

# ВЛИЯНИЕ СООТНОШЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОГЕСТЕРОНА И ЭСТРАДИОЛА В ДЕНЬ ВВЕДЕНИЯ ТРИГГЕРА ФИНАЛЬНОГО ДОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ НА НАСТУПЛЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РАЗВИТИЕ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Жуковская С. В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

*Введение.* Соотношение прогестерона и эстрадиола ( $P_4/E_2$ ) оказывает значительное влияние на имплантационный потенциал эндометрия в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

*Цель исследования.* Изучить влияние соотношения  $P_4/E_2$  в день введения триггера финального дозревания ооцитов (ФДО) на наступление беременности и развитие синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

*Материал и методы.* Проведено обследование 718 женщин в программах ВРТ («Центр репродуктивной медицины», г. Минск). Измерены уровни прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови и рассчитано их соотношение. *Результаты.* Превышение порогового уровня  $P_4/E_2 > 0,79$  – надежный прогностический маркер нарушения имплантации с высокой чувствительностью и специфичностью (*Se* 88,9%; *Sp* 89,1%).

*Выводы.* Соотношение  $P_4/E_2$  может быть использовано как предиктор эффективности ЭКО, но не имеет ценности как маркер риска развития СГЯ.

**Ключевые слова:** бесплодие, ЭКО, синдром гиперстимуляции яичников.

*Для цитирования:* Жуковская, С. В. Влияние соотношения концентрации прогестерона и эстрадиола в день введения триггера финального дозревания ооцитов на наступление беременности и развитие синдрома гиперстимуляции яичников у женщин в программах экстракорпорального оплодотворения / С. В. Жуковская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 5. С. 592-596. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-5-592-596>

## Введение

Бесплодие – одна из важнейших медицинских и социальных проблем в Республике Беларусь: распространенность бесплодия среди супружеских пар достигает 16-20%, что оказывает значительное негативное влияние на демографическую ситуацию в стране и может служить предпосылкой устойчивой депопуляции. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) включают совокупность наиболее прогрессивных и эффективных методов преодоления бесплодия.

На данный момент в литературе отсутствует единая точка зрения на влияние соотношения концентрации прогестерона и эстрадиола на вероятность наступления беременности у женщин, включенных в программы ЭКО. Так, в наиболее современной научной публикации по данному вопросу исследователи Н. Golbasi et al. (2019) отметили, что соотношение  $P_4/E_2$  не представляет значимости как прогностический фактор эффективности ЭКО, однако исследование имело ряд особенностей: проводился анализ только программ ЭКО в сочетании с ИКСИ, с применением схемы КОС с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона [1]. Следует указать, что в вышеупомянутом исследовании выборка составила 176 циклов ВРТ и в заключении авторами рекомендовано продолжить изучение данного вопроса. Согласно результатам исследования М. Mascarenhas et al. (2015), индекс соотношения уровня прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови в день введения триггера финального до-

зревания ооцитов (ФДО) в программах ЭКО может быть использован в качестве предиктора вероятности наступления беременности, поскольку ранний подъем концентрации прогестерона в крови способствует преждевременной лютеинизации эндометрия и нарушает его имплантационный потенциал при соотношении  $P_4/E_2$  более 1 [2]. Схожие результаты опубликованы в работе М. D. Keltz et al. (2012): указано, что соотношение  $P_4/E_2$  более 1 ассоциировано со статистически значимым снижением частоты наступления беременности [3]. В то же время исследователями Е. S. Cetinkaya et al. (2013) опубликованы иные данные: отмечено, что соотношение  $P_4/E_2$  может быть использовано в качестве предиктора наступления беременности при значении  $\leq 0,48$ , однако следует обратить внимание на невысокую чувствительность (69%) и специфичность (61%) полученных результатов.

Очевидно, что отсутствует единый подход к оценке влияния соотношения концентрации прогестерона и эстрадиола на частоту наступления беременности в программах ВРТ. Более того, отсутствуют научные работы, изучающие корреляцию данного показателя с развитием синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), что подтверждает новизну и актуальность проведенного исследования.

**Цель исследования:** изучение концентрации прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови в день введения триггера финального дозревания ооцитов, расчет соотношения указанных гормонов, изучение его возможного влияния на наступление беременности и развитие синдро-

ма гиперстимуляции яичников у женщин в программах экстракорпорального оплодотворения.

