

УДК 618.177-089.888.11

Поступила 01.06.2017

Анализ программ ЭКО у женщин с различным уровнем прогестерона в день введения триггера овуляции

Н.В. Протопопова^{1,2,3}, Е.Б. Дружинина^{1,3}, Ю.В. Мыльникова³, А.В. Лабыгина², В.Н. Дудакова¹,
Н.А. Болдонова³, И.И. Коваленко², К.В. Крылова¹

¹ИГМАПО; ²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека;

³Иркутская ордена «Знак Почета» Областная клиническая больница, Иркутск, Россия

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что после стимуляции суперовуляции в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) возникает дефект лютеиновой фазы, связанный с преждевременным лютеолизом (ПЛ), что требует назначения препаратов прогестерона для поддержки лютеиновой фазы [1]. Повышение дозы вводимого прогестерона в циклах ВРТ способствует увеличению частоты наступления беременности (ЧНБ) и уменьшению частоты ее ранней потери [2].

Влияние уровня сывороточного прогестерона в позднюю фолликулярную фазу стимулированного цикла на исход циклов ВРТ неоднозначен и обсуждается многими авторами [3–10]. Повышение уровня прогестерона в фолликулярную фазу ($\geq 1,5$ нг/мл в день введения ХГЧ) или ПЛ встречается от 6,3–17,8% [3, 6, 8] до 52,3–85% [9] в циклах ВРТ и существенно снижает ЧНБ [3, 7, 10]. По данным Е.В. Митюриной и соавт. (2014), ПЛ встречается преимущественно при использовании рекомбинантного ФСГ (20,6%) [3]. По данным С.А. Venetis (2013), ПЛ встречается от 5–35% в длинных протоколах с аГнРГ до 85% в коротких протоколах с аГнРГ, в протоколах с антГнРГ – в 13–71% [10]. Исследования Bosch E. и соавт. (2010) показали, что уровень сывороточного прогестерона значительно выше у женщин, получавших в программе ЭКО аГнРГ по сравнению с антагонистами, однако есть мнение, что ПЛ связана со снижением ЧНБ независимо от используемого аналога ГнРГ [5].

Показано, что ПЛ в программе ЭКО приводит к опережению секреторной трансформации эндометрия и снижению его рецептивности, что снижает частоту имплантации [4, 12]. Однако ПЛ не влияет на восприимчивость эндометрия во время «окна имплантации» [4].

Низкий уровень прогестерона в преовуляторный период описан при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) [13]. Однако по данным X. Lu (2016), частота СПКЯ была значительно выше у пациентов с содержанием прогестерона ≥ 1 нг/мл, чем с уровнем прогестерона < 1 нг/мл [8].

Существует ряд работ, доказывающих отсутствие негативного влияния ПЛ на качество ооцит/эмбрионов [4, 8, 11]. Кроме того, ретроспективный анализ 10000 циклов ВРТ показал, что ЧНБ и коэффициент рождаемости были выше в группах с повышенным прогестероном, чем в группе с его уровнем < 1 нг/мл [8].

Цель исследования

Изучение взаимосвязи между уровнем сывороточного прогестерона в день введения триггера овуляции с различными клиническими и эмбриологическими параметрами циклов ВРТ для повышения их эффективности.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ 313 лечебных циклов в программах ЭКО/ИКСИ и ПЭ за 2016 г., выполненных на базе отделения ВРТ. Исследуемые пациентки распределились следующим образом: I группа (n=75, средний возраст $33,2 \pm 2,1$ г) с уровнем прогестерона в день введения триггера овуляции менее 0,6 нг/мл, II группа (n=189,

средний возраст $32,5 \pm 3,1$ г) – прогестерон 0,6–1,5 нг/мл, III группа (n=49, средний возраст $32,9 \pm 2,9$ г) – прогестерон более 1,5 нг/мл.

Стимуляцию яичников проводили в стандартном протоколе с антагонистом ГнРГ. В качестве индукторов овуляции использовали рекомбинантный ФСГ и человеческий менопаузальный гонадотропин (ЧМГ) с индивидуальным подбором дозы, для финального созревания фолликулов вводили ХГЧ в дозе 6500 МЕ. В день введения триггера овуляции (11–14 день стимулированного цикла) у всех пациентов определяли уровень сывороточного прогестерона на автоматическом анализаторе Immulite 2000 с использованием иммунохемилюминесцентных тест-систем фирмы Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (США). Трансвагинальную пункцию фолликулов выполняли через 35–36 часов после введения ХГЧ. Перенос одного или двух эмбрионов осуществляли на третьи либо пятые сутки после оплодотворения. Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с использованием электронных таблиц «Microsoft Office Excel» и пакета прикладных программ «StatisticaforWindows» v.10.0, StatSoftInc (США). Использовались программы дескриптивной статистики, сравнение показателей двух групп по F-критерию Фишера, T-критерию Стьюдента и U-критерия Манна–Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительное исследование трех независимых групп проводилось по следующим показателям: возраст, уровень антимюллера гормона (АМГ), причина и длительность бесплодия, количество программ ЭКО и оперативных вмешательств, день менструального цикла и состояние эндометрия (М-эхо) на момент переноса эмбрионов, эмбриологические показатели и частота наступления беременности.

