо-

ровье будущего ребенка изучено недостаточно. Это же относится к искусственной гиперэстрогении, которая создается в результате широкого назначения препаратов эстрогенов многим пациентам в программах ВРТ.

Особое место в лечении бесплодия с помощью методов ВРТ занимает донорство ооцитов. Подготовка эндометрия к беременности у реципиентов донорских ооцитов с нефункционирующими или удаленными яичниками невозможна без применения препаратов эстрадиола, вызывающих пролиферацию эндометрия и поддерживающих беременность на ранних сроках.

За последние десятилетия накоплен огромный опыт назначения препаратов эстрогенов для подготовки к беременности и поддержания ее на ранних сроках. В то же время ни в одной инструкции по применению препаратов эстрадиола, зарегистрированных как в России, так и зарубежом, нет таких показаний, как подготовка эндометрия в программах ВРТ и поддержка лютеиновой фазы и ранних сроков беременности. Показания к назначению препаратов

эстрадиола валерата и эстрадиола гемигидрата ограничиваются заместительной гормональной терапией (ЗГТ) при климактерических расстройствах, инволютивных изменениях кожи и мочеполового тракта, депрессивных состояниях в климактерическом периоде. К показаниям также относятся симптомы дефицита эстрогенов у женщин любого возраста вследствие естественной менопаузы или стерилизации, а также профилактика постменопаузального остеопороза.

Более того, во всех инструкциях к применению препаратов эстрогенов указано, что беременность относится к противопоказаниям и должна служить причиной немедленного прекращения терапии. При этом в инструкции к препаратам Дивигель и Прогинова есть информация о том, что эпидемиологические исследования не продемонстрировали наличия тератогенного или фетотоксического эффекта при воздействии эстрогенов на плод.

Таким образом, с одной стороны, возникает вопрос о безопасности назначения эстрогенов на ранних сроках беременности и при подготовке к переносу эмбрионов, в том числе размороженных, на фоне ЗГТ. С другой стороны, имеет место широчайшая клиническая практика применения эстрогенов до и во время беременности просто потому, что альтернативы им нет, а необходимость и эффективность их применения не подвергаются сомнению. При этом побочные эффекты не описываются, то ли из-за их отсутствия, то ли из-за опасения специалистов подвергнуться критике за использование эстрогенов по заведомо запрещенным показаниям.

Цель настоящей статьи — систематизировать накопленные знания по вопросам безопасности и целесообразности применения эстрогенов на примере пациентов программы ВРТ, которые являются частым объектом и удобной моделью для их изучения.

Влияние уровня эстрадиола на исход ЭКО

Основным фактором, обеспечивающим высокую частоту наступления беременности в программе ЭКО, является способность яичников отвечать на стимуляцию адекватным ростом нескольких фолликулов, содержащих способные к оплодотворению ооциты. Стимуляция яичников препаратами ФСГ приводит к существенному повышению концентрации сывороточного эстрадиола и в ряде случаев провоцирует развитие синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) — тяжелого ятрогенного осложнения, потенциально опасного для здоровья женщины. В литературе имеются противоречивые данные, касающиеся влияния гиперэстрогении на вероятность наступления и успешного прогрессирования беременности [1–7].

В исследовании T. Gelety и R. Buyalos [1] изучали возможное неблагоприятное влияние эстрадиола на имплантацию эмбрионов в группах женщин с пиковой концентрацией эстрадиола — более 5000 пг/мл и

менее 3500 пг/мл. В группе женщин с высоким уровнем эстрадиола получили значительно больше ооцитов, при этом частота оплодотворения была ниже, чем в контрольной группе. Частота имплантации и наступления беременности оказалась статистически значимо выше в группе с высоким уровнем эстрадиола, а частота выкидышей не различалась между группами с высоким и низким уровнем эстрадиола. T. Parageorgiou и соавт. [2] анализировали исходы 905 циклов ЭКО в зависимости от уровня эстрадиола на 5-й день стимуляции и в день введения хорионического гонадотропина человека (чХГ). Число полученных ооцитов и эмбрионов и частота наступления беременности были существенно выше в группе женщин с высоким уровнем эстрадиола.

C. Chen и соавт. [3] изучали связь между пиковой концентрацией эстрадиола и исходом 697 циклов ЭКО при переносе эмбрионов на 3-и и 5-е сутки развития и не выявили неблагоприятного влияния эстрогенов. A. Blazag и соавт. [4] показали, что вероятность наступления беременности выше у пациенток с высокой концентрацией эстрадиола в день введения чХГ.

В систематический обзор, изучающий связь между уровнем эстрадиола в день введения чХГ и наступлением беременности в длинных протоколах ЭКО, I. Kosmas и соавт. [5] включили 9 ретроспективных исследований. В трех исследованиях (191 случай) выявлена положительная корреляция, в пяти (1875) достоверной зависимости не установлено и в двух работах (1286) обнаружено неблагоприятное влияние. Авторы сделали вывод о том, что существующих доказательств недостаточно, чтобы поддержать или опровергнуть гипотезу о возможном влиянии концентрации эстрадиола на исход ЭКО.

В ретроспективном исследовании C. Wu и соавт. [6] изучали частоту оплодотворения, имплантации и наступления беременности в группах пациенток с разной концентрацией эстрадиола (всего 274 цикла). Частота оплодотворения и дробления не различалась между группами, частота имплантации и частота наступления беременности была статистически незначимо ниже в группе пациенток с уровнем эстрадиола выше 5000 пг/мл.

Еще один ретроспективный анализ 1123 циклов ЭКО, выполненный G. Kong и соавт. [7], показал, что уровень эстрадиола коррелирует с числом полученных ооцитов и эмбрионов хорошего качества. Не выявлено статистически значимого влияния эстрадиола на зрелость ооцитов, частоту оплодотворения и общую частоту наступления беременности, при этом частота имплантации и развития СГЯ была статистически значимо выше, а частота прерывания беременности ниже в группе с высоким уровнем эстрадиола.

Таким образом, большинство исследований не подтверждают неблагоприятное влияние высокого

уровня эстрадиола на частоту наступления и прогрессирования беременности.

Программы донации ооцитов на фоне ЗГТ как модель для оценки влияния эстрогенов на исходы ЭКО, течение беременности и здоровье детей

Влияние приема препаратов эстрогенов на течение беременности и здоровье детей можно оценить, изучив исходы беременностей и родов в программах ЭКО с донорскими ооцитами у женщин с удаленными или нефункционирующими яичниками. Экзогенные эстрогены, принимаемые трансдермально, перорально или вагинально, являются единственным источником эстрадиола у таких пациенток. У большинства специалистов не вызывает сомнения необходимость имитировать естественный баланс половых гормонов путем назначения экзогенных препаратов эстрогенов и прогестерона для поддержания ранних сроков беременности, наступившей в программах донации ооцитов.

G. Sheffer-Mimouni и соавт. [8] изучали исходы 134 родов одним плодом у реципиенток донорских ооцитов. Частота врожденных пороков развития составила 2,2%, т.е. не превысила общепопуляционную. Авторы обратили внимание на высокую частоту (43%) кровотечений в I триместре беременности, которые в большинстве случаев удавалось купировать дополнительным назначением эстрогенных препаратов.

