

Поддержка лютеиновой фазы в программах переноса размороженных эмбрионов в полость матки у пациенток с избыточной массой тела и ожирением

Н.П. Макарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1396-7272>, n_makarova@oparina4.ru

Е.Е. Краевая^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8140-0035>, e_kraevaya@oparina4.ru

А.П. Калинин², <https://orcid.org/0009-0007-4828-8962>, zoaza@gmail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Уровень прогестерона является критически значимым фактором для имплантации эмбрионов в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в т. ч. в программах переноса размороженных эмбрионов в полость матки. У пациенток с избыточной массой тела/ожирением чаще отмечаются более низкие концентрации прогестерона в крови в лютеиновой фазе при проведении циклов ВРТ, что требует индивидуального подхода к планированию лютеиновой поддержки у данной категории пациенток.

Цель. Сравнить клинко-лабораторные показатели, частоту наступления беременности и выкидышей до 12 нед. беременности у пациенток с избыточной массой тела/ожирением, которым проводилась программа переноса размороженных эмбрионов в полость матки, в зависимости от типа и пути введения гестагенов.

Материалы и методы. В исследование были включены 76 пациенток с избыточной массой тела или ожирением. Всем пациенткам проводилось лечение бесплодия с помощью программы переноса размороженного эмбриона в полость матки; поддержка лютеиновой фазы осуществлялась либо с применением микронизированного прогестерона, идентичного натуральному, – препарата Утрожестан в суточной дозе 800 мг интравагинально (40 пациенток), либо назначалась комбинированная терапия – вагинальный гель с прогестероном 90 мг в сочетании с синтетическим прогестином дидрогестероном в суточной дозе 30 мг, принимаемым перорально (36 пациенток).

Результаты. Частота наступления беременностей и выкидышей в I триместре были сопоставимы в обеих группах и не зависели от различий лютеиновой поддержки.

Выводы. Формирование лютеиновой фазы цикла у пациенток с избыточной массой тела/ожирением одинаково эффективно с применением различных форм гестагенов. Применение микронизированного прогестерона может быть более предпочтительным у пациенток с избыточной массой тела/ожирением с точки зрения возможности мониторинга уровня прогестерона в крови, более благоприятного метаболического профиля при вагинальном применении и возможности перехода на пероральный прием препарата в случае развития нежелательных местных явлений.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, лютеиновая поддержка, избыточная масса тела, ожирение, микронизированный прогестерон, Утрожестан

Для цитирования: Макарова НП, Краевая ЕЕ, Калинин АП. Поддержка лютеиновой фазы в программах переноса размороженных эмбрионов в полость матки у пациенток с избыточной массой тела и ожирением. *Медицинский совет*. 2024;18(17):52–57. <https://doi.org/10.21518/ms2024-442>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Support of the luteal phase in programs for transferring thawed embryos into the uterine cavity in patients with overweight and obesity

Natalya P. Makarova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1396-7272>, n_makarova@oparina4.ru

Elizaveta E. Kraevaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-8140-0035>, e_kraevaya@oparina4.ru

Andrey P. Kalinin², <https://orcid.org/0009-0007-4828-8962>, zoaza@gmail.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Progesterone levels are a critical factor for embryo implantation in in vitro fertilization (IVF) programs, including thawed embryo transfer programs. Overweight/obese patients often have lower blood progesterone concentrations in the luteal phase during IVF cycles, which requires an individual approach to planning luteal support in this category of patients.

Aim. To compare the pregnancy rate and miscarriage rates up to 12 weeks of pregnancy in overweight/obese patients who underwent a program of transfer of thawed embryos into the uterine cavity, depending on the type and route of administration of gestagens.

Materials and methods. The study included 76 overweight or obese patients. All patients were treated for infertility using a program for transferring a thawed embryo into the uterine cavity; luteal phase support was carried out either using micronized progesterone, identical to natural, – the drug Utrogestan in a daily dose of 800 mg intravaginally (40 patients), or combination therapy was prescribed – vaginal gel with progesterone 90 mg in combination with the synthetic progestin dydrogesterone in a daily dose of 30 mg, taken orally (36 patients).

Results. The rates of pregnancy and miscarriage in the first trimester were comparable in both groups and did not depend on differences in luteal support.

