

Порівняння протоколів підготовки ендометрія у циклах допоміжних репродуктивних технологій із застосуванням ооцитів донора у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію

Г.В. Стрелко, В.В. Уланова

Медичний центр «IVMED», м. Київ

Мета дослідження: вивчення впливу плазматичних рівнів Р4 на частоту настання вагітності у циклах допоміжних репродуктивних технологій у жінок-поганих відповідачів у протоколах підготовки до перенесення розморожених еуплоїдних ембріонів у кріоциклах та у природному циклі.

Матеріали та методи. Проведено аналіз протоколів підготовки до кріоперенесення з донорськими ооцитами у жінок-поганих відповідачів: 56 – у циклах замісної гормональної терапії (ЗГТ) та 34 – у природному циклі. Вивчали тільки генетично тестовані ембріони методом NGS у лабораторії «Доктор Редігер». Підготовку ендометрія у циклі ЗГТ проводили препаратами естрадіолу (Е2) до досягнення товщини 8 мм. Прогестини вводили у стандартній дозі. У природному циклі у разі досягнення домінантним фолікулом діаметра 20 мм призначали тригер фінального дозрівання ооцитів – людський хоріонічний гонадотропін та підтримували лютеїнову фазу прогестинами у стандартній дозі. У день трансферу проводили порівняльний аналіз плазматичного рівня естрадіолу та прогестерону імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ELISA) на аналізаторі Cobas 6000 (e601-модуль) з тест-системами Roche Diagnostics (Швейцарія).

Результати. Плазматичний рівень естрадіолу не відрізнявся у двох клінічних групах, так само, як і товщина ендометрія та тривалість підготовки у першій фазі. Плазматичний рівень прогестерону у день перенесення достовірно відрізнявся у двох клінічних групах та був достовірно вищий у групі природного циклу. Рівень прогестерону у 1-й клінічній групі у 31% становив менше 10 нг/мл. Частота невиношування вагітності була дещо вищою у групі ЗГТ, але достовірно не відрізнялась та спостерігалась частіше у жінок з низькими рівнями прогестерону. Частота зняття з програми не відрізнялась в обох клінічних групах.

Заключення. Неоднозначність отриманих результатів та невелика кількість досліджуваних випадків потребує подальшого вивчення питання впливу плазматичної концентрації прогестерону у день ембріотрансферу у протоколах підготовки до кріоперенесення на результати програм допоміжних репродуктивних технологій у жінок – поганих відповідачів.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, кріоперенесення, донорські ооцити, погані відповідачі, підтримка лютеїнової фази, прогестерон.

Прогестерон (Р4) необхідний для успішної імплантації ембріонів та прогресування вагітності. Прогестини діють на ендометрій, що трансформується та готується до імплантації ембріона. Цей процес починається у проліферативній фазі (від менструації до овуляції) і продовжується під час лютеїнової фази (від овуляції до менструації). Лютеїнова фаза починається з дня підвищення рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ), що викликає овуляцію. Лютеїнова фаза закін-

чується на початку наступної менструації і зазвичай триває від 12 до 16 днів. Під час лютеїнової фази жовте тіло зазнає морфологічних та біохімічних змін, відомих як «лютеїнізація». Під впливом ЛГ специфічні клітини, які називаються клітинами гранульози, виробляють прогестерон. Це, у свою чергу, спонукає секреторну трансформацію ендометрія, готуючи його до імплантації за рахунок потовщення та збільшення васкуляризації для полегшення імплантації. Імплантація відбувається через шість днів після запліднення у природних циклах [6, 12, 17]. Після імплантації трофобластична тканина плаценти виділяє хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), який діє на яєчник. ХГЛ підтримує і стимулює жовте тіло, що виробляє естрадіол та прогестерон. Це важливо для підтримання вагітності до моменту, поки плацента не почне самостійно виробляти зазначені вище гормони (приблизно після семи тижнів з моменту останньої менструації) [1, 3, 9, 11].

