

# ПОДДЕРЖКА ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ОБЗОР)

В. А. Крутова<sup>1,2</sup>, А. А. Баклакова<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Клиника федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. Зиповская, д. 4/1, 4/3, г. Краснодар, 350010, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Использование агониста гонадотропин-рилизинг-гормона в качестве триггера овуляции в программах экстракорпорального оплодотворения привело к значительному снижению риска синдрома гиперстимуляции яичников, но при этом возникла необходимость усиленной поддержки лютеиновой фазы в циклах с переносом свежих эмбрионов.

**Цель обзора** — предоставить информацию о современных методах поддержки лютеиновой фазы после смены триггера овуляции в программах экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов, оценить целесообразность и безопасность применения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона в посттрансферном периоде.

**Методы.** Поиск публикаций осуществлялся по базам PubMed, E-library, Web of science, Cochrane Library, Cyberleninca. Глубина поиска — 10 лет. Системный поиск осуществлялся по следующим ключевым словам: агонист гонадотропин-рилизинг-гормона, поддержка лютеиновой фазы, триггер овуляции, экстракорпоральное оплодотворение, синдром гиперстимуляции яичников.

**Результаты.** Проанализировано 96 источников литературы, из них в обзор вошло 35. В целом обзор проведенных в настоящее время исследований показал существенную эффективность добавления агониста гонадотропин-рилизинг-гормона для поддержки лютеиновой фазы, повышение успешности программ экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов и переноса эмбрионов, улучшение исходов беременности. Добавление микродоз хорионического гонадотропина к стандартной поддержке лютеиновой фазы препаратами прогестерона также повышает частоту наступления беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий, но это может привести к развитию позднего синдрома гиперстимуляции яичников и должно применяться с осторожностью.

**Заключение.** Добавление агониста гонадотропин-рилизинг-гормона в лютеиновую фазу может улучшить исходы беременности в циклах экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов у пациентов с риском

развития синдрома гиперстимуляции яичников после смены триггера овуляции. Тем не менее необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности применения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона для поддержки лютеиновой фазы в циклах переноса свежих эмбрионов.

**Ключевые слова:** синдром гиперстимуляции яичников, экстракорпоральное оплодотворение, агонист гонадотропин-рилизинг-гормона, поддержка лютеиновой фазы

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Крутова В.А., Баклакова А.А. Поддержка лютеиновой фазы у пациентов с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6): 136–148. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-136-148>

Поступила 25.06.2020

Принята после доработки 07.10.2020

Опубликована 20.12.2020

## LUTEAL SUPPORT AND RISK OF OVARIAN HYPERSTIMULATION IN ASSISTED REPRODUCTION (A REVIEW)

Victoria A. Krutova<sup>1,2</sup>, Alice A. Baklakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Kuban State Medical University Clinic,  
Zipovskaya str., 4/1, 4/3, Krasnodar, 350010, Russia*

<sup>2</sup> *Kuban State Medical University,  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar 350063, Russia*

### ABSTRACT

**Background.** Gonadotropin-releasing hormone agonist as an ovulation trigger effectively reduces the ovarian hyperstimulation risk in in vitro fertilisation protocols, at the same time requiring an effective luteal phase support in embryo transfer cycles.

**Objectives.** A review of modern approaches to luteal support after the ovulation trigger switch in in vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection protocols; assessment of feasibility and safety of gonadotropin-releasing hormone agonist in the post-transfer period.

**Methods.** Literature sources were mined in the PubMed, eLibrary, Web of Science, Cochrane Library, Cyberleninka databases at a depth of 10 years. The query keywords were: gonadotropin-releasing hormone agonist, luteal phase support, ovulation trigger, in vitro fertilisation, ovarian hyperstimulation syndrome.

**Results.** The review included 35 records selected from the 96 analysed total. The analysis reveals a sensible efficiency of gonadotropin-releasing hormone agonist for the luteal phase support, improved success of in vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer strategies, improved pregnancy outcomes. Microdosing of chorionic gonadotropin to supplement standard progesterone luteal support also improves the pregnancy outcome rate in assisted reproduction, however, at the risk of late ovarian hyperstimulation syndrome and should be applied with caution.

**Conclusion.** Administration of gonadotropin-releasing hormone agonist for luteal support may improve pregnancy outcomes in in vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection protocols in patients with the ovarian hyperstimulation risk after the ovulation trigger switch. Nevertheless, further research is necessary into the efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone agonist for luteal support in embryo transfer cycles.

**Keywords:** ovarian hyperstimulation syndrome, in vitro fertilisation, gonadotropin-releasing hormone agonist, luteal support

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Krutova V.A., Baklakova A.A. Luteal Support and Risk of Ovarian Hyperstimulation in Assisted Reproduction (A Review). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(6): 136–148. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-136-148>

Submitted 25.06.2020

Revised 07.10.2020

Published 20.12.2020

## ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом во всем мире все большее число пар получают лечение методом экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов и переноса эмбрионов (ЭКО/ИКСИ и ПЭ), в связи с чем поиск путей повышения их эффективности является актуальным и по настоящее время. Известно, что дефицит лютеиновой фазы (ЛФ) — распространенная проблема в программах ЭКО/ИКСИ и ПЭ. Первая из предполагаемых причин дисфункции желтых тел — это супрафизиологические уровни эстрадиола, возникающие при овариальной стимуляции, они мешают правильному функционированию гипоталамо-гипофизарной системы. Повышенное содержание эстрадиола в фолликулярной фазе и прогестерона в первые дни ЛФ ухудшает секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ). При овариальной стимуляции в циклах ЭКО/ИКСИ и ПЭ, как правило, эстрадиол достигает и превышает в десятки раз значения, встречающиеся в менструальном цикле, так же как и прогестерон в первые дни ЛФ. Результат этих гормональных изменений — нарушение секреции ЛГ гипофизом. Таким образом, контролируемая овариальная стимуляция как таковая представляет собой показания для поддержки ЛФ [1].

Использование протоколов а-ГнРГ или антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ) в циклах ЭКО/ИКСИ и ПЭ может вызвать неадекватное развитие эндометрия и асинхронность между восприимчивостью эндометрия и переносом эмбриона в ЛФ. Дефицит ЛФ может привести к снижению частоты имплантации, частоты наступления беременности (ЧНБ) и увеличению частоты аборт [2].