Conclusions. The formation of the luteal phase of the cycle in patients with overweight/obesity is equally effective using various forms of gestagens. The use of micronized progesterone may be preferable in patients with overweight/obesity in terms of the ability to monitor blood progesterone levels, a more favorable metabolic profile when used vaginally, and the possibility of switching to oral administration of the drug in the event of the development of adverse local events.

Keywords: in vitro fertilization, luteal phase, overweight, obesity, micronized progesterone, Utrogestan

For citation: Makarova NP, Kraevaya EE, Kalinin AP. Support of the luteal phase in programs for transferring thawed embryos into the uterine cavity in patients with overweight and obesity. *Meditinskiy Sovet.* 2024;18(17):52–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-442>.

Conflict of interest: the authors declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема избыточного веса и ожирения становится все более актуальной: в настоящее время около 60% населения экономически развитых стран имеет избыточную массу тела, 25–30% – ожирение, и от года к году этот показатель увеличивается. У пациенток в программах ВРТ наличие избыточной массы тела приводит к потребности в большем суммарном количестве гонадотропинов для овариальной стимуляции, увеличению ее продолжительности, меньшему количеству зрелых ооцитов и бластоцист, пригодных к переносу в полость матки, снижению^{1,2} эффективности программ ВРТ [1–4]. Имеются данные о более высокой частоте смещения окна имплантации у данной категории пациенток, которая находится в прямой зависимости от выраженности метаболических нарушений [5, 6].

Помимо снижения эффективности, у пациенток с избыточным весом повышаются и риски программ ВРТ: анестезиологический, тромботический, акушерские риски при наступлении беременности [7–11].

Консенсуса о пороговом значении ИМТ для эффективного и безопасного проведения программ ВРТ не достигнуто; некоторые специалисты предлагают рассматривать ИМТ 35 кг/м² для ограничения возможностей лечения методами ВРТ [12]. В своей практике мы руководствуемся возрастом пациентки, состоянием овариального резерва, ИМТ и степенью компенсации имеющихся коморбидных состояний. Пациенткам с ожирением выше второй степени целесообразно рекомендовать стратегию freeze-all

и криоконсервацию всех полученных в результате проведенной программы ЭКО эмбрионов с целью дальнейшей коррекции массы тела и последующим проведением криопотокола с целью минимизации рисков акушерских осложнений.

С целью подготовки эндометрия в криопотоколах пациенткам с избыточной массой тела/ожирением возможны варианты как естественного цикла (ЕЦ) при сохраненной овуляции, так и индукция овуляции, и назначение циклической гормональной терапии (ЦГТ).

Важным положительным фактором подготовительной терапии эндометрия при наличии овуляции будет формирование желтого тела, которое, помимо прогестерона, вырабатывает другие биологически активные вещества, в частности релаксин, который способствует предотвращению преэклампсии и связанных с ней акушерских рисков, что особенно актуально для пациенток с избыточным весом/ожирением.

При назначении ЦГТ необходим индивидуальный подбор дозы эстрогенов с учетом тромботических, метаболических и акушерских рисков; целесообразно использовать трансдермальные формы эстрогенов с целью минимизации системных эффектов; что касается поддержки лютеиновой фазы, нет убедительных данных о преимуществах той или иной формы и путей введения гестагенов у данной категории пациенток

Целью данного исследования было изучить и сравнить частоту наступления беременности и выкидышей до 12 нед. беременности у пациенток от 18 до 38 лет с избыточной массой тела/ожирением, которым проводилась программа переноса размороженных эмбрионов в полость матки, в зависимости от поддержки лютеиновой фазы.

¹ Всемирная организация здравоохранения. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

² World Obesity Federation. Available at: <https://www.worldobesity.org>.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 76 пациенток в возрасте от 18 до 38 лет с ИМТ от 25 до 36 кг/м² с трубно-перитонеальным или мужским факторами бесплодия, которым проводилось лечение с помощью программы ВРТ-переноса размороженных эмбрионов в полость матки.

Всеми пациентками было подписано добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании и обработку персональных данных.

Критериями исключения из исследования явились аномалии кариотипов супругов, хронический эндометрит и гипоплазия эндометрия, аденомиоз 2–4-й степеней, пороки развития матки, сахарный диабет и декомпенсация коморбидных состояний.