S. Krieg и соавт. [9] сравнивали исходы 78 беременностей после ЭКО с донорскими ооцитами и 108 беременностей после ЭКО с аутологичными ооцитами. Частота преждевременных родов, гестоза, гестационного диабета и патологии плаценты, а также масса плода при рождении не различались между группами и не зависели от возраста матери.

В 2012 г. D. Stoop и соавт. [10] провели исследование пар, подобранных по возрасту, этнической принадлежности, паритету и числу плодов, и изучили исходы 205 беременностей после донации ооцитов и 205 беременностей после ИКСИ с аутологичными ооцитами. Не выявлено различий между группами в отношении срока родов, массы плода, длины тела, окружности головы и состояния новорожденных по шкале Апгар. Однако в группе после донации ооцитов обнаружено повышение риска гестационной гипертензии и кровотечения в первом триместре беременности, что может быть объяснено субоптимальными концентрациями половых гормонов, поскольку дозы в рамках поддерживающей ЗГТ подбираются эмпирически.

Таким образом, необходимость и эффективность применения эстрогенов при беременности, наступившей в программе донорства ооцитов, не вызывает сомнения, однако надо учитывать и своевременно принимать меры для профилактики осложнений беременности.

Поддержка лютеиновой фазы в цикле стимуляции для ЭКО

Изменение концентрации эстрадиола в процессе контролируемой стимуляции суперовуляции отражает реакцию яичников на введение препаратов гонадотропинов и коррелирует с количеством растущих фолликулов и степенью их зрелости. В некоторых клиниках ВРТ используют гормональный мониторинг роста фолликулов, при этом уровень эстрадиола в расчете на каждый фолликул диаметром более 12–14 мм является критерием назначения чХГ-триггера финального созревания фолликулов. В то же время, по данным D. Kuroi и соавт. [11] концентрация эстрадиола в день введения чХГ сама по себе является слабым прогностическим критерием исхода цикла ЭКО.

В ряде исследований изучали влияние уровня эстрадиола и динамики его снижения в лютеиновую фазу цикла на частоту наступления беременности в программе ЭКО. S. Friedler и соавт. [12] изучали влияние снижения уровня эстрадиола в середине лютеиновой фазы по сравнению с его уровнем в день введения чХГ на исход ЭКО у 100 пациенток не старше 38 лет с нормальным и чрезмерным ответом яичников на стимуляцию. В среднем к середине лютеиновой фазы уровень эстрадиола снижался на 95% от исходного, притом средний уровень эстрадиола и степень его снижения не различались в циклах с положительным (беременность) и отрицательным исходом. Частота наступления беременности на перенос была максимальной в группе с уровнем эстрадиола в день введения чХГ от 5000 до 8000 пг/мл и в группе с самым высоким уровнем эстрадиола (от 200 до 600 пг/мл) в середине лютеиновой фазы. Частота самопроизвольных выкидышей оказалась статистически незначимо выше в группе пациенток с чрезмерным ответом на стимуляцию и снижением концентрации эстрадиола в лютеиновую фазу цикла более чем на 98%. Проведенный авторами многофакторный анализ отвергает гипотезу о возможном неблагоприятном влиянии супрафизиологических доз эстрадиола в день введения чХГ, а также его резкого снижения в лютеиновую фазу на частоту наступления беременности.

L. Kondapalli и соавт. [13] в ретроспективном исследовании изучали зависимость между уровнем эстрадиола в день введения чХГ и через 12 ч после введения чХГ, частотой наступления беременности и частотой родов живым плодом в 1712 циклах первой попытки ЭКО у пациенток в возрасте 21–45 лет. Уровень эстрадиола повышался через 12 ч более чем на 10% в 1065 (62,2%) циклах, оставался неизменным в 525 (30,7%) циклах и снижался более чем на 10% в 122 (7,1%) циклах. Уровень эстрадиола в день введения чХГ не различался между группами, при этом частота наступления беременности и частота родов оказались достоверно ниже в группах, где уровень

эстрадиола снизился (aOR 0,53, 95% CI 0,33–0,84, $p=0,007$ и 0,40, 95% CI: 0,22–0,71; $p=0,002$ соответственно) или остался неизменным (aOR: 0,73; 95% CI: 0,57–0,94; $p=0,013$ и 0,74; 95% CI: 0,56–0,97; $p=0,032$ соответственно). Авторы предлагают использовать данный критерий для прогноза наступления беременности после ЭКО.

Гормональный профиль лютеиновой фазы цикла стимуляции суперовуляцией препаратами гонадотропинов отличается от такового в лютеиновую фазу естественного цикла более высокой концентрацией прогестерона и эстрадиола, укорочением периода плато и выраженным снижением на 7–10-й день после введения триггера овуляции [14]. Считается, что стимуляция яичников приводит к образованию множества лютеиновых кист, неспособных обеспечить адекватную продукцию прогестерона. Является доказанным тот факт, что назначение препаратов прогестерона после переноса эмбрионов существенно повышает частоту наступления беременности. Относительно необходимости приема препаратов эстрадиола мнения исследователей расходятся.

Систематический обзор и метаанализ, проведенный в 2008 г. Т. Gelbaya и соавт. [15], не выявил преимуществ дополнительного назначения эстрадиола относительно частоты наступления беременности. При этом авторы ссылаются на ограниченность и гетерогенность имеющихся данных.

В 2011 г. М. van der Linden и соавт. опубликовали метаанализ в базе данных Cochrane, в который включили 9 исследований и 1571 цикл ЭКО [16–24]. Авторы оценивали влияние приема эстрадиола в лютеиновую фазу стимулированного цикла на вероятность наступления беременности, частоту СГЯ, выкидышей и родов в зависимости от способа введения препарата (пероральный, трансдермальный или вагинальный) и протокола стимуляции (с агонистами или антагонистами ГнРГ). Частоту родов живым плодом изучали только в одном исследовании, при этом не выявлено различий между группами, принимавшими только прогестерон и прогестерон вместе с эстрадиолом. Не обнаружено различий в частоте прогрессирующей беременности (OR 1,00, 95% CI 0,77–1,31) и частоте выкидышей (OR 1,01, 95% CI 0,70–1,45) в группах женщин, принимавших только прогестерон и прогестерон вместе с эстрадиолом. По данным 7 исследований, частота наступления клинической беременности не различалась при дополнительном назначении препаратов эстрадиола. Однако анализ подгрупп с разным способом введения препаратов выявил повышение частоты наступления клинической беременности в подгруппе женщин, принимавших прогестерон + трансдермальный эстрадиол по сравнению с женщинами, принимавшими только прогестерон (OR 0,50, 95% CI 0,31–0,82) [14].