В нашем исследовании большинство пациенток были в возрасте ≥ 36 лет. У молодых пациенток в возрасте 35 лет и младше в группе с уровнем прогестерона в день введения триггера овуляции 0,6–1,5 нг/мл выявлена самая высокая ЧНБ (25,5%). Однако независимо от возраста пациенток низкая ЧНБ была отмечена в группах с уровнем прогестерона в день введения триггера овуляции менее 0,6 нг/мл и более 1,5 нг/мл (10% – 14,3%).

Следует отметить, что в I группе (прогестерон в день триггера менее 0,6 нг/мл) отмечалось наибольшее количество женщин с низкими показателями овариального резерва (АМГ менее 1 нг/мл) – 22,7%.

Во II группе (прогестерон в день триггера 0,6–1,5 нг/мл) отмечалось наибольшее количество женщин с нормальным овариальным резервом – 79,9% ($p < 0,05$). Также во II исследуемой группе установлена статистически наибольшая частота наступления беременности (26,5%–25%) при уровне АМГ 1–4 нг/мл и более 4 нг/мл.

Наименьшая ЧНБ (5,9% и 6,7%) отмечалась у женщин со сниженным овариальным резервом при уровне прогестерона в день введения триггера овуляции менее 1,5 нг/мл. Однако при уровне прогестерона более 1,5 нг/мл ЧНБ отмечалась значительно выше – 16,7%.

При первичном бесплодии отмечена низкая ЧНБ как при низком прогестероне, так и у женщин с нормальным и повышенным про-



Таблица 1

Клинико-анамнестические данные женщин

Показатели		I группа (N=75)		II группа (N=189)		III группа (N=49)	
		Прогестерон менее 0,6 нг/мл		Прогестерон 0,6–1,5 нг/мл		Прогестерон более 1,5 нг/мл	
		N (%)	ЧНБ (%)	N (%)	ЧНБ (%)	N (%)	ЧНБ (%)
Возраст	≤35 лет	55 (73,3)	7 (12,7*)	142 (75,1)	36 (25,5*)	35 (71,4)	4 (11,3*)
	≥36 лет	20 (26,7)	2 (10,0)	47 (24,9)	8 (17,0)	14 (28,6)	2 (14,3)
Антимюллеров гормон	<1 нг/мл	17 (22,7)	1 (5,9)	30 (15,9)	2 (6,7)	6 (12,2)	1 (16,7)
	1–4 нг/мл	33 (44,0*)	5 (15,2)	151 (79,9*)	40 (26,5)	25 (51,0*)	3 (12,0)
	>4 нг/мл	25 (33,3*)	3 (12,0)	8 (4,2*)	2 (25,0)	18 (36,7*)	2 (11,1)
Бесплодие	I	31 (41,3)	3 (9,7)	78 (41,3)	13 (16,7)	24 (48,9)	4 (16,7)
	II	44 (58,7)	6 (13,6*)	111 (58,7)	31 (27,9*)	25 (51,0)	2 (8,0*)
Длительность бесплодия (лет)	<2	16 (21,3)	2 (12,5)	33 (17,5)	4 (12,1)	8 (16,3)	-
	2–5	33 (44,0)	5 (15,6*)	74 (39,2)	21 (28,4*)	17 (34,7)	3 (17,6)
	6 и >	26 (34,7)	2 (7,7*)	82 (43,4)	19 (23,2*)	24 (49,0)	3 (12,5)
№ попытки	1	42 (56,0)	5 (11,9*)	115 (60,8)	26 (22,6*)	26 (32,7)	4 (15,4)
	2	22 (29,3)	3 (13,6)	51 (27,0)	12 (23,5*)	16 (32,6)	2 (12,5*)
	3 и >	11 (14,7)	1 (9,0*)	23 (12,2)	5 (21,7*)	7 (14,3)	-
Диагноз МКБ-X	E 89.4	20 (26,7)	3 (15,0*)	49 (25,9)	10 (20,4)	11 (22,4)	3 (27,3*)
	N 97.0	15 (20,0)	1 (6,7)	33 (17,5)	5 (15,2)	8 (16,3)	1 (12,5)
	N 97.1	15 (20,0)	2 (13,3)	50 (26,5)	10 (20,0)	12 (24,5)	1 (8,3)
	N 97.4	21 (28,0)	3 (14,3*)	49 (25,9)	18 (36,7*)	17 (34,7)	1 (5,9*)

* достоверность различий $p < 0,05$.

гестероном (9,7%–16,7%). При вторичном бесплодии достоверно чаще беременность наступала у женщин с нормальным прогестероном – 27,9% по сравнению с I и III группами (13,4% и 8% соответственно, $p < 0,05$).