Подготовка эндометрия к переносу эмбрионов осуществлялась с применением циклической гормональной терапии (ЦГТ): с начала фолликулярной фазы назначался препарат эстрадиола трансдермально, при достижении эндометрием толщины не менее 8 мм добавлялся препарат микронизированного прогестерона Утрожестан или комбинация препаратов вагинального геля прогестерона и дидрогестерона. В зависимости от типа поддержки лютеиновой фазы пациентки были разделены на 2 группы: в 1-й группе 40 пациенток получали микронизированный прогестерон, идентичный натуральному, – препарат Утрожестан по 400 мг 2 раза в сутки интравагинально, во 2-й группе 36 пациенток получали комбинированную терапию вагинальным гелем с прогестероном по 90 мг 1 раз в сутки в сочетании с пероральным приемом дидрогестерона по 10 мг 3 раза в сутки. Дозы гестагенов назначались с учетом имеющихся данных о лучших показателях эффективности программ ВРТ при назначении микронизированного прогестерона 800 мг вместо 600 мг [13], а также возможных преимуществ комбинированного пути введения гестагенов [14–16].

Все переносимые эмбрионы были сопоставимого морфологического качества 3–6 А–В по классификации Gardner [17]; криоконсервация и последующее размораживание всех полученных эмбрионов производилось с использованием сред Kitazato. В обеих группах эмбрионы разморозились удовлетворительно в 100% случаев.

Пятидесяти из 76 пациенток, включенных в исследование с равномерным распределением по группам сравнения, были перенесены зуплоидные, по данным предварительно проведенного ПГТ-А, эмбрионы; показанием к ПГТ-А послужил возраст старше 35 лет, имплантационные потери и невынашивание беременности в анамнезе.

На 14-й день после переноса эмбрионов производилась оценка уровня бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ). При положительном результате β-ХГЧ через 21 день после переноса пациенткам выполнялось УЗИ малого таза для диагностики клинической беременности. Гормональная терапия продолжалась в полном объеме до 7–8 нед. беременности и постепенно отменялась при наличии сердцебиения у плода и благополучном течении посттрансферного периода.

В данном исследовании были проанализированы следующие показатели: частота нежелательных побочных

эффектов и жалоб на дискомфорт при использовании препаратов, уровень прогестерона в сыворотке крови за 1–2 дня до переноса эмбриона, толщина М-Эхо и структура эндометрия в день переноса эмбриона в полость матки, частота наступления клинической беременности, частота выкидышей в I триместре.

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ SPSS, версия 27. Статистический анализ проводился с применением критерия Манна – Уитни для оценки непараметрических количественных данных, χ² критерия Пирсона – для оценки частотных показателей. Различия между величинами считали статистически значимыми при *p-value* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении клинико-лабораторных показателей пациенток в 2 группах сравнения было выявлено, что группы сопоставимы по возрасту, ИМТ, акушерско-гинекологическому анамнезу, паритету, анамнезу предшествующих программ ВРТ.

В обеих группах пациенток отмечалась высокая compliance к лечению; клинически значимых побочных эффектов выявлено не было. Одиннадцать пациенток при использовании вагинальных форм прогестерона отметили дискомфорт во влагалище – ощущение зуда и обильные выделения; при осмотре явлений вагинита не отмечалось; при микроскопическом исследовании влагалищного отделяемого патологии не было выявлено; тем не менее с учетом жалоб пациенток при приеме капсул Утрожестан был рекомендован переход на пероральный путь введения препарата, что значительно повысило приверженность лечению. На фоне приема дидрогестерона две пациентки отметили слабовыраженные боли в эпигастрии, которые связали с приемом препарата, это не потребовало специализированной медицинской помощи и купировалось самостоятельно с течением времени.

При исследовании уровня прогестерона за 1–2 дня до переноса размороженного эмбриона в полость матки в 1-й группе, получавшей Утрожестан по 800 мг в сутки, уровень прогестерона у всех обследованных пациенток, за исключением одной, был выше 10 нг/мл; одной пациентке, чей уровень прогестерона в сыворотке крови составил 8,9 нг/мл и был расценен как недостаточный, были добавлены ежедневные подкожные инъекции прогестерона в дозе 25 мг. В группе пациенток, получавших вагинальный гель с прогестероном по 90 мг в сочетании с дидрогестероном 30 мг в сутки, у 3 пациенток был диагностирован уровень прогестерона от 7,6 до 9,8 нг/мл; принято решение не вводить третий инъекционный компонент лютеиновой поддержки, а увеличить дозу вагинального геля прогестерона до 180 мг в сутки, поскольку именно трансвагинальная либо инъекционная формы введения гестагенов доступны для рутинного лабораторного контроля в сыворотке крови и могут быть рекомендованы для своевременной коррекции лютеиновой поддержки в циклах ВРТ с целью сохранения возможности эмбриотрансфера в данном цикле без снижения его эффективности [18, 19].

