

Бесплодие
Контрацепция
ЗГТ

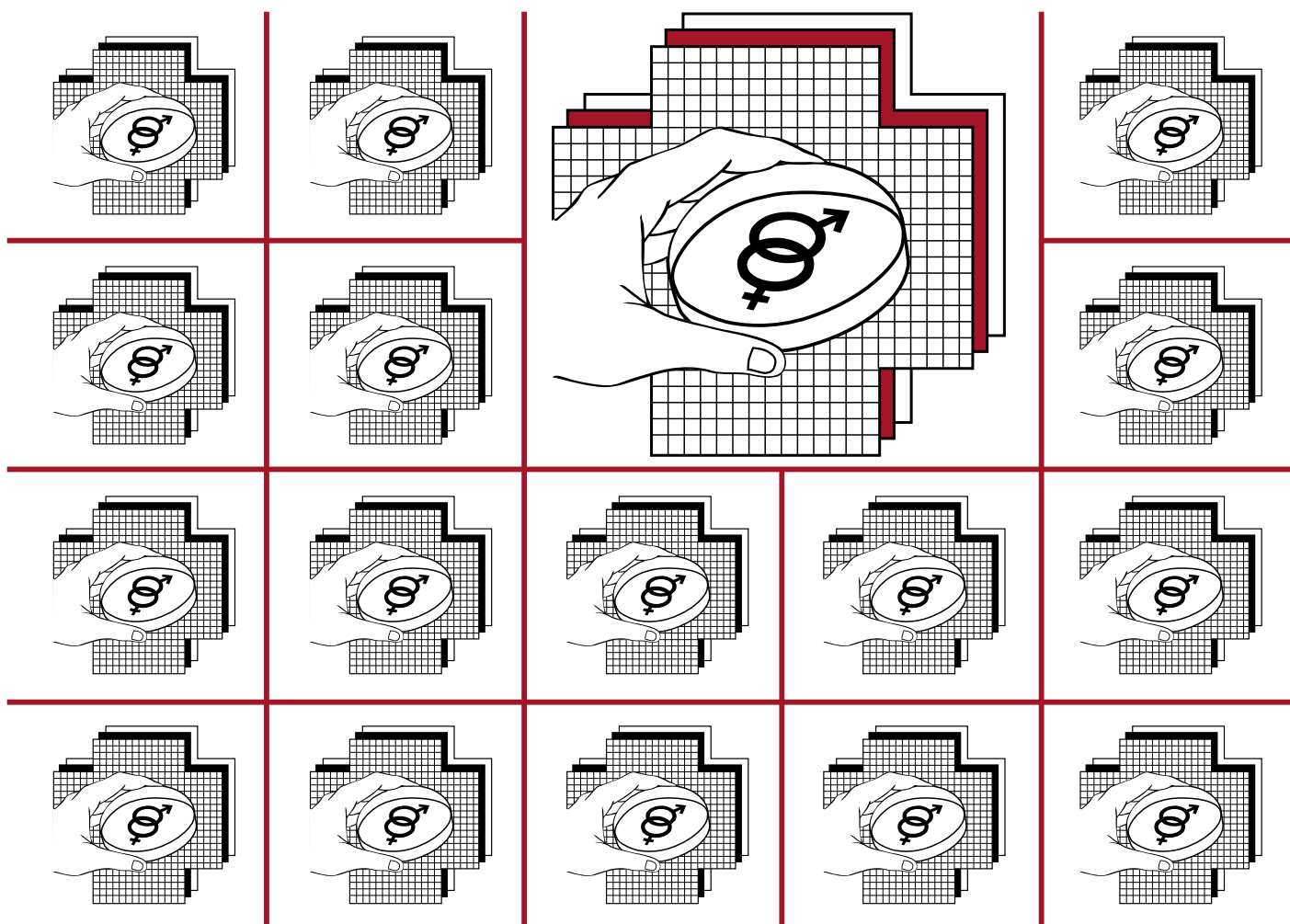
ПРОБЛЕМЫ РЕПРОДУКЦИИ

ISSN 1025-7217 (Print)
ISSN 2309-4885 (Online)

Том 32

4/2026

Основан в 1995 г.



Новая парадигма лютеиновой поддержки в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий: системный прогестерон как ключ к успешной имплантации и живорождению

© Константин Юрьевич Боярский^{1, 2}, Ирина Вадимовна Зорина³, Ирина Евгеньевна Корнеева⁴, Алеся Геннадьевна Львова⁵, Анна Анатольевна Смирнова⁶, Ринат Рафаилович Темирбулатов⁷

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ООО «Генезис», Санкт-Петербург, Россия;

³ООО «Балчуг Клиник», Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ООО «Джи Эм Эс», Москва, Россия;

⁶ООО «КДФ-Запад», Москва, Россия;

⁷АО «Международный центр репродуктивной медицины», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Прогестерон является ключевым системным гормоном в программах вспомогательных репродуктивных технологий, а наибольшее значение контроль его уровня имеет в циклах криопереноса на фоне циклической гормональной терапии, когда дефицит может негативно влиять на исходы беременности. В таких циклах мониторинг уровня прогестерона в сыворотке крови позволяет персонализировать поддержку, а применение водорастворимого прогестерона для подкожного введения обеспечивает надежную системную коррекцию при его субоптимальных значениях или непереносимости вагинальных форм. При сохраненном овуляторном цикле предпочтение может быть отдано естественным и модифицированным естественным протоколам, тогда как выбор упреждающей системной поддержки, сроков снижения дозы прогестерона при беременности и тактики у пациенток группы риска следует осуществлять на основе индивидуального подхода. Эти аспекты должны стать предметом дальнейшего изучения. **Цель** данного обзора: определить оптимальные подходы к лютеиновой поддержке и персонализации применения прогестерона в программах криопереноса эмбрионов в зависимости от клинической ситуации и уровня прогестерона в сыворотке крови.

Ключевые слова: прогестерон, поддержка лютеиновой фазы, вспомогательные репродуктивные технологии, гормонозаместительные и естественные циклы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Боярский К.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-5324-0863>

Зорина И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5902-3093>

Корнеева И.Е. — <https://orcid.org/0000-0002-8124-7659>

Львова А.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-0840-1434>

Смирнова А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3035-5921>

Темирбулатов Р.Р. — <https://orcid.org/0000-0002-7434-9956>

Автор, ответственный за переписку: Темирбулатов Р.Р. — e-mail: rinattmr@gmail.com

Systemic progesterone correction in cryotransfer cycles: clinical stratification and individualized approach

© K.Yu. Boyarsky^{1, 2}, I.V. Zorina³, I.E. Korneeva⁴, A.G. Lvova⁵, A.A. Smirnova⁶, R.R. Temirbulatov⁷

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia;

²Center of Human Reproduction «Genesis», St. Petersburg, Russia;

³Baltschug Clinic, Moscow, Russia;

⁴Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁵GMS fertility clinic, Moscow, Russia;

⁶KDF-Zapad LLC, Moscow, Russia;

⁷AO JSC «International Center for Reproductive Medicine», St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Progesterone is a key systemic hormone in ART programs, and monitoring its levels is especially important in cryopreservation cycles during cyclic hormone therapy, where deficiency can negatively impact pregnancy outcomes. In such cycles, monitoring serum progesterone allows for personalized support, while water-soluble subcutaneous progesterone provides reliable systemic correction

in cases of suboptimal levels or intolerance to vaginal forms. In cases of maintained ovulatory cycles, preference may be given to natural and modified natural protocols, while the choice of preemptive systemic support, the timing of dose reduction during pregnancy, and the strategy for at-risk patients require an individualized approach and further study. **The objective** of this review is to determine optimal approaches to luteal support and personalized progesterone use in embryo cryopreservation programs, depending on the clinical situation and serum progesterone levels.