Среди исследуемых пациенток незначительное число имело продолжительность бесплодия менее 2-х лет. Практически у каждой второй, длительность бесплодия 2–5 лет, а у каждой третьей более 6 лет, при этом ЧНБ достоверно выше у пациенток II исследуемой группы 28,4% и 23,2% соответственно (различия достоверны только при сравнении с I группой).

Независимо от числа предшествующих попыток ЭКО, максимальная ЧНБ отмечена при уровне прогестерона в день введения триггера овуляции 0,6–1,5 нг/мл, различия статистически достоверны при сравнении II группы с I и III ($p < 0,05$).

При изучении направительных диагнозов для проведения программы ЭКО выявлено одинаковое соотношение всех основных форм бесплодия: нарушение функции яичников, возникшее после медицинских процедур, женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции, женское бесплодие трубного происхождения, бесплодие, связанное с мужским фактором. В случаях женского бесплодия, связанного

с мужским фактором, отмечена самая высокая ЧНБ (36,7%) во II исследуемой группе, различия достоверны при сравнении с III группой.

Интересен факт наибольшей ЧНБ у женщин с бесплодием, связанным с нарушением функции яичников, возникшим после медицинских процедур в III исследуемой группе (27,3%), по сравнению с I группой (15,0%). Эти данные подтверждают полученные нами результаты у женщин с низким АМГ, где также наибольшая ЧНБ отмечена при уровне прогестерона в день введения триггера овуляции более 1,5 нг/мл.

Менее 10% женщин в программе ЭКО имели толщину эндометрия ≤8мм. При такой толщине эндометрия беременность наступила только у женщин II группы при уровне прогестерона в день введения триггера овуляции 0,6–1,5 нг/мл (15,2%). Таким образом, при толщине эндометрия ≤8мм и уровне прогестерона менее 0,6 нг/мл и более 1,5 нг/мл делать перенос эмбрионов нецелесообразно. При достаточной толщине эндометрия ≥9мм наибольшая ЧНБ также отмечена во II исследуемой группе.

День менструального цикла на момент переноса достаточно индивидуален и зависит от продолжительности собственного менструального цикла, дня начала стимуляции и длительности самой стимуляции. Обычно это 16–20 день цикла. ЧНБ в данные дни наибольшая

Таблица 2

Анамнез оперативных вмешательств и ультразвуковых данных

Показатели		I группа N=75		II группа N=189		III группа N=49	
		N (%)	ЧНБ (%)	N (%)	ЧНБ (%)	N (%)	ЧНБ (%)
Лапароскопия	не проводилась	37 (49,3)	2 (5,4)	69 (36,5)	9 (13,0)	12 (24,5)	1 (8,3)
	проводилась	38 (50,7)	6 (15,8)	117 (61,9)	24 (20,5)	36 (73,5)	5 (13,9)
Гистероскопия	не проводилась	37 (49,3)	4 (10,8*)	100 (52,9)	21 (21,0*)	19 (38,8)	4 (21,0)
	проводилась	38 (50,7)	5 (13,2)	86 (45,5)	22 (25,6)	27 (55,1)	2 (7,4)
	норма	14 (18,7)	3 (21,4)	28 (14,8)	5 (17,9)	10 (20,4)	-
	патология	24 (32,0)	2 (8,3*)	55 (28,1)	15 (27,3*)	18 (36,7)	2 (11,1*)
М-эхо на день переноса	≤8мм	7 (9,3)	-	13 (6,9)	2 (15,4)	5 (10,2)	-
	>9 мм	68 (90,7)	9 (13,2*)	176 (93,1)	44 (25,0*)	44 (89,8)	6 (13,6)

* достоверность различий $p < 0,05$.

