

Гормональный мониторинг в программах ВРТ

Д.м.н. Калинина Елена Андреевна

директор клиники репродуктивного здоровья «АРТ-ЭКО»



Тезисы

- Больше данных за то, что повышение уровня прогестерона в позднюю фолликулярную фазу (ПФФ) не влияет на качество яйцеклеток, однако, данные расходятся
- DuoStim не влияет на качество яйцеклеток/эмбрионов – количество эмбрионов даже больше в лютеиновую фазу у пациенток с бедным ответом. Нет данных за негативный эффект прогестерон на яйцеклетки/эмбрион в ЛФ.
- Повышение уровня прогестерона влияет на качество эндометрия+ медленная скорость роста эмбрионов –риск асинхронизации окна имплантации, ограничение для переносов в свежем цикле
- Ооциты и клетки кумулюса не имеют собственных рецепторов к ЛГ, но имеют рецепторы к прогестерону (R4). Прогестерон, возможно, тормозит продолжение мейоза в ооцитах и снижает уровень сАМР (одна из энергомолекул).
- Гранулезные клетки под воздействием ЛГ паракринно влияют на ооцит и клетки кумулюса.



Преждевременное повышение прогестерона в фолликулярную фазу (ФФ)

Review

Adverse effect of prematurely elevated progesterone in in vitro fertilization cycles: a literature review

Michael B. Evans, Mae W. Healy, Alan H. DeCherney* and Micah J. Hill

Program in Reproductive Endocrinology and Gynecology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

*Correspondence: 10 Center Drive, Bldg. 10CRC Bethesda, MD 20892-1109. E-mail: decherneybor@gmail.com

- Повышенный прогестерон регистрируется в 5-38% циклов КОС
- Историческая эволюция взглядов на повышенный прогестерон: в 2010х годах произошла смена «отсечки» уровня прогестерона для дихотомического анализа с 0,9 до 1,5-2,2 нг/мл
- До сих пор остается неясным эффект повышенного уровня прогестерона в фолликулярную фазу на исходы протоколов КОС, а также является ли это причиной или ассоциацией с неудачами созревания яйцеклетки/имплантации/потери беременности.



Преждевременное повышение прогестерона в ФФ и качество эмбрионов. Область для дискуссий?

- Обнаружена разница между качеством эмбрионов при повышенном прогестероне
- Разница между эмбрионами не обнаружена

[PLoS One](#). 2017; 12(5): e0176482.
Published online 2017 May 17. doi: [10.1371/journal.pone.0176482](#)

PMCID: PMC5435161
PMID: [28520729](#)

Top quality blastocyst formation rates in relation to progesterone levels on the day of oocyte maturation in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles

[V. S. Vanni](#),¹ [E. Somigliana](#),^{2,3} [M. Reschini](#),² [L. Pagliardini](#),¹ [E. Marotta](#),¹ [S. Faulisi](#),¹ [A. Paffoni](#),² [P. Viganò](#),^{1,4,*}
[W. Vegetti](#),² [M. Candiani](#),⁵ and [E. Papaleo](#)¹

Samuel Kim, Editor

RESEARCH ARTICLE

Elevated Progesterone Levels on the Day of Oocyte Maturation May Affect Top Quality Embryo IVF Cycles

Bo Huang, Xinling Ren, Li Wu, Lixia Zhu, Bei Xu, Yufeng Li, Jihui Ai, Lei Jin*

Reproductive Medicine Center, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, People's Republic of China

[J Assist Reprod Genet](#). 2021 Jul; 38(7): 1819–1826.
Published online 2021 May 18. doi: [10.1007/s10815-021-02197-y](#)

PMCID: PMC8324650
PMID: [34008094](#)

Elevated serum progesterone does not impact euploidy rates in PGT-A patients

[Maria Luisa Pardiñas](#),¹ [Mar Nohales](#),¹ [Elena Labarta](#),^{1,2} [José María De los Santos](#),¹ [Amparo Mercader](#),^{1,2}
[José Remohí](#),^{1,2} [Ernesto Bosch](#),^{1,2} and [María José De los Santos](#)^{✉1,2,3}

> [Clin Ter](#). 2018 May-Jun;169(3):e91-e95. doi: [10.7417/T.2018.2060](#).

High progesterone levels on the day of HCG administration do not affect the embryo quality and the reproductive outcomes of frozen embryo transfers

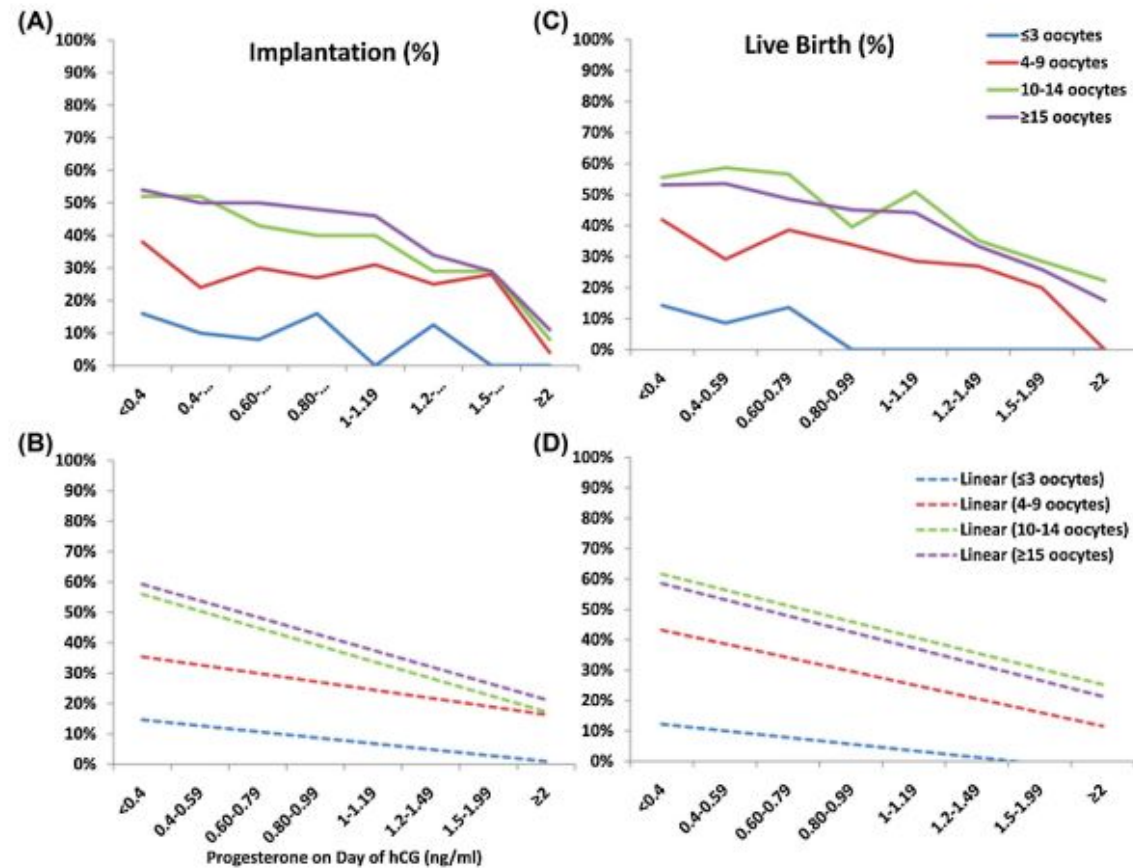
[D Baldini](#)¹, [M V Savoia](#)¹, [A G Sciancalepore](#)¹, [A Malvasi](#)², [D Vizziello](#)³, [R Beck](#)², [G Vizziello](#)¹