В связи этим N. Huang и соавт. в 2015 г. провели новый метаанализ, в который включили 15 рандомизированных контролируемых исследований, и изучили исходы 2406 циклов ЭКО [16–19, 21, 22, 26–34]. Относительная вероятность наступления беременности в группах женщин, принимавших эстрадиол+прогестерон, по сравнению с женщинами, принимавшими только прогестерон, составила 1,18 (95% CI 0,98–1,41; $p=0,07$) для перорального приема, 1,07 (95% CI 0,59–1,93; $p=0,83$) для вагинального приема и 1,81 (95% CI 0,53–6,17; $p=0,35$) для трансдермальных форм. Частота наступления беременности была статистически незначимо выше в группах женщин, принимавших 2, 4 и 6 мг эстрадиола перорально, по сравнению с женщинами, принимавшими только прогестерон (38,6% против 35,0%; 38,3% против 37,3% и 48,3% против 44,0%). Также не выявлено различий между подгруппами в отношении частоты самопроизвольных выкидышей и эктопической беременности [25].

Таким образом, дополнительное назначение пероральных форм препаратов эстрадиола в дозе от 2 до 6 мг в лютеиновую фазу цикла незначительно повышает вероятность наступления беременности в программе ЭКО, при этом сочетание прогестерона с трансдермальной формой эстрадиола достоверно увеличивает частоту наступления беременности.

Поддержка препаратами эстрогенов лютеиновой фазы и риск кровотечения в цикле ЭКО

В работах, изучающих влияние различных препаратов на исход программы ЭКО, наиболее часто исследуют такие параметры, как клиническая или прогрессирующая беременность и роды живым плодом. В то же время существует ряд промежуточных исходов, не менее важных для врача и пациента. Например, в проспективном рандомизированном исследовании S. Kwon и соавт. [35] показано, что прием 4 мг эстрадиола валерата в лютеиновую фазу стимулированного цикла не влияет на частоту наступления беременности, но статистически значимо повышает частоту имплантации (22,2% против 13,3%; $p=0,035$) и снижает частоту кровяных выделений (7,4% против 27,8%; $p=0,010$), которые являются причиной тревоги и у врача, и у пациентки, ожидающей положительного результата.

Поддержка препаратами эстрогенов лютеиновой фазы цикла ЭКО у пациенток с недостаточным ответом яичников на стимуляцию

Общеизвестна прямо пропорциональная зависимость между числом полученных ооцитов и эмбрионов и частотой наступления беременности в цикле ЭКО. У женщин с недостаточным ответом яичников на стимуляцию (3 фолликула и менее, согласно Болонским критериям) существенно повышается ча-

стота отмены цикла и снижается вероятность наступления беременности [36].

М. Aghahosseini и соавт. [37] первыми провели рандомизированное контролируемое исследование влияния приема препаратов эстрогенов (4 мг перорально) в лютеиновую фазу цикла ЭКО у 118 пациенток старше 37 лет, у которых было получено 5 и менее ооцитов. Авторы не выявили различий в частоте имплантации и частоте наступления беременности между группами, которые в данной когорте пациенток оказались чрезвычайно низкими (9,5% против 8,2% и 13,2% против 10,9% соответственно).

В проспективном рандомизированном исследовании F. Kutlusoy и соавт. [38] изучали влияние дополнительного приема эстрадиола гемигидрата в лютеиновую фазу цикла у пациенток, которые ответили на стимуляцию ростом 6 и менее фолликулов или у которых было получено 5 и менее ооцитов. Пациентам 1-й группы ($n=33$) для поддержки лютеиновой фазы назначали только 9% гель с прогестероном вагинально, во 2-й группе ($n=27$) дополнительно назначали перорально 2 мг эстрадиола, в 3-й группе ($n=35$) — 6 мг эстрадиола. Частота наступления клинической беременности (12,1, 37,0 и 25,7%) и частота родов (12,1, 37,0 и 22,9%) оказались достоверно выше во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой.

Авторы делают вывод, что прием препаратов эстрогенов может повысить вероятность имплантации эмбрионов в программе ЭКО у пациенток с недостаточным ответом яичников на стимуляцию.

Перенос размороженных эмбрионов на фоне ЗГТ

Искусственная подготовка эндометрия к переносу размороженных эмбрионов препаратами эстрадиола и прогестерона широко используется в клинической практике как у пациенток с овуляторным менструальным циклом, так и у женщин с ановуляцией.

Установлено, что прием от 2 до 6 мг эстрадиола ежедневно, начиная с 1—3-го дня менструального цикла, в 90—96% случаев приводит к подавлению роста доминантного фолликула, блокирует выброс ЛГ и позволяет выбирать произвольно дату переноса размороженных эмбрионов [39, 40].

В некоторых случаях для полного подавления роста фолликулов дополнительно назначают препараты аГнРГ начиная с середины лютеиновой фазы предыдущего менструального цикла. Одним из недостатков такого подхода является необходимость постоянного приема высоких доз препаратов эстрадиола и прогестерона во время беременности, как минимум, до 8 нед. Тем не менее, такой вариант подготовки к переносу является единственно возможным у пациенток со стойкой или спорадической ановуляцией.

J. Queenan и соавт. [41] изучали исходы 199 циклов подготовки к переносу с помощью препаратов

для ЗГТ без десенситизации гипофиза. В 8 (4%) из 199 циклов отмечен рост доминантного фолликула диаметром более 16 мм, ни в одном из этих случаев не обнаружен пик ЛГ. В работе X. Yang и соавт. [42] исходы 173 циклов переноса размороженных blastocyst на фоне ЗГТ анализировали в зависимости от наличия доминантного фолликула и овуляции. В 128 случаях не было роста доминантного фолликула, в 29 случаях фолликул увеличился в диаметре, но не было овуляции, в 14 случаях произошла овуляция. Частота наступления беременности в этих группах составила 66, 71 и 61% соответственно, частота выкидышей оказалась существенно выше в последней группе по сравнению с 1-й и 2-й группами (37,5% против 8% и 5% соответственно). Другими словами, подавление овуляции препаратами эстрадиола оказалось необходимо и достаточно для успешного переноса размороженных эмбрионов.

В то же время A. Simon и соавт. [40] сравнивали исходы 53 переносов размороженных эмбрионов на фоне ЗГТ и 53 циклов на фоне ЗГТ с десенситизацией гипофиза. Не выявлено ни одного случая роста доминантного фолликула. Толщина эндометрия в день начала приема прогестерона ($10 \pm 1,6$ мм против $11 \pm 1,6$ мм), частота наступления беременности (21,1% против 26,4%) и частота имплантации (9% против 9,5%) не различалась между группами.

В ретроспективном исследовании V. Morozov и соавт. [43] установили, что толщина эндометрия при переносе в естественном цикле (ЕЦ) выше (9,95 мм против 8,89 мм; $p < 0,001$), а средний уровень эстрадиола ниже (103,8 пг/мл против 526,1 пг/мл; $p < 0,001$) по сравнению с ЗГТ. Частота наступления беременности также оказалась выше после переноса размороженных эмбрионов в ЕЦ (36,76% против 22,99%; $p = 0,0298$).