На сьогодні переважна більшість перенесень ембріонів відбувається у так званих кріоциклах у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Однією з причин є передчасне підвищення рівня прогестерону у день введення тригерної дози ХГЛ або застосування агоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів (а-ГнРГ) у циклах контрольованої суперовуляції. Рівні прогестерону, що дорівнюють або перевищують 1,5 нг/мл, можуть суттєво знижувати частоту імплантації ембріонів у «свіжих» циклах та зменшувати рівень живонародження. У разі підвищених рівнів прогестерону рекомендується проводити кріоконсервацію всіх ембріонів з подальшим перенесенням в інших циклах. Фактично попередні дослідження демонструють різну частоту виявлення підвищених рівнів прогестерону: 4,2%–23%. Суперечливість у характеристиках пацієнтів та / або протоколи лікування можуть пояснювати таку суттєву розбіжність. В останніх дослідженнях було виявлено, що рівень прогестерону у сироватці крові корелює з рівнем естрадіолу у сироватці крові у день тригеру та кількістю ооцитів. Також може спостерігатися збільшена чутливість яєчників до гонадотропінів та індивідуальні особливості до вироблення прогестерону. Кріоконсервація всіх ембріонів з подальшим перенесенням у іншому циклі в таких випадках суттєво підвищує частоту настання вагітності.

Ще однією причиною проведення перенесення ембріонів у кріоциклах є необхідність проведення передімплантаційної генетичної діагностики, особливо у жінок із поганою відповіддю на стимуляцію, які є переважно старшої вікової категорії. Аномальна кількість хромосом, або анеуплоїдія, є дуже поширеним явищем, характерним для людських ембріонів [1, 3]. Унаслідок цього відбувається більше половини всіх мимовільних абортів і викиднів [4, 6, 14, 15], і саме це є основною причиною вроджених дефектів у новонароджених [2, 3, 7, 8]. Виникнення анеуплоїдних ооцитів та ембріонів головним чином пов'язане з мейотичними помилками під час ділення ооцитів у період їхнього розвитку та дозрівання [2, 7, 9], а

зі збільшенням віку жінки це явище стає все більш поширеним [1, 3, 7, 10, 11]. Наприклад, трисомії діагностують майже у 35% серед всіх клінічних вагітностей у жінок віком понад 40 років, і лише у 2–3% випадків у жінок віком 20–30 років [2, 13]. Клінічна значущість анеуплоїдії є основною причиною того, що пацієнти приймають рішення застосувати передімплантаційний генетичний скринінг (PGS). Ця техніка може виявити анеуплоїдію в одичному бластомері через 72 год після запліднення або з невеликої кількості клітин трофектодерми (клітини, що беруть участь у формуванні майбутньої плаценти) з бластоцисти – ембріона на 120-й годині після запліднення [10].

Ідея передімплантаційного генетичного скринінгу ґрунтується на гіпотезі, що вибір генетично правильного ембріона для перенесення у рамках програми екстракорпорального запліднення може поліпшити клінічні результати щодо частоти настання вагітності та знизити ризики її невиношування. Особливо це стосується категорії пацієнок – поганих відповідачів старшого віку та жінок зі звичним невиношуванням [12]. Трофектодермальна біопсія має переваги у тому числі і тому, що дає змогу отримати декілька клітин, що може бути корисним для встановлення рівнів мозаїцизму або коли генетичний аналіз виконується методом ПЛР з метою виявлення мутацій певних генів. Крім того, оскільки лише близько 50% запліднених ембріонів розвивається до бластоцист, можлива біопсія меншої кількості ембріонів порівняно з біопсією бластомера на 3-ю добу або біопсією полярного тіла. Проведення аналізу отриманого матеріалу займає 2–3 тиж, отже, п'ятидобові ембріони мають бути кріоконсервовані до моменту визначення результатів дослідження.