Affiliations + expand

PMID: 29938738 DOI: [10.7417/T.2018.2060](#)

Преждевременная лютеинизация или повышенный уровень прогестерона – где эта грань?

- Частота (%) имплантации по оси У (слева) и живорождения (справа) в зависимости от уровня прогестерона по оси Х и ответа на стимуляцию (кривые разного цвета).



- Кривая (сверху А и С) и линейная (снизу В и D) зависимости

Figure 3. Effect of serum P values on implantation and live birth based on ovarian response. P values (ng/mL) are plotted on the x-axis. Implantation and live birth are indicated on the y-axis. Actual implantation (A) and live birth (C) are shown per serum P value. Linear trend lines for implantation (B) and live birth (D) are shown per serum P value. hCG = human chorionic gonadotropin; P = progesterone. Reprinted with permission from Elsevier on 02/08/2018. Hill, M.J, et al., Are good patient and embryo characteristics protective against the negative effect of elevated progesterone level on the day of oocyte maturation? *Fertil Steril* 2015;103(6):1477-84.e1-5 [5].

Длина фолликулярной фазы ассоциировано с частотой клинической беременности

- При непрерывном анализе длины фолликулярной фазы частота клинической беременности увеличилась на 6,0% (aOR 1,06, 95% ДИ: 1,03-1,09%, $p < 0,001$) с каждым дополнительным днем фолликулярной фазы. Точно так же в дихотомическом анализе, циклы с более длительной фолликулярной фазе приводили к более высокой частоте клинической беременности на 45% более высокими шансами клинической беременности (aOR 1,45, 95% ДИ: 1,07-1,97, $p = 0,018$)

Table 3. Effect of follicular phase length as a continuous variable (days) on clinical pregnancy outcomes

	OR (95% CI) associated with each additional day of follicular phase	p-value
Clinical pregnancy	1.06 (1.03, 1.09)	<.001
Non-viable pregnancy	1.03 (0.96, 1.11)	0.376
Spontaneous abortion	1.06 (1.00, 1.13)	0.049
Multiple pregnancy	.99 (0.92, 1.06)	0.767

All models controlled for age, BMI, day 3 FSH, and woman

Bakkensen JB, Christou G, Dimitriadis I, James K, Souter I. **The effect of follicular phase length on cycle outcomes and endometrial development in gonadotrophin ovarian stimulation/intrauterine insemination cycles.** *Reprod Biomed Online.* 2020 Mar;40(3):362-368. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.12.007. Epub 2019 Dec 16. PMID: 32061522.



Dual Stim - большее количество яйцеклеток и эуплоидных эмбрионов с участием стимуляции в лютеиновую фазу (LPS)

- Лютеиновая фаза стимуляции (ЛФС) привел к более высокому среднему количеству собранных ооцитов, чем ФФС; однако их компетентность (т.е. оплодотворение, бластоцисты, показатели эуплоидии и клинические результаты после переноса эуплоидного одиночного эмбриона) были сопоставимы. Важно отметить, что частота пациентов, получивших хотя бы одну эуплоидную бластоцисту, увеличилась с 42,3% (n = 131/310) после FPS до 65,5% (n = 203/310) с участием ооцитов, полученных в LPS.

Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L, Fiorini F, Barnocchi N, Bulletti FM, Rienzi L, Ubaldi FM. Double Stimulation in the Same Ovarian Cycle (DuoStim) to Maximize the Number of Oocytes Retrieved From Poor Prognosis Patients: A Multicenter Experience and SWOT Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jun 14;9:317. doi: 10.3389/fendo.2018.00317. PMID: 29963011; PMCID: PMC6010525.

- Было зарегистрировано получение большего количества ооцитов (и, следовательно, больше эмбрионов) на стадии ЛФС, чем на стадии ФФС у пациенток с бедным ответом.

Luo, Y., Sun, L., Dong, M. et al. The best execution of the DuoStim strategy (double stimulation in the follicular and luteal phase of the same ovarian cycle) in patients who are poor ovarian responders. *Reprod Biol Endocrinol* 18, 102 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00655-3>

Преждевременное повышение прогестерона в ФФ и частота клинической беременности

Review

Towards an Improved Understanding of the Effects of Elevated Progesterone Levels on Human Endometrial Receptivity and Oocyte/Embryo Quality during Assisted Reproductive Technologies

Nischelle R. Kalakota ^{1,*†}, Lea C. George ^{1,†}, Sara S. Morelli ^{1,†}, Natak C. Douglas ^{1,2,†} and Andy V. Babwah ^{3,†}

