

Российская Ассоциация Репродукции Человека

ПРИМЕНЕНИЕ ЭСТРОГЕНОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ

научно-практические рекомендации

2015 год

АННОТАЦИЯ

Научно-практические рекомендации посвящены использованию эстрогенов в практике ВРТ. В них рассмотрены вопросы, связанные с особенностями применения эстрогенов в качестве монотерапии и в сочетании с гестагенами на этапе стимуляции суперовуляции, в программах донорства ооцитов, в циклах переноса криоконсервированных/размороженных эмбрионов, для поддержки имплантации и ранних сроков беременности.

Рекомендации предназначены для специалистов, работающих в области ВРТ, врачей акушеров-гинекологов, интернов, клинических ординаторов и аспирантов.

Научно-практические рекомендации подготовлены группой экспертов Российской Ассоциации Репродукции Человека в составе: Аншина М.Б., Исакова Э.В., Калинина Е.Анат., Калинина Е.Андр., Корсак В.С., Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Серебрянникова К.Г., Смирнова А.А., Смольникова В.Ю.

Одобрены Советом РАРЧ 12.08.2015

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВРТ** – вспомогательные репродуктивные технологии
- ЭКО** – экстракорпоральное оплодотворение
- ESHRE** – European Society of Human Reproduction and Embryology
- AFC** – среднее значение антральных фолликулов
- АМН** – антимюллеров гормон
- ИКСИ** – инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита
- СПКЯ** – синдром поликистозных яичников
- ФСГ** – фолликулостимулирующий гормон
- УЗИ** – ультразвуковое исследование
- СГЯ** – синдром гиперстимуляции яичников

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
Бедный ответ яичников	6
Тонкий эндометрий	8
Донорство ооцитов и эмбрионов.....	9
Перенос криоконсервированных/ размороженных эмбрионов	9
Применение эстрогенов при беременности	10
Фармакокинетика эстрадиола.....	11
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭСТРОГЕНОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ	13
Донорство ооцитов и эмбрионов.....	13
Программы ВРТ с переносом криоконсервированных эмбрионов.....	14
Тонкий эндометрий: эстрогеновая поддержка.....	16
Препараты эстрогенов и гестагенов, разрешенные к применению в РФ.....	17
Список использованной литературы.....	19
Резолюция Совета Экспертов РАРЧ	22

ВВЕДЕНИЕ

Среди гормональных препаратов, используемых в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), особое место принадлежит эстрогенам. Если назначение препаратов прогестерона с целью поддержки имплантации и ранних сроков беременности достаточно четко определено и легитимно, то целесообразность применения эстрогенов далеко не так очевидна и нуждается в уточнении. Это относится к применению эстрогенов при «бедном ответе» яичников на стимуляцию, тонком эндометрии, в программах с донорскими ооцитами и эмбрионами, в лечебных циклах с использованием криоконсервированных /размороженных эмбрионов, при поддержке посттрансферного периода и на ранних сроках беременности.

Ключевыми факторами, определяющими результативность программ ВРТ, являются: количество и качество ооцитов, а также толщина эндометрия, как показатель его пролиферативного потенциала и, в конечном итоге, готовность к прегравидарной трансформации и имплантации эмбрионов.

БЕДНЫЙ ОВАРИАЛЬНЫЙ ОТВЕТ ЯИЧНИКОВ

Следует отметить, что далеко не во всех случаях удается в результате индукции суперовуляции получить необходимое или хотя бы минимально достаточное количество ооцитов. Недостаточный для эффективности ЭКО ответ яичников на стимуляцию в клинической практике представляет собой особую проблему и получил название «бедный ответ» (poor response). Эксперты ESHRE пришли к соглашению, что к группе потенциально бедного ответа могут быть отнесены женщины, у которых имеются, как минимум, 2 из 3 критериев: 1. возраст ≥ 40 лет либо любой другой фактор риска «бедного ответа» (резецированные яичники и т.д.); 2. «бедный ответ» на стандартную (обычную) стимуляцию яичников в анамнезе (≤ 3 ооцитов при использовании стандартного протокола стимуляции); 3. снижение показателей маркеров овариального резерва, таких как AFC 5–7 фолликулов или AMH 0.5–1.1 ng/ml [1].