Эмбриологические показатели

Показатели		I группа N=75		II группа N=189		III группа N=49	
		N (%)	ЧНБ (%)	N (%)	ЧНБ (%)	N (%)	ЧНБ (%)
Метод оплодотворения	Нет ооцитов	11 (14,7*)	-	7 (3,7*)	-	3 (6,1)	-
	ЭКО	22 (29,3)	6 (27,3)	86 (45,5)	25 (29,1)	16 (32,7)	2 (12,5)
	ИКСИ	33 (44,0)	3 (9,1)	67 (35,4)	12 (17,9)	23 (46,9)	3 (13,0)
	ПИКСИ	9 (12,0)	-	29 (15,3)	7 (24,1)	7 (14,3)	1 (14,3)
Зрелые ооциты	≤5	65 (86,7)	9 (13,9*)	135 (71,4)	30 (22,2*)	36 (73,5)	16 (44,4*)
	≥6	10 (13,3*)	-	54 (28,6*)	14 (25,9)	13 (26,5)	-
Количество эмбрионов	≤5	65 (86,7)	9 (13,9)	145 (76,7)	30 (20,7)	40 (81,6)	6 (15,0)
	≥6	10 (13,3*)	-	44 (23,3*)	14 (31,8)	9 (18,4)	-
Отмена переноса эмбрионов	остановка дробления эмбриона	19 (25,3*)	-	18 (9,5*)	-	7 (14,3)	-
	гиперстимуляция яичников	3 (4,0*)	-	13 (6,9)	-	11 (22,5*)	-
Количество перенесенных эмбрионов	1	29 (38,7)	3 (10,3)	103 (54,5)	25 (24,3)	23 (46,9)	4 (17,4)
	2	24 (8,3)	6 (25,0)	55 (29,1)	19 (34,5)	8 (16,3)	2 (25,0)
Перенос эмбрионов на	3 сутки	31 (41,3)	2 (6,5)	50 (26,5)	4 (8,0)	17 (34,7)	-
	4 сутки	15 (20,0)	-	31 (16,4)	6 (19,4)	3 (6,1)	-
	5 сутки	29 (38,7)	7 (24,1)	108 (57,1)	34 (31,5*)	29 (59,2)	6 (20,7*)
День цикла на перенос эмбрионов	16–20	48 (64)	8 (16,7*)	139 (73,5)	37 (26,6*)	44 (51,0)	8 (18,2)
	21–23	6 (8,0)	1 (16,7*)	21 (11,1)	7 (33,3*)	5 (10,2)	1 (20,0)

* достоверность различий $p < 0,05$.

у женщин II исследуемой группы (26,6%), однако при более позднем переносе (21–23 день менструального цикла) ЧНБ у этой группы еще выше – 33,3%, вероятнее всего это связано с переносом более «взрослых» эмбрионов на 5 сутки культивирования и согласуется с данными литературы о высокой ЧНБ при переносе бластоцист. Таким образом, при уровне прогестерона в день введения триггера овуляции 0,6–1,5 нг/мл отмечается высокая ЧНБ независимо от дня менструального цикла, при пересчете на перенос эмбриона составившая 30,4%.

У 15% женщин I группы с низким прогестероном не были получены ооциты, во II и III группах – у 3,7% и 6,1% соответственно, что вероятно связано со снижением АМГ менее 1 нг/мл у каждой пятой женщины из I группы.

Соотношение методов оплодотворения ЭКО/ИКСИ/ПИКСИ в исследуемых группах сопоставимо. ПИКСИ составляет 12–15,3–14,3%, наибольшая ЧНБ при уровне прогестерона в день введения триггера овуляции 0,6–1,5 нг/мл – 24,1%. Различия достоверны при сравнении с III группой 14,3%, в I группе беременностей не отмечено. Статистически значимых различий в ЧНБ при оплодотворении методом ИКСИ и ЭКО в исследуемых группах не получено.

К сожалению, в 2/3 проводимых циклов ЭКО мы получаем 5 и менее ооцитов, что может быть связано с использованием так называемой «мягкой» (более физиологичной) стимуляции, так как в большинстве случаев мы имеем дело с крайне отягощенным репродуктивным анамнезом. Наибольшее количество зрелых ооцитов и эмбрионов было получено во II исследуемой группе, однако наибольшая ЧНБ (44,4%) отмечена у пациенток III исследуемой группы, где было получено 5 и менее зрелых ооцитов. Последний факт также может быть объяснен переносом эмбрионов на 5 сутки культивирования, когда частота имплантаций намного выше. Отсутствие беременностей в I и III исследуемых группах при получении 6 и более ооцитов, возможно, объясняется высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и отменой свежего переноса эмбрионов (криопереносы в данной ситуации не проанализированы). Данные о количестве эмбрионов полностью согласуются с данными о количестве зрелых ооцитов.

Обращает на себя внимание тот факт, что причиной отмены переноса эмбрионов в I исследуемой группе в 25,3% случаев были эмбриологические потери и только в 4% риск СГЯ тяжелой степени. В III

исследуемой группе эмбриологические потери имели место в 14,3%, риск развития СГЯ отмечен в 22,5% случаев.

Во всех исследуемых группах, независимо от уровня прогестерона в день введения триггера, отмечена высокая ЧНБ при переносе 2 эмбрионов (25%–34,5%–25%), что выше, чем при переносе 1 эмбриона (10,3–24,3–17,4%). Во II исследуемой группе ЧНБ достоверно выше, чем I и III группах.

Наибольшая ЧНБ отмечена во всех исследуемых группах при переносе эмбрионов на 5 сутки развития (24,1%–34%–20,7%). Во II исследуемой группе ЧНБ достоверно выше, чем I и III группах независимо от дня культивирования эмбрионов.

Выводы

1. Сравнительный ретроспективный анализ уровня сывороточного прогестерона в день введения триггера овуляции не показал прямой взаимосвязи с такими параметрами циклов ВРТ как возраст женщины, характер, причины и длительность бесплодия, количество предшествующих программ ЭКО, наличие в анамнезе оперативных вмешательств, М-эхо и день менструального цикла на момент переноса эмбрионов.