- Авторами обзора Kalakota et al. проанализировано влияние преждевременного повышения уровня прогестерона на течение беременности.
- Интересно, что результаты различаются между теми, кто перенес свежий и замороженный ЭТ. В частности, у реципиентов с повышенным уровнем прогестерона в сыворотке во время циклов забора ооцитов, которым был проведен замороженный ЭТ, и у реципиентов, получивших донорские ооциты в ходе донорских циклов с повышенным уровнем прогестерона в сыворотке, *были одинаковые, если не повышенные, показатели имплантации, родов за перенос, беременность, продолжающаяся беременность и аналогичные показатели выкидышей.*
- Кроме того, не было никакой разницы в кумулятивных показателях живорождения, т. е. количестве живорождений в одном цикле ВРТ, между теми, у кого был повышенный уровень прогестерона по сравнению с нормальным, после переноса замороженных эмбрионов и PGT-A.
- В исследованиях, посвященных свежему ЭТ, наблюдалось снижение показателей частоты наступления беременности и продолжающейся беременности, а также показателей живорождения.
- *Повышенный уровень прогестерона в сыворотке в фолликулярную фазу оказывает минимальное влияние на качество ооцитов и эмбрионов. Влияние свежего эмбриотрансфера на клинические исходы предположительно отражает влияние повышенного уровня прогестерона в сыворотке на эндометрий (Kalakota et al. 2022)*



Мониторинг прогестерона на момент эмбриотрансфера

Human Reproduction, pp. 1–10, 2020
doi:10.1093/humrep/deaa322

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE Infertility

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

Elena Labarta^{1,2,*}, Giulia Mariani^{1,†}, Stefania Paoletti^{1,2}, Cristina Rodriguez-Varela², Carmina Vidal^{1,2}, Juan Giles^{1,2}, José Bellver^{1,2}, Fabio Cruz^{1,2}, Alicia Marzai^{1,2}, Paula Celada^{1,2}, Ines Olmo^{1,2}, Pilar Alamá^{1,2}, José Remohi^{1,2}, and Ernesto Bosch^{1,2}

▪ ВОПРОС ИССЛЕДОВАНИЯ

Существует ли порог сывороточного прогестерона (P) в день переноса эмбриона (ET) в циклах искусственной подготовки эндометрия, ниже которого снижаются шансы на продолжение беременности?

▪ ВЫВОД

Уровни P в сыворотке $< 8,8$ нг / мл в день ET снижают **частоту продолжающихся беременностей (OPR)** (беременностей > 12 недель) как в циклах с собственными, так и с донорскими ооцитами.

▪ РАСШИРЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Это исследование определило порог сывороточного P как $8,8$ нг / мл в день ET для циклов подготовки искусственного эндометрия, необходимых для оптимизации результатов, в циклах с собственными или донорскими ооцитами.

У одной трети пациенток, получающих ПМК, был обнаружен недостаточный уровень сывороточного прогестерона, что, в свою очередь, влияет на успех цикла АРТ. Мониторинг уровней P в середине лютеиновой фазы рекомендуется при использовании микронизированного вагинального прогестерона для корректировки доз в соответствии с потребностями пациента.

Криоэмбриотрансфер в естественном vs 3ГТ цикле

- Было включено 18 РКИ*, в которых сравнивали различные циклы КриоЭТ у 3815 женщин. Качество доказательств было низким или очень низким. Основными ограничениями были неспособность сообщить о важных клинических исходах, плохое сообщение о методах исследования и неточность из-за низкой частоты событий. Не было найдено данных, специфичных для женщин без овуляции.
- В этом обзоре не было найдено достаточных доказательств в поддержку использования одного режима цикла вместо другого при подготовке к криоЭТ у женщин с пониженной фертильностью и регулярными овуляторными циклами. Наиболее распространенными методами криоЭТ являются естественный цикл (с триггером ХГЧ или без него) или подготовка эндометрия с ГТ (с применением агонистов ГнРГ или без них). Было выявлено только четыре прямых сравнения этих двух модальностей, и не было обнаружено достаточных доказательств в поддержку применения определенной модальности.

*на момент 2 д.

Cochrane Database of Systematic Reviews | [Review - Intervention](#)

Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer

✉ Tarek Ghobara, Tarek A Gelbaya, Reuben Olugbenga Ayeleke [Authors' declarations of interest](#)

Version published: 05 July 2017 [Version history](#)

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003414.pub3> 



Криоэмбриотрансфер в естественном vs ЗГТ цикле

- 2017 – Ретроспективное когортное исследование (65 ЕЦ и 48 ЗГТ циклов) –перенос в ЕЦ у овулирующих женщин ассоциирован с более высокой частотой имплантации и живорождения по сравнению с ЗГТ циклом у ановулирующих пациенток (СПКЯ или гипоталамическая аменорея).¹
- 2019 - Ретроспективное когортное исследование (1265 циклов, 860 женщин) – криоЭТ в ЕЦ повышает частоту имплантации по сравнению с ЗГТ (эстрогены transdermal или per os).²
- 2022 – Ретроспективное когортное исследование – (2920 циклов) – частота живорождения в ЗГТ цикле ниже. Самая высокая частота была в модифицированном ЕЦ (с ХГЧ-триггером)³

¹ Melnick, Alexis P et al. “Replacing single frozen-thawed euploid embryos in a natural cycle in ovulatory women may increase live birth rates compared to medicated cycles in anovulatory women.” *Journal of assisted reproduction and genetics* vol. 34,10 (2017): 1325-1331. doi:10.1007/s10815-017-0983-6

² Cardenas Armas DF et al. Frozen-thawed blastocyst transfer in natural cycle increase implantation rates compared artificial cycle. *Gynecol Endocrinol.* 2019 Oct;

³ Kadour-Peero, Einav et al. “A comparison of frozen-thawed embryo transfer protocols in 2920 single-blastocyst transfers.” *Archives of gynecology and obstetrics* vol. 306,3 (2022): 887-892. doi:10.1007/s00404-022-06588-z



Мониторинг прогестерона на момент эмбриотрансфера

Human Reproduction, pp. 1-11, 2022
doi:10.1093/hroprep/deab322

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE Infertility

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

Elena Labarta^{1,2,*}, Giulia Mariani^{1,†}, Stefania Paoletti^{1,2}, Cristina Rodriguez-Varela², Carmina Vidal^{1,2}, Juan Giles^{1,2}, José Bellver^{1,2}, Fabio Cruz^{1,2}, Alicia Marzai^{1,2}, Paula Celada^{1,2}, Ines Olmo^{1,2}, Pilar Alamá^{1,2}, José Remohi^{1,2}, and Ernesto Bosch^{1,2}

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ, РАЗМЕР, ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ

Это проспективное когортное исследование было проведено в период с сентября 2017 года по ноябрь 2018 года. В нем приняли участие 1205 пациентов, которым был запланирован ЭТ после цикла искусственной подготовки эндометрия с эстрадиола валератом и микронизированным вагинальным Р (MVP, 400 мг два раза в день).

ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ

Пациентам до 50 лет с трехслойным эндометрием $\geq 6,5$ мм перенесен перенос одной или двух blastocysts. Всего было проанализировано 1150 пациентов, получавших собственные ооциты без доимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (PGT-A) (n = 184), собственные ооциты с PGT-A (n = 308) или донорские ооциты (n = 658). Первичной конечной точкой анализа была частота продолжающей беременности (OPR) после 12 недели беременности, основанный на уровнях Р в сыворотке, измеренных непосредственно перед ET.

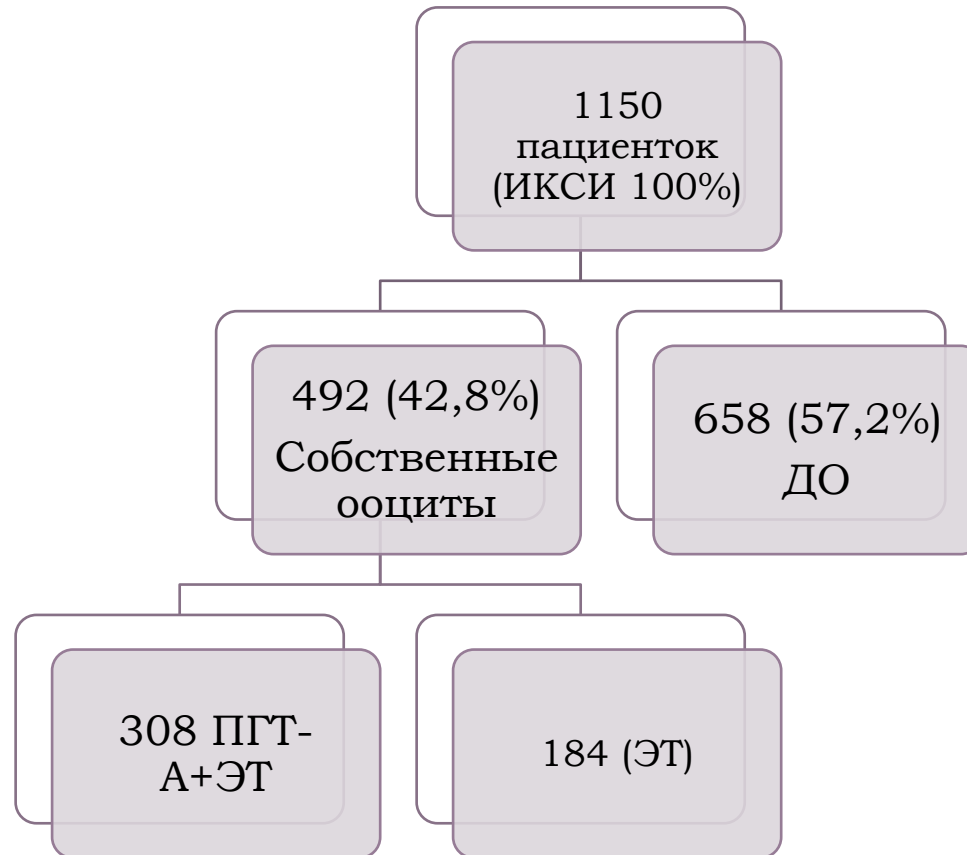
ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И РОЛЬ ШАНСА

У женщин с сывороточным уровнем Р $< 8,8$ нг / мл (30-я перцентиль) частота OPR (36,6% против 54,4%) и частота живорождений (35,5% против 52,0%) были значительно ниже, чем у остальных пациенток. Многомерная логистическая регрессия показала, что сывороточный Р $< 8,8$ нг / мл был независимым фактором, влияющим на OPR в общей популяции и в трех группах лечения. Значительная отрицательная корреляция наблюдалась между уровнями Р в сыворотке и ИМТ, массой тела и временем между последней дозой Р и анализами крови, а положительная корреляция была обнаружена с возрастом, ростом и количеством дней на ЗГТ. Многомерная логистическая регрессия показала, что только масса тела была независимым фактором для представления уровней Р в сыворотке $< 8,8$ нг / мл. Акушерские и перинатальные исходы не различались у пациенток с продолжающейся беременностью, независимо от уровня сывороточного прогестерона выше / ниже 8,8 нг/мл.

ОГРАНИЧЕНИЯ, ПРИЧИНЫ ВНИМАНИЯ

Были включены только женщины с поддержкой ЛФ микронизированным вагинальным прогестероном. Экстраполяция на другие формы введения Р требует подтверждения.

Группы исследований



Human Reproduction, pp. 1–10, 2020
doi:10.1093/humrep/deaa322

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Infertility*

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

Elena Labarta^{1,2,*}, Giulia Mariani^{1,†}, Stefania Paoletti^{1,2}, Cristina Rodriguez-Varela², Carmina Vidal^{1,2}, Juan Giles^{1,2}, José Bellver^{1,2}, Fabio Cruz^{1,2}, Alicia Marzai^{1,2}, Paula Celada^{1,2}, Ines Olmo^{1,2}, Pilar Alamá^{1,2}, José Remohi^{1,2}, and Ernesto Bosch^{1,2}