Возраст является ведущим фактором, влияющим на фолликулярный резерв и результаты ЭКО в целом. По многолетним данным Регистра ВРТ РАРЧ доля женщин 35 лет и старше, которые вступили в лечебный цикл программ ЭКО и ИКСИ, составляет около 40% и среди них порядка 27% пациенток в возрасте 40 лет и старше [2,3]. Прямым следствием этого факта является сравнительно высокая среди них частота «бедного ответа» на стимуляцию яичников. К другим причинам недостаточного ответа на индукцию суперовуляции относятся операции на яичниках, в том числе их резекция, электрокоагуляция и термокаутеризация. Самыми частыми показаниями к этим операциям являются эндометриоидные кисты, нередко рецидивирующие, а также СПКЯ, причем надо отметить высокую частоту гипердиагностики этого синдрома, за который ошибочно принимают мультифолликулярные яичники, особенно у молодых женщин. «Бедный ответ» наблюдается у женщин и после лучевой и химиотерапии. Существует и врожденная, генетически предопределенная форма сниженного фолликулярного резерва и недостаточного ответа на стимуляцию яичников.

Лабораторным отражением сниженного фолликулярного резерва и потенциально «бедного ответа» яичников на стимуляцию является повышение уровня ФСГ > 12 мМЕ/мл и снижение уровня АМГ < 1 нг/мл. Сле-

дует отметить, что проблема недостаточного количества ооцитов тесно связана с их качеством: чем ниже яичниковый резерв, тем ниже качество ооцитов и хуже результаты ВРТ.

Решение проблем, связанных с различными формами яичниковой недостаточности, является одной из частых задач для врачей, работающих в области ВРТ. Попытки преодоления «бедного ответа» путем увеличения доз индукторов суперовуляции, различных схем назначения агонистов и антагонистов в схемах стимуляции яичников не приводят к желаемому результату. Из существующих подходов, направленных на решение проблемы бедного ответа, заслуживает внимание «эстрогенный прайминг». Прайминг заключается в назначении женщине с 21 дня менструального цикла, предшествующего лечебному (в некоторых исследованиях в течение 2-3 месяцев), препаратов эстрогенов (2 мг трансдермальной или 4 мг пероральной формы), которые по принципу обратной связи подавляют секрецию ФСГ, тем самым повышая чувствительность яичников к последующей стимуляции.

Xiaoxia Chang и соавторы, в результате метаанализа публикаций, посвященных применению эстрогенов в период подготовки пациенток с «бедным ответом» к новому лечебному циклу, пришли к заключению, что назначение препаратов эстрадиола в течение 2-3 месяцев в лютеиновую фазу менструального цикла способствует увеличению количества и повышению качества ооцитов. Авторы отметили выраженную тенденцию к повышению частоты наступления беременности и снижению частоты отмены циклов в этой группе пациенток в сравнении с пациентами, не получавшими подготовку эстрогенами (различия статистически не достоверны)[4]. Положительные эффекты применения эстрогенов как в фолликулярную, так и в лютеиновую фазы стимулированного менструального цикла в группе женщин с «бедным ответом» были установлены и в других исследованиях [5,6,7].

Данные метаанализов, посвященных использованию эстрогенов в программах ВРТ, доказывают целесообразность и эффективность применения эстрадиола в комбинации с прогестероном в поддержке лютеиновой фазы стимулированного менструального цикла и у пациенток с бедным ответом в анамнезе [27].

ТОНКИЙ ЭНДОМЕТРИЙ

Толщину эндометрия некоторые авторы рассматривают в качестве маркера, который позволяет оценивать шансы на наступление беременности [8,9,10]. Пролиферация эндометрия коррелирует с секрецией эстрогенов яичниками, в частности эстрадиола, а также с его рецептивностью.

Считается, что оптимальная толщина эндометрия на момент переноса эмбриона в полость матки должна составлять 8-12 мм. Абсолютное большинство исследований показывают, что эндометрий толщиной менее 8 мм является прогностически неблагоприятным фактором в отношении наступления и исхода беременности в циклах ВРТ, в частности ранней потери беременности и высокой частоты внематочной беременности [11, 12,13].