Развитие синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) является наиболее серьезным ятрогенным осложнением овариальной стимуляции и является опасным для жизни в его тяжелой форме. Есть большие вариации в частоте СГЯ при ЭКО/ИКСИ и ПЭ, предполагаемая распространенность составляет 20–33% в легкой форме и 3–8% в умеренной или тяжелой форме [3]. Единственный гарантированный метод профилактики раннего СГЯ заключается в отмене переноса эмбрионов

в свежем цикле. Однако большинство врачей неохотно отменяют цикл, когда финансовое бремя лечения и психологический стресс пациента может быть значительным. Превентивные стратегии, которые кажутся высокоэффективными для снижения или предотвращения СГЯ, включают применение протоколов с ант-ГнРГ и использование а-ГнРГ для инициирования финала созревания яйцеклеток. Кроме того, технология созревания ооцитов вне организма обладает большим потенциалом для пациентов с большим количеством антральных фолликулов (КАФ).

По мнению L. Kaye et al. (2019), использование а-ГнРГ для индукции созревания яйцеклеток является стандартным пусковым механизмом для пациентов с риском развития СГЯ при проведении ЭКО/ИКСИ и ПЭ с использованием протокола с ант-ГнРГ. Из-за укороченной продолжительности всплеска ЛГ после введения а-ГнРГ пациенты испытывают ранний лютеолиз, дефектное образование желтых тел и снижение продукции вазоактивных и ангиогенных факторов, тем самым предотвращается развитие СГЯ средней и тяжелой степени [4].

Усовершенствования в протоколах витрификации позволили проводить выборочное замораживание эмбрионов с переносом в последующем цикле, также известном как отложенный перенос эмбрионов или сегментация цикла. Изначально эта стратегия была обозначена для пациентов, находящихся в группе риска развития СГЯ [5]. Многие клиники стали активно использовать сегментацию цикла, но в недавнем метаанализе, проведенном K.M. Wong et al. (2017), включающем четыре рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) и 1892 пациента, были получены доказательства умеренного качества об отсутствии существенной разницы в совокупности показателей живорождения с отношением шансов 1,09 [95% CI: 0,91–1,31; I<sup>2</sup> = 0%] при сравнении отложенного переноса с переносом эмбрионов в «свежем цикле» [6]. Путем оптимизации профиля ЛФ для «свежего» переноса после введения триггера а-ГнРГ ЧНБ может быть увеличена, быть сопоставима с той, которая была получена после запуска ХГЧ, в то время как снизятся или исчезнут риски, связанные с СГЯ.

Стратегии поддержки ЛФ включают: интенсивную экзогенную стероидную поддержку ЛФ и тщательный мониторинг сывороточных уровней эстрадиола и прогестерона, адъювантную терапию низкими дозами ХГЧ, введенными в момент а-ГнРГ-триггера («двойной триггер») или после извлечения ооцитов, или введение рекомбинантного ЛГ [7], а также добавление а-ГнРГ к стандартной поддержке ЛФ препаратами прогестерона [8].

До сих пор ведутся споры о лучшем агенте для поддержки ЛФ, его дозе и продолжительности введения, а также времени инициации и прекращения введения препарата.

**Цель обзора** — предоставить информацию о современных методах поддержки лютеиновой фазы после смены триггера овуляции в программах экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов, оценить целесообразность и безопасность применения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона в посттрансферном периоде.

## МЕТОДЫ

В обзор включены данные релевантных статей, описывающих различные методы ведения лютеиновой фазы у пациентов с риском развития синдрома гиперстимуляции яичников после смены триггера овуляции, опубликованных с сентября 2010 по июнь 2020 г. и представленных в следующих электронных базах: PubMed, E-library, Web of science, Cochrane Library, Cyberleninca. Поисковые запросы задавались посредством следующих сочетаний слов: для русскоязычных публикаций — синдром гиперстимуляции яичников, экстракорпоральное оплодотворение, агонист гонадотропин-рилизинг-гормона, поддержка лютеиновой фазы; для англоязычных — GnRH trigger, hCG, IVF, ovarian hyperstimulation syndrome, ovulation trigger, luteal phase support. Осуществлялся поиск публикаций, не найденных по поисковым запросам, по спискам литературы в релевантных статьях. Стратегия поиска литературных источников представлена на рисунке 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Интенсивная стероидная поддержка лютеиновой фазы

Прогестерон рекомендуется для поддержки ЛФ в протоколах ЭКО/ИКСИ и ПЭ [9]. Результаты систематического обзора, проведенного M. T. Connell et al. (2014), свидетельствуют о том, что сроки начала поддержки ЛФ могут повлиять на вероятность наступления беременности. Инициация поддержки ЛФ до извлечения яйцеклеток по сравнению с днем получения ооцитов предполагает

потенциальное снижение вероятности наступления беременности. Начало введения прогестерона на 3-й или 6-й день после извлечения ооцитов также ведет к снижению вероятности наступления беременности [10]. Начало поддержки ЛФ не было изучено должным образом. Необходимы дополнительные исследования для изучения оптимальных способов ведения ЛФ и правильного выбора времени для поддержания уровня эндогенного прогестерона. До тех пор пока исследования не будут выполнены, поддержка ЛФ должна быть обеспечена в окне между вечером дня извлечения яйцеклетки и 3-м днем после. При имеющихся в настоящее время доказательствах не было обнаружено никаких серьезных различий в эффективности при сравнении различных путей введения прогестерона или продолжительности его действия для поддержки ЛФ. В стимулированных циклах ЭКО наблюдается значительная эндогенная продукция прогестерона начиная немедленно после и, возможно, даже немного ранее введения триггера ХГЧ. Хотя добавление экзогенного прогестерона в ЛФ важно, но также важно не опережать созревание эндометрия вне синхронизации с развитием эмбриона. Было продемонстрировано, что введение прогестерона в начале цикла, то есть до извлечения яйцеклетки, по сравнению с добавлением его в течение 24 часов после приведет к более низким показателям беременности. Существует приемлемое окно времени, через 24–48 часов после извлечения яйцеклеток, для начала приема прогестерона [11].

Безопасная и эффективная доза микронизированного прогестерона в масляных капсулах составляет 600 мг в день (200 мг трижды в день), тогда как доза вагинального геля с прогестероном (как однократная доза, так и двукратная) эффективна для поддержки ЛФ. Внутримышечное введение прогестерона также эффективно, но инъекции болезненны для пациентов, неудобны для введения, обычно требуют помощи другого человека и связаны с серьезными побочными эффектами, такими как рубцы, инфекции, абсцессы, аллергические реакции, которые могут потребовать госпитализации [12].