Keywords: progesterone, luteal phase support, assisted reproductive technologies, hormone replacement and natural cycles.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Boyarsky K.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-5324-0863>

Zorina I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5902-3093>

Korneeva I.E. — <https://orcid.org/0000-0002-8124-7659>

Lvova A.G. — <https://orcid.org/0000-0003-0840-1434>

Smirnova A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3035-5921>

Temirbulatov R.R. — <https://orcid.org/0000-0002-7434-9956>

Corresponding author: Temirbulatov R.R. — e-mail: rinattmr@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ

В Санкт-Петербурге 23.04.2026 состоялось заседание совета экспертов в области репродукции человека, в котором приняли участие К.Ю. Боярский, И.В. Зорина, А.В. Иванов, Е.А. Калинина, Д.П. Камилова, Ю.А. Колода, И.Е. Корнеева, Н.В. Корнилов, А.Г. Львова, Т.И. Пестова, А.А. Смирнова, Д.В. Холодов, Р.Р. Темирбулатов, А.А. Феоктистов. Предметом обсуждения стала новая парадигма лютеиновой поддержки в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Спустя более 40 лет после рождения первого ребенка, зачатого методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), ВРТ достигли масштабов рутинной клинической практики. По данным последнего отчета Международного комитета по мониторингу ВРТ (ICMART), в 2019 г. в мире выполнено более 3,5 млн циклов ВРТ, а кумулятивная частота живорождения в расчете на пункцию яичников составила 38,6% [1]. Заметно изменилась и структура программ: доля переносов размороженных эмбрионов выросла с 14,8% в 2015 г. до 61,8% в 2019 г. [1]. Значительная часть таких переносов выполняется в циклах подготовки эндометрия без овуляции, когда собственное желтое тело отсутствует и поддержание беременности целиком зависит от экзогенного прогестерона. По мере того как криоперенос становится преобладающим типом переноса, качество лютеиновой поддержки все сильнее влияет на итоговую результативность программ. При этом, несмотря на прогресс в генетическом тестировании эмбрионов, культивировании и криоконсервации, частота живорождения в расчете на перенос остается на уровне 30% [1], что указывает на сохраняющиеся пробелы в понимании физиологических процессов, определяющих успех имплантации.

Необходимость лютеиновой поддержки в стимулированных циклах ЭКО признана еще в 80-х годах прошлого века и в настоящее время не вызывает сомне-

ний [2, 3]. Аспирация фолликулов приводит к потере части гранулезных клеток, а использование агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, а также сверхфизиологичные уровни стероидных гормонов, подавляющих секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ), способствует формированию функциональной недостаточности желтого тела [2–6]. Потребность в экзогенной поддержке лютеиновой фазы сохраняется до завершения лютеоплацентарного перехода, т.е. момента, когда ведущая роль в продукции прогестерона переходит от желтого тела к плаценте. По данным классических исследований с лютеэктомией и работ на программах криопереноса, этот переход происходит на 7–9-й неделе гестации, после чего к 10–12-й неделе плацентарный стероидогенез способен автономно поддерживать беременность [7, 8].

В циклах переноса криоконсервированных эмбрионов с подготовкой эндометрия на фоне циклической гормональной терапии (ЦГТ) ситуация еще более радикальна: желтое тело отсутствует, экзогенный прогестерон становится единственным источником гормональной поддержки имплантации и ранней беременности [7, 9].

За последние годы обсуждение лютеиновой поддержки сместилось от вопроса ее принципиальной необходимости к вопросам оптимального пути введения прогестерона, важности мониторинга и выделения групп для персонализации. Эти вопросы стали особенно актуальными после появления работ, показавших, что у значительной доли пациенток, получающих стандартную вагинальную терапию, не достигнуты уровни прогестерона в сыворотке крови, ассоциированные с наилучшими исходами циклов с переносом размороженных эмбрионов на фоне ЦГТ [10–13]. В связи с этим прогестерон перестает рассматриваться исключительно как локальный гормон эндометрия. Его действие включает и системные эффекты: иммуномодулирующий, токолитический, децидуализирующий, а также, вероятно, участие в ранней сердечно-сосудистой адаптации к беременности [14–24].

Цель обзора — представить клинически ориентированную версию позиции экспертного совета по вопросам лютеиновой поддержки и перехода к персонализированной стратегии в программах ВРТ, прежде всего в циклах криопереноса без функционирующего желтого тела.

1. Проблемы поддержки лютеиновой фазы в ВРТ

В естественном цикле желтое тело формируется под влиянием преовуляторного пика ЛГ, а секреция прогестерона носит выраженный пульсирующий характер, и колебания концентрации в сыворотке крови могут быть значительными даже в пределах короткого временного интервала [4].

В среднюю лютеиновую фазу (5—8-й день после овуляции или 21—23-й день стандартного 28-дневного цикла), соответствующую периоду максимальной функциональной активности желтого тела, концентрация прогестерона у фертильных женщин достигает пиковых значений 10—20 нг/мл, при этом индивидуальные колебания и пульсирующий характер секреции обуславливают существенный разброс отдельных измерений [4, 25].

В стимулированных циклах ЭКО формируется парадоксальная ситуация: несмотря на очень высокие концентрации прогестерона в первые дни после пункции, жизнеспособность гранулезно-лютеиновых клеток снижена. По данным G. Bildik и соавт., она составляет только 64—66% при триггере хорионическим гонадотропином человека по сравнению с 88% в естественном цикле, а стероидогенез в культуре поддерживается не более 2 сут [6]. Ведущим механизмом этого дефекта является сверхфизиологичный уровень стероидных гормонов, подавляющих секрецию ЛГ по механизму отрицательной обратной связи. Прямым подтверждением служат данные рандомизированного контролируемого исследования D. Holt и соавт. (2022), в котором подавление уровня эстрадиола во время стимуляции статистически значимо удлиняло нестимулируемую лютеиновую фазу с 5,0 до 8,0 дня [5]. Уже к 6-му дню после пункции у значительного числа пациенток отмечается существенное падение уровня прогестерона, а сама лютеиновая фаза укорачивается [2, 5].

В циклах криопереноса на фоне ЦГТ проблема имеет иную природу. Здесь нет не только полноценной лютеиновой функции, но и самого желтого тела. По данным K. Neumann и соавт., в программах криопереносов без желтого тела значимый вклад плаценты в продукцию прогестерона начинается не ранее 7-й недели гестации [7]. Следовательно, в течение критического периода имплантации и раннего эмбрионального развития беременность полностью зависит от экзогенного прогестерона.

Важно и то, что желтое тело является не только источником прогестерона. Оно продуцирует релак-

син и ряд других биологически активных молекул, участвующих в сосудистой адаптации и гемодинамической перестройке ранней беременности [14, 15, 26]. Отсутствие желтого тела в циклах без овуляции связывают с более высоким риском гипертензивных осложнений, прежде всего преэклампсии [14, 15, 26—28]. Эта концепция расширяет контекст понимания прогестероновой поддержки: в ряде клинических сценариев мы фактически компенсируем не только локальный дефицит в эндометрии, а еще и отсутствие целого эндокринного органа.

Исходя из этого, лютеиновую поддержку целесообразно рассматривать на нескольких взаимосвязанных уровнях: эндометриальном, системном и практическом. Эндометриальный уровень отражает, достигнута ли секреторная трансформация эндометрия. Системный уровень позволяет оценить, обеспечена ли адекватная системная концентрация прогестерона, от которой зависят его внеэндометриальные эффекты и поддержание беременности в циклах без желтого тела. Практический уровень отвечает на вопрос, каким способом и на основании каких данных мониторинга индивидуализировать поддержку в конкретном цикле. Дальнейшее изложение последовательно рассматривает физиологические, фармакокинетические и практические аспекты этой проблемы.

2. Прогестерон как системный гормон

Прогестерон участвует в формировании иммунологической толерантности к эмбриону посредством нескольких взаимосвязанных механизмов. Одним из центральных посредников считается прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (progesterone-induced blocking factor — PIBF), продукция которого возрастает под влиянием прогестерона и ассоциирована с успешной беременностью [16—18]. Прогестерон способствует смещению иммунного ответа в сторону профиля Т-хелперов 2-го типа (Th2), экспансии регуляторных Т-клеток (Treg) и подавлению провоспалительных эффекторов, включая натуральные киллеры (НК-клетки) и Th17-звено [16, 19]. Эти эффекты имеют особое значение в условиях, когда беременность на ранних сроках полностью зависит от экзогенной гормональной поддержки. При этом важно учитывать, что иммуномодулирующее действие прогестерона на материнско-фетальном интерфейсе в значительной мере определяется локальными концентрациями. Так, например, в экспериментальной модели A. Fergusson и соавт. (2015) применение вагинальных форм прогестерона увеличивало количество децидуальных Treg-клеток и вдвое снижало частоту индуцированных преждевременных родов, тогда как системный 17 α -гидроксипрогестерона капроат не вызывал ни одного из этих эффектов [29]. Этот пример подчеркивает, что часть эффектов прогестерона, пре-

жде всего локальный иммуномодулирующий, реализуется при достаточной концентрации в тканях-мишенях; вместе с тем в циклах без желтого тела именно системная биодоступность экзогенного прогестерона определяет саму возможность поддержания беременности, поскольку иного источника гормона нет.