Іншою причиною переважання перенесень переносів ембріонів у кріоциклах є запобігання пізньої форми синдрому гіперстимуляції яєчників (СГСЯ) – ятрогенного стану, в основі якого лежить нефізіологічна відповідь яєчників на екзогенне введення препаратів – індукторів овуляції. Рання стадія СГСЯ виникає після введення тригеру фінального дозрівання ооцитів. Описані тільки поодинокі випадки спонтанного виникнення СГСЯ. Як правило, рання стадія завершується за 2–7 днів залежно від загальної дози гонадотропінів, оваріального резерву, застосованого тригеру, чутливості до препаратів. Небезпечною є так звана пізня стадія, що виникає після імплантації ембріонів та спричинена інтенсивним синтезом хоріонічного гонадотропіну ембріоном, що розвивається. Хоріонічний гонадотропін стимулює жовте тіло до інтенсивної продукції гормонів, а також суттєво збільшує судинну проникність. Саме це призводить до виникнення таких симптомів СГСЯ, як асцит, збільшення яєчників. СГСЯ характеризується широким спектром клінічних та лабораторних проявів, що можуть бути навіть життєво небезпечними. У літературі описані летальні випадки. Частота СГСЯ у програмах ДРТ залежить від діагностичних критеріїв: легкий (8–23%), середній (3–7%), тяжкий (0,1–2%). Однією із найефективніших методик профілактики СГСЯ є кріоконсервація всіх ембріонів з подальшою їхнім перенесенням у кріоциклах.

Отже, для перенесення розморожених ембріонів пацієнтки проходять підготовку у циклах замісної гормональної терапії (ЗГТ). У таких циклах прогестерон самостійно не виробляється, відповідно необхідно забезпечити його адекватне екзогенне введення. Незважаючи на численні дослідження щодо ролі P4 для підтримання II фази циклу та адекватної імплантації, існує мало даних про оптимальні значення сироваткових рівнів P4 під час лютеїнової фази циклу та конкретно у день перенесення ембріона після розмороження. В останні роки уявлення про оптимальну форму підтримання лютеїнової фази змінюються, і більше уваги починають приділяти пероральним формам, а також варіантам поєднання [10].

Мета дослідження: вивчення впливу плазматичних рівнів P4 на частоту настання вагітності у циклах ДРТ у жінок – поганих відповідачів з перенесенням розморожених еуплоїдних ембріонів у кріоциклах та у природному циклі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз циклів ДРТ з перенесення розморожених ембріонів у період з 2015 до 2017 р. у жінок зі зниженою відповіддю на контрольовану стимуляцію яєчників (КСЯ). Показаннями до включення жінок у дослідження були наявність мінімум двох з критеріїв бідної оваріальної відповіді згідно з Болонськими критеріями 2011 року:

- попередній епізод поганої відповіді у програмах ДРТ (менше 3 ооцитів) зі стандартною дозою гонадотропінів;
- аномальний резерв яєчників з кількістю антральних фолікулів менше 5–7 або рівнем антимюллерова гормону (АМГ) менше 0,5–1,2 нг/мл;
- жінки старшої вікової групи або з іншими факторами ризику поганої оваріальної відповіді (операції на яєчниках, хіміотерапія, променева терапія, аутоімунні фактори).

У дослідження було включено 90 жінок – поганих відповідачів, яким було перенесено ембріони, отримані з донорських ооцитів, а також проведено трофектодермальну біопсію (ТЕ) і кріоконсервування всіх ембріонів. У дослідження було включено жінок, які мали перенесення еуплоїдних ембріонів.

Для стимуляції донорів ооцитів застосовували короткий протокол з антагоністами ГнРГ (ант-ГнРГ). Для контрольованої стимуляції яєчників використовували новий гормональний препарат для лікування безплідності, що належить до нового класу рекомбінантних гонадотропінів пролонгованої дії – корифолітропін-α. Особливістю цієї молекули є вдвічі більший період напіввиведення порівняно зі стандартним рекомбінантним ФСГ. Ця властивість дозволяє ініціювати та підтримувати мультифолікулярний ріст протягом 7 днів після одноразової підшкірної ін'єкції. В окремих випадках було застосовано щоденні ін'єкції рекомбінантного ФСГ у дозі 200 МО з подальшою корекцією дози залежно від реакції на стимуляцію.