Подтверждение значимости толщины эндометрия, как прогностического фактора в отношении наступления беременности в циклах ВРТ, было получено в исследованиях, связанных с программами донорства ооцитов [14,15,16]. При оценке этих данных следует учесть, что донорами ооцитов являются молодые женщины и качество полученных у них ооцитов и эмбрионов а priori высокое, а пролиферация эндометрия моделируется с помощью экзогенных половых гормонов. Noues и соавторы оценивали толщину эндометрия в 343 циклах с донорскими яйцеклетками на 12 день стимулированного менструального цикла и установили, что толщина эндометрия менее 8 мм ассоциируется с низкой частотой наступления беременностей и родов по сравнению с толщиной эндометрия 9 мм [17].

Оценка толщины эндометрия более 12 мм менее однозначна. По некоторым данным толщина эндометрия более 12 мм ассоциируется с низкой частотой имплантации, но есть наблюдения, свидетельствующие о том, что толщина эндометрия в 15 мм не оказывает на нее негативного влияния [18,19].

Оптимальная для наступления беременности пролиферация эндометрия может быть достигнута путем назначения эстрогенов в фолликулярную фазу стимулированного цикла [20]. Причем отмечается, что использование средних доз эстрогенов более эффективно, по сравнению с низкими и высокими дозами [7,21].

ДОНОРСТВО ООЦИТОВ И ЭМБРИОНОВ

Отчеты Регистра РАРЧ и публикации демонстрируют, что только около 10% женщин старше 40 лет могут рассчитывать на рождение с помощью ВРТ генетически собственного ребенка [2,3]. Как следствие, пациентки старше 40 лет прибегают к программе донорства ооцитов. В 2008 году начатых циклов с донорскими ооцитами было 5,0%, в 2013 году - 6,3% от всех циклов ВРТ.

До и после переноса эмбрионов, полученных из донорских ооцитов, как и в случаях с использованием донорских эмбрионов, женщинам с яичниковой недостаточностью или при их отсутствии, требуется заместительная гормональная терапия препаратами эстрогенов (до) и сочетание гестагенов с эстрогенами (после). Без адекватной ЗГТ преграви-дарная трансформация эндометрия, а значит и имплантация эмбрионов, невозможны. Следует подчеркнуть, что женщины в период перименопаузы и при преждевременном истощении яичников нуждаются в ЗГТ не только в циклах ВРТ, но и для повседневной коррекции гормонального дефицита.

ПЕРЕНОС КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ/ РАЗМОРОЖЕННЫХ ЭМБРИОНОВ

Отдельное место в программах ВРТ занимают циклы с переносом криоконсервированных/размороженных эмбрионов. У женщин с нормальным менструальным циклом при отсутствии дефицита половых гормонов применение эстрогенов не требуется. Более того, назначение эстрадиола этим женщинам может вызвать преждевременную трансформацию эндометрия и сужение окна имплантации [22,23].

Женщинам с истощением яичников или ановуляторными циклами показана заместительная гормональная терапия с назначением эстрогенов в фолликулярную фазу и гестагенов перед переносом размороженных эмбрионов, с продолжением сочетанной гормональной поддержки в посттрансферном периоде [24,25,26].

ПРИМЕНЕНИЕ ЭСТРОГЕНОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Эстрогены используются в акушерской практике более полувека. Выявленная связь случаев возникновения рака влагалища у девочек, рожденных матерями, принимавшими во время беременности диэтилstilбестрол, побудили производителей препаратов эстрогенов включить беременность в список противопоказаний для их назначения [28]. Это способствовало формированию и у врачей, и у пациентов осторожного отношения к применению эстрогенов, вплоть до отказа от них для остановки кровотечения при угрозе прерывания спонтанно наступившей беременности.

В тоже время в литературе нет сведений об экспериментальных исследованиях или клинических наблюдениях, доказывающих наличие тератогенного эффекта у современных препаратов эстрогенов, в частности, эстрадиола. Также как нет данных об исследованиях, соответствующих требованиям доказательной медицины, которые свидетельствовали бы о нарушениях развития органов репродуктивной сферы и психосексуального развития детей, матери которых во время беременности получали стероидные гормоны.