Не менее важна роль прогестерона в децидуализации. Он является основным регулятором превращения эндометриальных стромальных клеток в децидуальные [20]. При этом прямое сравнение концентраций в сыворотке крови и в тканях показало отсутствие жесткой корреляции между ними: локальные концентрации в эндометрии и системные уровни отражают разные стороны действия прогестерона [21]. Этот факт помогает понять, почему пациентка может иметь полноценную секреторную трансформацию эндометрия, но при этом демонстрировать неблагоприятные клинические исходы при низком уровне прогестерона в сыворотке крови.

Токолитический эффект также реализуется через прогестерон-рецепторные механизмы. Изоформы рецептора прогестерона PR-B и PR-A имеют разнонаправленные эффекты: PR-B подавляет провоспалительную и сократительную активность миометрия, тогда как относительное преобладание PR-A связывают с функциональной «прогестероновой отменой» перед родами [22, 23]. Клиническую значимость этих механизмов косвенно подтверждают данные крупного метаанализа EPPIC, показавшего снижение риска преждевременных родов при использовании прогестерона у женщин высокого риска [24].

Таким образом, клинический успех лютеиновой поддержки не может быть полностью описан только данными об эндометрии. Для ряда пациенток, особенно в циклах без желтого тела, принципиальное значение имеет системная биодоступность гормона.

3. Протокол подготовки эндометрия и место желтого тела

Выбор протокола подготовки эндометрия должен стать первым фундаментальным шагом к персонализации терапии. Естественный цикл и модифицированный естественный цикл сохраняют овуляцию и желтое тело, что потенциально обеспечивает не только высокий уровень эндогенного прогестерона, но и присутствие других важных для протекания беременности биологически активных субстанций [30–34]. В последние годы этот аспект приобрел особое значение в связи с получением данных о повышении акушерского риска в циклах без желтого тела.

Систематические обзоры и метаанализы показывают, что переносы эмбрионов в циклах на фоне ЦГТ ассоциированы с более высоким риском гипертензивных расстройств беременности и преэклампсии по сравнению с циклами, в которых желтое тело сохранено [26, 27]. Кроме того, T. Dalsgaard и соавт. (2022)

описали достоверно более высокий тромбиновый потенциал при подготовке эндометрия к переносу эмбрионов на фоне ЦГТ, что указывает на дополнительный компонент тромботического риска [35]. Эти наблюдения поддержаны и современными рандомизированными исследованиями, в которых в овуляторных популяциях естественный цикл обеспечивал по меньшей мере не худшие репродуктивные результаты и более благоприятный акушерский профиль [30–32]. При этом протокол подготовки эндометрия на фоне ЦГТ остается незаменимым в программах суррогатного материнства, у некоторых пациенток с ановуляцией, при недостаточном росте (гипоплазии) эндометрия с показаниями к управляемой эстрогеновой поддержке для достижения адекватной толщины, а также в тех ситуациях, когда требуются максимальная управляемость таймингом и минимизация риска отмены цикла.

Отдельного внимания заслуживает прогестерон-модифицированный естественный цикл, впервые описанный российскими исследователями. Концептуально предпринимается попытка объединить управляемость программированного переноса с преимуществами сохраненного желтого тела [36, 37]. Доказательная база этого подхода еще формируется, однако само появление таких протоколов отражает важный сдвиг, заключающийся в том, что клиницисты все чаще стремятся не только синхронизировать эндометрий и эмбрион, но и сохранить физиологические эффекты лютеиновой фазы.

Практический вывод не должен звучать как универсальный отказ от ЦГТ. Было бы корректнее утверждать, что при наличии клинического выбора предпочтение следует отдавать протоколам с возможностью сохранения желтого тела, а при проведении подготовки эндометрия на фоне ЦГТ следует особенно внимательно относиться к вопросу системного действия прогестерона и выбору препарата.

4. Формы введения прогестерона: фармакокинетика и клиническое значение

Микронизированный прогестерон для вагинального применения остается наиболее распространенной формой лютеиновой поддержки.

Это объясняется эффектом первого маточного прохождения (first uterine pass effect), описанным D. De Ziegler и соавт.: при вагинальном введении прогестерон поступает в матку преимущественно за счет прямого локального транспорта из влагалища, что обеспечивает высокие тканевые концентрации в эндометрии при относительно низком уровне в системном кровотоке [38].

Локальные концентрации в эндометрии при вагинальном введении в 38 раз превышают таковые при внутримышечном введении той же дозы, тогда как уровень в сыворотке крови остается в 10 раз ниже [39, 40].

Именно поэтому вагинальные формы прогестерона эффективны как базовая поддержка во многих циклах ВРТ и обеспечивают сопоставимые с внутримышечным прогестероном репродуктивные результаты в свежих циклах [3, 41].

Однако этот же феномен создает и клиническое ограничение. Высокие тканевые концентрации могут сочетаться с относительно низкими уровнями в сыворотке крови, а у 20—35% пациенток стандартные дозы не обеспечивают достижения уровней в сыворотке крови, ассоциированных с наилучшими исходами в циклах переноса размороженных эмбрионов на фоне ЦГТ [10—13, 42]. В этой ситуации простое увеличение вагинальной дозы работает непредсказуемо, поскольку проблема часто связана не с недостаточностью исходной дозы, а с индивидуальными особенностями абсорбции [11, 13, 42]. При этом не все вагинальные формы эквивалентны. По данным E. Labarta и соавт. (2024) на 2665 циклах, вагинальные суппозитории (пессарии) обеспечивают более высокие уровни прогестерона в сыворотке крови и реже приводят к субпороговым значениям ($<8,8$ нг/мл) в день переноса по сравнению с вагинальными капсулами [43].

Исторически внутримышечный масляный прогестерон считался традиционным надежным способом поддержания достаточного уровня системных концентраций. Применение этой формы в клинической практике часто ограничено из-за болезненности в месте инъекции, формирования инфильтратов и неудобства самостоятельного применения. Важно, что, согласно отечественным регламентирующим требованиям, внутримышечные инъекции должны выполняться медицинским персоналом с соблюдением требований асептики, предъявляемых к процедурным кабинетам (СанПиН 3.3686-21; СанПиН 2.1.3678-20), что вынуждает пациентку к ежедневным визитам в клинику, а также приводит к снижению приверженности лечению [41, 44, 45]. Из-за этого внутримышечные инъекции гормонов считают не лучшим решением в долговременной перспективе.

Дополнительным ограничением для отечественной практики ВРТ служит отсутствие в Российской Федерации масляных форм прогестерона, зарегистрированных и официально одобренных для применения во время беременности.

Пероральный микронизированный прогестерон удобен в применении, однако характеризуется вариабельной абсорбцией и нестабильными концентрациями в сыворотке крови, что ограничивает его использование как единственной формы поддержки в циклах криопереноса без желтого тела [46]. Дидрогестерон, напротив, обладает хорошей пероральной биодоступностью и доказательной базой по поддержке лютеиновой фазы, но не определяется стандартными иммуноанализами на прогестерон и потому не может быть оценен в рамках стандартного мониторинга уровня прогестерона в сыворотке крови, на которой строит-

ся индивидуализация поддержки. Комбинация прогестерона для вагинального применения с дидрогестероном рассматривается как возможный путь усиления поддержки и потенциального снижения потребности в рутинной коррекции у ряда пациенток [46, 47]. Вместе с тем в действующих клинических рекомендациях «Женское бесплодие» (2024) для поддержания посттрансферного периода предложено назначение препаратов прогестерона или дидрогестерона, т.е. их комбинация в число рекомендованных режимов не входит [48].

Отдельного внимания в последние годы заслуживает системная альтернатива: водорастворимый прогестерон для подкожного введения с торговым названием Пролютекс. Технология, основанная на комплексе прогестерона с циклодекстрином, позволила реализовать системное введение без масляного растворителя [49, 50]. В двух крупных рандомизированных исследованиях применение прогестерона для подкожного введения не имело клинических различий с вагинальной формой в качестве средства лютеиновой поддержки в циклах ЭКО [51, 52]. Для клинической практики особенно важен не только этот факт, но и сочетание предсказуемой системной биодоступности, возможности самостоятельного введения и лучшей переносимости по сравнению с внутримышечным путем.