Уведення ант-ГнРГ починали на 5-й або 6-й день циклу оваріальної стимуляції (приблизно через 96–120 год після початку стимуляції) або з моменту досягнення фолікулом/фолікулами розміру 14 мм. Уведення ант-ГнРГ продовжували протягом усього періоду введення рекомбінантного ФСГ, включаючи день індукції фінального дозрівання яйцеклітин. Тригер фінального дозрівання ооцитів вводили через 24–48 год після останньої ін'єкції рФСГ або рФСГ та рЛГ та за 34–38 год до отримання яйцеклітин (пункції). КСЯ з ант-ГнРГ можна розглядати як протокол первинної профілактики СГСЯ у пацієнок з групи ризику його розвитку, що якої належать донори ооцитів. Як тригер овуляції було застосовано а-ГнРГ у дозі 0,2 мг підшкірно. Через 35 год після призначення тригерної дози відбувся забір ооцитів за допомогою ультразвукової керованої трансвагінальної аспірації. Після отримання ооцитів та проведення денідації за допомогою гіалуронідази запліднення проводили методом ICSI (інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда у яйцеклітину). У подальшому ооцит переміщували в інкубатор та культивували при температурі 37 °С, концентрації CO₂ 6% та O₂ 5% і 89% N₂. Ооцити після процедури ICSI вміщували у краплі живильного середовища – SAGE 1-Step (Origio).

На 1-й день оцінювали запліднення шляхом візуалізації двох ядер – пронуклеусів. Ембріони були перевірені на наявність дроблення у 2-у та 3-ю добу культивування. На 3-ю добу було проведено хетчінг zona pellucida ембріонів за допомогою лазерної системи Saturn 5 Origio (США). Культивування продовжували до 5–6-ї доби. Ембріони були оцінені у дні 5/6 відповідно до стандартних морфологічних критеріїв, що було

Порівняльна клінічна характеристика пацієнок груп дослідження

Показник	1-а група (Замісна гормональна терапія), n=56	2-а група (Природний цикл), n=34	P
Середній вік, роки	41,6±4,2	39,7±4,7	P>0,05
Середній індекс маси тіла, кг/м ²	21,2±3,9	21,5±4,1	P>0,05
Середній АМГ	0,21±0,75	0,35±0,65	P>0,05
Середня тривалість безплідності, роки	11,5±0,04	9,7±0,05	P>0,05

Таблиця 2

Порівняльна характеристика протоколів підготовки кріоциклів у жінок груп дослідження

Показник	1-а група (Замісна гормональна терапія), n=56	2-а група (Природний цикл), n=34	P
Тривалість підготовки ендометрія, діб	8,6±4,2	9,1±4,7	P>0,05
Середня товщина ендометрія у день ЕТ, мм	8,2±3,9	8,5±4,1	P>0,05
Частота зняття з програми, n (%)	3 (5,3)	2 (5,8)	P>0,05
E2	272,5±0,04	365,7±0,05	P<0,05
P4	12,28	31,43	P<0,05
Кількість ембріонів на перенесення	1,4	1,4	P>0,05
Частота настання вагітності, n (%)	35 (62,5)	24 (70,5)	P>0,05
Частота переривання вагітності до 12 тиж, n (%)	4 (11,4)	2 (8,9)	P>0,05

описано Гарднером і Лейн [12]. Коли ембріони досягли стадії експандованої бластоцисти, проводили біопсію трофектодерми. Відразу після біопсії ембріони були кріоконсервовані по 1 на кріотопі методом вітрифікації. З метою кріоконсервації застосовували середовища Kitazato.

Передімплантаційний генетичний скринінг (PGS) проводили методом NGS у лабораторії «Доктор Редігер». Приблизно 50% пацієнок, які були включені у дослідження, мали одну спробу перенесення ембріонів.

Перенесення ембріонів проводили у подальшому після розмороження та підготовки ендометрія за стандартним протоколом нашого центру.

Пацієнткам 1-ї групи (цикл із ЗГТ) – 56 жінок – призначали а-ГнРГ у дозі 3,75 мг на 20-й день спонтанного або індукованого менструального циклу. Після початку менструації призначали естрадіолу валерат від 3 до 6 мг на день до досягнення ендометрієм мінімальної товщини 7 мм та тришарової структури. Товщину та структуру ендометрія оцінювали за допомогою трансвагінальної сонографії. Після досягнення ендометрієм зазначених критеріїв пацієнткам призначали дідрогестерон по 30 мг на добу та мікронізований прогестерон 300 мг/добу вагінально. Тривалість застосування прогестинів становила 6 днів на момент перенесення ембріонів на стадії бластоцисти. У день перенесення відбувався забір крові для визначення плазматичних рівнів прогестерону, а також повторно вимірювали товщину ендометрія та проводили оцінювання його структури.