2. Низкий уровень прогестерона (менее 0,6 нг/мл) в день введения триггера овуляции характеризуется статистически меньшим количеством получаемых в программе ЭКО зрелых ооцитов и эмбрионов, большей частотой отмены переноса ввиду эмбриологических потерь, низкой ЧНБ (13,2% на перенос эмбриона).

3. Высокий уровень прогестерона (более 1,5 нг/мл) в день введения триггера овуляции соответствует нормальному или высокому овариальному резерву (АМГ более 1 нг/мл), характеризуется большим числом получаемых зрелых ооцитов и эмбрионов, отменой переноса эмбрионов из-за высокого риска развития СГЯ, невысокой ЧНБ (22,6 % на перенос эмбриона).

4. Уровень прогестерона в день введения триггера овуляции 0,6–1,5 нг/мл соответствует нормальному овариальному резерву (АМГ более 1–4 нг/мл), характеризуется статистически большим числом получаемых зрелых ооцитов и эмбрионов, невысокой частотой отмены переноса эмбрионов, ЧНБ 30,4% на перенос эмбриона.

5. Уровень прогестерона в день введения триггера овуляции 0,6–1,5 нг/мл является самым благоприятным для наступления беремен-



ности даже при наличии таких неблагоприятных факторов как продолжительность бесплодия свыше 5 лет, неоднократные предшествующие программы ЭКО, использование метода оплодотворения ПИКСИ, патология эндометрия в анамнезе, толщина эндометрия в день переноса эмбриона ≤ 8 мм. Наибольшая ЧНБ в данной группе пациенток (31,5%) при более позднем переносе эмбриона на 21–23 день менструального цикла подтверждает высокую эффективность переноса 5-дневных эмбрионов высокого качества.

Отсутствие наступления беременности у пациенток с уровнем прогестерона в день триггера овуляции менее 0,6 и более 1,5 нг/мл в сочетании с толщиной эндометрия 8 мм и менее на момент переноса дает основание к отмене переноса эмбрионов в данном стимулируемом цикле, криоконсервации эмбрионов и последующем их переносе в нестимулируемом цикле после нормализации показателей прогестерона и толщины эндометрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. <https://doi.org/10.17116/repro201723237-46>.
2. Alsbjerg B., Polyzos N.P., Elbaek H.O., Povlsen B.B., Andersen C.Y., Humaidan P. Increasing vaginal progesterone gel supplementation after frozen-thawed embryo transfer significantly increases the delivery rate. *Reprod biomedicine online*. 2013; 26 (2): 133–138. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.10.012>.
3. Митюрин Е.В., Перминова С.Г., Дуриная Э.Р., Иванец Т.Ю., Абубакиров А.Н. Влияние повышенной концентрации прогестерона в день введения триггера овуляции на исходы циклов ЭКО в протоколах с агонистами ГнРГ. *Акушерство и гинекология*. 2014; 6: 53–59. <https://www.aig-journal.ru/ru/archive/article/13491>.
4. Огородников Д.В., Доброхотова Ю.Э. Профили прогестерона в фолликулярной фазе естественного и индуцированного циклов. *Проблемы репродукции*. 2017; 23 (2): 14–21. <https://doi.org/10.17116/repro201723214-21>.
5. Bosch E., Labarta E., Crespo J., Simón C., Remohí J., Jenkins J. et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum. Reprod.* 2010; (8,1): 2092–2100. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq125>.
6. Orvieto R., Nahum R., Meltzer S., Liberty G., Anteby E.Y., Zohav E. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: the role of elevated peak serum progesterone levels. *Gynecological Endocrinology*. 2013; 29 (9): 843–845. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.808328>.
7. Griesinger G., Mannaerts B., Andersen C.Y., Witjes H., Kolibianakis E.M., Gordon K. Progesterone elevation does not compromise pregnancy rates in high responders: a pooled analysis of in vitro fertilization patients treated with recombinant follicle-stimulating hormone/gonadotropin-releasing hormone antagonist in six trials. *Fertil Steril*. 2013; 100 (6): 1622–1628. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.08.045>.
8. Lu X. et al. Elevated progesterone on the trigger day does not impair the outcome of Human Menotrophins Gonadotrophin and Medroxyprogesterone acetate treatment cycles. *Scientific Reports*. 2016; 6: 31112. <https://doi.org/10.1038/srep31112>.
9. Venetis C.A., Kolibianakis E.M., Bosdou J.K., Tarlatzis B.C. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update*. 2013; 19 (5): 433–57. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt014>.
10. Venetis C.A., Kolibianakis E.M., Papanikolaou E., Bontis J., Devroey P., Tarlatzis B.C. Is progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotropin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2007; 13 (4): 343–55. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm007>.
11. Requena A., Cruz M., Bosch E., Meseguer M., Garcia-Velasco J. High progesterone levels in women with high ovarian response do not affect clinical outcomes: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014; 12 (1): 69. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-69>.
12. Митюрин Е.В., Перминова С.Г., Демура Т.А., Бурменская О.В., Таболова В.К., Корнеева И.Е. и др. Рецептивность эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения в зависимости от концентрации прогестерона в день введения триггера овуляции. *Акушерство и гинекология*. 2016; 1: 56–62. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.1.56-62>.
13. Мишинева Н.Г., Назаренко Т.А., Дуриная Э.Р., Абубакиров А.Н. Оптимизация лечения бесплодия у больных с синдромом поликистозных яичников. *Врач*. 2008; 5: 71–75. <https://elibrary.ru/item.asp?id=12952408>.
14. Огородников Д.В., Доброхотова Ю.Э. Высокий уровень прогестерона в процессе контролируемой овариальной стимуляции протокола ЭКО. Что страдает – яйцеклетка или эндометрий? *Проблемы репродукции*. 2016; 22 (5): 51–55. <https://doi.org/10.17116/repro20162251-55>.
15. Bosch E. Does progesterone elevation compromise pregnancy rates in high responders? Insufficient evidence to draw a conclusion. *Fertil. Steril*. 2014; 101 (1): 3–4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.036>.