В 2008 г. T. Ghobara и P. Vandekerckhove [44] провели анализ 7 рандомизированных контролируемых исследований, включивший 1120 женщин, которым перенос размороженных эмбрионов проводили в ЕЦ, на фоне ЗГТ (в том числе с десенситизацией гипофиза) и после стимуляции яичников. Авторы установили, что вероятность родов живым плодом статистически значимо ниже в группе женщин, принимавших ЗГТ на фоне десенситизации гипофиза по сравнению с ЗГТ без десенситизации (OR 0,38, 95% CI 0,17—0,84; $p = 0,02$). Не выявлено различий в исходах криопереносов в ЕЦ по сравнению с ЗГТ без десенситизации, а также различий в исходах между циклами со стимуляцией кломифена цитратом и препаратами чМГ по сравнению с ЗГТ. Авторы сделали вывод об отсутствии каких-либо преимуществ у разных протоколов подготовки к переносу размороженных эмбрионов.

S. Givens и соавт. [45] провели крупное ретроспективное исследование 1677 циклов переноса размороженных эмбрионов у 1205 пациенток. Частота

родов не различалась между группами, где размороженные эмбрионы переносили в модифицированном ЕЦ и на фоне ЗГТ у пациенток, прошедших ЭКО с собственными ооцитами (28,4% против 29,4% соответственно) и с донорскими ооцитами (25,6% против 26,9%).

Ж. Копс и соавт. [46] также не выявили существенных различий между исходами переносов размороженных эмбрионов в ЕЦ, на фоне стимуляции яичников и на фоне ЗГТ, при этом частота наступления беременности была выше в группе переносов в ЕЦ.

В крупном ретроспективном когортном исследовании Y. Zheng и соавт. [47] изучали исходы 5414 циклов переноса размороженных эмбрионов: 2216 переносов в ЕЦ, 1180 «полуестественных» циклов, где препараты эстрадиола назначали с 10—12-го дня менструального цикла, и 2018 переносов на фоне ЗГТ, где прием эстрогенов начинали с 1—4-го дня цикла. Частота имплантации оказалась существенно выше в группе ЗГТ по сравнению с группами ЕЦ и полуЕЦ (29,3% против 21,5% и 25,6%; $p=0,01$), так же как и частота наступления беременности (48,7% против 42,7% и 36,1%; $p=0,01$). Авторы сделали вывод, что ЗГТ существенно повышает вероятность наступления беременности после переноса размороженных эмбрионов.

В 2013 г. E. Groenewoud и соавт. [48] провели метаанализ 20 исследований, изучавших эффективность разных способов подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов, из них 13 исследований были ретроспективными. Не выявлено различий в частоте наступления беременности и частоте родов живым плодом после переносов в ЕЦ, модифицированном ЕЦ, на фоне ЗГТ и ЗГТ с десенситизацией гипофиза. Поскольку большинство изученных работ имели ретроспективный дизайн и изучали разные когорты пациенток, авторы сделали вывод о необходимости проведения проспективного рандомизированного многоцентрового исследования [49].

Таким образом, результаты большинства исследований свидетельствуют о высоких показателях частоты наступления беременности и частоты родов живым плодом после переноса размороженных эмбрионов на фоне ЗГТ препаратами эстрадиола и прогестерона. Данный метод подготовки к переносу является удобной и эффективной альтернативой переносу в естественном цикле.

Нужно ли дополнительно назначать эстрогены пациенткам с тонким эндометрием?

Не менее актуальной и до конца не решенной проблемой является недостаточная толщина эндометрия, с которой связывают неудачи имплантации и невынашивание беременности после ЭКО. Большинство исследователей сходятся во мнении, что ча-

стота наступления беременности существенно снижается при толщине эндометрия менее 7 мм в день переноса эмбрионов. В ряде исследований отмечена положительная линейная зависимость между толщиной эндометрия и частотой наступления беременности [50, 51]. Однако в литературе описаны случаи наступления и успешного прогрессирования беременности при толщине эндометрия 3—4 мм [52—54].

Рост эндометрия в фолликулярную фазу цикла происходит под действием эстрадиола, который продуцирует доминантный фолликул, т.е. этот процесс является эстрогензависимым. Существует прямая корреляция между диаметром доминантного фолликула и толщиной эндометрия. В то же время у некоторых пациенток эндометрий остается тонким даже в циклах стимуляции яичников на фоне роста множества фолликулов и высокой концентрации эстрадиола. В таких случаях обязательным исследованием является диагностическая гистероскопия, при которой часто выявляется сопутствующая патология эндометрия: внутриматочные синехии или хронический эндометрит. Нарушение рецептивности эндометрия приводит к его «нечувствительности» к гормональным сигналам и относительной резистентности к препаратам эстрадиола.

L. Detti и соавт. [55] изучали влияние концентрации эстрадиола во время стимуляции яичников на толщину эндометрия и исходы беременности у 102 пациенток в программе ЭКО. Авторы не выявили достоверной зависимости между пиковой концентрацией эстрадиола и толщиной эндометрия. У пациенток с эндометрием менее 9,8 мм оказался существенно повышен риск прерывания беременности.

Одним из основных прогностических факторов вероятности наступления беременности на сегодняшний день остается качество полученного эмбриона и его имплантационный потенциал. Поэтому для адекватной оценки изолированного влияния маточного фактора на вероятность наступления беременности L. Dain и соавт. [56] изучили исходы 737 циклов ЭКО с донорскими ооцитами. Частота наступления клинической беременности и частота родов не различались в группах женщин с толщиной эндометрия менее 7 мм и более 10 мм. Частота родов оказалась максимальной в группе женщин с толщиной эндометрия 8—10 мм. Частота наступления клинической беременности, частота выкидышей и частота родов живым плодом в группе женщин с толщиной эндометрия 6 мм и менее составили 29,6, 9,3 и 16,7% соответственно.

С этой же целью J. Gingold и соавт. [57] изучали влияние толщины и структуры эндометрия на исходы переносов свежих и размороженных эуплоидных эмбрионов после преимплантационной генетической диагностики. Авторы не выявили зависимости между частотой имплантации, частотой наступления

клинической беременности и толщиной эндометрия в день переноса эмбрионов.

Систематический обзор и метаанализ, посвященный влиянию толщины эндометрия на частоту наступления беременности в программе ЭКО, был опубликован А. Kasius и соавт. [51] в 2014 г. В анализ вошли 22 исследования и исходы 10 724 циклов ЭКО, из них только в 260 (2,4%) циклах толщина эндометрия составила 7 мм и ниже. Выявлена тенденция к снижению частоты наступления прогрессирующей беременности и частоты родов живым плодом (OR 0,38 (95% CI 0,09—1,5), а также достоверное снижение частоты клинической беременности (OR 0,42; 95% CI 0,27—0,67) у женщин с толщиной эндометрия 7 мм и ниже. Тем не менее, в связи с невысокой прогностической значимостью данного критерия (положительная прогностическая значимость 77%, отрицательная — 48%) авторы не советуют руководствоваться толщиной эндометрия для принятия решения о замораживании всех эмбрионов, отмене переноса и отказе от лечения методом ЭКО.