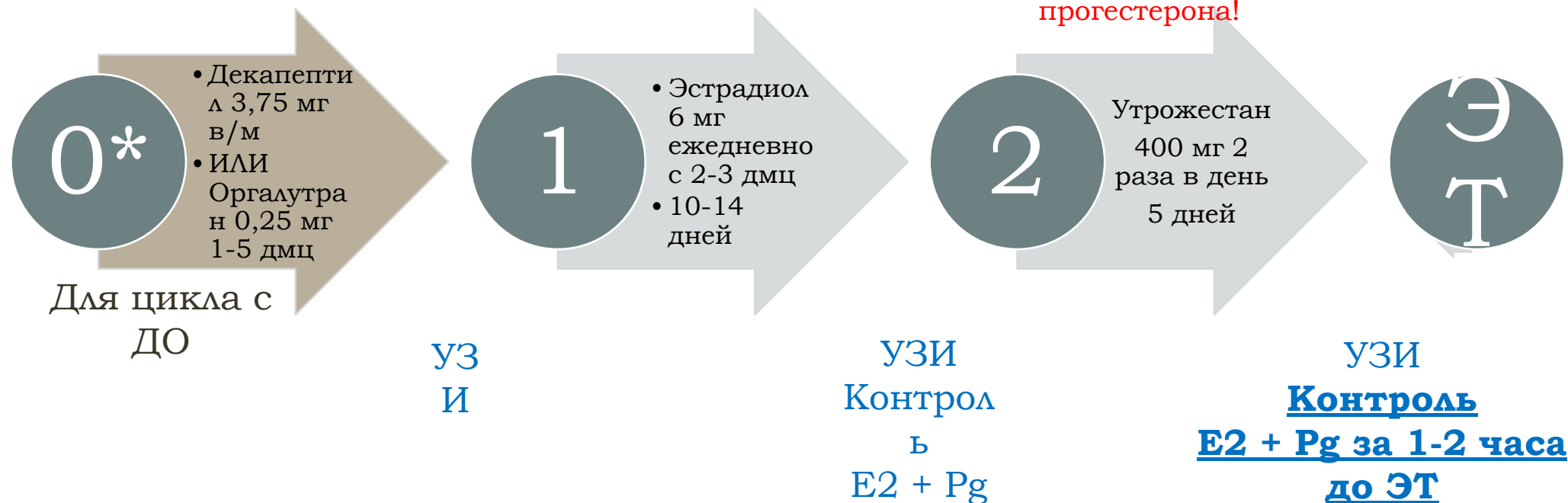


Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone

Elena Labarta^{1,2*}, Giulia Mariani^{1,2}, Stefania Paoletti^{1,2},
Cristina Rodriguez-Varela², Carmina Vidal^{1,2}, Juan Giltes^{1,2},
José Belver^{1,2}, Fabio Cruz^{1,2}, Alicia Marzal^{1,2}, Paula Celada^{1,2},
Ines Olmo^{1,2}, Pilar Alama^{1,2}, José Remohi^{1,2}, and Ernesto Bosch^{1,2}

Протокол лечения

Дополнительная инъекция прогестерона НЕ ПРОВОДИЛАСЬ независимо от уровня прогестерона!



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

Elena Labarta^{1,2*}, Giulia Mariani^{1,2}, Stefania Paoletti^{1,2},
Cristina Rodríguez-Varela², Carmina Vidal^{1,2}, Juan Giltes^{1,2},
José Belver^{1,2}, Fabio Cruz^{1,2}, Alicia Marzal^{1,2}, Paula Celada^{1,2},
Ines Olmo^{1,2}, Pilar Alamá^{1,2}, José Remohí^{1,2}, and Ernesto Bosch^{1,2}

Исходы

- Возраст 39,6 +/- 4,6 лет
- М-ЭХО 8.8 +/- 1,5 мм
- 88% - перенос одной бластоцисты

- У женщин с сывороточным уровнем P <8,8 нг / мл (30-я перцентиль) частота OPR (36,6% против 54,4%) и частота живорождений (35,5% против 52,0%) были значительно ниже, чем у остальных пациенток.



Индивидуализированная поддержка прогестероном на момент эмбриотрансфера – Alvarez et al.

Human Reproduction, Vol.36, No.4, pp. 1552-1560, 2021
Advance Access Publication on March 4, 2021 doi:10.1093/humrep/ceab031

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Infertility*

Individualised luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles based on serum progesterone levels: a prospective cohort study

Manuel Álvarez^{*†}, Sofia Gaggiotti-Marre[†], Francisca Martínez, Lluç Coll, Sandra García, Inaki González-Foruria, Ignacio Rodríguez, Mónica Parriego, Nikolaos P. Polyzos, and Buenaventura Coroleu

Вопрос исследования:

Улучшает ли индивидуальная поддержка лютеиновой фазы (iLPS) в соответствии с уровнем прогестерона в сыворотке за день до переноса зуплоидных замороженных эмбрионов (FET) исходы беременности, при условии старта iLPS за день до переноса эмбрионов?

Краткий вывод:

Пациенты с низким уровнем P в сыворотке за день до зуплоидного FET могут получить пользу от добавления ежедневных подкожных инъекций P, при старте за день до FET, и достичь репродуктивных результатов, аналогичных группе, у которой наблюдался исходный адекватный уровень P.

Более широкое значение результатов:

Исследование предоставило информацию об "окне возможностей" для улучшения показателей продолжающейся беременности и частоты выкидышей посредством ежедневной п/к инъекций в случаях недостаточного уровня P за день до криоЭТ (P < 10,6 нг / мл) и восстановления значения на день криоЭТ (P > 10,6 нг / мл). Учитывались только зуплоидные криоЭТ при ЗГТ, что позволило избежать одной из основных причин выкидыша и неудачной имплантации и преодолеть мешающие факторы, такие как женский возраст, качество эмбриона или протоколы стимуляции яичников.



Индивидуализированная поддержка прогестероном на момент эмбриотрансфера – Alvarez et al.

Human Reproduction, Vol.36, No.4, pp. 1552-1560, 2021
Advance Access Publication on March 4, 2021 doi:10.1093/humrep/ceab031

human reproduction ORIGINAL ARTICLE Infertility

Individualised luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles based on serum progesterone levels: a prospective cohort study

Manuel Álvarez^{*†}, Sofia Gaggiotti-Marre[‡], Francisca Martínez, Lluç Coll, Sandra García, Inaki González-Foruria, Ignacio Rodríguez, Mónica Parriego, Nikolaos P. Polyzos, and Buenaventura Coroleu

Дизайн, размер, продолжительность исследования:

Проспективное наблюдательное исследование было проведено в период с ноября 2018 г. по январь 2020 г. с участием пациентов, которым проводилась ПГТ по поводу анеуплоидий (ПГТ-А), циклы ЭКО и последующие ЭКО на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Всего было проанализировано 574 цикла (453 пациента): 348 циклов (из них 342 завершились эуплоидным криоЭТ) с адекватным P в день, предшествующий криоЭТ, и 226 циклов (из них 220 завершились эуплоидным криоЭТ) при условии iLPS после низкого P на день предшествующий криоЭТ и восстановленного уровня P на день переноса.

Участники / материалы, постановка, методы.

Всего было включено 574 цикла ЗГТ-криоЭТ (453 пациента). Для подготовки эндометрия использовалась стандартная ЗГТ. Уровни P были измерены за день до эуплоидного криоЭТ. Уровень P > 10,6 нг / мл считался адекватным, и на следующий день выполняли эуплоидный ФЕТ (группа 1 криоЭТ). При уровне P < 10,6 нг / мл, который был расценен как низкий, была начата iLPS в виде ежедневных инъекций прогестерона подкожно, и на следующий день был проведен новый анализ P. КриоЭТ проводился только в тот день, когда был достигнут восстановленный уровень P > 10,6 нг / мл (98,2% случаев) (группа криоЭТ 2).