Аннотация

Цель исследования - изучение эффективности ЭКО у женщин с различным уровнем сывороточного прогестерона в день введения триггера овуляции.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование эффективности программ ЭКО у 313 пациенток: I группа с уровнем прогестерона менее 0,6 нг/мл (n=75 (24%), средний возраст 33,2±2,1 г.), II группа – прогестерон 0,6–1,5 нг/мл (n=189 (60,4%), средний возраст 32,5±3,1 г.), III группа – прогестерон более 1,5 нг/мл (n=49 (15,6%), средний возраст 32,9±2,9 г.).

Результаты. Группы с различным уровнем прогестерона в день введения триггера овуляции не отличались по таким параметрам, как возраст причины и длительность бесплодия, количество предшествующих программ ЭКО, наличие в анамнезе оперативных вмешательств, толщина эндометрия и день менструального цикла на момент переноса эмбрионов. В группе с низким прогестероном снижение АМГ установлено у 22,7%, отсутствие ооцитов при стимуляции – у 14,7%, менее 5 зрелых ооцитов – у 86,7%, частота наступления беременности на перенос эмбрионов (ЧНБ) составила 13,2%. Установлена высокая частота отмены переноса эмбрионов ввиду эмбриологических потерь в группе с низким уровнем прогестерона (25,3%), из-за риска синдрома гиперстимуляции яичников тяжелой степени (СГЯ) – при высоком прогестероне (22,5%). В группе с высоким прогестероном ЧНБ составила 22,6%. Уровень прогестерона 0,6–1,5 нг/мл соответствует нормальному овариальному резерву (АМГ 1–4 нг/мл), характеризуется большим числом получаемых зрелых ооцитов и эмбрионов, невысокой частотой отмены переноса эмбрионов, высокой ЧНБ (30,4%).

Выводы. Определение уровней прогестерона в день введения триггера овуляции позволяет индивидуально оценить протоколы стимуляции и адаптировать их к характеристикам пациента.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, прогестерон, частота наступления беременности.

Сведения об авторах:

Протопопова Наталья Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО (филиал ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ), руководитель лаборатории вспомогательных репродуктивных технологий и перинатальной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», заместитель главного врача по родовспоможению ГБУЗ Иркутской области «Знак почта» областной клинической больницы; мкр. Юбилейный, д. 100, Иркутск, 664079, Россия; e-mail: doc_protoporova@mail.ru; ORCID 0000-0002-1740-228X;

Дружинина Елена Борисовна, д.м.н., доцент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО (филиал ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ), заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий Областного перинатального центра ГБУЗ ИОКБ; мкр. Юбилейный, д. 100, Иркутск, 664079, Россия; e-mail: ebdru@mail.ru; ORCID 0000-0003-4114-2155;

Мыльникова Юлия Владимировна, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий Областного перинатального центра ГБУЗ ИОКБ; мкр. Юбилейный, д. 100, Иркутск, 664079, Россия; e-mail: kvarc@list.ru; ORCID 0000-0003-4760-9254;

Лабыгина Альбина Владимировна, д.м.н., научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ «НЦПЗСРЧ»; ул. Тимирязева, д. 16, Иркутск, 664003, Россия; e-mail: albinalab2212@mail.ru; ORCID 0000-0001-8190-614;

Дудакова Виктория Николаевна, к.м.н., доцент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО - филиал ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; мкр. Юбилейный, д. 100, Иркутск, 664079, Россия; e-mail: Vidun@mail.ru; ORCID 0000-0003-2916-5688;



Болдонова Наталья Александровна, к.м.н., заведующая акушерским наблюдательным отделением ГБУЗ ИОКБ ОПЦ; мкр. Юбилейный, д. 100, Иркутск, 664079, Россия; e-mail: nata-doc-712@mail.ru; ORCID 0000-0003-1450-7534;

Коваленко Инна Ильинична, к.м.н., научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ; ул. Тимирязева, д. 16, Иркутск, 664003, Россия; e-mail: innakov2010@yandex.ru;

Крылова Ксения Викторовна, аспирант кафедры перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО – филиал ГБОУ ДПО РМАН-ПО МЗ РФ; мкр. Юбилейный, д. 100, Иркутск, 664079, Россия; e-mail: Aksy12@mail.ru; ORCID 0000-0003-3228-5832.