- **Таблица 1.** Характеристики цикла переноса размороженного эмбриона в полость матки
- **Table 1.** Characteristics of the cycle of transfer of a thawed embryo into the uterine cavity

Показатели	Группа 1: Утрожестан по 800 мг/сут, (n = 40)	Группа 2: дидрогестерон по 30 мг + вагинальный гель прогестерона по 90 мг/сут, (n = 36)	p-value
Дозы эстрадиола, мг*	3 (3; 3)	3 (3; 4)	p = 0,74
День менструального цикла в день переноса эмбриона*	20 (20; 21)	20 (20; 20)	p = 0,48
Толщина М-Эхо в день переноса эмбриона, мм*	8,9 (8,4–11)	8,9 (8,3–11,7)	p = 0,91
Уровень прогестерона за 1–2 дня до переноса эмбриона в полость матки ≥ 10 нг/мл**	39/40 (97,5%)	32/36 (88,9%)	p = 0,13
Процент выживания эмбрионов при размораживании**	40/40 (100%)	36/36 (100%)	p = 1
Проведение ПГТ-А и перенос зуплоидного эмбриона**	26/40 (65%)	24/36 (66%)	p = 0,9
Проведение хетчинга перед введением эмбриона в полость матки**	40/40 (100%)	36/36 (100%)	p = 1
Частота нежелательных явлений***	7/40 (17,5%)	5/40 (12,5%)	p = 0,64

Примечание: *количественные данные представлены как Ме (Q1; Q3), критерий Манна – Уитни. **категориальные данные представлены как абсолютные значения и %, критерий χ^2 Пирсона. ***точный критерий Фишера.

- **Таблица 2.** Частота наступления беременности и выкидышей в программах переноса размороженного эмбриона в полость матки в зависимости от лютеиновой поддержки

- **Table 2.** Pregnancy and miscarriage rates in thawed embryo transfer programs depending on luteal support

Показатели программы ВРТ	Гестаген				p
	Группа пациенток, получавших Утрожестан по 400 мг 2 р/сут, (n = 40)		Группа пациенток, получавших дидрогестерон по 10 мг 3 р/сут + вагинальный гель прогестерона по 90 мг 1 р/сут		
	Абс.	%	Абс.	%	
Частота наступления беременности	23/40	57,5%	17/36	47,2%	p = 0,37
Частота выкидышей до 12 нед. беременности	7/23	30,4%	5/17	29,4%	p = 0,94

Примечание: *различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Толщина эндометрия в день переноса эмбриона в полость матки составила от 8,2 до 13,6 мм, структура эндометрия была сопоставима в обеих группах.

Беременность наступила у 40 из 76 пациенток: у 23 женщин из 40 – в 1-й группе (57,5%) и у 17 женщин из 36 (47,2%) – во 2-й группе, разница не оказалась статистически значимой (p = 0,37).

Самопроизвольные выкидыши произошли у 12 пациенток: 7 из 23 (30,4%) – в 1-й группе, у 5 пациенток из 17 (29,4%) – во 2-й группе, разница также не оказалась статистически значимой (p = 0,94).

ОБСУЖДЕНИЕ

Прогестерон является критически важным фактором для успешной имплантации эмбриона в программах ВРТ, и абсолютная или относительная его недостаточность проявляются в снижении частоты наступления беременности (ЧНБ) и повышении частоты выкидышей [20, 21].

Лютеиновая фаза в программах переноса размороженных эмбрионов в полость матки формируется либо за счет выработки эндогенного прогестерона при подготовке эндометрия к эмбриотрансферу в овуляторных циклах, либо при экзогенном поступлении прогестерона

в организм интравагинальным, ректальным, пероральным или инъекционным путем. Учитывая данные многочисленных исследований о сопоставимой частоте наступления беременности при различных типах лютеиновой поддержки, при выборе гестагенов целесообразно руководствоваться предпочтениями пациентки пути того или иного введения препарата для формирования высокой комплаентности к лечению, индивидуальной оценкой возможных побочных эффектов и в группах риска пациенток по прогестероновой недостаточности – возможностью мониторинга прогестерона в сыворотке крови для своевременной коррекции его дефицита.