Согласно инструкции по применению, препарат назначается ежедневно до конца 12-й недели подтвержденной беременности. Такой интервал имеет патофизиологическое обоснование: в циклах ЦГТ без функционирующего желтого тела ранняя беременность полностью зависит от экзогенного прогестерона, поддержание его достаточной системной концентрации необходимо вплоть до завершения лютеоплацентарного перехода. Преждевременное или нестабильное снижение системного уровня прогестерона до того, как плацентарный стероидогенез возьмет на себя ведущую роль (на 7—9-й неделе), ассоциировано с повышенным риском репродуктивных потерь [12]. Предсказуемая фармакокинетика водорастворимого прогестерона для подкожного введения позволяет избежать клинически значимых снижений системной концентрации прогестерона в этот уязвимый период.

Фармакокинетической особенностью водорастворимого прогестерона для подкожного введения является быстрое повышение системной концентрации: после подкожного введения 25 мг средняя максимальная (пиковая) концентрация лекарственного вещества (C_{max}) составляет примерно 50 нг/мл ($50,7 \pm 16,3$ нг/мл) уже к 1-му часу, тогда как вагинальные и пероральные формы характеризуются более пологим профилем концентрации в плазме крови [49]. Клиническое значение этой особенности заключается не в стремлении к пиковым значениям как самостоятельной цели, а в возможности быстро и предска-

мо обеспечить системную экспозицию прогестерона при выявлении или ожидаемом риске субоптимального уровня в сыворотке крови.

Совокупность этих свойств (предсказуемая системная биодоступность, возможность самостоятельного введения и хорошая переносимость) делает прогестерон для подкожного введения удобным инструментом при необходимости быстрой и управляемой коррекции системного уровня гормона.

5. Уровень прогестерона в сыворотке крови как мишень мониторинга

Наиболее выраженный концептуальный сдвиг в лютеиновой поддержке последних лет связан с переходом от фиксированных эмпирических схем подготовки эндометрия к идее целевого уровня прогестерона в сыворотке крови в циклах переноса размороженных эмбрионов на фоне ЦГТ. Этот сдвиг парадигмы от эмпирической к прецизионной лютеиновой поддержке отмечен в недавнем обзоре E. Labarta и соавт. (2026) [53]. В нескольких исследованиях последовательно показано, что низкий уровень прогестерона в сыворотке крови в день переноса или накануне ассоциирован со снижением частоты продолжающейся беременности и живорождения [9, 10–12]. В исследованиях E. Labarta и соавт. пороговые значения находились в диапазоне около 8,8–9,2 нг/мл [9, 10], а метаанализы подтвердили связь низкого уровня с ухудшением репродуктивных исходов и ростом риска выкидыша [11, 12].

Клинически важно не только само наличие этой взаимосвязи, но и частота этого явления. По современным данным, значения ниже порогового уровня встречаются примерно у каждой 5-й, а по результатам отдельных исследований — у каждой 3-й пациентки при стандартной поддержке вагинальными формами [10–13]. Наиболее устойчивыми предикторами низких уровней являются повышенный индекс массы тела (ИМТ) и индивидуальные особенности вагинальной абсорбции [13, 42].

Из этого следует, что подход с фиксированной («универсальной») дозой вагинальных форм прогестерона при подготовке эндометрия в циклах ЦГТ у некоторых пациенток не обеспечивает системных концентраций, ассоциированных с наилучшими исходами [10, 13].

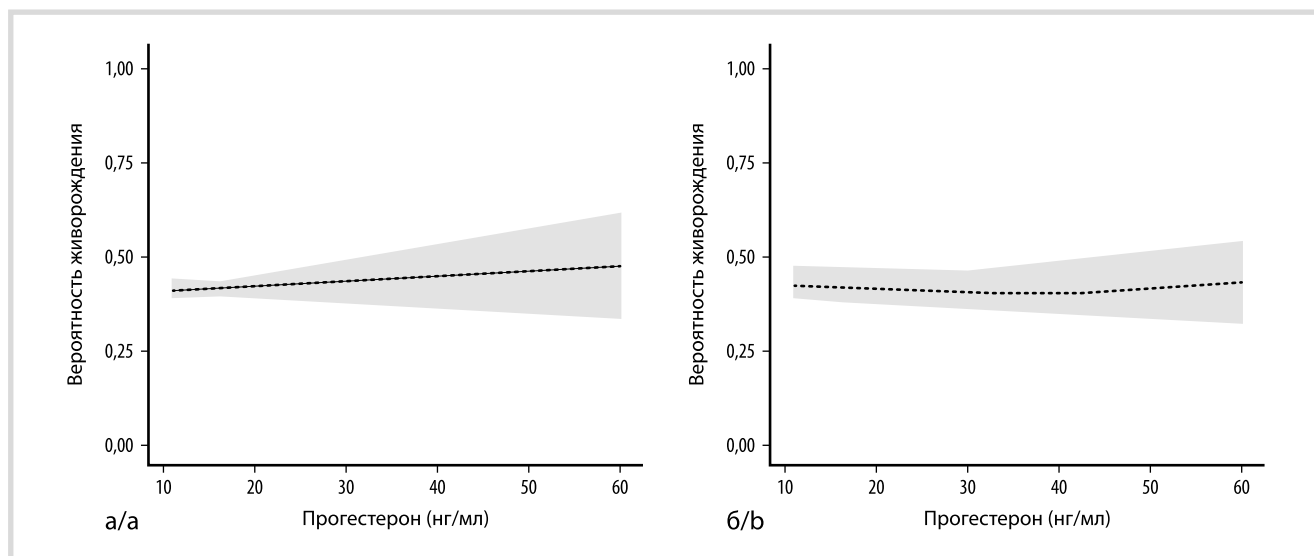
При выявлении в сыворотке крови уровня прогестерона ниже порогового значения наиболее логичной является добавка системной формы прогестерона. Именно в этой области сформировалась концепция персонализированной коррекции лютеиновой поддержки (в англоязычной литературе — *progesterone rescue*).

Название «протокол спасения» (*rescue*) не вполне точно отражает природу выявляемого дефицита. У па-

циенток, у которых субоптимальный уровень прогестерона (ниже 10 нг/мл) обнаруживается накануне или в день переноса размороженного эмбриона в циклах ЦГТ, факторы сниженной абсорбции прогестерона через слизистую оболочку влагалища (прежде всего повышенный ИМТ и индивидуальные особенности всасывания) сохраняются на всем протяжении вагинальной поддержки. Следовательно, потребность в системной компенсации возникает не накануне переноса, а фактически с 1-го дня лютеиновой поддержки и сохраняется до момента, когда ведущую роль в продукции прогестерона берет на себя плацента. С этих позиций корректнее говорить не о «протоколе спасения» в узком смысле дизайна исследований, а о комбинированном протоколе (вагинальная плюс системная форма) как способе индивидуализации лютеиновой фазы и компенсации системного действия прогестерона. По данным исследований, в программах криопереноса на фоне ЦГТ доля пациенток с субпороговыми значениями составляет от 20 до 35% [10–13]. Сопоставимая по значимости когорта выявляется и в естественном цикле: по данным S. Gaggiotti-Marre и соавт., уровень прогестерона в сыворотке крови ниже 10 нг/мл накануне переноса регистрировался у 37% женщин (примерно у каждой 3-й) и был ассоциирован с более низкой частотой живорождения [54]. Вместе с тем клиническое значение этого наблюдения остается гипотезообразующим: данные о пользе системной коррекции в естественном цикле пока ограничены и неоднозначны [55].

Проспективные и ретроспективные исследования, а также метаанализ показывают, что своевременная системная коррекция способна улучшить исходы, доведя их до уровня пациенток с исходно адекватным уровнем прогестерона в сыворотке крови [56–60]. В качестве вариантов коррекции использовались прогестерон для подкожного введения, комбинации вагинального и подкожного способов введения [47, 56–60].

Клиническая стратификация пациенток для системной коррекции прогестерона должна опираться на силу доказательств. Наиболее точные данные получены для пациенток в циклах ЦГТ с ранее или текущим документированным субоптимальным уровнем прогестерона в сыворотке крови, а также для пациенток с факторами, ассоциированными с низкими концентрациями при вагинальной поддержке, прежде всего с более высоким ИМТ и индивидуальными особенностями абсорбции [13, 42, 56–60]. Для аденомиоза, привычного выкидыша, позднего репродуктивного возраста, повторных неудач имплантации и другой коморбидной гинекологической патологии доказательная база менее однородна: эти состояния ассоциированы с более низкой вероятностью имплантации, живорождения и/или повышенным риском репродуктивных потерь, но сами по себе не доказывают дефицит прогестерона [61–63]. Поэтому расширение по-



После достижения минимально достаточного уровня прогестерона в сыворотке крови дальнейшее повышение концентрации не ассоциировалось с увеличением или снижением вероятности живорождения (адаптировано из [66]).