M. van der Linden et al. (2015), в обзоре восьми РКИ, включавшем 875 женщин, обнаружили, что добавление прогестагена имеет преимущества для показателей клинической беременности, продолжающейся беременности и живорождения в сравнении с плацебо или без лечения. Кроме того, прогестерон с внутримышечным способом введения имел больше преимуществ по сравнению с вагинальным/ректальным (OR = 1,24, [95% CI, 1,03–1,50]) в отношении живорождения [13].



Рис. 1. Стратегия поиска литературных источников.  
Fig. 1. Literature analysis workflow.

Вопрос о необходимости применения эстрогенов для поддержки ЛФ, их дозах и формах применения остается дискуссионным [14]. По данным Клинических рекомендаций «ВРТ и искусственная инсеминация» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2019)<sup>1</sup>, в случаях применения а-ГнРГ в качестве триггера финального созревания ооцитов для поддержки ЛФ рекомендуется использовать высокие дозы прогестерона и дополнительно назначать эстрогены [9]. А. Mohammed et al. (2019) в своем исследовании пришли к выводу, что одновременное применение эстрогена и прогестерона имело последствия в виде от-

сутствия общей пользы для клинических показателей беременности (OR = 1,33;  $p > 0,05$ ). Когда различные способы введения прогестерона были рассмотрены отдельно, было выявлено, что клинические показатели беременности не изменились от добавления эстрогена к прогестерону либо с вагинальным, либо с внутримышечным путем введения. Равным образом, не было никакой пользы для клинических показателей беременности при лечении эстрогенами, тогда как добавление прогестерона было обязательным. Добавление эстрадиола к прогестерону для поддержки ЛФ, вероятно, не рекомендуется (рис. 2) [15].

<sup>1</sup> Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация: клинические рекомендации (протокол лечения). Available: [https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/01/pismo-minzdrava-rossii-ot-05\\_03\\_2019-n-15-4-i-2-1908-o-n.pdf](https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2020/01/pismo-minzdrava-rossii-ot-05_03_2019-n-15-4-i-2-1908-o-n.pdf)

По данным Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology, эстрадиол не рекомендуется применять для поддержки ЛФ, поскольку он не повышает эффективность ЭКО/ИКСИ и ПЭ с точки зрения частоты живорождений/продолжающейся беременности или безопасности с точки зрения СГЯ [11].

### Применение адъювантных низких доз хорионического гонадотропина

G. Bildik et al. (2020) отмечают, что ХГЧ сам по себе действует как лютеотропный агент и увеличивает эндогенную продукцию прогестерона из существующих множественных желтых тел для поддержки ЛФ в стимулированных циклах ЭКО/ИКСИ и ПЭ. Они продемонстрировали, что ХГЧ улучшает жизнеспособность, повышает регуляцию экспрессии антиапоптотических генов и улучшает выход прогестерона из клеток гранулы, особенно в циклах ЭКО/ИКСИ и ПЭ с применением в качестве триггера а-ГнРГ, в которых ЛФ оказывается наиболее дефектной [16].

Данные, представленные S. Kol et al. (2015), четко указывают на то, что существует большая вариабельность между пациентами по развитию лютеолиза. Хотя большинство пациентов получали ХГЧ болюс между днем +2 и днем +4 от забора ооцитов, у некоторых наблюдался относительно медленный лютеолитический процесс, они получали болюс на день +5, +7 и +8. Это открытие отражает значительную популяционную изменчивость в контексте кинетики лютеолитического процесса и подчеркивает основную концепцию тщательного индивидуального наблюдения при определении сроков введения болюса ХГЧ [17].

Любую дозу ХГЧ в дополнение к триггеру а-ГнРГ следует использовать осторожно, потому что это может потенциально повысить риск развития СГЯ. Цель двойного триггера с низкой дозой ХГЧ в то же время, что и а-ГнРГ, состоит в том, чтобы обеспечить достаточный уровень ХГЧ для поддержки желтых тел, подать дополнительный сигнал, необходимый для адекват-

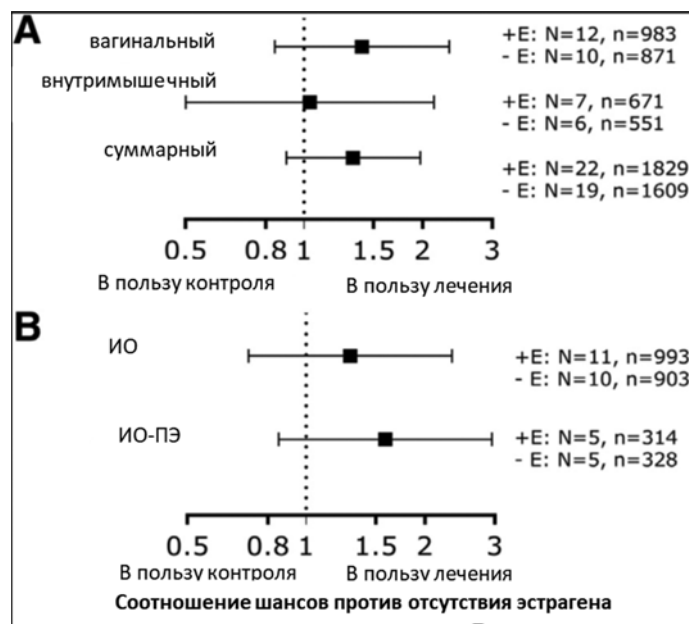


Рис. 2. Отношение шансов (95% доверительный интервал) для относительной пользы для клинической беременности сочетания добавок эстрогена и прогестагена у женщин, перенесших новые циклы ЭКО. В группе А прогестаген вводился вагинальным или внутримышечным путями и всеми путями вместе. В группе В введение прогестагена начинали при извлечении ооцитов (ИО) или между извлечением ооцитов и переносом эмбрионов (ИО-ПЭ). Пунктирная линия представляет собой сравнительное отношение шансов для лечения только прогестагеном (без эстрогена). Существенных различий между лечением и препаратами не было. N — количество групп исследования, n — общее количество женщин, для каждого лечения или компаратора. +E — плюс эстроген; -E — без эстрогена.

Fig. 2. Odds ratio (95% CI) for clinical pregnancy outcomes with estrogen—progestogen settings in women with new IVF cycles. In cohort A, progestogen was administered by vaginal, intramuscular route or simultaneously. In cohort B, progestogen was applied at oocyte retrieval (ИО) or between retrieval and embryo transfer (ИО-ПЭ). Dotted line demarks the odds ratio for progestogen-only treatment (no estrogen). No significant differences revealed between drug settings. N — number of study cohorts, n — total number of women, for each setting or comparator. +E — with estrogen; -E — no estrogen.