Основные результаты и роль шанса.

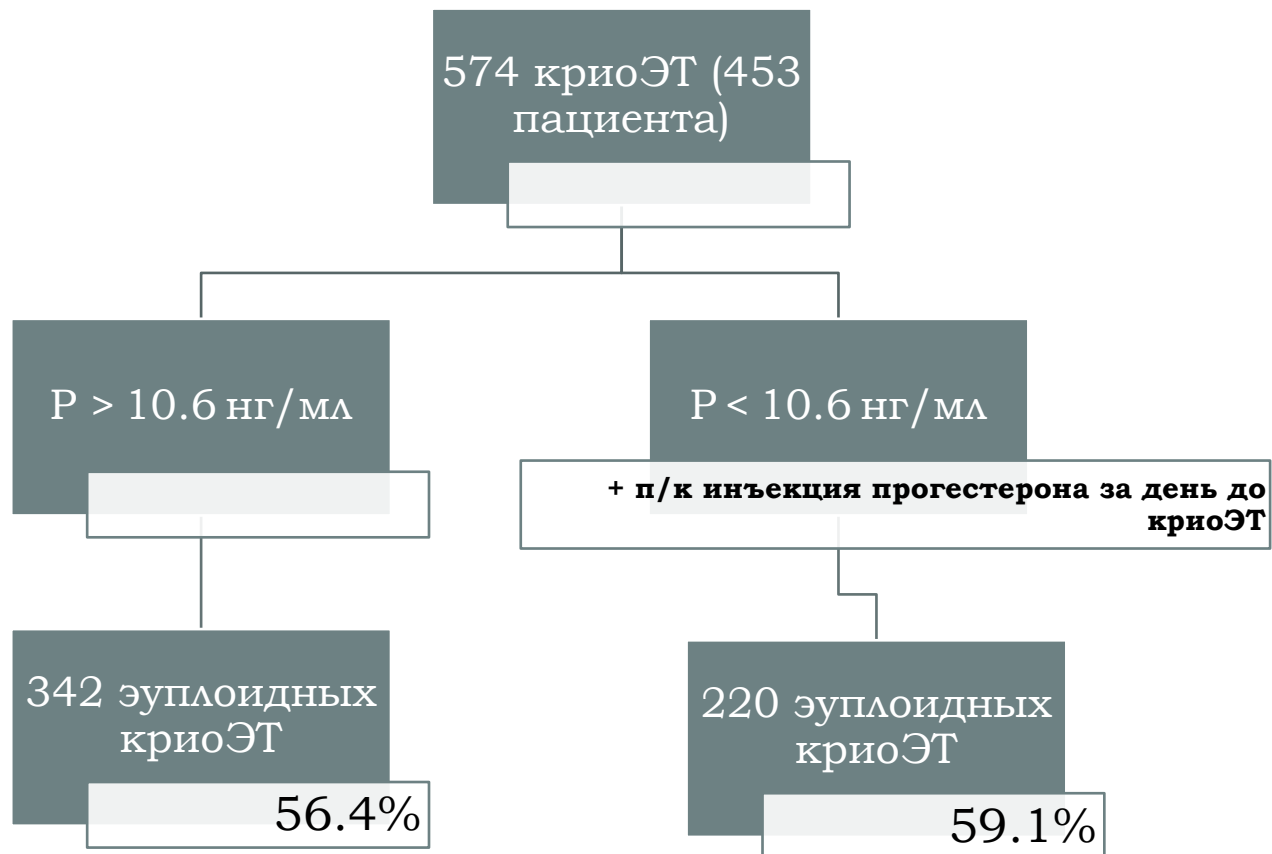
Демографические данные пациента и параметры цикла были сопоставимы между обеими группами эуплоидных криоЭТ (группа 1 и группа 2) с точки зрения возраста, веса, уровней эстрадиола и P, и количества перенесенных эмбрионов. Не было обнаружено статистически значимых различий в отношении частоты клинической беременности (56,4% против 59,1%: разница частоты (RD) -2,7%, 95% ДИ [-11,4; 6,0]), частоты продолжающейся беременности (49,4% против 53,6%: RD -4,2%, 95% ДИ [-13,1; 4,7]) или коэффициент живорождения (49,1% против 52,3%: RD -3,2%, 95% ДИ [-12; 5,7]). Также не было обнаружено значительных различий в отношении частоты выкидышей (12,4% против 9,2%: RD 3,2%, 95% ДИ [-4,3; 10,7]).

Ограничения, причины для осторожности:

Оценивалась только iLPS в виде ежедневных подкожных инъекций прогестерона. Время для инъекции не было запротоколировано. После наступления беременности определение уровня P в сыворотке не проводилось.



Результат исследования – при индивидуализированной поддержке прогестероном нет достоверных различий в исходе наступления клинической беременности (и в других исходах)



Частота наступления клинической беременности

Human Reproduction, Vol.36, No.4, pp. 1552-1560, 2021
Advance Access Publication on March 4, 2021 doi:10.1093/humrep/cgab031

human reproduction ORIGINAL ARTICLE Infertility

Individualised luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles based on serum progesterone levels: a prospective cohort study

Manuel Álvarez^{*†}, Sofia Gaggiotti-Marre[‡], Francisca Martínez, Lluç Coll, Sandra García, Inaki González-Foruria, Ignacio Rodríguez, Mónica Parriego, Nikolaos P. Polyzos, and Buenaventura Coroleu



Индивидуализированная поддержка прогестероном на момент эмбриотрансфера – Labarta et al.

- Цель: проанализировать влияние индивидуализированной поддержки лютеиновой фазы (iLPS) на частоту живорождений (LBR) у пациентов с низким уровнем прогестерона (P) в сыворотке по сравнению с пациентами без iLPS.
- Вывод(ы): Индивидуализированная поддержка лютеиновой фазы для пациентов с низким уровнем P в сыворотке приводит к достижению LBR, аналогичному у пациентов с адекватным уровнем P в сыворотке.

ORIGINAL ARTICLE | ARTICLES IN PRESS

Individualized luteal phase support normalizes live birth rate in women with low progesterone levels on the day of embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles

Elena Labarta, M.D.   • Giulia Mariani, M.D. • Cristina Rodríguez-Varela, Ms.C. • Ernesto Bosch, M.D.