а — вагинальные формы прогестерона; б — комбинация форм прогестерона для вагинального и подкожного введения.

After achieving the minimum sufficient serum progesterone level, further increases in concentration were not associated with an increase or decrease in the likelihood of live birth (adapted from [66]).

a — vaginal forms of progesterone; б — a combination of progesterone forms for vaginal and subcutaneous administration.

казаний к упреждающей системной поддержке у женщин этих групп следует рассматривать как экспертную индивидуализацию, а не как универсальный стандарт; решение в пользу упреждающей системной поддержки в них разумно принимать индивидуально, опираясь в том числе на данные мониторинга уровня прогестерона в сыворотке крови.

Отдельно следует оговорить режим монотерапии с применением формы прогестерона для подкожного введения. При непереносимости прогестерона для вагинального применения в циклах ЦГТ, когда подкожная инъекционная форма используется как единственная, целесообразна суточная доза 50 мг, т.е. две инъекции по 25 мг с интервалом 12 ч, как это показано в сравнительных исследованиях [64, 65].

Весомые доказательства значимости уровня прогестерона в сыворотке крови, измеренного перед криопереносом на фоне ЦГТ, получены в метаанализе Р. Melo и соавт. (2021): уровень ниже 10 нг/мл был ассоциирован с достоверно более низкой частотой прогрессирующей беременности и живорождения, а также с более высокой частотой выкидышей [12].

После достижения минимально достаточного уровня дальнейший рост концентрации прогестерона как минимум не ухудшает репродуктивные исходы [66]. Это важный практический момент, так как на данном этапе задача мониторинга состоит не в попытке добиться наиболее высокого значения, а в выявлении пациенток, не достигших минимально необходимого уровня.

Накапливаются данные об отсутствии негативного влияния высоких доз экзогенного прогестеро-

на на исходы программ ВРТ. Так, в ретроспективном исследовании I. González-Foruria и соавт. (2023), включившем 3183 цикла криопереноса, повышенные уровни прогестерона в сыворотке крови не были связаны со снижением частоты живорождения: ни при изолированном вагинальном применении прогестерона в стандартных дозах, ни при комбинации вагинальной и подкожной форм в рамках индивидуализации лютеиновой поддержки. Отсутствие связи между высоким уровнем прогестерона и вероятностью живорождения подтверждено как в логистической, так и в обобщенной аддитивной (нелинейной) модели, независимо от режима поддержки [66] (см. рисунок).

В циклах на фоне ЦГТ измерение чаще всего выполняют в день переноса эмбриона или на 4-й день введения прогестерона. Появляются и данные о возможной прогностической роли измерения в день теста на беременность [67], однако этот подход подлежит дальнейшей валидации.

6. Когда мониторинг уровня прогестерона в сыворотке крови может быть оправдан?

Несмотря на убедительность данных для циклов на фоне ЦГТ, т.е. без желтого тела, такой подход нельзя механически переносить на все сценарии в программах ВРТ. В циклах с овуляцией и функционирующим желтым телом секреция прогестерона остается пульсирующей, и единичное измерение его уровня в сыворотке крови отражает только момент времени, а не полноценность лютеиновой функции [4, 68].

Именно поэтому профессиональные общества указывают, что одноразовое измерение уровня прогестерона в сыворотке крови не является надежным диагностическим критерием недостаточности лютеиновой фазы в естественном цикле [68].

Эта позиция согласуется и с клиническими данными. Систематический обзор по программам переноса размороженных эмбрионов в естественных циклах не показал убедительной пользы рутинной дополнительной прогестероновой поддержки у женщин с нормальной функцией желтого тела [69]. Более того, попытки коррекции у пациенток с низким однократным уровнем прогестерона в натуральных циклах не дали столь же убедительного эффекта, как в циклах переноса размороженных эмбрионов на фоне циклической гормональной терапии [55]. Это, вероятно, отражает фундаментальную биологическую разницу между циклом с пульсирующей эндогенной секрецией и циклом, где вся поддержка строится на экзогенном препарате.

Следовательно, экспертная позиция сформулирована следующим образом: при переносе эмбрионов в циклах на фоне ЦГТ мониторинг уровня прогестерона в сыворотке крови имеет практическое значение и может быть использован для персонализации поддержки. В циклах с сохраненным желтым телом рутинный мониторинг пока не имеет сопоставимой доказательной базы и не должен автоматически использоваться по тем же порогам и с той же логикой.

7. Экономическая целесообразность индивидуализации лютеиновой поддержки

Накопленные данные позволили испанской исследовательской группе (2024) оценить экономическую целесообразность индивидуализации лютеиновой поддержки. Авторы обобщили данные литературы, в которых сравнивалась частота живорождения у пациенток с нормальным и низким уровнями прогестерона в циклах криопереноса на фоне ЦГТ без индивидуализации поддержки. Низкий уровень прогестерона отмечен примерно у 30% пациенток, и в этой группе частота живорождения составляла 30% по сравнению с 44% у женщин с исходно нормальным уровнем. Эти оценки спроецированы на когорту регистра криопереносов в цикле ЦГТ Испанского общества фертильности (*Sociedad Española de Fertilidad* — SEF) за 2015—2018 гг. (164 851 перенос) [70].

На основании разработанной теоретической модели получены следующие данные:

— при внедрении индивидуализации лютеиновой поддержки около 49 300 криопереносов (примерно 30% когорты) могли бы получить пользу: повышение частоты живорождения в этой группе с 30 до 44% соответствует примерно 6900 дополнительным родам;

— при использовании наиболее оптимистичных оценок из проанализированных исследований повышение частоты живорождения с 35 до 52% соответствует примерно 8379 дополнительным родам.

Приведенный расчет иллюстрирует потенциальный вклад индивидуализации лютеиновой поддержки, в том числе комбинированного протокола (вагинальная форма плюс подкожная водорастворимая форма прогестерона), в улучшение репродуктивных исходов программ ВРТ. Вместе с тем следует подчеркнуть, что это результат теоретического моделирования; его клиническое подтверждение и оценка экономической эффективности требуют проспективных исследований.

8. Положения экспертного совета

1. Прогестерон в программах ВРТ является системным гормоном, участвующим в формировании иммунной толерантности, токолизе и сосудистой адаптации беременности.
2. Программы криопереноса на фоне ЦГТ наиболее уязвимы к дефициту прогестерона. Предсказуемая фармакокинетика водорастворимого прогестерона для подкожного введения позволяет поддерживать стабильную системную концентрацию гормона и снижает риск ее клинически значимого падения в критический период ранней гестации.
3. При наличии регулярного овуляторного менструального цикла, отсутствии гипоплазии эндометрия и других клинических ограничений предпочтение может отдаваться протоколам подготовки эндометрия в естественном или модифицированном естественном цикле.
Определение уровня прогестерона в сыворотке крови в естественном цикле пока имеет ограниченную доказательную базу, и рутинный мониторинг при такой подготовке до недавнего времени не считался необходимым. Вместе с тем накапливаются данные, позволяющие предполагать наличие когорты пациенток с сохраненным желтым телом, у которых уровень прогестерона в сыворотке крови накануне переноса оказывается субоптимальным, и которым может потребоваться системная поддержка. Этот вопрос должен быть предметом дальнейшего изучения.
4. В циклах криопереносов на фоне ЦГТ уровень прогестерона в сыворотке крови может использоваться как инструмент персонализации лютеиновой поддержки. Применение водорастворимого подкожного прогестерона позволяет гибко управлять системным уровнем гормона на основе данных мониторинга.
5. При уровне прогестерона в сыворотке крови ниже 10 нг/мл в циклах ЦГТ простое увеличение дозы вагинальных форм может быть недостаточно эффективным из-за лимита абсорбции и эффек-

та первого маточного прохождения. Водорастворимый подкожный прогестерон обеспечивает системную коррекцию за счет высокой и предсказуемой биодоступности.