До 2-ї групи увійшли 34 пацієнтки, яким перенесення проводили у природному циклі. З 5–7-го дня менструального циклу виконували вимірювання діаметра домінантного фолікула та товщини і структури ендометрія. У разі досягнення домінантним фолікулом діаметра 20 мм призначали тригер фінального дозрівання ооцитів – людський хоріонічний гонадотропін у дозі 10 000 МО внутрішньом'язово одноразово. Через 7 діб після призначення тригера або через 5 діб після розрахункової дати овуляції проводили перенесення ембріонів. Додатково призначали підтримку лютеїнової фази в аналогічних дозах: дідрогестерон по 30 мг на добу та мікронізований прогестерон 300 мг на добу вагінально. Тривалість застосування прогестинів становила 5 днів на момент перенесення ембріонів на стадії бластоцисти.

У день ембріотрансферу визначали плазматичний рівень естрадіолу та прогестерону імунохімічним методом з електротрохемілюмінесцентною детекцією (ELISA) на аналізаторі Cobas 6000 (e601-модуль) з тест-системами Roche Diagnostics (Швейцарія).

Бластоцисти, що призначались для перенесення, було розморожено у той самий день. Прогріті бластоцисти утримували в культуральному середовищі в інкубаторі до часу перенесення ембріона (від 120 до 300 хв після відігрівання). Ембріони набирали у катетер для перенесення (Origio) і переносили у порожнину матки пацієнтки під контролем трансабдомінального ультразвукового дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Групи пацієнок не відрізнялись щодо антропометричних показників, а саме – середнього віку, ІМТ, АМГ та середньої тривалості безплідності (табл. 1).

Під час порівняння таких показників, як тривалість підготовки ендометрія, середня товщина ендометрія на день перенесення, частота зняття з програми внаслідок товщини ендометрія менше 7 мм через 14 днів підготовки не мали статистично достовірної різниці між групами. Однак різниця у рівнях естрадіолу та прогестерону між групами виявилась достовірною (табл. 2).

Цікавим виявився аналіз плазматичних рівнів прогестерону у 1-й клінічній групі. Так, у 31% жінок він виявився нижчий за 10 нг/мл, незважаючи на стандартну дозу прогестинів, що було застосовано у II фазу циклу. Також, незважаючи на достовірно вищий рівень прогестерону у групі пацієнок, яким проводили перенесення ембріонів у природному циклі, частота настання вагітності достовірно не відрізнялась у клінічних групах, хоча і спостерігалась тенденція до її підвищення у групі з вищими рівнями прогестерону. Частота невиношування вагітності становила 11,4% та 8,9% відповідно у 1-й та 2-й групах, що також не було статистично значущим.

Подальший аналіз випадків невиношування вагітності продемонстрував більшу частоту невиношування серед жінок з низькими рівнями прогестерону. Кількість таких випадків була недостатньою, що потребує подальших, більш

масштабних досліджень з цього приводу. Частота зняття з програми достовірно не відрізнялась в обох клінічних групах та була невисокою.

ВИСНОВКИ

1. Порівняння двох протоколів підготовки до кріоперенесення (природний цикл з підтриманням лютеїнової фази) та цикл замісної гормональної терапії (ЗГТ) не виявили між ними суттєвих переваг щодо тривалості підготовки та частоти настання вагітності.

2. Рівень прогестерону був достовірно вищий у групі природного циклу.

Сравнение протоколов подготовки эндометрия в циклах вспомогательных репродуктивных технологий с использованием ооцитов донора у женщин со сниженным ответом на стимуляцию Г.В. Стрелко

Цель исследования: изучение влияния плазматического уровня прогестерона на частоту наступления беременности в циклах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин – плохих ответчиков в протоколах подготовки к переносу размороженных эуплоидных эмбрионов в криоциклах и в природном цикле.