Для контактов:

Протопопова Наталья Владимировна,
e-mail: doc_protoporova@mail.ru.

Как цитировать:

Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Мыльникова Ю.В., Лобыгина А.В., Дудакова В.Н., Болдонова Н.А., Коваленко И.И., Крылова К.В. Анализ программ ЭКО у женщин с различным уровнем прогестерона в день введения триггера овуляции. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2018; (1):58-64.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Received 01.06.2017

Analysis of IVF programs in women with various level of serum progesterone on the trigger day

N.V. Protopopova^{1,2,3}, E.B. Druzhinina^{1,3}, Y.V. Mylnikova³, A.V. Labygina², V.N. Dudakova¹,
N.V. Boldonova³, I.I. Kovalenko², K.V. Krylova¹¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; ²Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; ³Irkutsk Regional Clinical Hospital, Regional Perinatal Center, Irkutsk, Russia

Abstract

Objective – to study the efficacy of IVF in women with different levels of serum progesterone on the trigger day.

Material and methods. A retrospective study of the effectiveness of IVF programs in 313 patients: group I – with a progesterone level of less than 0,6 ng/ml (n=75 (24%), age 33,2±2,1), group II – progesterone 0,6–1,5 ng/ml (n=189 (60,4%), age 32,5±3,1), group III – progesterone more than 1,5 ng/ml (n=49 (15,6%), age 32,9±2,9).

Results. Groups with different levels of progesterone on the trigger day did not differ in such parameters as the woman's age, the cause and duration of infertility, the number of previous IVF programs, the history of surgical interventions, the endometrial thickness and the day of the cycle at the embryo transfer. With low progesterone, a decrease in AMG was found in 22,7%, absence of oocytes during stimulation – in 14,7%, less than 5 mature oocytes – in 86,7%, pregnancy rate for embryo transfer (PR) was 13,2%. Low (less than 0,6 ng/ml) progesterone is characterized by the high frequency of canceling of embryo transfer due to embryo loss (25,3%). High (more than 1,5 ng/ml) progesterone is characterized by the high frequency of canceling of embryo transfer due to risk of severe Ovarian Hyper Stimulation Syndrome (22,5%). In the group with high progesterone PR was 22,6%. At a progesterone level of 0,6–1,5 ng/ml is the best outcomes in terms of pregnancy (PR was 30,4%).

Conclusions. Hormonal monitoring in ART programs allows individualizing the stimulation protocols and adapting them to the patient's characteristics.

Key words: in vitro fertilization, progesterone, pregnancy rate.

REFERENCES

1. Denisova V.M., Isakova E.V., Korsak V.S. Luteal phase support in ART programs (a review). *Problemy reproduktsii*. 2017; 23 (2): 37–46. Russian. <https://doi.org/10.17116/repro201723237-46>.
2. Alsbjerg B., Polyzos N.P., Elbaek H.O., Povlsen B.B., Andersen C.Y., Humaidan P. Increasing vaginal progesterone gel supplementation after frozen–thawed embryo transfer significantly increases the delivery rate. *Reprod biomedicine online*. 2013; 26 (2): 133–138. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.10.012>.
3. Mityurina E.V., Perminova S.G., Durinyan E.R., Ivanets T.Yu., Abubakirov I.N. Effect of higher progesterone concentration on the day of administration of an ovulation trigger on the outcomes of IVF cycles in GnRH Agonist protocols. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 6: 53–59. Russian. <https://www.aig-journal.ru/ru/archive/article/13491>.
4. Ogorodnikov D.V., Dobrokhotova Yu.E. Progesterone profiles in follicular phase of the natural and induced cycles. *Problemy reproduktsii*. 2017; 23 (2): 14–21. Russian. <https://doi.org/10.17116/repro201723214-21>.
5. Bosch E., Labarta E., Crespo J., Simón C., Remohí J., Jenkins J. et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum. Reprod.* 2010; (8, 1): 2092–2100. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq125>.
6. Orvieto R., Nahum R., Meltzer S., Liberty G., Anteby E.Y., Zohav E. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: the role of elevated peak serum progesterone levels. *Gynecological Endocrinology*. 2013; 29 (9): 843–845. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.808328>.
7. Griesinger G., Mannaerts B., Andersen C.Y., Witjes H., Kolibianakis E.M., Gordon K. Progesterone elevation does not compromise pregnancy rates in high re-

sponders: a pooled analysis of in vitro fertilization patients treated with recombinant follicle-stimulating hormone/gonadotropin-releasing hormone antagonist in six trials. *Fertil Steril*. 2013; 100 (6): 1622–1628. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.08.045>.