Клиническая практика показывает, что резкая отмена эстрогенов, назначенных пациентке в рамках гормональной поддержки, может быть причиной прерывания беременности, так как неизбежно приводит к спаду концентрации и дефициту половых гормонов. Рациональной тактикой признана постепенная отмена эстрогенов и прекращение их применения в период от 8 до 12 недель беременности (время начала формирования и гормональной активности плаценты).

Общепризнанная эффективность эстрогенов для остановки кровотечения при угрозе прерывания беременности на самых ранних сроках продолжает оправдывать их назначение при беременности у женщин группы ВРТ. Пациентки должны быть информированы о наличии указанных противоречий между инструкцией по применению и практикой использования препаратов эстрогенового ряда. В методических рекомендациях РАРЧ указано: «При наличии кровянистых выделений из по-

ловых путей и УЗ-признаков частичной отслойки хориона назначаются препараты эстрадиола с постепенным снижением дозы препарата и его отменой к концу I триместра» [29].

На сегодня имеются сотни отечественных и зарубежных публикаций, свидетельствующих о необходимости и безопасности применения эстрогенов для сохранения беременности. В программах донации ооцитов с эстрогенами связывают успех лечения бесплодия. Эксперты РАРЧ, опираясь на свой и мировой опыт, считают, что при наличии показаний ожидаемая польза выше возможных рисков применения эстрогенов при беременности.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ЭСТРАДИОЛА

В настоящее время в клинической практике широко используется две формы препаратов, содержащих эстрадиол: трансдермальная и пероральная. Известно, что при приеме внутрь лекарственное средство, всасываясь из желудка и кишечника, через портальную вену поступает в печень. В инструкции по применению препарата Прогинова указано: 97% эстрадиола метаболизируется в печени, в результате чего в системный кровоток поступает только 3% эстрадиола, т.е. лечебный эффект в основном связан с действием метаболитов (эстрон, эстриол, катехолэстрогены и др.) [30].

В литературе и информационных материалах производителей, посвященных трансдермальным формам, в качестве их преимуществ по сравнению с пероральными препаратами указывается:

- Отсутствие первичного прохождения через печень при поступлении в организм, что в части поступления в общий кровоток сближает данный путь введения препарата с эндогенной секрецией эстрогенов яичниками. Результатом этого является лучшая биодоступность (82%), быстрое достижение терапевтической концентрации и близкое к «физиологическому» соотношение эстрадиола и эстрона в плазме крови [31].
- Постепенное поступление активного вещества обеспечивает присутствие в крови и фармакодинамические эффекты самого эстра-

диола, а не его метаболитов [32]. Постепенное (проградиентное) поступление активного вещества предохраняет от возникновения выраженных пиков активного вещества и гарантирует поддержание необходимой терапевтической концентрации в крови в течение суток (отсутствие ярко выраженного эстрогенного пика) [32].

- При трансдермальном применении менее выражено воздействие на систему гемостаза (повышение прокоагулянтной активности крови, которая ассоциируется с повышением риска тромбоза), чем при пероральном приеме; не наблюдается повышения концентрации триглицеридов, что придает трансдермальным формам преимущества при назначении определенным группам пациенток [32].

Большой и всесторонний метаанализ материалов Кохрановской библиотеки (Cochrane Database), в который вошло 16 327 пациенток, получавших поддержку лютеиновой фазы в циклах ВРТ в виде различных форм прогестерона и прогестерона в сочетании с другими гормональными препаратами, показал наличие существенного преимущества при использовании прогестерона в сочетании с трансдермальной формой эстрогенов в сравнении с прогестероном и другими формами эстрогенов [33].