Материалы и методы. Проведен анализ протоколов подготовки к криопереносу с донорскими ооцитами у женщин – плохих ответчиков: 56 – в циклах заместительной гормональной терапии (ЗГТ) и 34 – в натуральных циклах. Изучали только генетически тестированные эмбрионы методом NGS в лаборатории «Доктор Редигер». Подготовку эндометрия в цикле ЗГТ проводили препаратами эстрадиола до достижения толщины эндометрия 8 мм. Прогестин ввели в стандартной дозе. В натуральном цикле при достижении доминантным фолликулом диаметра 20 мм назначали триггер финального созревания ооцитов – хорионический гонадотропин человека и поддержку лютеиновой фазы прогестинами в стандартной дозе. В день трансфера проводили сравнительный анализ плазматического уровня эстрадиола и прогестерона иммунохимическим методом с электрохемилюминисцентной детекцией (ELISA) на анализаторе Cobas 6000 (e601-модуль) с тест-системами Roche Diagnostics (Швейцария).

Результаты. Плазматический уровень эстрадиола и прогестерона не отличался в обеих клинических группах, так же, как и толщина эндометрия и длительность подготовки в первой фазе. Плазматический уровень прогестерона в день переноса достоверно отличался и был достоверно выше в группе с натуральным циклом подготовки. Уровень прогестерона в 1-й группе в 31% случаев был меньше 10 нг/мл. Частота невынашивания беременности была несколько выше в группе ЗГТ, однако достоверно не отличалась и наблюдалась чаще у пациенток с меньшим уровнем прогестерона. Частота снятия с программы не отличалась в обеих клинических группах.

Заключение. Неоднозначность полученных результатов и небольшая выборка исследуемых случаев требует дальнейшего изучения вопроса влияния плазматической концентрации прогестерона в день эмбриотрансфера в протоколах подготовки к криопереносу на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин – плохих ответчиков.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, криоперенос, донорские ооциты, плохие ответчики, поддержка лютеиновой фазы, прогестерон.

3. У третини жінок у групі замісної гормональної терапії спостерігався дуже низький рівень прогестерону, незважаючи на стандартні дози прогестинів, що застосовувались.

4. Ураховуючи дуже різні рівні прогестерону, незважаючи на використання стандартних доз, необхідно контролювати рівні гормонів у циклах підготовки до кріотрансферу, особливо у циклах ЗГТ.

5. Частота невиношування вагітності була дещо вищою у групі ЗГТ – у жінок з більш низьким рівнем прогестерону.

6. Потрібні подальші, більш масштабні дослідження впливу протоколів підготовки та рівнів прогестерону на результати програм ДРТ.

Comparison of protocols of endometrium preparation in egg donation ART cycles within poor responders

G.V. Strelko, V.V. Ulanova

The objective: study of the influence of plasma progesterone (P4) levels on the pregnancy rate in egg donation ART cycles with euploid embryos cryotransfer in poor responders woman.

Materials and methods. Analysis of protocols of endometrium preparation for cryotransfer in egg donation ART cycles with euploid embryos in poor responder women: 56 in the cycles of replacement hormonal therapy (HRT) and 34 in the natural cycle. Only genetically tested embryos were studied by the NGS method. Preparation of endometrium in the HRT cycle was performed with estradiol valerate (E2) until the thickness of the endometrium was 8 mm. Progesterones were administered in a standard dose. In the natural cycle, when the dominant follicle reaching of 20 mm in diameter, a trigger for the final maturation of the oocytes – human chorionic gonadotrophin – was administered and the luteal phase was supplemented with progestins in a standard dose. On the day of the transfer, a comparative analysis of the plasma level of estradiol and progesterone by an immunochemical ELISA method on a Cobas 6000 analyzer (e601-modules) with Roche Diagnostics (Switzerland) was performed.

Results. Plasma estradiol levels did not differ in 2 clinical groups, as well as endometrial thickness and length of the follicular phase of a cycle. Plasma progesterone levels on the day the transfer were significantly different in the 2 clinical groups and was significantly higher in the group of the natural cycle. The level of progesterone in the 1st clinical group was less than 10 ng/ml in 31% of patients. The frequency of miscarriage was slightly higher in the HRT group, but not significantly different and was observed more frequently in women with lower levels of progesterone. The frequency of withdrawal from the program did not differ in 2 clinical groups.

Conclusion. The ambiguity of the results obtained and the small number of cases studied require a further study of the effect of the plasma concentration of progesterone on the pregnancy rate in egg donation ART cycles with euploid embryos cryotransfer in poor responders woman.