ной лютеинизации. Данная концепция была разработана для включения ежедневных микродоз ХГЧ, всего 100–150 МЕ, в течение всей ЛФ без использования каких-либо экзогенных препаратов прогестерона [18]. Это позволяет достичь в середине ЛФ стимулированного цикла концентрацию прогестерона сходную с концентрацией при введении триггера ХГЧ. Необходимость повторных анализов крови для измерения уровня прогестерона является существенным недостатком этого подхода. С 7-го дня оплодотворения эмбрион начинает вырабатывать ХГЧ, и с этого момента времени эндогенно-продуцируемый ХГЧ будет компенсировать дефицит ЛГ, вызванный супрафизиологическими стероидными уровнями, и позволит избежать регрессии лютеиновых тел [19].

Ограничением является трудность введения микродозы ХГЧ из-за отсутствия доступных препаратов для проведения таких мероприятий [20]. Кроме того, было проведено исследование 23 женщин с риском развития СГЯ при среднем значении эстрадиола 4,891 пг/мл. В день введения триггера а-ГнРГ им был введен ХГЧ (1500 МЕ), в течение 1 часа после извлечения яйцеклетки частота развития СГЯ тяжелой степени составила 26% [21].

#### **Добавление рекомбинантного лютеинизирующего гормона**

В одном небольшом РКИ, включавшем 35 женщин, не было отмечено различий в частоте живорождения (22,2% (4/18) против 23,5% (4/17)) или количестве извлеченных ооцитов ( $11,7 \pm 1,9$  против  $13,8 \pm 1,8$ ) между группой приема добавок ЛГ и группой только прогестерона. Ни в одной из этих групп не было зарегистрировано ни одного случая СГЯ [22].

Рекомендация: добавление ЛГ к прогестерону для поддержки ЛФ может быть использовано только в контексте клинического испытания [11].

#### **Использование агониста гонадотропин-рилизинг-гормона для поддержки лютеиновой фазы**

В настоящее время имеются данные о благотворном влиянии введения однократных или повторных доз а-ГнРГ для поддержки ЛФ на исход беременности. Точный, лежащий в основе механизм действия а-ГнРГ до сих пор не ясен, хотя и предполагается, что он поддерживает функцию желтых тел, индуцируя секрецию ЛГ из гонадотропных клеток гипофиза, стимулирует эндометрий через рецепторы к гонадотропин-рилизинг-гормону (ГнРГ) [23].

D. Qu et al. (2020) полагают, что основной благотворный эффект от введения а-ГнРГ в середине лютеиновой фазы осуществляется на трех уровнях: желтое тело, эндометрий и эмбрион. Желтые тела могут поддерживаться а-ГнРГ за счет активации секреции ЛГ гипофизом, а также непосредственно связывать ГнРГ рецепторы на эндометрии, имитировать выработку ангиогенных факторов роста и снижение естественной киллерной цитотоксичности, что делает эндометрий более восприимчивым для имплантации эмбриона. Кроме того, а-ГнРГ может оказывать прямое благотворное воздействие на раннее развитие эмбриона путем повышения уровня ХГЧ, прогестерона и эстрадиола [24].

S. Zafardoust et al. (2015) в своем исследовании (83 женщины) сообщают о благоприятном влиянии болюса а-ГнРГ в дополнение к прогестерону для поддержки ЛФ, по сравнению с одним только прогестероном, на клиническую частоту беременности (27,9% (12/43) vs. 10,0% (4/40); OR 3,4, 95% CI 1,01–11,9) [25]. В другом РКИ приняли участие 400 женщин, не было выявлено различия в частоте встречаемости СГЯ между группой а-ГнРГ и контрольной группой с применением только препаратов прогестерона (RR 0,96; 95% CI 0,32–2,89;  $p = 0,94$ ) [26]. В метааналитических исследованиях была подтверждена ценность применения добавки а-ГнРГ в циклах ЭКО/ИКСИ и ПЭ [27, 28]. Представленные РКИ подтверждают положительные результаты: повторные дозы а-ГнРГ, особенно при назальном введении, могут стать привлекательной альтернативой классическим формам поддержки ЛФ в протоколе с а-ГнРГ [29].

В исследовании N. Fusi et al. (2019) приняли участие 1344 пациента, они были рандомизированы на группы: со стандартной поддержкой лютеиновой фазы препаратами прогестерона, с многократным введением а-ГнРГ после переноса эмбрионов и с однократным введением а-ГнРГ на 6-й день после переноса эмбрионов. Наблюдалось увеличение положительных результатов ХГЧ, клинических показателей беременности и родов, когда а-ГнРГ был добавлен в лютеиновой фазе, как одиночный болюс или как повторная инъекция. В частности, циклы ЭКО/ИКСИ и ПЭ с положительным ХГЧ составили соответственно 37,85 и 36,1% при использовании пяти инъекций или одного болюса у пациентов <35 лет, 33,8 и 32,9% у пациентов старше 35 лет. Никаких различий не наблюдалось, когда а-ГнРГ был добавлен в виде одного болюса или нескольких инъекций [30].

Bar-Hava I. и соавт. (2016) в своем исследовании на 46 пациентках, получили 24 (52,1%)

продолжающихся клинических беременностей, при использовании для поддержки ЛФ а-ГнРГ, ни у одной не развился СГЯ [31].

### Когда нужно отменять поддержку лютеиновой фазы?

Общепринятой практикой было проводить поддержку ЛФ в циклах ЭКО/ИКСИ и ПЭ примерно до 10-й недели беременности, после чего она прекращалась. Поддержка ЛФ может быть прекращена на момент проведения первого ультразвукового исследования (УЗИ), через 2–3 недели после положительного теста на беременность [32]. Кроме того, другие исследования показали, что поддержку ЛФ можно безвредно прекратить после положительного теста на беременность [29, 31].

Систематический обзор и метаанализ 7 РКИ, проведенный M. Watters et al. (2019), свидетельствуют о том, что длительное применение прогестерона после положительного результата ХГЧ может не потребоваться, а раннее прекращение приема препарата не повлияет отрицательно на клинические исходы. В частности, не было никакой разницы в продолжающейся беременности, частоте живорождений и выкидышей между группами, в которых прием прогестерона был прекращен раньше по сравнению с длительным приемом прогестерона. Это поддерживает гипотезу о том, что повышение эндогенного ХГЧ, связанное с имплантацией, обеспечивает адекватную поддержку ЛФ на ранних стадиях беременности в преддверии лютеоплацентарного сдвига, который происходит на сроке от семи до восьми недель беременности [33].