6. У пациенток с документированным субоптимальным уровнем прогестерона в сыворотке крови в предыдущих циклах может рассматриваться подключение системной (водорастворимой для подкожного введения) формы одновременно с началом вагинальной поддержки (за 5–6 дней до переноса). Такой подход отражает сохраняющийся характер факторов сниженной вагинальной абсорбции на протяжении всего цикла, однако требует дальнейшей проспективной оценки.
7. При непереносимости вагинальных форм прогестерона в циклах с ЦГТ и необходимости использовать только инъекционную форму для подкожного введения следует применять суточную дозу 50 мг/сут, т.е. две инъекции в сутки с интервалом 12 ч.
8. У пациенток с документированным или ожидаемым субоптимальным системным уровнем прогестерона водорастворимый прогестерон для подкожного введения является клинически обоснованным вариантом системной коррекции благодаря предсказуемым системным концентрациям гормона, хорошей переносимости и возможности самостоятельного введения. У пациенток групп риска (поздний репродуктивный возраст, повышенный ИМТ, аденомиоз, повторные неудачи имплантации, привычный выкидыш, коморбидная гинекологическая патология) выбор упреждающей системной поддержки следует рассматривать как индивидуализацию терапии, а не как универсальное показание, поскольку перечисленные состояния сами по себе не доказывают наличие дефицита прогестерона.
9. При наступлении беременности вопрос о снижении дозы препаратов прогестерона следует решать индивидуально. Допустимо начало постепенного снижения дозы препаратов прогестерона начиная с 8 нед гестации.
10. Прогестерон-модифицированные циклы подготовки эндометрия к переносу эмбриона имеют сопоставимую эффективность с модифицированным естественным циклом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные данные позволяют рассматривать лютеиновую поддержку в программах вспомогательных репродуктивных технологий как более сложную

задачу, чем простое обеспечение секреторной трансформации эндометрия. Недостаточность системной биодоступности прогестерона становится особенно заметной в циклах без желтого тела, когда ранняя беременность полностью зависит от экзогенной гормональной поддержки.

Именно у женщин этой группы наиболее убедительно показана прогностическая ценность уровня прогестерона в сыворотке крови и клиническая полезность персонализированной коррекции. Напротив, в циклах с сохраненным желтым телом необходима более высокая осторожность. Следовательно, персонализация лютеиновой поддержки должна основываться на типе протокола подготовки эндометрия, наличии или отсутствии желтого тела, наличии клинических факторов риска имплантационной неудачи, способе введения прогестерона и данных мониторинга в тех случаях, когда он действительно информативен.

С практической точки зрения это означает переход от одинаковых схем для всех к стратифицированному подходу. При наличии выбора следует стремиться к сохранению желтого тела. Если используется протокол подготовки эндометрия с циклической гормональной терапией, оправдано внимание к уровню прогестерона в сыворотке крови как к мишени контроля. Если выявлен уровень прогестерона ниже порогового, предпочтительна системная коррекция, а водорастворимый прогестерон для подкожного введения может рассматриваться как один из наиболее удобных и воспроизводимых инструментов такой коррекции.

Наконец, при оценке экономической эффективности индивидуализации лютеиновой поддержки следует учитывать потенциальный прирост частоты живорождения: теоретическое моделирование указывает на возможное увеличение количества живорождений, что важно и в контексте задач по повышению результативности программ вспомогательных репродуктивных технологий. Эти оценки носят расчетный характер и должны быть подтверждены в проспективных наблюдениях.

Таким образом, при персонализированной лютеиновой поддержке в программах вспомогательных репродуктивных технологий следует учитывать не только влияние прогестерона на эндометрий, но и системное действие прогестерона. Именно этот сдвиг от эмпирической к прецизионной поддержке и представляет сегодня главным направлением дальнейшего развития клинической практики.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dyer S, Chambers GM, Jwa SC, de Mouzon J, Mansour R, Ishihara O, Banker J, Shalika S, Luger S, Goossens V. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies World Report: Assisted Reproductive Technology, 2019. *Fertility and Sterility*. 2025;124(4):679-693. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2025.06.003>
- Garg A, Zielinska AP, Yeung AC, Wang R, Mol BW, Alviggi C, Vuong LN, Humaidan P, Tuisi MR, Polyzos NP. Luteal phase support in assisted reproductive technology. *Nature Reviews Endocrinology*. 2024;20(3):149-167. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00921-5>
- van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(7):CD009154. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009154.pub3>
- Filicori M, Butler JP, Crowley WF. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. *Journal of Clinical Investigation*. 1984;73(6):1638-1647. <https://doi.org/10.1172/jci11370>
- Dreyer Holt M, Skouby SO, Bülow NS, Macklon NS, Pinborg A, Englund AL, Humaidan P, Stormlund S. The impact of suppressing estradiol during ovarian stimulation on the unsupported luteal phase: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2022;107(9):e3633-e3643. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac409>
- Bildik G, Akin N, Seyhan A, Yakin K, Keles I, Oktem O. Luteal granulosa cells from natural cycles are more capable of maintaining their viability, steroidogenic activity and LH receptor expression than those of stimulated IVF cycles. *Human Reproduction*. 2019;34(2):345-355. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey353>
- Neumann K, Depenbusch M, Schultze-Mosgau A, Griesinger G. Characterization of early pregnancy placental progesterone production by use of dydrogesterone in programmed frozen-thawed embryo transfer cycles. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020;40(5):743-751. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.01.019>
- Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1973;115(6):759-765. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(73\)90517-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(73)90517-6)
- Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohí J, Bosch E. Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study. *Human Reproduction*. 2017;32(12):2437-2442. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex316>
- Labarta E, Mariani G, Paoletti S, Rodriguez-Varela C, Celada P, Remohí J, Bosch E. Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone. *Human Reproduction*. 2021;36(3):683-692. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa322>
- Ranisavljevic N, Huberlant S, Montagut M, Alonzo G, Anahory T, de Vos M, Evrelin C. Low luteal serum progesterone levels are associated with lower ongoing pregnancy and live birth rates in ART: systematic review and meta-analyses. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:892753. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.892753>
- Melo P, Chung Y, Pickering O, Price MJ, Coomarasamy A, Gallos I. Serum luteal phase progesterone in women undergoing frozen embryo transfer in assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2021;116(6):1534-1556. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.07.002>
- Maignien C, Bourdon M, Marcellin L, Wahab H, Pocate-Cherruau F, Plu-Bureau G, Chapron C, Santulli P. Clinical factors associated with low serum progesterone levels on the day of frozen blastocyst transfer in hormonal replacement therapy cycles. *Human Reproduction*. 2022;37(11):2570-2577. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac199>
- von Versen-Höynck F, Schaub AM, Chi YY, Chiu-Cunningham K, Palomares KT, Giazghor S, Baker VL, Conrad KP. Increased preeclampsia risk and reduced aortic compliance with in vitro fertilization cycles in the absence of a corpus luteum. *Hypertension*. 2019;73(3):640-649. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12043>
- Pereira MM, Mainigi M, Strauss JF. Secretory products of the corpus luteum and preeclampsia. *Human Reproduction Update*. 2021;27(4):651-672. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab003>
- Piccinni MP, Raghupathy R, Saito S, Szekeres-Bartho J. Cytokines, hormones and cellular regulatory mechanisms favoring successful reproduction. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:717808. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717808>
- Szekeres-Bartho J, Šučurović S, Mulac-Jeričević B. The role of extracellular vesicles and PIBF in embryo-maternal immune-interactions. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2890. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02890>
- Cohen RA, Check JF, Dougherty MP. Evidence that exposure to progesterone alone is a sufficient stimulus to cause a precipitous rise in the immunomodulatory protein PIBF. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2016;33(2):221-229. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0619-7>
- Lee JH, Ulrich B, Cho J, Park J, Kim CH. Progesterone promotes differentiation of human cord blood fetal T cells into T regulatory cells but suppresses their differentiation into Th17 cells. *Journal of Immunology*. 2011;187(4):1778-1787. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003919>
- Gellersen B, Brosens JJ. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocrine Reviews*. 2014;35(6):851-905. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1045>
- Labarta E, Sebastian-Leon P, Devesa-Peiro A, Celada P, Vidal C, Giles J, Remohí J, Bosch E, Diaz-Gimeno P. Analysis of serum and endometrial progesterone in determining endometrial receptivity. *Human Reproduction*. 2021;36(11):2861-2870. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab184>
- Tan H, Yi L, Rote NS, Hurd WW, Mesiano S. Progesterone receptor-alpha and -beta have opposite effects on proinflammatory gene expression in human myometrial cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(5):E719-E730. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3251>
- Peavey MC, Wu SP, Li R, Liu J, Emery OM, Wang T, Zhou L, Wendorf M, Yallampalli C, DeMayo FJ. Progesterone receptor isoform B regulates the Wnt pathway to suppress uterine contractility. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021;118(11):e2011643118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2011643118>
- EPPIC Group. Evaluating progestogens for preventing preterm birth international collaborative (EPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *The Lancet*. 2021;397(10280):1183-1194. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00217-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00217-8)
- Stricker R, Eberhart R, Chevaillier MC, Quinn FA, Bischof P, Stricker R. Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesterone during different phases of the menstrual cycle on the Abbott ARCHITECT analyzer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2006;44(7):883-887. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.160>