Published: September 18, 2021 • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.040>

Индивидуализированная поддержка прогестероном на момент эмбриотрансфера – Labarta et al.

- Дизайн: ретроспективное когортное исследование, с 1 декабря 2018 г. по 30 мая 2019 г.
- Пациенты: Всего было проанализировано 2275 пациентов, проверенных на уровень P в сыворотке крови в день переноса бластоцисты. В течение периода исследования у 1299 пациентов уровень P в сыворотке был $\geq 9,2$ нг / мл, тогда как у 550 пациентов уровень P в сыворотке был $< 9,2$ нг / мл, и они получили iLPS. Кроме того, для сравнения использовалась историческая группа из 426 пациентов с уровнями P в сыворотке $< 9,2$ нг / мл, но без iLPS. Включенные в исследование пациентки были в возрасте ≤ 50 лет с адекватной морфологией эндометрия после приема эстрогенов. Всем женщинам была предоставлена поддержка лютеиновой фазы с помощью микронизированного вагинального P (MVP). Пациентки с индивидуальным началом экзогенного P согласно тесту на рецептивность эндометрия, а также с диагностированными полипами, миомами, деформирующими полость, или гидросальпинксом не были включены в анализ.
- Вмешательство: В качестве рутинной практики с декабря 2018 года пациенты с низким уровнем P в сыворотке получали iLPS с ежедневной инъекцией 25 мг подкожного P со дня переноса эмбриона (ET) в дополнение к стандартному LPS (400 мг микронизированного вагинального прогестерона дважды в день).
- Основное измерение результата: коэффициент живорождения (LBR).
- Результат(ы): LBR составлял 44,9% в случаях iLPS по сравнению с 45,0% у пациентов с нормальным уровнем P в сыворотке (грубое отношение шансов [OR], 1,0; 95% доверительный интервал [CI], 0,82–1,22). По результатам регрессионного анализа, низкие уровни прогестерона в сыворотке не повлияли на LBR после поправки на возможные искажающие факторы (возраст, происхождение ооцита, свежий или криоЭТ, день ЭТ, качество эмбриона, количество перенесенных эмбрионов) (скорректированный OR, 0,99; 95% ДИ 0,79–1,25). Аналогичным образом не наблюдалось различий в других исходах беременности между группами. LBR был значительно выше в группе пациентов, получавших дополнительный подкожный P (iLPS), по сравнению с исторической группой с низким уровнем P в сыворотке и без iLPS (44,9% против 37,3%; OR 1,37; 95% CI, 1,06–1,78.). В общей популяции пациенты с уровнем P $< 9,2$ нг / мл на день ЭТ были немного моложе, имели более высокий индекс массы тела и более низкие уровни эстрадиола и P во время фазы пролиферации по сравнению с пациентками с уровнями P $\geq 9,2$ нг / мл. Никаких различий не наблюдалось в отношении времени между крайней дозой микронизированного прогестерона и определением сывороточного прогестерона. После многомерного логистического регрессионного анализа только индекс массы тела и уровни эстрадиола в пролиферативной фазе были статистически значимыми. Значительные различия в LBR наблюдались между пациентами с уровнями P в сыворотке $< 9,2$ нг / мл без iLPS и пациентами с уровнями P в сыворотке $\geq 9,2$ нг / мл при использовании как собственных, так и донорских ооцитов.



Гормональный мониторинг. ESHRE guidelines

Повышает ли добавление гормональной оценки (эстрадиол/прогестерон/ЛГ) к ультразвуковому мониторингу эффективность и безопасность протокола КОС?

- Добавление измерения эстрадиола к ультразвуковому мониторингу, вероятно, не рекомендуется. (Kwan et al., 2014)
- Добавление гормональной панели, состоящей из комбинации измерений эстрадиола, прогестерона и ЛГ, к ультразвуковому мониторингу, вероятно, не рекомендуется. (Golan et al., 1994; Wiser et al., 2012)



Мониторинг эстрадиола

- За последние 8 лет - нет ни одного нового рандомизированного исследования мониторинга эстрадиола
- Cochrane review от 12 апреля 2021 обновление (предыдущая версия Kwan от 2014 года)- недостаточно данных для выводов об эффективности мониторинга эстрадиола.
- **Выбор того или иного метода может зависеть от удобства его использования и связанных с этим затрат. (Kwan et al. 2021)**



Мониторинг эстрадиола. Ретроспективные исследования

Do spontaneously decreasing estradiol levels prior to triggering of ovulation adversely impact *in vitro* fertilization outcomes?

Leonti Grin^{1*}, Roza Berkovitz-Shoerling^{2,3*}, Eval Zohav^{2,3}, Ahmet Namazov¹, Soohia Levetes¹, Shevach Friedler¹

- По сравнению с циклами со снижением сывороточного эстрадиола (СЭ) на $\leq 20\%$, в циклах со снижением на $> 20\%$ было получено значительно меньше общего количества ооцитов и ооцитов МII. Снижение СЭ повторилось у 12% пациентов.
- **Вывод:** самопроизвольное снижение уровня СЭ неблагоприятно повлияло на результаты ЭКО с линейной корреляцией между процентным снижением и количеством извлеченных ооцитов. Снижение СЭ может повторяться в последующих циклах.