### ОБСУЖДЕНИЕ

Чтобы избежать риска развития СГЯ, в качестве альтернативы запуску ХГЧ для окончательного созревания яйцеклеток в циклах ЭКО/ИКСИ и ПЭ были введены а-ГнРГ. Однако, хотя использование а-ГнРГ практически полностью исключает риск развития СГЯ и успешно заменяет ХГЧ для индукции созревания ооцитов, его главным недостатком являются значительно более низкие показатели беременности по сравнению с запуском ХГЧ. Считается, что сниженные показатели беременности могут быть вызваны лютеолитическим эффектом а-ГнРГ [32].

Исследование I. Bar-Nava et al. (2016) демонстрирует, что раннее введение а-ГнРГ в ЛФ в циклах ЭКО и ПЭ с ант-ГнРГ у пациентов с нормальным овариальным резервом, с использованием а-ГнРГ в качестве триггера овуляции, не только спасают функцию желтого тела, но и являются достаточным для поддержки имплантации эм-

бриона и дальнейшего развития беременности без необходимости какой-либо другой поддерживающей терапии ЛФ [31].

В исследовании A. Wiser et al. (2019) пациенты были рандомизированы на группы: 1-я группа — повторные дозы 0,1 мг а-ГнРГ каждые 3 дня с 3-го дня после получения ооцитов, 2-я группа — 80 мкг рекомбинантного ХГЧ на 3-й день после извлечения ооцитов. Набор в группу ХГЧ был остановлен после того, как у семи пациентов был диагностирован СГЯ. Группа а-ГнРГ состояла из молодых женщин (средний возраст 30,9 года) со средним значением максимальной концентрации эстрадиола 3232,3 пг/мл. Случаев СГЯ, кровотечений до сдачи крови на ХГЧ, а значит и никаких случаев недостаточного ЛФ выявлено не было. Клиническая частота наступления беременности, достигнутая с помощью модифицированной поддержки ЛФ с применением а-ГнРГ, составила 43,6% [34].

Хотя лютеиновая поддержка с а-ГнРГ, по-видимому, приносит пользу для достижения беременности, остается неясным, может ли применение а-ГнРГ после переноса эмбриона отрицательно сказаться на его здоровье, повлиять на мать или ребенка либо увеличить частоту возникновения врожденных пороков развития.

По мнению W. Zhou et al. (2017), однократное введение а-ГнРГ в периимплантационной период вряд ли влияет на качество эмбриона, но способствует имплантации и прогрессированию беременности. Кроме того, в середине лютеиновой фазы (до установления кровообращения между матерью и плодом) введение лекарственных средств будет иметь токсический эффект «всё или ничего», то есть эмбрион, который развивается в продолжающуюся беременность, не подвергается никакому воздействию. Их исследование показывает, что добавление а-ГнРГ для поддержки ЛФ является относительно безопасным и эффективным, если ограничить количество имплантируемых эмбрионов для снижения частоты многоплодных беременностей [35].

В своем проспективном РКИ D. Qu et al. (2020) сравнивали эффективность и безопасность однократных и ежедневных доз а-ГнРГ с прогестероном в качестве поддержки ЛФ для беременности, родов и послеродовых исходов. Их результаты показали, что непрерывное добавление а-ГнРГ может быть достаточным для поддержки ЛФ, чему соответствуют нормальные сывороточные уровни прогестерона в середине лютеиновой фазы при ежедневном введении а-ГнРГ, что привело к более высоким



показателям клинической беременности и живорождения по сравнению с однократной дозой а-ГнРГ. Кроме того, во время двухлетнего наблюдения за детьми данной группы их поведение в процессе развития было сходным с поведением детей, рожденных после стандартного протокола ЭКО/ИКСИ и ПЭ [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышесказанного, можно отметить, что, несмотря на большое количество проведенных исследований по модификации ЛФ, в настоящее время не найден оптимальный метод ведения пациентов с риском развития СГЯ, поскольку в этом случае развивается выраженный лютеолиз, что связано с заменой индуктора созревания ооцитов на а-ГнРГ. Было установлено, что препараты прогестерона эффективны и должны использоваться для поддержки ЛФ. При имеющихся в настоящее время доказательствах не было обнаружено никаких серьезных различий в эффективности при сравнении различных путей введения прогестерона или продолжительности его действия для поддержки ЛФ. Равным образом не было никакой пользы для клинических показателей беременности при лечении эстро-

генами, а также отсутствуют данные об эффективности их применения для профилактики СГЯ.

Введение любой дозы ХГЧ в дополнение к триггеру а-ГнРГ следует использовать осторожно, потому что это может потенциально увеличить риск развития СГЯ, хотя и повышает эффективность программ ВРТ за счет поддержания адекватного уровня ЛГ в ЛФ стимулированного цикла. Добавление рекомбинантного ЛГ для поддержки ЛФ может быть использовано только в контексте клинического испытания.

Необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности применения а-ГнРГ для поддержки ЛФ путем проведения РКИ с длительным периодом наблюдения, а также продолжить поиски оптимального ведения ЛФ с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

## FINANCING SOURCE

The authors received no financial support for the research.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. De Ziegler D., Pirtea P., Andersen C. Y., Ayoubi J. M. Role of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists, Human Chorionic Gonadotropin (hCG), Progesterone, and Estrogen in Luteal Phase Support After hCG Triggering, and When in Pregnancy Hormonal Support Can Be Stopped. *Fertil. Steril.* 2018; 109(5), 749–755, DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.006
2. Ma X., Du W., Hu J., Yang Y., Zhang X. Effect of Gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist Addition for Luteal Support on Pregnancy Outcome *in vitro* Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles: A Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2020; 85(1): 13–25. DOI: 10.1159/000501204
3. Mourad S., Brown J., Farquhar C. Interventions for the Prevention of OHSS in ART Cycles: An Overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 1(1): CD012103. DOI: 10.1002/14651858
4. Kaye L., Griffin D., Thorne J., Neuber E., Nulsen J., Benadiva C., Engmann L. Independent Serum Markers of Corpora Lutea Function After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Trigger and Adjuvant Low Dose Human Chorionic Gonadotropin in *in vitro* Fertilization. *Fertil. Steril.* 2019; 112(3): 534–544. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.034
5. Roque M., Haahr T., Geber S., Esteves S. C., Humaidan P. Fresh Versus Elective Frozen Embryo Transfer in IVF/ICSI Cycles: A Systematic Review and Meta-Analysis of Reproductive Outcomes. *Hum. Reprod. Update.* 2019; 25(1): 2–14. DOI: 10.1093/humupd/dmy033
6. Wong K.M., van Wely M., Mol F., Repping S., Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 3(3): CD011184. DOI: 10.1002/14651858.CD011184
7. Benadiva C., Engmann L. Luteal Phase Support After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Triggering: Does It Still Matter? *Fertil. Steril.* 2018; 109(5): 763–767. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.003
8. Song M., Liu C., Hu R., Wang F., Huo Z. Administration Effects of Single-Dose GnRH Agonist for Luteal Support in Females Undertaking IVF/ICSI Cycles: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Exp. Ther. Med.* 2020; 19(1): 786–796. DOI: 10.3892/etm.2019.8251
9. Посисеева Л.В., Перепечай М.И., Петрова О.А., Петрова У.Л. Возможности прегравидарной подготовки женщин с низким овариальным резервом. *Эффективная фармакотерапия.* 2020; 16(7): 6–9. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-7-6-9
10. Connell M. T., Szatkowski J. M., Terry N., DeCherney A. H., Propst A. M., Hill M. J. Timing Luteal Support in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review. *Fertil. Steril.* 2015; 103(4): 939–946.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.125

11. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E., Broer S., Griesinger G., Grynberg M., Humaidan P., Kolibianakis E., et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum. Reprod. Open.* 2020; 2020(2): hoaa009. DOI: 10.1093/hropen/hoaa009
12. Yanushpolsky E.H. Luteal Phase Support in in Vitro Fertilization. *Semin. Reprod. Med.* 2015; 33(2): 118–127, DOI: 10.1055/s-0035-1545363
13. van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015(7): CD009154. DOI: 10.1002/14651858.CD009154.pub
14. Денисова В.М., Исакова Э.В., Корсак В.С. Поддержка лютеиновой фазы цикла в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2017; 23(2): 37–46. DOI: 10.17116/repro201723237-46
15. Mohammed A., Woad K.J., Mann G.E., Craigon J., Raine-Fenning N., Robinson R.S. Evaluation of Progesterone Supplementation for Luteal Phase Support in Fresh in Vitro Fertilization Cycles. *Fertil. Steril.* 2019; 112(3): 491–502.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.021
16. Bildik G., Akin N., Esmaeilian Y., Hela F., Yakin K., Onder T., et al. hCG Improves Luteal Function and Promotes Progesterone Output Through the Activation of JNK Pathway in the Luteal Granulosa Cells of the Stimulated IVF Cycles. *Biol. Reprod.* 2020; 102(6): 1270–1280, DOI: 10.1093/biolre/iaaa034
17. Kol S., Breyzman T., Segal L., Humaidan P. 'Luteal Coasting' After GnRH Agonist Trigger — Individualized, HCG-based, Progesterone-Free Luteal Support in 'High Responders': A Case Series. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 31(6): 747–751. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.09.001
18. Devine K., Richter K.S., Widra E.A., McKeeby J.L. Vitri-fied blastocyst transfer cycles with the use of only vaginal progesterone replacement with Endometrin have inferior ongoing pregnancy rates: results from the planned interim analysis of a three-arm randomized controlled noninferiority trial. *Fertil. Steril.* 2018;109(2): 266–275. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.004
19. Lawrenz B., Coughlan C., Fatemi H. M. Individualized Luteal Phase Support. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2019; 31(3): 177–182. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000530
20. Andersen C.Y., Fischer R., Giorgione V., Kelsey T.W. Micro-dose hCG as luteal phase support without exogenous progesterone administration: mathematical modelling of the hCG concentration in circulation and initial clinical experience. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33(10): 1311–1318. DOI: 10.1007/s10815-016-0764-7
21. Seyhan A., Ata B., Polat M., Son W.Y., Yarali H., Dahan M.H. Severe early ovarian hyperstimulation syndrome following GnRH agonist trigger with the ad-dition of 1500 IU hCG. *Hum. Reprod.* 2013; 28(9): 2522–2528. DOI: 10.1093/humrep/det124
22. Papanikolaou E. G., Verpoest W., Fatemi H., Tarlatzis B., Devroey P., Tournaye H. A Novel Method of Luteal Supplementation With Recombinant Luteinizing Hormone When a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Is Used Instead of Human Chorionic Gonadotropin for Ovulation Triggering: A Randomized Prospective Proof of Concept Study. *Fertil. Steril.* 2011; 95(3): 1174–1177. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.023
23. Benmachiche A., Benbouhedja S., Zoghmar A., Bou-larak A., Humaidan P. Impact of Mid-Luteal Phase GnRH Agonist Administration on Reproductive Outcomes in GnRH Agonist-Triggered Cycles: A Randomized Controlled Trial. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017; 8: 124. DOI: 10.3389/fendo.2017.00124
24. Qu D., Li Y. Multiple-dose Versus Single-Dose Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist After First in Vitro Fertilization Failure Associated With Luteal Phase Deficiency: A Randomized Controlled Trial. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48(6): 300060520926026. DOI: 10.1177/0300060520926026
25. Zafardoust S., Jeddi-Tehrani M., Akhondi M.M., Sa-deghi M.R., Kamali K., Mokhtar S., et al. Effect of Ad-ministration of Single Dose GnRH Agonist in Luteal Phase on Outcome of ICSI-ET Cycles in Women With Previous History of IVF/ICSI Failure: A Random-ized Controlled Trial. *J. Reprod. Infertil.* 2015; 16(2): 96–101
26. Yıldız G.A., Şükür Y.E., Ateş C., Aytaç R. The addition of gonadotrophin releasing hormone agonist to rou-tine luteal phase support in intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 182: 66–70. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.026
27. Oliveira J. B. A., Baruffi R., Petersen C. G., Mau-ri A. L., Cavagna M., Franco J. G. Jr. Administration of Single-Dose GnRH Agonist in the Luteal Phase in ICSI Cycles: A Meta-Analysis. *Reprod. Biol. Endocri-nol.* 2010; 8: 107. DOI: 10.1186/1477-7827-8-107
28. Martins W P., Ferriani R. A., Navarro P. A., Nastro C. O. GnRH Agonist During Luteal Phase in Women Un-dergoing Assisted Reproductive Techniques: Sys-tematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2016; 47(2): 144–151. DOI: 10.1002/uog.14874
29. De Ziegler D., Pirtea P., Andersen C.Y. Ayoubi J.M. Role of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists, Human Chorionic Gonadotropin (hCG), Progester-one, and Estrogen in Luteal Phase Support After hCG Triggering, and When in Pregnancy Hormonal Sup-port Can Be Stopped. *Fertil. Steril.* 2018;109(5): 749–755. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.006
30. Fusi F.M., Brigante C.M., Zanga L., Renzini M.M., Bo-sisio C., Fadini R. GnRH Agonists to Sustain the Lu-teal Phase in Antagonist IVF Cycles: A Randomized Prospective Trial. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17(1): 103. DOI: 10.1186/s12958-019-0543-2