В. Demir и соавт. [58] сравнивали исходы ЭКО у женщин с толщиной эндометрия 8 мм и менее, принимавших ($n=57$) и не принимавших ($n=60$) 4 мг эстрадиола перорально ежедневно начиная со дня введения чХГ. Не выявлено статистически значимых различий в толщине эндометрия в день переноса эмбрионов ($9,6 \pm 2,9$ мм против $10,3 \pm 2,4$ мм), частоте наступления клинической беременности (28,1% против 23,3%), частоте имплантации (16% против 10,4%) и частоте выкидышей (21% против 31,6%). Авторы сочли нецелесообразным назначение препаратов эстрадиола пациенткам с толщиной эндометрия 8 мм и менее в день введения чХГ.

Учитывая прямую связь толщины эндометрия с концентрацией эстрадиола у большинства пациентов, Н. Jung и Н. Roh H. [59] провели проспективное рандомизированное исследование дополнительного назначения 4 мг эстрадиола перорально начиная с 3-го дня цикла на исход программы ЭКО и обнаружили статистически значимое повышение частоты наступления беременности (48,3% против 25,9%) и частоты имплантации (26% против 10%) в группе женщин, принимавших эстрадиол, по сравнению с группой не принимавших эстрадиол женщин. М. Shen и соавт. [60] описали случай успешного лечения пациентки с множественными неудачными попытками ЭКО и тонким эндометрием с помощью длительного приема препаратов эстрогенов.

Таким образом, результаты многих исследований свидетельствуют о том, что проблема недостаточной готовности эндометрия к имплантации эмбриона у пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности не всегда связана с дефицитом эстрогенов, при этом дополнительный прием препаратов эстрадиола может повысить частоту наступления беременности у таких женщин.

Эстрогенный прайминг

Одной из причин бедного ответа считается повышение концентрации ФСГ, поскольку оно приводит к росту антральных фолликулов, появлению более крупных фолликулов к началу стимуляции и, соответственно, асинхронному ответу фолликулов на стимуляцию препаратами ФСГ.

Перспективным решением проблемы недостаточного ответа яичников на стимуляцию является «эстрогенный прайминг» — назначение препаратов эстрогенов в лютеиновую фазу цикла, предшествующую стимуляции, для снижения уровня ФСГ. Впервые такая тактика была предложена R. Fanchin и соавт. [61] в 2003 г. Авторы показали, что после перорального приема 4 мг эстрадиола с 20-го дня предшествующего менструального цикла и до 1-го дня очередного цикла статистически значимо снижается уровень ФСГ, уменьшается средний диаметр фолликулов и средний объем яичников на 3-й день цикла. Теоретическим обоснованием данного эффекта является отрицательная обратная связь между уровнем ФСГ и эстрадиола в лютеиновую фазу цикла. Введение препаратов эстрадиола приводит к формированию более однородной по размеру когорты антральных фолликулов и более синхронному ответу на стимуляцию.

Таким же образом действуют антагонисты ГнРГ при назначении за 3—4 дня до начала цикла или с 1-го по 3-й день цикла. R. Fanchin и соавт. [62] в 2004 г. показали, что однократное введение 3 мг цетрореликса ацетата на 25-й день цикла приводит к статистически значимому снижению уровня ФСГ и уменьшению среднего диаметра фолликулов на 3-й день следующего цикла.

М. Hill и соавт. [63] в ретроспективном исследовании изучали эффективность эстрогенного прайминга в когорте 57 пациенток с неудовлетворительными результатами предыдущих попыток ЭКО (получено 5 и менее ооцитов, плохое качество ооцитов или эмбрионов, отсутствие ответа на стимуляцию) или прогнозируемым недостаточным ответом на стимуляцию (ФСГ более 12 МЕ/л, число антральных фолликулов 5 и менее) в сравнении с 228 пациентками контрольной группы, получившими тот же протокол стимуляции без эстрогенного прайминга. Среднее число полученных ооцитов и эмбрионов хорошего качества не различалось между группами. Не обнаружено статистически значимых различий в частоте имплантации, клинической беременности, самопроизвольных выкидышей и родов живым плодом среди пациенток, получавших и не получавших эстрогенный прайминг.

Ретроспективное исследование 155 циклов ЭКО со стимуляцией по протоколу с антагонистами у пациенток с предыдущим недостаточным ответом на стимуляцию (получено менее 5 ооцитов) провели E. Chang и соавт. [64]. В 86 циклах назначали 4 мг

эстрадиола валерата, начиная с 21-го дня предыдущего цикла и до 3-го дня цикла стимуляции (28 циклов) либо до дня введения чХГ (58 циклов), в 69 циклах эстрогенный прайминг не назначали. Частота отмены цикла оказалась существенно ниже в группе в эстрогенным праймингом (15,1% против 37,7%; $p < 0,01$), а число полученных ооцитов статистически значимо выше ($4,5 \pm 2,9$ против $3,2 \pm 1,9$; $p < 0,01$). Не выявлено различий в эмбриологических параметрах подгрупп, получавших эстрадиол до 3-го дня цикла и до дня введения чХГ, при этом в последней подгруппе частота наступления прогрессирующей беременности оказалась незначительно выше (27,1% против 20%; $p = 0,357$).

В 2013 г. X. Chang и соавт. [65] провели метаанализ 7 исследований, изучавших эстрогенный прайминг. В анализ включили 450 циклов с эстрогенным праймингом и 606 контрольных. Авторы сделали вывод, что при использовании эстрогенного прайминга увеличивается длительность стимуляции, общее количество полученных ооцитов и количество зрелых ооцитов, снижается частота прерванных циклов ВРТ. Не выявлено различий в частоте наступления беременности, хотя отмечена тенденция к ее повышению: OR 1,22 (0,89—1,68).

Еще один метаанализ был опубликован K. Reynolds и соавт. [66] в 2013 г. В него вошли 8 исследований: 7 ретроспективных и 1 рандомизируемое контролируемое исследование. Во всех исследованиях был использован протокол стимуляции с антагонистами. В 6 исследованиях эстрогенный прайминг назначали одновременно с препаратом антагонистов ГнРГ; в 6 исследованиях использовали пластырь с эстрадиолом, в 2 назначали эстрадиол перорально. Всего проанализировано 468 циклов с эстрогенным праймингом и 621 цикл без прайминга. Частота отмены цикла ВРТ в 1-й группе была существенно ниже, а частота наступления клинической беременности выше при использовании эстрогенного прайминга. Не выявлено различий в количестве полученных ооцитов и эмбрионов между группами. Обращает на себя внимание разнородность критери-

ев недостаточного ответа яичников, ни в одном из исследований, изучавших эстрогенный прайминг, не использовали одни и те же критерии.