8. Lu X. et al. Elevated progesterone on the trigger day does not impair the outcome of Human Menotrophins Gonadotrophin and Medroxyprogesterone acetate treatment cycles. *Scientific Reports*. 2016; 6: 31112. <https://doi.org/10.1038/srep31112>.
9. Venetis C.A., Kolibianakis E.M., Bosdou J.K., Tarlatzis B.C. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update*. 2013; 19 (5): 433–57. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt014>.
10. Venetis C.A., Kolibianakis E.M., Papanikolaou E., Bontis J., Devroey P., Tarlatzis B.C. Is progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotropin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2007; 13 (4): 343–55. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm007>.
11. Requena A., Cruz M., Bosch E., Meseguer M., Garcia-Velasco J. High progesterone levels in women with high ovarian response do not affect clinical outcomes: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014; 12 (1): 69. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-69>.
12. Mityurina E.V., Perminova S.G., Demura T.A., Burmenskaya O.V., Tabolova V.K., Korneeva I.E. et al. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program in relation to progesterone concentration on the day of administration of an ovulation trigger. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 1: 56–62. Russian. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.1.56-62>.
13. Mishieva N.G., Nazarenko T.A., Durinyan E.R., Abubakirov I.N. Optimization of infertility treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Rusvrach*. 2008; 5: 71–75. Russian. <https://elibrary.ru/item.asp?id=12952408>.
14. Ogorodnikov D.V., Dobrokhotova Yu.E. High progesterone level during the controlled ovarian stimulation in IVF protocol. What suffers – oocytes or endometrium? *Problemy reproduktsii*. 2016; 22 (5): 51–55. Russian. <https://doi.org/10.17116/repro20162251-55>.
15. Bosch E. Does progesterone elevation compromise pregnancy rates in high responders? Insufficient evidence to draw a conclusion. *Fertil Steril*. 2014; 101 (1): 3–4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.036>.

Authors:

Protopopova Natalya V., MDSc, Professor, Head of the Department of Perinatal and Reproductive Medicine of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Head of the Laboratory of Assisted Reproductive Technologies of Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Deputy Chief Physician for Obstetric Aid of Irkutsk Regional Clinical Hospital; 100, Yubileyniy, Irkutsk, 664079, Russia; e-mail: doc_protopopova@mail.ru;

Druzhinina Elena B., MDSc, Teaching Assistant of the Department of Perinatal and Reproductive Medicine of Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies of Regional Perinatal Center of Irkutsk Regional Clinical Hospital; 100, Yubileyniy, Irkutsk, 664079, Russia; e-mail: ebdru@mail.ru;

Mylnikova Yulia V., PhD, Obstetrician-Gynecologist of the Department of Assisted Reproductive Technologies of Regional Perinatal Center of Irkutsk Regional Clinical Hospital; 100, Yubileyniy, Irkutsk, 664079, Russia; e-mail: kvarc@list.ru;

Labygina Albina V., MDSc, post-doctoral degree, Research officer, Laboratory of gynecological endocrinology Scientific Center for Family



Health and Human Reproduction Problems; 16, Timiryazev street, Irkutsk, 664003, Russia; e-mail: albinalab2212@mail.ru;

Dudakova Victoria N., PhD (PhD equivalent), Assistant Professor of Department of Perinatal and Reproductive Medicine «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of RF Ministry of Healthcare; 100, Yubileiny mkr., Irkutsk, 664079, Russia; e-mail: Vidun@mail.ru;

Boldonova Natalia A., PhD (PhD equivalent), Head of Obstetric Observation Department, Irkutsk Regional Clinical Hospital, Regional Perinatal Center; 100, Yubileiny mkr., Irkutsk, 664079, Russia; e-mail: nata-doc-712@mail.ru;

Kovalenko Inna I., PhD (PhD equivalent), Research, Laboratory of gynecological endocrinology Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems; 16, Timiryazev Street, Irkutsk, 664003, Russia; e-mail: innakov2010@yandex.ru;

Krylova Ksenya V., Postgraduate at the Department of Perinatal and Reproductive Medicine «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of RF Ministry of Healthcare; 100, Yubileiny mkr., Irkutsk, 664079, Russia; e-mail: Aksy12@mail.ru.

Corresponding author:

Protopopova Natalya V., e-mail: doc_protopopova@mail.ru.

Suggested citation for this article:

Protopopova N.V., Druzhinina E.B., Mylnikova Y.V., Labygina A.V., Dudakova V.N., Boldonova N.V., Kovalenko I.I., Krylova K.V. Analysis of IVF programs in women with various level of serum progesterone on the trigger day. *Akusherstvo i ginekologija Sankt-Peterburga*. 2018; (1):58-64.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.