26. Conrad KP, von Versen-Hoeynck F, Baker VL. Potential role of the corpus luteum in maternal cardiovascular adaptation to pregnancy and preeclampsia risk. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;226(5):683-699. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.018>
27. Busnelli A, Schirripa I, Fedele F, Bulfoni A, Levi-Setti PE, Somigliana E. Obstetric and perinatal outcomes following programmed compared to natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2022;37(7):1619-1641. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac073>
28. Donno V, Prats P, Plancha M, Rodriguez A, Rodriguez-Purata J, Garcia-Velasco JA. Artificial cycle frozen embryo transfer improves uterine perfusion during later pregnancy but is associated with higher preeclampsia incidence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2026;235(1):106-113. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2026.02.031>
29. Furcron AE, Romero R, Plazyo O, Unkel R, Xu Y, Hassan SS, Chaemsaitong P, Mahajan A, Gomez-Lopez N. Vaginal progesterone, but not 17alpha-hydroxyprogesterone caproate, has anti-inflammatory effects at the murine maternal-fetal interface. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;213(6):846.e1-19. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.010>
30. Ho VNA, Pham TD, Nguyen NT, Nguyen TL, Nguyen VQA, Le HN, Pham TN, Ha MT, Humaidan P, Mol BW, Vuong LN. Livebirth rate after one frozen embryo transfer in ovulatory women starting with natural, modified natural, or artificial endometrial preparation in Viet Nam: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. 2024;404(10449):266-275. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00756-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00756-6)
31. Wei D, Qin Y, Sun Y, Wang Z, Shi J, Zhang J, Liang X, Zhao L, Cao Y, Shi Y. Natural ovulation versus programmed regimens before frozen embryo transfer in ovulatory women: multicentre, randomised clinical trial. *BMJ*. 2026;392:e087045. <https://doi.org/10.1136/bmj-2025-087045>
32. Liu X, Li W, Wen W, Wu L, Zhang J, Li Y, Wang J, Chen L, Feng X, Zhang H. Natural cycle versus hormone replacement therapy as endometrial preparation in ovulatory women undergoing frozen-thawed embryo transfer: the COMPETE open-label randomized controlled trial. *PLoS Medicine*. 2025;22(6):e1004630. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004630>
33. Venetis C, Kiose K, Apostolidou M, Goulis DG, Kolibianakis EM. Modified natural vs. natural cycle for endometrial preparation in frozen embryo transfer: a meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2026;125(5):833-844. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2026.02.021>
34. Gan J, Rozen G, Polyakov A. Treatment outcomes of blastocysts thaw cycles, comparing the presence and absence of a corpus luteum: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(4):e051489. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051489>
35. Dalsgaard TH, Hvas AM, Kirkegaard KS, Lodahl CB, Christensen LH, Christiansen OB, Kirkegaard K. Impact of frozen thawed embryo transfer in hormone substituted cycles on thrombotic risk markers. *Thrombosis Research*. 2022;209:23-32. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.11.016>
36. Kornilov N, Vasilyeva O, Klementiev A, Shlykova S, Tsyapkina E, Gzgzan A. Progesterone-modified natural cycle preparation for frozen embryo transfer. *Reproductive BioMedicine Online*. 2024;49(5):104350. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.104350>
37. Yuan HN, Song JY, Sun ZG. Comparison of progesterone-modified natural cycle and hormone replacement therapy cycle for endometrial preparation in single frozen blastocyst transfer (COMPROSET): protocol for an open-label randomized controlled trial. *Frontiers in Endocrinology*. 2024;15:134567. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1522004>
38. De Ziegler D, Bulletti C, De Monstier B, Jääskeläinen AS. The first uterine pass effect. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997;828:291-299. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb48550.x>
39. Miles RA, Paulson RJ, Lobo RA, Press MF, Carmina E, Sauer MV. Pharmacokinetics and endometrial tissue levels of progesterone after administration by intramuscular and vaginal routes: a comparative study. *Fertility and Sterility*. 1994;62(3):485-490. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)56935-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)56935-0)
40. Cicinelli E, Schonauer LM, Galantino P, Matteo M, Cassetta R, Pinto V, De Ziegler D. Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone. *Human Reproduction*. 2000;15(Suppl 1):159-165. https://doi.org/10.1093/humrep/15.suppl_1.159
41. Abdelhakim AM, Abd-ElGawad M, Hussein RS, Abbas AM. Vaginal versus intramuscular progesterone for luteal phase support in assisted reproductive techniques: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecological Endocrinology*. 2020;36(5):389-397. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1727879>
42. Lawrenz B, Fatemi HM. Are serum progesterone measurements truly representative for the identification of an adequate luteal phase in HRT FET cycles? *Human Reproduction*. 2022;37(4):639-643. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac017>
43. Labarta E, Rodriguez-Varela C, Salvaleda-Mateu M, Suñol G, Giles J, Bosch E. Luteal phase support using micronized vaginal progesterone as pessaries or capsules in artificial cycles: is there any difference? *Reproductive BioMedicine Online*. 2024;48(5):103638. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103638>
44. Yanushpolsky E, Hurwitz S, Greenberg L, Racowsky C, Hornstein M. Crinone vaginal gel is equally effective and better tolerated than intramuscular progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a prospective randomized study. *Fertility and Sterility*. 2010;94(7):2596-2599. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.02.033>
45. Zhang T, Zhou M, Huang D, Sun Z, Ao B, Xu F, Zhang F. Mechanism insight into the in situ reactions of repeated intramuscular progesterone injections. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2023;132(1):71-82. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13802>
46. Niu Y, Liu H, Li X, Zhang J, Wang Y, Sun Y. Oral micronized progesterone versus vaginal progesterone for luteal phase support in fresh embryo transfer cycles: a multicenter, randomized, non-inferiority trial. *Human Reproduction*. 2023;38(Suppl 2):ii24-ii33. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac266>
47. Lawrenz B, Kalafat E, Ata B, Yildiz S, Findikli N, Shakerian B, Fatemi HM. The combination of dydrogesterone and micronized vaginal progesterone can render serum progesterone level measurements on the day of embryo transfer and rescue attempts unnecessary in an HRT FET cycle. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2024;41(4):885-892. <https://doi.org/10.1007/s10815-024-03049-1>
48. Клинические рекомендации. Женское бесплодие. 2024. Одобрено Научно-практическим Советом Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ссылка активна на 23.08.26. *Klinicheskie rekomendacii. Zhenskoe besplodie*. 2024. Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Ministerstva zdravooxraneniya Rossijskoj Federacii. Accessed August 23, 2026. (In Russ.). <https://diseases.medelement.com/disease/>
49. Sator M, Radicioni M, Cometti B, Wirth S, Flückiger A, Podda MF, Gamberini MC, Loprete L, Marrari E, Sturniolo R. Pharmacokinetics and safety profile of a novel progesterone aqueous formulation administered by the subcutaneous route. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(3):205-208. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.736560>
50. Cometti B. Pharmaceutical and clinical development of a novel progesterone formulation. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2015;94 Suppl 161:28-37. <https://doi.org/10.1111/aogs.12765>