Таким образом, чтобы доказать эффективность назначения эстрогенного прайминга при подготовке программы в ВРТ, требуется проведение проспективных рандомизированных клинических исследований, использующих унифицированные критерии включения и исключения пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прием препаратов эстрадиола в программах донорства ооцитов, так же как в лютеиновую фазу цикла и на ранних сроках беременности, наступившей в результате ЭКО, не оказывает отрицательного влияния на течение беременности, перинатальные исходы и здоровье детей. Необходимость и эффективность применения эстрогенов при беременности, наступившей в программе донорства ооцитов, не вызывает сомнения, однако требуется разработка критериев для оптимизации доз препаратов эстрогенов. Перенос размороженных эмбрионов на фоне ЗГТ препаратами эстрогенов и прогестерона приводит к высокой частоте наступления беременности и частоте родов живым плодом.

Имеется тенденция к повышению частоты наступления беременности после ЭКО при трансдермальном применении эстрадиола в лютеиновую фазу стимулированного цикла.

Эстрогенный прайминг у пациенток со слабым ответом яичников на стимуляцию снижает риск отмены цикла ЭКО и приводит к повышению частоты наступления беременности.

Прием препаратов эстрогенов может повысить вероятность имплантации эмбрионов в программе ЭКО у пациенток с недостаточным ответом яичников на стимуляцию.

Конфликт интересов отсутствует.

Источники финансирования — нет.

ЛИТЕРАТУРА

- Gelety TJ, Buyalos RP. The influence of supraphysiologic estradiol levels on human nidation. *J Assist Reprod Genet.* 1995;12(7):406-412. doi:10.1007/bf02211139
- Papageorgiou T, Guibert J, Goffinet F, Patrat C, Fulla Y, Janssens Y, Zorn JR. Percentile curves of serum estradiol levels during controlled ovarian stimulation in 905 cycles stimulated with recombinant FSH show that high estradiol is not detrimental to IVF outcome. *Hum Reprod.* 2002;17(11):2846-2850. doi:10.1093/humrep/17.11.2846.
- Chen CH, Zhang X, Barnes R, Confino E, Milad M, Puscheck E, Kazer RR. Relationship between peak serum estradiol levels and treatment outcome in in vitro fertilization cycles after embryo transfer on day 3 or day 5. *Fertil Steril.* 2003;80(1):75-79. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00504-1.
- Kosmas IP, Kolibianakis EM, Devroey P. Association of estradiol levels on the day of hCG administration and pregnancy achievement in IVF: a systematic review. *Hum Reprod.* 2004;19(11):2446-2453. doi:10.1093/humrep/deh473.
- Blazar AS, Hogan JW, Frankfurter D, Hackett R, Keefe DL. Serum estradiol positively predicts outcomes in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2004;81(6):1707-1709. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.10.039.
- Wu CH, Kuo TC, Wu HH, Yeh GP, Tsai HD. High serum estradiol levels are not detrimental to in vitro fertilization outcome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2007;46(1):54-59. doi: 10.1016/s1028-4559(08)60108-4.

7. Kong GW, Cheung LP, Haines CJ, Lam PM. Comprehensive assessment of serum estradiol impact on selected physiologic markers observed during in-vitro fertilization and embryo transfer cycles. *J Exp Clin Assist Reprod.* 2009;20;6:5.
8. Sheffer-Mimouni G, Mashiach S, Dor J, Levran D, Seidman DS. Factors influencing the obstetric and perinatal outcome after oocyte donation. *Hum Reprod.* 2002;17(10):2636-2640. doi:10.1093/humrep/17.10.2636.
9. Krieg SA, Henne MB, Westphal LM. Obstetric outcomes in donor oocyte pregnancies compared with advanced maternal age in in vitro fertilization pregnancies. *Fertil Steril.* 2008;90(1):65-70. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.06.014.
10. Stoop D, Baumgarten M, Haentjens P, Polyzos NP, De Vos M, Verheyen G, Camus M, Devroey P. Obstetric outcome in donor oocyte pregnancies: a matched-pair analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;6;10:42. doi: 10.1186/1477-7827-10-42.
11. Kyrrou D, Popovic-Todorovic B, Fatemi HM, Bourgain C, Haentjens P, Van Landuyt L, Devroey P. Does the estradiol level on the day of human chorionic gonadotrophin administration have an impact on pregnancy rates in patients treated with rec-FSH/GnRH antagonist? *Hum Reprod.* 2009;24:2902-2909. doi: 10.1093/humrep/dep290.
12. Friedler S, Zimmerman A, Schachter M, Raziel A, Strassburger D, Ron El R. The midluteal decline in serum estradiol levels is drastic but not deleterious for implantation after in vitro fertilization and embryo transfer in patients with normal or high responses. *Fertil Steril.* 2005;83(1):54-60. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.08.017.
13. Kondapalli LA, Molinaro TA, Sammel MD, Dokras A. A decrease in serum estradiol levels after human chorionic gonadotrophin administration predicts significantly lower clinical pregnancy and live birth rates in in vitro fertilization cycles. *Hum Reprod.* 2012 Sep;27(9):2690-2697. doi: 10.1093/humrep/des216.
14. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD009154. doi:10.1002/14651858.CD009154.pub2.
15. Gelbaya TA, Kyrgiou M, Tsoumpou I, Nardo LG. The use of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2008 Dec;90(6):2116-2125. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.10.053.
16. Ceyhan ST, Basaran M, Kemal Duru N, Yilmaz A, Goktolga U, Baser I. Use of luteal estrogen supplementation in normal responder patients treated with fixed multidose GnRH antagonist: a prospective randomized controlled study. *Fertility and Sterility.* 2008;89(6):1827-1830. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.08.029.
17. Drakakis P, Loutradis D, Vomvolaki E, Stefanidis K, Kiapekou E, Anagnostou E, Anastasiadou K, Milingos S, Antsaklis A. Luteal estrogen supplementation in stimulated cycles may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer. *Gynecological Endocrinology.* 2007;23(11):645-652. doi:10.1080/09513590701664923.
18. Elgindy EA, El-Haieg DO, Mostafa MI, Shafiek M. Does luteal estradiol supplementation have a role in long agonist cycles? *Fertility and Sterility.* 2010;93(7):2182-2188. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.01.066.
19. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Benadiva C, Maier D, Nulsen J. The effect of luteal phase vaginal estradiol supplementation on the success of in vitro fertilization treatment: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2008;89(3):554-561. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.04.006.
20. Fatemi HM, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Donoso P, Papanikolaou E, Devroey P. Addition of estradiol to progesterone for luteal supplementation in patients stimulated with GnRH antagonist/rFSH for IVF: A randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2006;21(10):2628-2632. doi:10.1093/humrep/del117.
21. Gorkemli H, Ak D, Akyurek C, Aktan M, Duman S. Comparison of pregnancy outcomes of progesterone or progesterone plus estradiol for luteal phase support in ICSI/ET cycles. *Gyn Obst Invest* 2004;58 (3):140-144. doi:10.1159/000079115.
22. Lewin A, Benschushan A, Mezker E, Yanai N, Schenker JG, Goshen R. The role of estrogen support during the luteal phase of in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a comparative study between progesterone alone and estrogen and progesterone support. *Fertil Steril* 1994;62:121-125.
23. Serna J, Cholquevilque JL, Cela V, Martinez-Salazar J, Requena A, Garcia-Velasco JA. Estradiol supplementation during the luteal phase of IVF-ICSI patients: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril.* 2008;90(6):2190-2195. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.10.021.
24. Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, Racowsky C, Hornstein M. Crinone vaginal gel is equally effective and better tolerated than intramuscular progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization-embryo transfer cycles: A prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2596-2599. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.02.033.
25. Huang N, Situ B, Chen X, Liu J, Yan P, Kang X, Kong S, Huang M. Meta-analysis of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2015 Feb;103(2):367-373.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.10.029.
26. Lin H, Li Y, Li L, Wang W, Zhang Q, Chen X, D. Yang Oral oestradiol supplementation as luteal support in IVF/ICSI cycles: a prospective, randomized controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;167:171-175. doi:10.1016/j.ejogrb.2012.11.026.
27. Moini A, Zadeh MS, Amirchaghmaghi E, Mirghavam N, Khafri S, Reza AM, Yazdi RS. The effect of adding oral oestradiol to progesterone as luteal phase support in ART cycles — a randomized controlled study. *Arch Med Sci.* 2011;7:112-116. doi:10.5114/aoms.2011.20613.
28. Var T, Tonguc EA, Doganay M, Gulerman C, Gungor T, Mollamahmutoglu L. A comparison of the effects of three different luteal phase support protocols on in vitro fertilization outcomes: a randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2011;95:985-989. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.06.057.
29. Aghahosseini M, Aleyassin A, Khodaverdi S, Esfahani F, Mohammadbeigi R, Movahedi S, Valeshabad AK, Mahdavi A, Fallahi P, Shabani P, Rezaeeian Z, Khodaverdi M. Estradiol supplementation during the luteal phase in poor responder patients undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28:785-790. doi:10.1007/s10815-011-9595-8.
30. Wang X, Yi X, Fang Y, Zhao Di, Ye Y. The influence of pregnancy outcomes with oestradiol valerate in addition during luteal phase in IVF- ET cycles. *Chin J Pract Gynecol Obstet.* 2009;938-940.
31. Zhang H, Wang W, Ma W, Cai Q, Liu Y. The influence of pregnancy outcomes with oestradiol valerate in addition to progesterone for luteal supplementation in IVF- ET cycles. *Matern Child Health Care China.* 2008;4163-4165.
32. Lukaszuk K, Liss J, Lukaszuk M, Maj B. Optimization of estradiol supplementation during the luteal phase improves the pregnancy