31. Bar-Hava I., Mizrachi Y., Karfunkel-Doron D., Omer Y., Sheena L., Carmon N., Ben-David G. Intranasal gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) for luteal-phase support following GnRHa triggering, a novel approach to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in high responders. *Fertil. Steril.* 2016; 106(2): 330–333. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.004
32. Leth-Moller K., Hammer Jagd S., Humaidan P. The luteal phase after GnRHa trigger — understanding an enigma. *Int. J. Fertil. Steril.* 2014; 8: 227–234.
33. Watters M., Noble M., Child T., Nelson S. Short versus extended progesterone supplementation for luteal phase support in fresh IVF cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2020; 40(1):143–150. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.10.009
34. Wiser A., Klement A.H., Shavit T., Berkovitz A., Koren R.R., Gonen O., Amichay K., Shulman A. Repeated GnRH agonist doses for luteal support: a proof of concept. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 39(5): 770–776, DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.07.031
35. Zhou W., Zhuang Y., Pan Y., Xia F. Effects and Safety of GnRH-a as a Luteal Support in Women Undertaking Assisted Reproductive Technology Procedures: Follow-Up Results for Pregnancy, Delivery, and Neonates. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 295(5): 1269–1275. DOI: 10.1007/s00404-017-4353-5

## REFERENCES

1. De Ziegler D., Pirtea P., Andersen C. Y., Ayoubi J. M. Role of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists, Human Chorionic Gonadotropin (hCG), Progesterone, and Estrogen in Luteal Phase Support After hCG Triggering, and When in Pregnancy Hormonal Support Can Be Stopped. *Fertil. Steril.* 2018; 109(5), 749–755, DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.006
2. Ma X., Du W., Hu J., Yang Y., Zhang X. Effect of Gonadotrophin-Releasing Hormone Agonist Addition for Luteal Support on Pregnancy Outcome in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles: A Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2020; 85(1): 13–25. DOI: 10.1159/000501204
3. Mourad S., Brown J., Farquhar C. Interventions for the Prevention of OHSS in ART Cycles: An Overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 1(1): CD012103. DOI: 10.1002/14651858
4. Kaye L., Griffin D., Thorne J., Neuber E., Nulsen J., Benadiva C., Engmann L. Independent Serum Markers of Corpora Lutea Function After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Trigger and Adjuvant Low Dose Human Chorionic Gonadotropin in in Vitro Fertilization. *Fertil. Steril.* 2019; 112(3): 534–544, DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.034
5. Roque M., Haahr T., Geber S., Esteves S.C., Humaidan P. Fresh Versus Elective Frozen Embryo Transfer in IVF/ICSI Cycles: A Systematic Review and Meta-Analysis of Reproductive Outcomes. *Hum. Reprod. Update.* 2019; 25(1): 2–14. DOI: 10.1093/humupd/dmy033
6. Wong K.M., van Wely M., Mol F., Repping S., Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 3(3): CD011184. DOI: 10.1002/14651858.CD011184
7. Benadiva C., Engmann L. Luteal Phase Support After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Triggering: Does It Still Matter? *Fertil. Steril.* 2018;109(5): 763–767 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.003
8. Song M., Liu C., Hu R., Wang F., Huo Z. Administration Effects of Single-Dose GnRH Agonist for Luteal Support in Females Undertaking IVF/ICSI Cycles: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Exp. Ther. Med.* 2020; 19(1): 786–796. DOI: 10.3892/etm.2019.8251
9. Posiseeva L.V., Perepechay M.I., Petrova O.A., Petrova U.L. Opportunities of pregravid preparation for women with low ovarian reserve. *Effective Pharmacotherapy.* 2020; 16(7): 6–9 (In Russ., English abstract). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-7-6-9
10. Connell M.T., Szatkowski J.M., Terry N., DeCherney A.H., Propst A.M., Hill M.J. Timing Luteal Support in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review. *Fertil. Steril.* 2015; 103(4): 939–946.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.125
11. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E., Broer S., Griesinger G., Grynberg M., Humaidan P., Kolibianakis E., et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum. Reprod. Open.* 2020; 2020(2): hoaa009. DOI: 10.1093/hropen/hoaa009
12. Yanushpolsky E.H. Luteal Phase Support in in Vitro Fertilization. *Semin. Reprod. Med.* 2015; 33(2): 118–127, DOI: 10.1055/s-0035-1545363
13. van der Linden M., Buckingham K., Farquhar C., Kremer J.A., Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015(7): CD009154. DOI: 10.1002/14651858.CD009154.pub
14. Denisova V.M., Isakova E.V., Korsak V.S. Luteal phase support in ART programs (a review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2017; 23(2): 37–46 (In Russ.). DOI: 10.17116/repro201723237-46
15. Mohammed A., Woad K.J., Mann G.E., Craigon J., Raine-Fenning N., Robinson R.S. Evaluation of Progesterone Supplementation for Luteal Phase Support in Fresh in Vitro Fertilization Cycles. *Fertil. Steril.* 2019; 112(3): 491–502.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.021
16. Bildik G., Akin N., Esmaeilian Y., Hela F., Yakin K., Onder T., et al. hCG Improves Luteal Function and Promotes Progesterone Output Through the Activation of JNK Pathway in the Luteal Granulosa Cells of