На практике следует исходить из того, что обсуждаемые лекарственные средства разрешены к применению в РФ, их эффективность доказана в исследованиях и в клинике. Наличие разных лекарственных форм позволяет врачу при выборе препарата учитывать целый ряд особенностей, в том числе: собственный опыт, предпочтения пациентки, состояние ее здоровья (например, наличие заболеваний печени, нарушений свертывающей системы крови и обменных процессов) и др.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭСТРОГЕНОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ

1. ДОНОРСТВО ООЦИТОВ И ЭМБРИОНОВ

Приказ 107н* определяет следующие показания к программе «донорство ооцитов»:

- а) отсутствие ооцитов, обусловленное естественной менопаузой, синдромом преждевременного истощения яичников, синдромом резистентных яичников, состоянием после овариоэктомии, радиотерапии или химиотерапии, генетическими заболеваниями;
- б) неудачные повторные попытки проведения программы ЭКО (ИКСИ) (3 и более) при недостаточном ответе яичников на стимуляцию суперовуляции, неоднократном получении эмбрионов низкого качества, перенос которых не приводит к наступлению беременности, снижение овариального резерва.

Показаниями для проведения ЭКО с использованием донорских эмбрионов являются:

- а) отсутствие у партнеров собственных половых клеток;
- б) высокий риск развития наследственных заболеваний;
- в) неоднократное получение эмбрионов низкого качества, перенос которых не приводит к наступлению беременности (при 3-х и более попытках ЭКО).

В приказе 107н указано: “Эмбрионы для донорства могут быть получены в результате оплодотворения донорских ооцитов донорской спермой. С целью донорства могут быть использованы эмбрионы, оставшиеся после проведения ЭКО пациентам при условии их

* Приказ Минздрава России № 107н от 30 августа 2013 г. О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению.

обоюдного письменного согласия. Разрешается применение свежих и криоконсервированных донорских эмбрионов. При использовании донорских эмбрионов реципиентам должна быть представлена информация о внешних данных, а также результатах медицинского, медико-генетического обследования доноров, их расе и национальности."

Гормональная поддержка в цикле ЭКО с использованием донорских ооцитов и эмбрионов у женщин с яичниковой недостаточностью (показания см. выше: приказ 107н, пункт «а»)

Эстрогены назначаются с 1 дня искусственного менструального цикла, как правило, в дозе 2-4 мг при использовании трансдермальных форм, что соответствует 4-8 мг по отношению к препаратам, используемым перорально.

В цикле переноса эмбриона оценивают состояние эндометрия на 7 день. При толщине менее 7 мм или его структуре, указывающей на дефицит эстрогенов, доза эстрогенов может быть увеличена на 2 мг при трансдермальном введении, что соответствует 4 мг перорального приема.

Поддержка лютеиновой фазы менструального цикла гестагенами начинается со дня пункции фолликулов или на следующий день. Для этой цели могут быть использованы вагинальные и пероральные формы препаратов прогестерона.

При подтверждении беременности биохимическими показателями, а затем, по данным УЗИ, терапию эстрогенами продолжают с постепенным снижением дозы и отменяют к концу первого триместра (к 12-ой акушерской неделе, 10 недель после переноса эмбриона). Гормональная терапия препаратами прогестерона обычно продолжается до срока 12-16 недель.

2. ПРОГРАММЫ ВРТ С ПЕРЕНОСОМ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭМБРИОНОВ

Технологические достижения, в том числе разработка техники витрификации, сделали криоконсервацию эмбрионов одним из основных

методов, повышающих шансы на наступление беременности в расчете на стимулированный цикл.

Показания к криоконсервации эмбрионов можно разделить на 3 группы:

- наличие оставшихся после переноса нормально развивающихся эмбрионов
- наличие противопоказаний для переноса эмбриона в данном цикле (угроза развития тяжелых форм СГЯ, заболевание пациентки и др.)
- невозможность выполнения переноса эмбрионов, в связи возникновением немедицинских проблем (необходимость срочного отъезда и др.).

Существуют два варианта переноса размороженных эмбрионов:

- в естественном менструальном цикле, когда проводится мониторинг собственной овуляции без добавления каких либо гормональных препаратов, перенос осуществляется в зависимости от стадии развития эмбрионов (на 3-5 день после овуляции).
- на фоне заместительной гормональной терапии, которая направлена на обеспечения должной подготовки эндометрия к переносу эмбриона.

Эстрогены назначают либо с 1-2 дня с целью подавления овуляции, либо с 7 дня менструального цикла под ультразвуковым контролем за пролиферацией эндометрия в дозе по 2 - 4 мг/сутки при трансдермальном введении, что соответствует 4-8 мг при пероральном приеме.