- rate in women undergoing in vitro fertilization — embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2005;83:1372-1376.
doi:10.1016/j.fertnstert.2004.11.055.
33. Rashidi BH, Asheghan H, Jafarabadi M, Nejad ET. The role of estrogen supplementation during the luteal phase in in vitro fertilization—embryo transfer cycles: a comparative study between progesterone alone and estrogen plus progesterone support. *International Congress Series*. 2004;1271:120-123.
doi:10.1016/j.ics.2004.06.026.
 34. Tay PY, Lenton EA. Inhibition of progesterone secretion by oestradiol administered in the luteal phase of assisted conception cycles. *Med J Malaysia*. 2003;58:187-195.
 35. Kwon SK, Kim CH, Lee KH, Jeon IK, Ahn JW, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Luteal estradiol supplementation in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles for infertile patients in vitro fertilization. *Clin Exp Reprod Med*. 2013 Sep;40(3):131-134.
doi: 10.5653/cerm.2013.40.3.131.
 36. Ferraretti AP, La Marca A, Fause B, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L on behalf of the ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition; ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26:7:1616-1624.
doi:10.1093/humrep/der092.
 37. Aghahosseini M, Aleyassin A, Khodaverdi S, Esfahani F, Mohammadbeigi R, Movahedi S, Kord Valeshabad A, Mahdavi A, Fallahi P, Shabani P, Rezaeian Z, Khodaverdi M. Estradiol supplementation during the luteal phase in poor responder patients undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical trial. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28:785-790.
doi:10.1007/s10815-011-9595-8.
 38. Kutlusoy F, Guler I, Erdem M, Erdem A, Bozkurt N, Biberoglu E, Biberoglu K. Luteal phase support with estrogen in addition to progesterone increases pregnancy rates in in vitro fertilization cycles with poor response to gonadotropins. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(5):363-366.
doi: 10.3109/09513590.2014.887065.
 39. de Ziegler D, Cornel C, Bergeron C, Hazout A, Bouchard P and Frydman R. Controlled preparation of the endometrium with exogenous estradiol and progesterone in women having functioning ovaries. *Fertil Steril*. 1991;56:851-855.
doi:10.1016/0020-7292(92)91055-s.
 40. Simon A, Hurwitz A, Zentner BS, Bdolah Y and Laufer N. Transfer of frozen-thawed embryos in artificially prepared cycles with and without prior gonadotrophin-releasing hormone agonist suppression: a prospective randomized study. *Hum Reprod*. 1998;13:2712-2717.
doi:10.1093/humrep/13.10.2712.
 41. Queenan JT, Ramey JW, Seltman HJ, Eure L, Veeck LL, Muasher SJ. Transfer of cryopreserved-thawed pre-embryos in a cycle using exogenous steroids without prior gonadotrophin-releasing hormone agonist suppression yields favourable pregnancy results. *Hum Reprod*. 1997 Jun;12(6):1176-1180.
doi:10.1093/humrep/12.6.1176.
 42. Yang X, Dong X, Huang K, Wang L, Xiong T, Ji L, Zhang H. The effect of accompanying dominant follicle development/ovulation on the outcomes of frozen-thawed blastocyst transfer in HRT cycle. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(4):718-723.
 43. Morozov V, Ruman J, Kenigsberg D, Moodie G, Brenner S. Natural cycle cryo-thaw transfer may improve pregnancy outcome. *J Assist Reprod Genet*. 2007 Apr;24(4):119-123.
doi:10.1007/s10815-006-9100-y.
 44. Ghobara T, Vandekerckhove P. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD003414.
doi: 10.1002/14651858.CD003414.pub2.
 45. Givens CR, Markun LC, Ryan IP, Chenette PE, Herbert CM, Schriock ED. Outcomes of natural cycles versus programmed cycles for 1677 frozen-thawed embryo transfers. *Reprod Biomed Online*. 2009 Sep;19(3):380-384.
doi:10.1016/s1472-6483(10)60172-1.
 46. Konc J, Kanyo K, Varga E, Kriston R, Cseh S. The effect of cycle regimen used for endometrium preparation on the outcome of day 3 frozen embryo transfer cycle. *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):767-768.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.053.
 47. Zheng Y, Li Z, Xiong M, Luo T, Dong X, Huang B, Zhang H, Ai J. Hormonal replacement treatment improves clinical pregnancy in frozen-thawed embryos transfer cycles: a retrospective cohort study. *Am J Transl Res*. 2013 Dec 1;6(1):85-90.
 48. Groenewoud ER, Cantineau AE, Kollen BJ, Macklon NS, Cohlen BJ. What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Sep-Oct;19(5):458-470.
doi: 10.1093/humupd/dmt030.
 49. Groenewoud ER, Macklon NS, Cohlen BJ; ANARCTICA trial study group. Cryo-thawed embryo transfer: natural versus artificial cycle. A non-inferiority trial. (ANARCTICA trial). *BMC Womens Health*. 2012 Sep 5;12:27.
doi:10.1186/1472-6874-12-27.
 50. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Endometrial pattern, thickness and growth in predicting pregnancy outcome following 3319 IVF cycle. *Reprod Biomed Online*. 2014 Sep;29(3):291-298.
doi: 10.1016/j.rbmo.2014.05.011.
 51. Kasius A, Smit JG, Torrance HL, Eijkemans MJ, Mol BW, Opmeer BC, Broekmans FJ. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):530-541.
doi: 10.1093/humupd/dmu011.
 52. Sundström P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm. *Hum Reprod*. 1998 Jun;13(6):1550-1552.
doi:10.1093/humrep/13.6.1550.
 53. Check JH, Dietterich C, Check ML, Katz Y. Successful delivery despite conception with a maximal endometrial thickness of 4 mm. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2003;30(2-3):93-94.
 54. Amin M, Cho M, Shamonki M. Establishment of a Successful Pregnancy and Term Delivery Following Ovulation Induction with a Maximum Endometrial Thickness of 3 mm. *J Fert In Vitro*. 2012;2:114.
doi: 10.4172/2165-7491.1000114.
 55. Detti L, Yelian FD, Kruger ML, Diamond MP, Rode A, Mitwally MF, Puscheck EE. Endometrial thickness is related to miscarriage rate, but not to the estradiol concentration, in cycles down-regulated with gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril*. 2008 Apr;89(4):998-1001.
doi:10.1016/j.fertnstert.2007.04.027.
 56. Dain L, Bider D, Levron J, Zinchenko V, Westler S, Dirnfeld M. Thin endometrium in donor oocyte recipients: enigma or obstacle for implantation? *Fertil Steril*. 2013 Nov;100(5):1289-1295.
doi:10.1016/j.fertnstert.2013.07.1966.
 57. Gingold JA, Lee JA, Rodriguez-Purata J, Whitehouse MC, Sandler B, Grunfeld L, Mukherjee T, Copperman AB. Endometrial pattern, but not endometrial thickness, affects implantation rates in euploid embryo transfers. *Fertil Steril*. 2015 Jun 13. pii: S0015-0282(15)00387-8.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.036.
 58. Demir B., Dilbaz S., Cinar O., Ozdegirmenci O., Dede S., Dundar B., Goktolga U. Estradiol supplementation in intracytoplasmic