- the Stimulated IVF Cycles. *Biol. Reprod.* 2020; 102(6): 1270–1280, DOI: 10.1093/biolre/iaaa034
17. Kol S., Breyzman T., Segal L., Humaidan P. 'Luteal Coasting' After GnRH Agonist Trigger — Individualized, HCG-based, Progesterone-Free Luteal Support in 'High Responders': A Case Series. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 31(6): 747–751. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.09.001
  18. Devine K., Richter K.S., Widra E.A., McKeeby J.L. Vitri-fied blastocyst transfer cycles with the use of only vaginal progesterone replacement with Endometrin have inferior ongoing pregnancy rates: results from the planned interim analysis of a three-arm randomized controlled noninferiority trial. *Fertil. Steril.* 2018;109(2): 266–275. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.004
  19. Lawrenz B., Coughlan C., Fatemi H. M. Individualized Luteal Phase Support. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2019; 31(3): 177–182. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000530
  20. Andersen C.Y., Fischer R., Giorgione V., Kelsey T.W. Micro-dose hCG as luteal phase support without exogenous progesterone administration: mathematical modelling of the hCG concentration in circulation and initial clinical experience. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33(10): 1311–1318. DOI: 10.1007/s10815-016-0764-7
  21. Seyhan A., Ata B., Polat M., Son W.Y., Yarali H., Dahan M.H. Severe early ovarian hyperstimulation syndrome following GnRH agonist trigger with the addition of 1500 IU hCG. *Hum. Reprod.* 2013; 28(9): 2522–2528. DOI: 10.1093/humrep/det124
  22. Papanikolaou E. G., Verpoest W., Fatemi H., Tarlatzis B., Devroey P., Tournaye H. A Novel Method of Luteal Supplementation With Recombinant Luteinizing Hormone When a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Is Used Instead of Human Chorionic Gonadotropin for Ovulation Triggering: A Randomized Prospective Proof of Concept Study. *Fertil. Steril.* 2011; 95(3): 1174–1177. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.023
  23. Benmachiche A., Benbouhedja S., Zoghmar A., Boularak A., Humaidan P. Impact of Mid-Luteal Phase GnRH Agonist Administration on Reproductive Outcomes in GnRH Agonist-Triggered Cycles: A Randomized Controlled Trial. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017; 8: 124. DOI: 10.3389/fendo.2017.00124
  24. Qu D., Li Y. Multiple-dose Versus Single-Dose Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist After First in Vitro Fertilization Failure Associated With Luteal Phase Deficiency: A Randomized Controlled Trial. *J. Int. Med. Res.* 2020; 48(6): 300060520926026. DOI: 10.1177/0300060520926026
  25. Zafardoust S., Jeddi-Tehrani M., Akhondi M.M., Sadeghi M.R., Kamali K., Mokhtar S., et al. Effect of Administration of Single Dose GnRH Agonist in Luteal Phase on Outcome of ICSI-ET Cycles in Women With Previous History of IVF/ICSI Failure: A Randomized Controlled Trial. *J. Reprod. Infertil.* 2015; 16(2): 96–101
  26. Yıldız G.A., Şükür Y.E., Ateş C., Aytaç R. The addition of gonadotrophin releasing hormone agonist to routine luteal phase support in intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer cycles: a randomized clinical trial. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 182: 66–70. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.08.026
  27. Oliveira J. B. A., Baruffi R., Petersen C. G., Mauri A. L., Cavagna M., Franco J. G. Jr. Administration of Single-Dose GnRH Agonist in the Luteal Phase in ICSI Cycles: A Meta-Analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010; 8: 107. DOI: 10.1186/1477-7827-8-107
  28. Martins W.P., Ferriani R. A., Navarro P. A., Nastro C. O. GnRH Agonist During Luteal Phase in Women Undergoing Assisted Reproductive Techniques: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2016; 47(2): 144–151. DOI: 10.1002/uog.14874
  29. De Ziegler D., Pirtea P., Andersen C.Y., Ayoubi J.M. Role of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists, Human Chorionic Gonadotropin (hCG), Progesterone, and Estrogen in Luteal Phase Support After hCG Triggering, and When in Pregnancy Hormonal Support Can Be Stopped. *Fertil. Steril.* 2018;109(5): 749–755. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.006
  30. Fusi F.M., Brigante C.M., Zanga L., Renzini M.M., Bossio C., Fadini R. GnRH Agonists to Sustain the Luteal Phase in Antagonist IVF Cycles: A Randomized Prospective Trial. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019; 17(1): 103. DOI: 10.1186/s12958-019-0543-2
  31. Bar-Hava I., Mizrahi Y., Karfunkel-Doron D., Omer Y., Sheena L., Carmon N., Ben-David G. Intranasal gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) for luteal-phase support following GnRHa triggering, a novel approach to avoid ovarian hyperstimulation syndrome in high responders. *Fertil. Steril.* 2016; 106(2): 330–333. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.004
  32. Leth-Moller K., Hammer Jagd S., Humaidan P. The luteal phase after GnRHa trigger — understanding an enigma. *Int. J. Fertil. Steril.* 2014; 8: 227–234.
  33. Watters M., Noble M., Child T., Nelson S. Short versus extended progesterone supplementation for luteal phase support in fresh IVF cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2020; 40(1): 143–150. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.10.009
  34. Wisner A., Klement A.H., Shavit T., Berkovitz A., Koren R.R., Gonen O., Amichay K., Shulman A. Repeated GnRH agonist doses for luteal support: a proof of concept. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 39(5): 770–776, DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.07.031
  35. Zhou W., Zhuang Y., Pan Y., Xia F. Effects and Safety of GnRH-a as a Luteal Support in Women Undertaking Assisted Reproductive Technology Procedures: Follow-Up Results for Pregnancy, Delivery, and Neonates. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 295(5): 1269–1275. DOI: 10.1007/s00404-017-4353-5

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Крутова В.А.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания разработкой дизайна исследования.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

### Баклакова А.А.

Разработка концепции — формулировка или развитие ключевых целей и задач. Проведение исследования — обзор публикаций по теме статьи, сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — написание текста рукописи, составление резюме, подготовка, издание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

### Krutova V.A.

Conceptualisation — concept statement.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment, design of research.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

### Baklakova A.A.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives. Conducting research — literature review on the research topic, data collection.

Text preparation and editing — writing of the manuscript; assembling of the abstract; preparation and presentation of final work.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Крутова Виктория Александровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач Клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9907-7491>

**Баклакова Алиса Антиноевна\*** — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия.

<https://orcid.org/0000-0002-6941-2770>

Контактная информация: e-mail: [e-alisa@bk.ru](mailto:e-alisa@bk.ru); тел.: +7 (909) 4562919;

ул. Мусоргского 1/4, кв. 112, г. Краснодар, 350072, Россия.

**Victoria A. Krutova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University; Chief Physician, Kuban State Medical University Clinic.

<https://orcid.org/0000-0002-9907-7491>

**Alice A. Baklakova\*** — Postgraduate Student, Chair of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-6941-2770>

Contact information: e-mail: [e-alisa@bk.ru](mailto:e-alisa@bk.ru); tel.: +7 (909) 4562919;

Musorgskogo 1/4 appart. 112, Krasnodar, 35000, Russia.

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author