Гормональная поддержка лютеиновой фазы стимулированного цикла и беременности ранних сроков проводится аналогично описанной в разделе «Гормональная поддержка в цикле ЭКО с использованием донорских ооцитов и эмбрионов»: (стр. 14).

3. ТОНКИЙ ЭНДОМЕТРИЙ: ЭСТРОГЕНОВАЯ ПОДДЕРЖКА

В случаях тонкого эндометрия эстрогены в дозе 2 мг/день при трансдермальном введении, что соответствует 4 мг пероральных форм, желательно назначать в средней фолликулярной фазе стимулированного цикла, не раньше периода, когда фолликулы достигают размера 14-15 мм, что соответствует приблизительно 7- 8 дню цикла.

Под контролем УЗИ на 9 день оценивают рост эндометрия и, при необходимости, увеличивают дозу эстрогенов. Необходимо помнить, что при использовании трансдермальных форм доза в 6 мг, а при пероральной форме - 8 мг/сутки являются максимальными. Назначение больших доз или комбинация трансдермальных форм и пероральных форм эстрогенов не повышает эффективность терапии, но увеличивает риск развития побочных эффектов.

Гормональная поддержка лютеиновой фазы стимулированного цикла и ранних сроков беременности проводится аналогично описанной в разделе «Гормональная поддержка в цикле ЭКО с использованием донорских ооцитов и эмбрионов» (стр. 14).

ПРЕПАРАТЫ ЭСТРОГЕНОВ И ГЕСТАГЕНОВ, РАЗРЕШЕННЫЕ К ПРИМЕНЕНИЮ В РФ

ЭСТРОГЕНЫ:

Торговое наименование	Компания производитель	МНН	Лекарственная форма	Форма выпуска	Регистрационный номер
Дивигель	ООО " Орион Корпорейшн", Финляндия	эстрадиол	Гель для наружного применения	Однодозовые пакеты по 0,5 или 1 мг №28	П № 015526/01
Прогинова	Дельфарм Лилль SAS., Франция	Эстрадиол	Драже	1 драже 2,0 мг. По 21 драже в блистере.	П N013529/01
Эстрожель	Besins Healthcare (Бельгия)	Эстрадиол	Гель для наружного применения	2,5 мг водно-спиртового геля содержит эстрадиола 1,5 мг; в тубах по 80 г с мерным шпательем.	П N013773/01
Эстрофем	NOVO NORDISK, A/S (Дания)	Эстрадиол	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	1 таблетка 2 мг 28 шт.	П N015573/01

**ПРЕПАРАТЫ ЭСТРОГЕНОВ И ГЕСТАГЕНОВ,
РАЗРЕШЕННЫЕ К ПРИМЕНЕНИЮ В РФ**

ГЕСТАГЕНЫ:

Торговое наименование	Компания производитель	МНН	Лекарственная форма	Форма выпуска	Регистрационный номер
Утрожестан	Besins Healthcare (Бельгия)	протестерон	капсулы	1 капсула по 100 и 200 мг №28	ЛС-000186
Дюфастон	Solvay Pharmaceuticls (Нидерланды)	дидротестерон	таблетки	1 таб. 10 мг №20	П N011987/01
Крайнон	Флит Лабораториез Лимитед, (Великобритания)	протестерон	гель вагинальный	гель вагинальный 8%. По 1,125 г геля в аппликаторе	ЛС-000426-101111
Праджисан	Сан Фармасьютикал Индастриз ЛТд.	протестерон	капсулы	1 капсула по 100 мг и 200 мг № 10, 20, 30	ЛП 000698-280911
Ипрожин	Италфармако С.п.а.	протестерон	капсулы	1 капсула по 100 мг № 30, 90; и 200 мг № 15, 45	ЛП 000284-170211