Проведенное исследование по сравнению эффективности программ переноса в полость матки размороженного эмбриона с применением капсул микронизированного прогестерона 800 мг в сутки либо сочетанным приемом дидрогестерона по 30 мг и вагинального геля прогестерона 90 мг в сутки продемонстрировало сопоставимую частоту наступления беременности: 57,5% и 47,2% соответственно, что не было статистически значимым (p = 0,37), и выкидышей в I триместре беременности: 30,4% и 29,4% соответственно, что также не явилось статистически значимым (p = 0,94).

Учитывая имеющиеся данные о склонности к снижению уровня прогестерона у пациенток с избыточной

массой тела/ожирением [16, 19], необходимо ответить на следующие вопросы: достаточны ли общепринятые регламентированные дозы гестагенов для формирования полноценной лютеиновой фазы в циклах ВРТ, какой путь введения гестагенов предпочтительный, является ли необходимым мониторинг уровня прогестерона в сыворотке крови перед переносом эмбриона в полость матки у данной категории пациенток?

Что касается рекомендуемой дозы гестагенов для пациенток с избыточной массой тела/ожирением, регламентированные указания на необходимость ее повышения отсутствуют, хотя, учитывая фармакокинетику препаратов и результаты проведенных исследований, гипотеза о большей потребности в гестагенах для формирования полноценной лютеиновой фазы будет справедливой [16, 19].

Выбор пути введения гестагена в большей степени зависит от индивидуальных предпочтений пациентки, но стоит отметить преимущества вагинальных и инъекционных форм прогестерона: возможность мониторинга уровня прогестерона в сыворотке крови перед переносом эмбриона в полость матки [17], избежание первичного прохождения препарата через печень, что благоприятно для метаболических показателей пациенток с ожирением. Частыми жалобами пациенток при применении вагинальных форм прогестерона, как капсул Утрожестан, так и вагинального геля с прогестероном, является местный дискомфорт и ощущения вытекания препарата, некоторым пациенткам это доставляет серьезные неудобства. Несомненным преимуществом капсул Утрожестан в подобных ситуациях является возможность перехода на пероральный путь введения препарата без необходимости его замены. При этом слабовыраженный седативный эффект, часто сопутствующий пероральному приему Утрожестана, расценивается пациентками как дополнительный позитивный фактор лечения.

Необходимость мониторинга уровня прогестерона в сыворотке крови в циклах переноса размороженного

эмбриона в полость матки является дискуссионным вопросом, учитывая выраженные колебания уровня прогестерона в крови в течение небольшого промежутка времени и низкую информативность данного исследования [17, 20]. Можно предположить, что в криопотоколах при использовании вагинальных либо инъекционных форм гестагенов такое исследование актуально у пациенток в группах риска по дефициту прогестерона, к которым относятся пациентки с избыточной массой тела/ожирением.

Подводя итоги исследования, можно сделать вывод, что применение микронизированного прогестерона (препарат Утрожестан) у пациенток с избыточной массой тела/ожирением является эффективным, удобным и безопасным.

ВЫВОДЫ

Пациентки с избыточной массой тела/ожирением составляют группу риска по недостаточности прогестерона в лютеиновой фазе программ ВРТ, в частности при переносе размороженных эмбрионов в полость матки, что требует индивидуального подхода при назначении гестагенов для формирования полноценной лютеиновой фазы. Данной категории пациенток могут требоваться более высокие дозы гестагенов, предпочтителен парентеральный путь введения препаратов для минимизации системных нежелательных явлений, важное значение также имеет мониторинг уровня прогестерона в сыворотке крови для своевременной коррекции лютеиновой поддержки.

Учитывая глобальную эпидемию избыточного веса/ожирения и продолжающийся рост показателей переноса криоконсервированных эмбрионов, необходимо определить оптимальную дозировку и наиболее подходящий путь введения для женщин с избыточным весом/ожирением.