- sperm injection cycles with thin endometrium. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(1):42-45.
doi: 10.3109/09513590.2012.705381.
59. Jung H, Roh HK. The effects of E2 supplementation from the early proliferative phase to the late secretory phase of the endometrium in hMG-stimulated IVF-ET. *J Assist Reprod Genet*. 2000 Jan;17(1):28-33.
 60. Shen MS, Wang CW, Chen CH, Tzeng CR. New horizon on successful management for a woman with repeated implantation failure due to unresponsive thin endometrium: use of extended estrogen supplementation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 May;39(5):1092-1094.
doi:10.1111/j.1447-0756.2012.02070.x.
 61. Fanchin R, Cunha-Filho JS, Schonäuer LM, Righini C, de Ziegler D, Frydman R. Luteal estradiol administration strengthens the relationship between day 3 follicle-stimulating hormone and inhibin B levels and ovarian follicular status. *Fertil Steril*. 2003 Mar;79(3):585-589.
doi:10.1016/s0015-0282(02)04757-x.
 62. Fanchin R, Castelo Branco A, Kadoch IJ, Hosny G, Bagirova M, Frydman R. Premenstrual administration of gonadotropin-releasing hormone antagonist coordinates early antral follicle sizes and sets up the basis for an innovative concept of controlled ovarian hyperstimulation. *Fertility and Sterility*. 2004;81:1554-1559.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.11.037.
 63. Hill MJ, McWilliams GD, Miller KA, Scott RT Jr, Frattarelli JL. A luteal estradiol protocol for anticipated poor-responder patients may improve delivery rates. *Fertil Steril*. 2009 Mar;91(3):739-743.
doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.073.
 64. Chang E, Han JE, Won HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Effect of estrogen priming through luteal phase and stimulation phase in poor responders in in-vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Mar;29(3):225-230.
doi: 10.1007/s10815-011-9685-7.
 65. Chang X, Wu J. Effects of luteal estradiol pre-treatment on the outcome of IVF in poor ovarian responders. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(3):196-200.
doi:10.3109/09513590.2012.736558.
 66. Reynolds KA, Omurtag KR, Jimenez PT, Rhee JS, Tuuli MG, Jungheim ES. Cycle cancellation and pregnancy after luteal estradiol priming in women defined as poor responders: a systematic review and metaanalysis. *Hum Reprod*. 2013;28(11):2981-2989.
doi: 10.1093/humrep/det306.

23 мая 2015 г. в Санкт-Петербурге состоялся Совет Экспертов РАРЧ на тему: «Использование препаратов эстрогенового ряда в программах ВРТ».

В связи с тем, что в настоящее время так и нет международных рекомендаций по использованию эстрогенов в программах ВРТ, эксперты РАРЧ решили собраться и обсудить этот вопрос.

Проанализировав данные мировой и российской литературы и обсудив представленные специалистами результаты собственного и зарубежного клинического опыта, были определены программы ВРТ, в которых эстрогены применяются чаще всего и программы, в которых эстрогены используются для подготовки эндометрия к переносу эмбриона и при гормональной поддержке в посттрансферном периоде. Эксперты обсудили особенности метаболизма эстрогенов при трансдермальном и пероральном путях введения и определили преимущества трансдермального пути. По итогам заседания была подписана Резолюция Совета Экспертов РАРЧ «Использование препаратов эстрогенового ряда в программах ВРТ», которая приведена ниже.

Резолюция

Совета Экспертов РАРЧ по итогам заседания на тему:

«Использование препаратов эстрогенового ряда в программах ВРТ»

г. Санкт-Петербург

23 мая 2015 г.

Проанализировав данные литературы и обсудив представленные специалистами результаты собственного клинического опыта участники заседания Совета Экспертов РАРЧ пришли к заключению, что в настоящее время препараты эстрогенового ряда широко используются в практике врачей, работающих в ВРТ. Основным показанием для назначения эстрогенсодержащих препаратов являются клинические проявления эстрогендефицита.

В области ВРТ наиболее часто эстрогены используются:

- в программах с донорскими ооцитами;
- у пациенток со сниженным овариальным резервом.

Отдельное место занимает применение эстрогенов в протоколах, в которых ключевая роль отводится подготовке эндометрия к переносу эмбрионов и гормональной поддержке (в сочетании с гестагенами) в посттрансферном периоде. К ним относятся:

- программы с использованием криоконсервированных эмбрионов;
- программы суррогатного материнства;
- протоколы стимуляции суперовуляции у пациенток с гипоплазией эндометрия.