### Материал и методы

В ходе проведенного исследования выполнено клинично-лабораторное обследование 718 женщин, проходивших программы экстракорпорального оплодотворения в МЧУП «Центр репродуктивной медицины» (Минск, Беларусь) в 2014-2017 гг. Критериями включения в исследование служили: возраст 18-49 лет; отсутствие удовлетворительного эффекта от иных, ранее применяемых методов преодоления бесплодия в течение 1-го года и более; наличие документально оформленного письменного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: противопоказания к проведению ВРТ согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О некоторых вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий» от 01.06.2012 г. № 54 [4]; тяжелый мужской фактор бесплодия (выраженная патоспермия); маточная форма бесплодия; иммунологический фактор бесплодия; эндометриоз (3-4 стадии); аномалии кариотипа; бесплодие неуточненной этиологии; наличие ранее проведенных программ ЭКО в анамнезе; роды в анамнезе. Все пациенты были обследованы согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О некоторых вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий» от 01.06.2012 г. № 54. Дополнительно с целью изучения влияния соотношения концентрации прогестерона и эстрадиола на исходы ЭКО нами проводилось определение концентрации прогестерона ( $P_4$ ) и эстрадиола ( $E_2$ ) в сыворотке крови у женщин в день введения триггера финального дозревания ооцитов (ФДО) с последующим расчётом их соотношения по формуле:

$$P_4/E_2 = P_4 \text{ (нг/мл)} \times 1000 : E_2 \text{ (пг/мл)},$$

где  $P_4$  – прогестерон;  $E_2$  – эстрадиол; 1000 – коэффициент пересчета.

Программа ЭКО включала проведение контролируемой овариальной стимуляции с назначением триггера финального дозревания ооцитов (хориогонадотропин альфа 6500 МЕ однократно) после достижения диаметра доминантных фолликулов 17 мм и более; трансвагинальная аспирация фолликулярной жидкости спустя 34-36 часов после введения триггера ФДО; проведение искусственного оплодотворения и культивация эмбри-

онов до стадии бластоцисты; перенос эмбрионов в полость матки под контролем УЗИ; посттрансферная гестагенная поддержка с использованием препаратов микронизированного прогестерона в дозировке 600 мг/сутки вагинально. Диагностика беременности проводилась на 12-14-й день после переноса эмбрионов на основании определения концентрации  $\beta$ -субъединицы ХГЧ в сыворотке крови и на 21-й день после переноса эмбрионов (по данным ультразвукового исследования органов малого таза).

Нами выделены 2 исследуемые группы в зависимости от схемы контролируемой овариальной стимуляции. В первую группу включены 359 женщин, которым КОС проводилась с назначением агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ); во вторую группу вошли 359 женщин, которым назначалась схема КОС с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (антГнРГ).

В качестве диагностических критериев развития синдрома гиперстимуляции яичников использованы рекомендации, изложенные в руководстве практического комитета «Американского общества репродуктивной медицины» [5].

Для статистической обработки полученных данных нами использована персональная ЭВМ со следующим программным обеспечением: MS Office Excel 2013, пакеты лицензионных программ MedCalc и Statistica 10.0. Проверка на соответствие закону распределения проведена на основании критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка с поправкой Лилиефорса. Учитывая распределение данных, отличное от нормального, нами применялись непараметрические методы описательной статистики. Количественные данные были сгруппированы в таблицы и представлены в виде медианы (Me) и квартильного размаха (LQ – нижняя квартиль, UQ – верхняя квартиль). Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением рангового коэффициента корреляции Спирмена. С целью вероятностной оценки значимости прогнозных факторов проведен анализ ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic).

### Результаты и обсуждение

Результаты определения концентрации прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови исследуемых женщин в день введения триггера финального дозревания ооцитов представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** – Концентрация прогестерона и эстрадиола в день введения триггера финального дозревания ооцитов

**Table 1.** – Serum concentration of progesterone and estradiol on the day of final oocyte maturation trigger injection

Исследуемые группы	Группа 1 (n=359)	Группа 2 (n=359)	Статистическая значимость различий	
Показатель	ME [LQ; UQ]	ME [LQ; UQ]	p	U
Прогестерон в день введения триггера ФДО, нг/мл	1,22 [0,98; 2,30]	1,06 [0,78; 1,89]	p=0,001	51730,00
Эстрадиол в день введения триггера ФДО, пг/мл	1637,38 [1402,01; 1887,20]	1489,60 [1260,90; 1789,00]	p=0,0001	53551,80

Согласно данным, приведенным в таблице 1, выявлены статистически значимые межгрупповые различия ( $p < 0,05$ ) концентрации исследуемых гормонов: так, медиана содержания прогестерона составила 1,22 нг/мл у пациенток группы 1, в то время как у женщин группы 2 этот показатель был равен 1,06 нг/мл. Медиана концентрации эстрадиола у пациенток группы 1 составила 1637,38 пг/мл, у женщин группы 2 – 1489,60 пг/мл.

Далее нами проведен расчёт соотношения концентрации прогестерона и эстрадиола, что представлено в таблице 2.

**Таблица 2.** – Соотношение  $P_4/E_2$  в день введения триггера финального дозревания ооцитов

**Table 2.** –  $P_4/E_2$  ratio on the day of final oocyte maturation trigger injection

Исследуемые группы	Группа 1 (n=359)	Группа 2 (n=359)	Статистическая значимость различий	
	ME [LQ; UQ]	ME [LQ;UQ]	p	U
Соотношение $P_4/E_2$	0,79 [0,61; 1,38]	0,73 [0,56; 1,19]	p=0,002	56183,00

Отмечено наличие статистически значимых межгрупповых различий по анализируемому параметру: у пациенток группы 1 соотношение  $P_4/E_2$  составило 0,79; у пациенток группы 2 этот показатель равен 0,73 ( $p=0,002$ ), что свидетельствует о возможном влиянии применяемой схемы контролируемой овариальной стимуляции на имплантационный потенциал эндометрия у женщин в программах ВРТ.