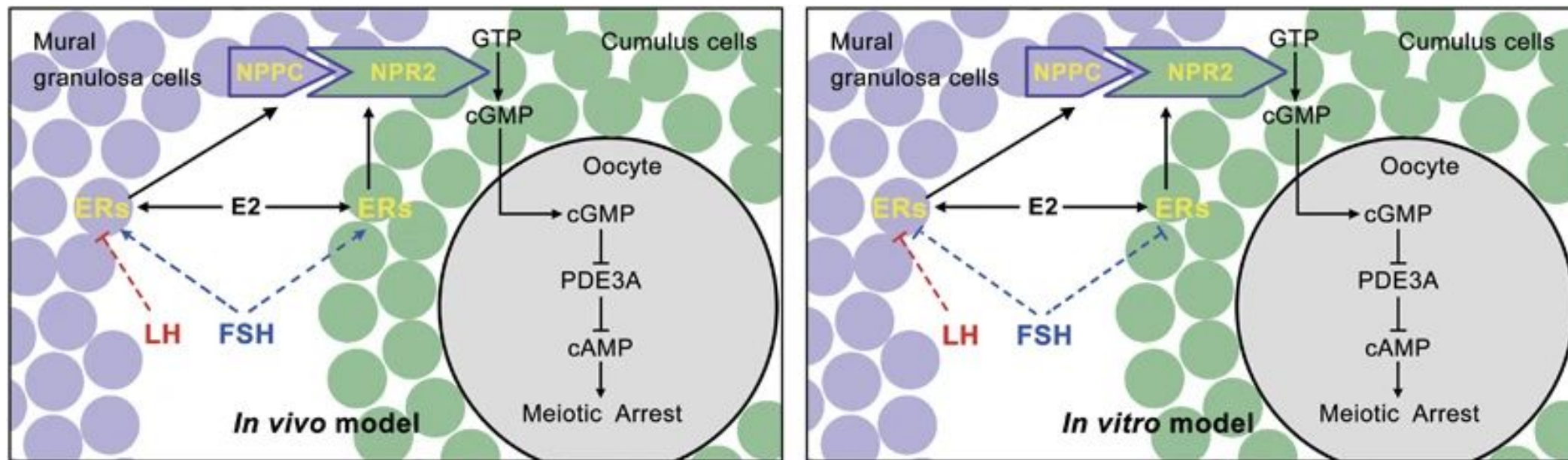
Grin L, Berkovitz-Shoerling R, Zohav E, Namazov A, Leyetes S, Friedler S. Do spontaneously decreasing estradiol levels prior to triggering of ovulation adversely impact *in vitro* fertilization outcomes? Clin Exp Reprod Med. 2020 Sep;47(3):213-220. doi: 10.5653/cerm.2019.03419. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32777872; PMCID: PMC7482948.

Мониторинг эстрадиола Ретроспективные исследования

- Частота клинической беременности была самой высокой у пациенток с отношением Е2 к количеству ооцитов (ЕОР) 250–750 и снижалась по мере увеличения этого отношения, независимо от возраста пациенток.
- В то время как отношение шансов (ОР) для клинической беременности, где ЕОР = 250–750 против ЕОР > 1500, составляло **3,4** (p < 0,001; 95 % ДИ 2,67–4,34), не наблюдалось статистически значимой корреляции в отношении оплодотворения, частоты дробления или количество эмбрионов хорошего качества в зависимости от ЕОР.

Serum estradiol: oocyte ratio as a predictor of reproductive outcome: an analysis of data from > 9000 IVF cycles in the Republic of Ireland DA Vaughan, C Harrity, ES Sills, EV Mocanu - Journal of assisted reproduction and genetics, 2016

Эстрадиол и его рецепторы (ER). Новые перспективы



Исследование Liu et al. 2017 показало, что ФСГ стимулирует уровни ER в клетках гранулезы *in vivo*, активируя кумулюсные клетки, опосредованно влияя на остановку мейоза ооцита.

ЛГ, наоборот, снижает уровни ER α и ER β как *in vivo*, так и *in vitro*, как и ФСГ *in vitro*, что, в свою очередь, снижает уровни NPPC/NPR2 и cGMP, тем самым запуская гидролиз цАМФ с помощью PDE3A, и ооцит возобновляет мейоз.



Эстрадиол и его рецепторы (ER). Новые перспективы

- Исследование Liu 2017 определило потенциальную роль E2-ER в контроле возобновления мейоза ооцитов в яичниках мыши и человека путем связывания сигнальных сетей между гонадотропинами и натрийуретическим пептидом и рецепторов к нему (NPPC/NPR2).
- Результаты исследования показали, что гонадотропины индуцируют созревание ооцитов за счет снижения уровня натрийуретического пептида и рецептора к нему NPPC/NPR2, контролируемых эстрадиоловыми рецепторами (ER), у мышей. Более того, авторы обнаружили, что взаимодействие E2-ER также контролируют экспрессию натрийуретического пептида и его рецепторов NPPC и NPR2 (NPPC/NPR2), а LH снижает уровни ER в человеческих пристеночных гранулёзных клетках.
- Принимая во внимание предыдущие сообщения о том, что пик ЛГ/ХГЧ перед овуляцией снижает секрецию NPPC в фолликулярной жидкости человека, авторы предположили, что система E2-ERs может также контролировать возобновление мейоза ооцитов человека в ответ на стимуляцию гонадотропинами путем регулирования уровней NPPC и NPR2. Это может обеспечить новый подход к лечению IVM ооцитов в клинической практике.



Роль ЛГ

- Ооциты и клетки кумулюса не имеют собственных рецепторов к ЛГ, овуляция регулируется опосредованно через выброс молекул семейства эпидермального фактора роста (таких как амфирегулин, эпирегулин, и бетацеллулин).
- Пик ЛГ влияет на Hippo сигнальные пути в гранулёзных клетках, которые вовлечены в синтез и выброс молекул, воздействующих паракринно на ооцит и клетки кумулюса.

Godin, P., Tsoi, M.F., Morin, M. *et al.* The granulosa cell response to luteinizing hormone is partly mediated by YAP1-dependent induction of amphiregulin. *Cell Commun Signal* **20**, 72 (2022).

<https://doi.org/10.1186/s12964-022-00843->

Мониторинг ЛГ

- Мониторинг ЛГ для принятия решения о назначении антагонистов во время КОС (Liu M, Liu S *Front. Endocrinol.* 2019)
- Повышение уровня ЛГ было ассоциировано со снижением количества полученных ооцитов в протоколе КОС (Zhang W, *Reprod Biol Endocrinol* , 2022)
- Прогестин-прайминг протокол был ассоциирован с более низкой частотой преждевременного пика ЛГ в группе со сниженным овариальным резервом. (Guan et al. *Front. Endocrinol.* 2021)



Вопросы для будущих дискуссий

- Есть ли сейчас в клинической практике адекватные маркеры-предикторы качества ооцитов? Оценивается ли состояние гранулезных клеток у пациенток?
- Стоит ли фокусироваться на тактике определения группы риска фолликулов с нарушенным ответом гранулезных клеток?
- Стоит ли больше ориентироваться на результаты предыдущего цикла для предикции качества эмбрионов нежели на гормональный мониторинг?
- Влияет ли количество предыдущих циклов стимуляции овуляции и их тип на качество яйцеклеток?





Благодарю за внимание!

 **АРТ-ЭКО**
Клиника
репродуктивного
здоровья