Поступила / Received 12.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2024

Принята в печать / Accepted 20.09.2024

Список литературы / References

1. Андреева ЕН, Шереметьева ЕВ, Фурсенко ВА. Ожирение – угроза репродуктивного потенциала России. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(3):20–28. <https://doi.org/10.14341/omet10340>.
Andreeva EN, Sheremeteyeva EV, Fursenko VA. Obesity – threat to the reproductive potential of Russia. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(3):20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet10340>.
2. Горелова ИВ, Рулев МВ, Попова ПВ. Влияние ожирения на результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2018;24(6):39–45. <https://doi.org/10.17116/repro20182406139>.
Gorelova IV, Rulev MV, Popova PV. The effect of obesity on the results of assisted reproductive technologies (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(6):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20182406139>.
3. Махмадалиева МР, Коган ИЮ, Ниаури ДА, Мекина ИД, Гзгзян АМ. Влияние избытка массы тела и ожирения на эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(2):32–39. <https://doi.org/10.17816/JOWD67232-39>.
Makhmalaliev MR, Kogan IYu, Niauri DA, Mekina ID, Gzgzian AM. The effect of excess body weight and obesity on the effectiveness of assisted reproductive technology programs. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(2):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD67232-39>.
4. Долгушина НВ, Десяткова НВ, Донников АЕ, Высоких МЮ, Суханова ЮА, Долгушин ОА, Пархоменко АА. Роль адипокинов и генов-регуляторов адипокинов в эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с избыточной массой тела. *Акушерство и гинекология*. 2017;(2):71–78. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.2.71-8>.
Dolgushina NV, Desyatova NV, Donnikov AE, Vysokikh MYu, Sukhanova YuA, Dolgushin OA, Parkhomenko AA. The role of adipokines and adipokine regulatory genes in the effectiveness of assisted reproductive technology programs in overweight patients. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2017;(2):71–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2017.2.71-8>.
5. Bellver J, Marín C, Lathi RB, Murugappan G, Labarta E, Vidal C et al. Obesity Affects Endometrial Receptivity by Displacing the Window of Implantation. *Reprod Sci*. 2021;28(11):3171–3180. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00631-1>.
6. Yang T, Zhao J, Liu F, Li Y. Lipid metabolism and endometrial receptivity. *Hum Reprod Update*. 2022;28(6):858–889. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac026>.
7. Заболотских ИБ, Анисимов МА, Горобец ЕС, Грицан АИ, Лебединский КМ, Мусаева ТС и др. *Периоперационное ведение пациентов с сопутствующим ожирением*. 2021.
8. Шамаков РГ, Пырегов АВ, Вавилова ТВ, Адамян ЛВ, Андреева МД, Артымук НВ и др. *Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия: клинические рекомендации*. М.: 2022. 66 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/11/1153_kr22022MZ.pdf.
9. Пшеничникова ЕБ, Пшеничникова ТБ, Макацария АД. Метаболический синдром и тромбофилия – состояние высокого риска у беременных. *РМЖ*. 2006;53–60. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Metabolicheskiy_sindrom_i_trombofiiliya_sostoyanie_vysokogo_riska_u_beremennyh.