51. Baker VL, Jones CA, Doody K, Schnauffer K, Alper M, Cometti B. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. *Human Reproduction*. 2014;29(10):2212-2220. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu194>
52. 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. *Fertility and Sterility*. 2014;101(1):112-119. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.010>
53. Labarta E, Giudice LC, Humaidan P. Role of serum progesterone levels in frozen embryo transfer: an update. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2026;38(3):139-146. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000001099>
54. Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, González-Foruria I, Parriego M, Garcia S, Martínez F, Barri PN, Polyzos NP, Coroleu B. Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates. *Human Reproduction*. 2020;35(7):1623-1629. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa092>
55. Erden M, Mumusoglu S, Ozbek IY, Polat M, Bozdog G, Humaidan P, Yerali H. Exogenous progesterone rescue in patients with low mid-luteal serum progesterone levels undergoing true natural vitrified-warmed blastocyst transfer. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2025;42(1):221-229. <https://doi.org/10.1007/s10815-024-03309-0>
56. Alvarez M, Gaggiotti-Marre S, Martinez F, Coll L, Garcia S, Parriego M, Polyzos NP, Coroleu B. Individualised luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles based on serum progesterone levels: a prospective cohort study. *Human Reproduction*. 2021;36(6):1552-1560. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab031>
57. du Boulet B, Ranisavljevic N, Mollevi C, Evrevin C, Bringer-Deutsch S, Anahory T. Individualized luteal phase support based on serum progesterone levels in frozen-thawed embryo transfer cycles maximizes reproductive outcomes in a cohort undergoing preimplantation genetic testing. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:1051857. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1051857>
58. Arik Alpcetin SI, Ince O, Akcay B, Taghiyeva T, Demirdag E, Guler I, Erdem M, Erdem A. Comparison of individualized rescue luteal phase support strategies with vaginal and combined vaginal and subcutaneous progesterone administration in artificial frozen-thawed blastocyst embryo transfer cycles based on serum progesterone levels. *Frontiers in Endocrinology*. 2024;15:1503008. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1503008>
59. Kim Y, Ryu EK, Lee H, Kim J, Kim A, Park CW, Song H. Progesterone rescue is effective for clinical pregnancy outcome in women presenting low circulating progesterone levels at frozen embryo transfer day. *Human Reproduction*. 2024;39(Suppl 1):deae108.958. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae108.958>
60. Stavridis K, Kastora SL, Triantafyllidou O, Dagklis T, Panagiotidis Y, Prapas N, Prapas Y, Goulis DG. Effectiveness of progesterone rescue in women presenting low circulating progesterone levels around the day of embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2023;119(6):954-963.
61. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2014;29(5):964-977. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu041>
62. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, Gupta P, Dawood F, Koot YEM, Bender Atik R, Bloemenkamp KWM, Brady R, Briley AL, Cavallaro R, Cheong YC, Chu JJ, Eapen A, Ewies A, Farquharson RG, Hung Yu Ng E, Hor CE, Marati HE, Mcheik S, Porcu E, Roy RG, Sladkevicius P, Toozs-Hobson P, Tong S, Smith WCS, Devall AJ, Kaur M, Mol BW, Khoury M, Al-Memar M, Bennett PR, Rai R, Turnbull MK, Chaney RE, Jamil AK, Gallos ID, Baerdemaeker M, Khan KS, Regan L, Rai R, Brosens JJ, Chan MY, Shehata H, Moore J, Ross JA, Stephenson MD, de Sutter P, Farquhar CM, Coomarasamy A; PROMISE Trial Team. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2141-2148. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504927>
63. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Gallos ID, Al-Memar M, Dhillon-Smith RK, Al-Rshoud F, Eapen A, Roberts TE, Ogwu CC, Williams MV, Bhide A, Choudhary M, Zosmer N, Ross J, Small R, Thornton JG, Underwood M, Lodugnon U, MacLean MA, Smith J, Bhattacharya S, Horne AW, Tobin S, Bourne T, Rai R, Regan L, Moore J, Tuite-Dalton K, Bender Atik R, Middleton LJ, Flaherty S, Shirley I, Kaur M, Howard K, Deeks JJ, Shennan AH, Bennett PR; PRISM Trial Team. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(19):1815-1824. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813730>
64. Tanguay M, Cometti B, Loprete L, Marrari E, Podda MF, Radicioni M. Comparative bioavailability of two daily subcutaneous doses versus a single dose of intramuscular and vaginal progesterone formulations in healthy postmenopausal females. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2023;12(12):1221-1228. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1300> <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.02.007>
65. Turgut EN, Boynukalin FK, Gültomruk M, Yarkiner Z, Bahçeci M. Comparison of intramuscular versus subcutaneous aqueous progesterone for luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;17(4):240-246. <https://doi.org/doi:10.4274/tjod.galenos.2020.01460>
66. González-Foruria I, Garcia S, Alvarez M, Gaggiotti-Marre S, Radicioni M, Polyzos NP, Coroleu B, Martínez F. Elevated serum progesterone levels before frozen embryo transfer do not negatively impact reproductive outcomes: a large retrospective cohort study. *Fertility and Sterility*. 2023;120(3):597-604. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.04.038>
67. Alpcetin SIA, Taghiyeva T, Demirdag E, Ince O, Akcay B, Guler I, Erdem M, Erdem A. Progesterone levels on the day of the beta-hCG test predict pregnancy outcomes in FET cycles. *Scientific Reports*. 2026;16(1):2656. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-30902-9>
68. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2021;115(6):1416-1423. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.02.010>
69. Mizrachi Y, Horowitz E, Ganer Herman H, Farhi J, Raziel A, Weissman A. Should women receive luteal support following natural cycle frozen embryo transfer? A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2021;27(4):643-650. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab011>
70. Álvarez Almodóvar M. *Luteal phase support in ART: opening the toolbox. Nurture-Back to the future of fertility care*. Year II, N.1. Milano: Springer Healthcare Italia; 2024: 12-17.

Поступила 10.07.2026
Принята к печати 24.08.2026

Пролютекс

Водный раствор прогестерона
для подкожного введения

Первый раствор на водной
основе для поддержания
лютеиновой фазы¹

ИННОВАЦИОННЫЙ РАСТВОР НА ВОДНОЙ ОСНОВЕ

Благодаря лекарственной форме на водной основе² Пролютекс® позволяет пациенткам самостоятельно вводить себе прогестерон подкожно¹, обеспечивая дозирование и абсорбцию препарата³.

ЕСТЕСТВЕННЫЙ КОМПЛАЕНС

Не содержащая масляных растворителей лекарственная форма препарата Пролютекс® позволяет избежать выраженного местного раздражения и аллергических реакций, возникающих при инъекциях масляных растворов прогестерона^{4,5}, а также нежелательных эффектов, связанных с вагинальным введением^{6,7}.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕЗУЛЬТАТА

Пролютекс® показывает надежный результат в различных протоколах ВРТ, требующих поддержания лютеиновой фазы¹. Он имеет сопоставимый уровень эффективности с вагинальными препаратами прогестерона^{8,9}, подготавливая эндометрий к имплантации даже в случаях, когда эндогенный прогестерон отсутствует¹⁰.

1. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения 26.03.2026). 2. Zoppetti G, Puppini N et al., Water soluble progesterone-hydroxypropyl-β-cyclodextrin complex for injectable formulations. J Incl Phenom Macrocycl Chem. 2007; 57: 283-288. 3. Sator M, Radicioni M et al., Pharmacokinetics and safety profile of a novel progesterone aqueous formulation administered by the s.c. route. Gynecol Endocrinol. 2012 Nov 6. [Epub ahead of print]. 4. Tavaniotou A, Smits J et al., Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments. Human reproduction update. 2000; (6)2: 139-148. 5. Phy JL., Weiss WT et al., Hypersensitivity to progesterone-in-oil after in vitro fertilisation and embryo transfer. Fertil Steril. 2003 Nov.; (80)5: 1272-1275. 6. Kimzey LM et al., Absorption of micronized progesterone from a nonliquefying vaginal cream. Fertil Steril. 1991; (56): 995-996. 7. Pouly JL, Bassil S et al., Luteal support after in vitro fertilisation: Крайнон 8% a sustained released vaginal progesterone gel, versus Utro estan, an oral micronized progesterone. Hum Rep 1996; (11): 2085-2089. 8. Lockwood G et al., Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilisation: a noninferiority randomised controlled study. Fertil Steril. 2014 Jan;101(1):112-119. 9. Baker VL et al., A randomised controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilisation. Human Reproduction 2014; (0)0: 1-9. 10. de Ziegler D, A randomised trial comparing the endometrial effects of daily subcutaneous administration of 25 mg and 50 mg progesterone in aqueous preparation. 2013 Sep; Fertil Steril 100(3):860-6. Epub 2013 Jun 24.

реклама



**КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ
ПРИМЕНЕНИЮ
ПРЕПАРАТА
ПРОЛЮТЕКС
ДОСТУПНА ЗДЕСЬ.
Отсканируйте QR-код**

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА,
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.
С полной инструкцией можно ознакомиться на сайте**
НОМЕР РУ: ЛП-№(000090)-(РГ-РУ).
ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И ИНФОРМАЦИЮ
О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ В РОССИИ: ООО «Анжелины Фарма Рус»
Юридический и фактический адрес: 109028, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный
округ Таганский, наб. Серебряническая, д.29. Тел.: +7 (495) 933-39-50,
+7 (495) 545-38-83.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ С РАСПРОСТРАНЕНИЕМ НА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ МЕРОПРИЯТИЯХ.

PRO-HCP-MDJ-03/2026