Key words: assisted reproductive technologies, cryotransfer, donor oocytes, poor responders, luteal phase support, progesterone.

Сведения об авторах

Стрелко Галина Владимировна – Медицинский центр «IVMED», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2-Б; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 547-66-65. E-mail: gstrelko@gmail.com

Уланова Вероника Валерьевна – Медицинский центр «IVMED», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2-Б; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 324-25-42. E-mail: ulanova.v@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Baker VL, Jones CA, Doody K, Foulk R, Yee B, Adamson GD, Cometti B, DeVane G, Hubert G, Trevisan S et al. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. Hum Reprod 2014;29:2212–2220.
2. Barbosa MW, Silva LR, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Dydrogesterone versus progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ultrasound Obstet Gynecol 2015;48:161–170.
3. Chakravarty BN, ShirazeeHH, DamP, GoswamiSK, ChatterjeeR, Ghosh S. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproduc-

- tive technology (ART) cycles: results of arandomisedstudy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:416–420.
4. Chambers GM, Hoang VP, Zhu R, Illingworth PJ. A reduction in public funding for fertility treatment – an econometric analysis of access to treatment and savings to government. *BMC Health Serv Res* 2012;12: 142.
 5. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van EP, Priest K, Scott H, Haan EA, Chan A. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012;366:1803–1813.
 6. Doody KJ, Schnell VL, Foulk RA, Miller CE, Kolb BA, Blake EJ, Yankov VI. Endometrin for luteal phase support in a randomized, controlled, openlabel, prospective in-vitro fertilization trial using a combination of Menopur and Bravelle for controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2009;91:1012–1017.
 7. Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Adamson GD. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod* 2016;31:1588–1609.
 8. Fatemi HM, Bourgain C, Donoso P, Blockeel C, Papanikolaou EG, Popovic-Todorovic B, Devroey P. Effect of oral administration of dydrogestrone versus vaginal administration of natural micronized progesterone on the secretory transformation of endometrium and luteal endocrine profile in patients with premature ovarian failure: a proof of concept. *Hum Reprod* 2007;22:1260–1263.
 9. Ganesh A, Chakravorty N, Mukherjee R, Goswami S, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of oral dydrogestrone with progesterone gel and micronized progesterone for luteal support in 1,373 women undergoing in vitro fertilization: a randomized clinical study. *Fertil Steril* 2011;95:1961–1965.
 10. Kupfermink MJ, Lessing JB, Amit A, Yovel I, David MP, Peysen MR. A prospective randomized trial of human chorionic gonadotrophin or dydrogestrone support following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990;5:271–273.
 11. Lockwood G, Griesinger G, Cometti B. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study. *Fertil Steril* 2014;101:112–119.
 12. Ludwig M, Schwartz P, Babahan B, Katalinic A, Weiss JM, Felberbaum R, Al-Hasani S, Diedrich K. Luteal phase support using either Crinone 8% or Utrogest: results of a prospective, randomized study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;103:48–52.
 13. Mirza FG, Patki A, Pexman-Fieth C. Dydrogestrone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:97–106.
 14. Palomba S, Santagni S, La Sala GB. Progesterone administration for luteal phase deficiency in human reproduction: an old or new issue? *J Ovarian Res* 2015;8:77.
 15. Queisser-Luft A. Dydrogestrone use during pregnancy: overview of birth defects reported since 1977. *Early Hum Dev* 2009;85:375–377.
 16. Saharkhiz N, Zamaniyan M, Salehpour S, Zadehmodarres S, Hoseini S, Cheraghi L, Seif S, Baheiraei N. A comparative study of dydrogestrone and micronized progesterone for luteal phase support during in vitro fertilization (IVF) cycles. *Gynecol Endocrinol* 2016;32:213–217.
 17. Salehpour S, Tamimi M, Saharkhiz N. Comparison of oral dydrogestrone with suppository vaginal progesterone for luteal-phase support in in vitro fertilization (IVF): a randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2013;11:913–918.
 18. Schindler AE. Progestational effects of dydrogestrone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas* 2009;65:S3–S11.

Статья поступила в редакцию 08.01.2019