- Pshenichnikova EB, Pshenichnikova TB, Makatsaria AD. Metabolic syndrome and thrombophilia are a high-risk condition in pregnant women. *RMJ*. 2006;53–60. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Metabolicheskiy_sindrom_i_trombofiliya_sostoyanie_vysokogo_riska_u_beremennyh.
10. Иловайская ИА. Влияние ожирения у женщин на фертильность и вынашивание беременности. *РМЖ*. 2016;(1):32–37. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Vliyanie_oghireniya_u_ghenschin_nafertilynostyi_vynashivanie_beremennosti.
Ilovaikaya IA. The effect of obesity in women on fertility and pregnancy. *RMJ*. 2016;(1):32–37. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Vliyanie_oghireniya_u_ghenschin_nafertilynostyi_vynashivanie_beremennosti.
 11. Тимошина ИВ. Ожирение – фактор риска акушерских и перинатальных осложнений. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2014;(4). Режим доступа: [acu-gin-journal.ru/ru/articles_acu/155.html](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Vliyanie_oghireniya_u_ghenschin_nafertilynostyi_vynashivanie_beremennosti).
Timoshina IV. Obesity is a risk factor for obstetric and perinatal complications. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2014;(4). (In Russ.) Available at: [acu-gin-journal.ru/ru/articles_acu/155.html](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Vliyanie_oghireniya_u_ghenschin_nafertilynostyi_vynashivanie_beremennosti).
 12. Vuong LN, Pham TD, Le KTQ, Ly TT, Le HL, Nguyen DTN et al. Micronized progesterone plus dydrogesterone versus micronized progesterone alone for luteal phase support in frozen-thawed cycles (MIDRONE): a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2021;36(7):1821–1831. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab093>.
 13. Ho T, Pham T, Le K, Ly T, Le H, Nguyen D et al. Micronized progesterone plus dydrogesterone versus micronized progesterone alone for luteal phase support in frozen-thawed cycles: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2021;36(1). <https://doi.org/10.1093/humrep/deab128.057>.
 14. Vidal A, Dhakal C, Weiss J, Lehnick D, Koh AS. What is the best luteal phase support in frozen-thawed embryo transfer cycle. *Hum Reprod*. 2021;36(1). <https://doi.org/10.1093/humrep/deab130.653>.
 15. Gardner D, Weissman A, Howles CM, Shoham ZE. *Textbook of Assisted Reproductive Technologies: laboratory and clinical perspectives*. London: Informa Healthcare; 2009. 912 p.
 16. Porcu E, Cipriani L, Damiani G. Dosage and delivery method of progesterone luteal support in overweight/obese women undergoing cryopreserved cycles. *Fertil Steril*. 2023;119(4):616–617. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.01.033>.
 17. Боярский КЮ, Браилко ОВ, Быковская ОС, Гэгзян АМ, Денисова ЮВ, Зорина ИВ и др. Поддержка лютеиновой фазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий: необходимость оптимизации и важность персонализации. *Проблемы репродукции*. 2022;28(3):66–77. <https://doi.org/10.17116/repro20222803166>.
Boyarsky KYu, Brailko OV, Bykovskaya OS, Ggzyan AM, Denisova YuV, Zorina IV et al. Luteal phase support in ART programs the necessity of optimization and the importance of personalization. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(3):66–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20222803166>.
 18. Корсак ВС, Долгушина НВ, Корнеева ИЕ, Колода ЮА, Смирнова АА, Аншина МБ и др. Женское бесплодие: клинические рекомендации. М.; 2021. 81 с. Режим доступа: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/женское_бесплодие_2021.pdf.
 19. Mejia RB, Cox TW, Nguyen EB. Effect of body weight on early hormone levels in singleton pregnancies resulting in delivery after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2018;110(7):1311–1317. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.047>.
 20. Labarta E, Mariani G, Rodriguez-Varela C, Bosch E. Individualized luteal phase support normalizes live birth rate in women with low progesterone levels on the day of embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles. *Fertil Steril*. 2022;117(1):96–103. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.040>.
 21. Mignini Renzini MR, Brienza L, Gippone S, Brigante C, De Ponti E, Dal Canto M, Buratini J. Intravaginal progesterone dose and subcutaneous supplementation in luteal support protocols for frozen embryo transfers: a practical preliminary study. *Hum Reprod*. 2022;37(Suppl. 1):deac107.394. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac107.394>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Е. Краевая, Н.П. Макарова, А.П. Калинин

Написание текста – Е.Е. Краевая, А.П. Калинин

Сбор и обработка данных – Е.Е. Краевая, А.П. Калинин

Редактирование – Н.П. Макарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elizaveta E. Kraevaya, Natalya P. Makarova, Andrey P. Kalinin

Text development – Elizaveta E. Kraevaya, Andrey P. Kalinin

Collection and processing of material – Elizaveta E. Kraevaya, Andrey P. Kalinin

Editing – Natalya P. Makarova

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное добровольное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Макарова Наталья Петровна, д.б.н., ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; np_makarova@oparina4.ru

Краевая Elizaveta Евгеньевна, к.м.н., научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e_kraevaya@oparina4.ru

Калинин Андрей Павлович, студент лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; zoaza@gmail.ru

Information about the authors:

Natalya P. Makarova, Dr. Sci. (Biol.), Leading researcher at the Department of Assistive Technologies in Infertility Treatment named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; np_makarova@oparina4.ru

Elizaveta E. Kraevaya, Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Department of Assistive Technologies in Infertility Treatment named after Professor B.V. Leonov, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e_kraevaya@oparina4.ru

Andrey P. Kalinin, Student of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; zoaza@gmail.ru