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ferraretti A.P., La Marca A., Fauser B.C., Tarlatzis B. and 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. Human Reproduction, Vol.26, No.7 pp. 1616–1624, 2011
- Проблемы репродукции 2014, том 20, стр. 13-21; 2013, том 19, №1, стр. 7 – 16; 2012, №1, стр. 8 – 16; 2011, № 6, стр. 8 – 18; 2010, № 6, стр. 8 – 18; 2009, № 6, стр. 8 – 23; 2008, № 6, стр. 35 – 54; 2007, № 6, стр. 7 – 19; 2006, № 6, стр. 7 – 15; 2005, № 5, стр. 15 – 24; 2004, № 4, стр. 6 – 11
- Отчеты Регистра ВРТ РАРЧ: 2008 г.- 26,0%; 2009 г.- 26,9%; 2010г.- 28,3%; 2011 – 27,1; 2012 – 26,9%
- Xiaoxia Chang et al.; Effects of luteal estradiol pre-treatment on the outcome of IVF in poor ovarian responders. Gynecological Endocrinology, 2013; 29(3): 196–200
- Elassar et al.; Luteal phase estradiol versus luteal phase estradiol and antagonist protocol for controlled ovarian stimulation before in vitro fertilization in poor responders. Fertility and Sterility Vol. 95, No. 1, January 2011
- Fatma Kutlusoy et al.; 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
- Marzieh Aghahosseini et al.; 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
- Jimenez P.T. et al.; A retrospective cross-sectional study: fresh cycle endometrial thickness is a sensitive predictor of inadequate endometrial thickness in frozen embryo transfer cycles. Reproductive Biology and Endocrinology 2013, 11:35
- Simon A. et al.; Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). J Assist Reprod Genet (2012) 29:1227–1239
- Chen et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. Reproductive Biology and Endocrinology 2010, 8:30
- Корсак В.С., Б.А.Каменецкий, А.В.Михайлов Значимость толщины и ультразвуковой структуры эндометрия в программе ЭКО//Проблемы репродукции. том 7, № 3.- 2001, стр.36-39
- Aydin T, Kara M, Turktekin N. Relationship between endometrial thickness and in vitro Fertilizationintracytoplasmic sperm injection outcome. Int J Fertil Steril. 2013; 7(1): 29-34

13. Ahlam Al-Ghamdi et al.; The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2008, 6:37
14. Barker M. A. et al.; Follicular and luteal phase endometrial thickness and echogenic pattern and pregnancy outcome in oocyte donation cycles. *J Assist Reprod Genet* (2009) 26:243–249
15. Kushnir V. A. et al.; Establishment of comparative performance criteria for IVF centers: correlation of live birth rates in autologous and donor oocyte IVF cycles. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2014, 12:122
16. Devini Ameratunga et al.; In vitro fertilisation (IVF) with donor eggs in post-menopausal women: are there differences in pregnancy outcomes in women with premature ovarian failure (POF) compared with women with physiological age-related menopause? *J Assist Reprod Genet* (2009) 26:511–514
17. Noyes et al; Factors useful in predicting the success of oocyte donation: a 3-year retrospective analysis. *FERTILITY AND STERILITY VOL. 76, NO. 1, JULY 2001*
18. Rovei et al.; IVF outcome is optimized when embryos are replaced between 5 and 15 mm from the fundal endometrial surface: a prospective analysis on 1184 IVF cycles. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2013, 11:114
19. Rakefet Yoeli et al.; Significance of Increased Endometrial Thickness in Assisted Reproduction Technology Treatments. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 21, No. 8, August 2004
20. Braverman A. M. et al.; A Comparison of Oocyte Donors' and Gestational Carriers/ Surrogates' Attitudes Towards Third Party Reproduction. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 19, No. 10, October 2002
21. Esra Tonguc et al; Estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a prospective randomised study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 154 (2011) 172–176
22. Zhuoni Xiao et al.; Natural cycle is superior to hormone replacement therapy cycle for vitrified-preserved frozen-thawed embryo transfer. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 2012, 58: 107–112
23. Groenewoud et al. Cryo-thawed embryo transfer: natural versus artificial cycle. A non-inferiority trial.(ANTARCTICA trial). *BMC Women's Health* 2012, 12:27
24. Xiuhua Liao et al.; Comparison between oral and vaginal estrogen usage in inadequate endometrial patients for frozen-thawed blastocysts transfer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(10):6992-6997
25. Gen-Hong Mao et al.; Comparisons of the effects of long-acting and short-acting GnRH agonists on embryo quality, endometrial thickness and pregnancy rate in human in vitro fertilization. *Arch Med Sci* 2014; 10, 1: 161–166

26. Hyuk Jung et al.; The Effects of E2 Supplementation from the Early Proliferative Phase to the Late Secretory Phase of the Endometrium in hMG-Stimulated IVF-ET. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 17, No. 1, 2000
27. Byung Chul Jee, M.D. et al; Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertility and Sterility* Vol. 93, No. 2, January 15, 2010
28. Tournaire M et al; Diethylstilbestrol story. *Therapie*. 2014 Jan-Feb;69(1):101-14
29. Методические рекомендации РАРЧ. Вспомогательные репродуктивные технологии. 2007 г
30. Инструкция к препарату Прогинова. ГРЛС.
31. Инструкция к препарату Дивигель. ГРЛС.
32. Громова и соавт.; Молекулярно-фармакологические механизмы стимуляции иперкоагуляции препаратами пероральных и трансдермальных эстрогенов. *ГИНЕКОЛОГИЯ* 22 | ТОМ 16 | №2
33. van der Linden M et al.; Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD009154.

23 мая 2015 г. в Санкт-Петербурге состоялось заседание экспертов - членов РАРЧ на тему: "Использование препаратов эстрогенового ряда в программах ВРТ".

В заседании приняли участие: проф., д.м.н. Корсак В.С. (Санкт-Петербург); к.м.н. Аншина М.Б. (Москва); проф., д.м.н., кафедры Вартамян Э.В. (Москва); проф., д.м.н. Здановский В.М. (Москва), к.м.н., Исакова Э.В. (Санкт-Петербург); проф., д.м.н., Калинина Е.Анат. (Москва); проф., д.м.н. Калинина Е.Андр. (Москва), к.м.н., Карнаух В.И. (Самара), проф., д.м.н. Краснопольская К.В. (Москва); к.м.н. Лукошкина И.Н. (Краснодар), Нуриев Н.Р. (Казань); проф., д.м.н. Назаренко Т.А. (Москва), Пекарев В.А. (Самара), к.м.н. Померанцева Е.И. (Москва); проф., д.м.н. Сагамонова К.Ю. (Ростов-на-Дону), проф., д.м.н. Серебренникова К.Г. (Москва), проф., д.м.н. Серебренникова О.А. (Красноярск); к.м.н. Смирнова А.А. (Москва); проф., д.м.н. Смольникова В.Ю. (Москва).

РЕЗОЛЮЦИЯ 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.

Необходимо отметить важную роль эстрогенов при проведении предгравидарной подготовки в циклах, предшествующих беременности, для восстановления структуры и рецептивности эндометрия.

В Российской Федерации в практике ВРТ используются препараты 17β-эстрадиола в пероральной, трансдермальной и дозированной трансдермальной формах.

Трансдермальная форма обеспечивает поступление необходимой дозы 17β-эстрадиола и позволяет избежать ряда неблагоприятных эффектов: избыточной активации факторов коагуляции крови; первичного печеночного метаболизма; избыточной нагрузки на печень; пиковых концентраций эстрогенов в плазме крови. Положительными особенностями дозированной трансдермальной формы являются: постепенное равномерное поступление активного вещества в системный кровоток и, как результат, более «физиологичное соотношение эстрадиола и эстрона», возможность управляемого корректирования состояний гипоестрогении. Сказанное выше позволяет рассматривать дозированную трансдермальную форму 17β-эстрадиола (Дивигель) в качестве препарата выбора для устранения дефицита эстрогенов в программах ВРТ.

Совет Экспертов РАРЧ рекомендует продолжать терапию эстрогенами в течение первого триместра беременности при отсутствии собственного желтого тела, его функциональной недостаточности или гипоплазии эндометрия. В таких случаях необходимо получить от пациентки информированное добровольное согласие, которое она должна дать на основании предоставленной ей врачом информации о показаниях к применению эстрогенов во время данной беременности и рисках, связанных с отказом от использования этого вида лечения.

ДЛЯ ЗАМЕТОК