Затем нами проведен корреляционный анализ рассчитанного соотношения с целью выявления его взаимосвязи с основными исходами ЭКО, такими как наступление беременности и развитие СГЯ (табл. 3).

**Таблица 3.** – Коэффициенты корреляции соотношения  $P_4/E_2$  с исходами ЭКО

**Table 3.** – Correlation coefficients between  $P_4/E_2$  ratio and IVF outcomes

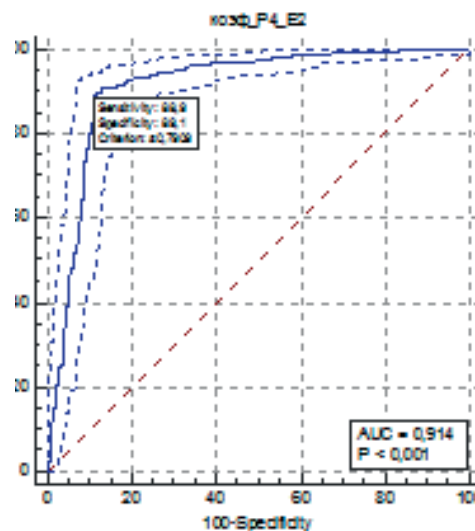
Показатель	Коэффициент корреляции	Статистический уровень значимости (p)
Взаимосвязь соотношения $P_4/E_2$ с наступлением беременности	-0,715	$p < 0,0001$
Взаимосвязь соотношения $P_4/E_2$ с развитием СГЯ	-0,167	$p < 0,0001$

Согласно представленным в таблице 3 данным, выявлена статистически достоверная корреляция высокой силы (коэффициент корреляции составил более 0,7) между соотношением  $P_4/E_2$  и наступлением беременности у пациенток исследуемых групп. Следует отметить, что корреляция является отрицательной, то есть в данном случае превышение порогового уровня соотношения  $P_4/E_2$  связано со снижением вероятности наступления беременности. В то же вре-

мя корреляционный анализ не выявил значимой взаимосвязи (коэффициент корреляции -0,167) между соотношением  $P_4/E_2$  и манифестацией СГЯ. Следовательно, этот показатель имеет высокую прогностическую ценность для определения целесообразности переноса эмбрионов в полость матки у пациентов в программе ВРТ, но при этом не имеет прогностической ценности для выявления риска развития СГЯ.

С целью определения порогового уровня соотношения  $P_4/E_2$ , превышение которого ассоциировано с возрастанием риска преждевременной лютеинизации эндометрия и, как следствие, со снижением вероятности адекватной имплантации эмбриона, нами выполнено построение ROC-кривой, характеристики которой представлены в таблице 4.

Очевидно, что оценка соотношения  $P_4/E_2$  представляет собой значительный научный и практический интерес, так как этот показатель может быть использован с целью прогнозирования нарушения имплантации в программах ЭКО, т. к. ROC-кривая продемонстрировала отличное качество порога отсечения (AUC 0,914) с высокой чувствительностью и специфичностью (Se – 88,9%; Sp – 89,1%), что графически отображено на рисунке.



**Рисунок** – ROC-кривая зависимости нарушения имплантации от соотношения  $P_4/E_2$

**Figure** – ROC-curve of implantation failure dependency on  $P_4/E_2$  ratio

**Заключение**

На основании анализа результатов проведенного исследования сделан вывод о том, что вероятность наступления беременности имеет статистически значимую отрицательную корреляцию с показателем соотношения концентрации прогестерона и эстрадиола в день введения триггера финального дозревания ооцитов. Соответствен-



**Таблица 4.** – Характеристика ROC-кривой и пороговое значение индекса  $P_4/E_2$ , ассоциированное с наступлением беременности у пациенток в программах ЭКО

**Table 4.** – ROC-curve and cut-off level of  $P_4/E_2$  ratio associated with pregnancy rate in women undergoing IVF programs

Показатель	Площадь под кривой (AUC) (95% ДИ)	Пороговый уровень	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)	Значение P (площадь = 0.5)
Соотношение $P_4/E_2$	0,914 (0,891-0,933)	$\leq 0,79$	88,90 (85,4-91,9)	89,10 (85,2-92,2)	<0,001

но, превышение порогового уровня соотношения  $P_4/E_2$ , равного 0,79, следует расценивать как надежный прогностический маркер нарушения имплантации, обладающей высокой чувствительностью и специфичностью (Se – 88,9%; Sp – 89,1%), который может служить основанием для отмены переноса эмбрионов в полость матки в текущем цикле ЭКО с их криоконсервацией и проведением переноса в одном из следующих менструальных циклов при нормализации гормональных показателей.

В то же время корреляционный анализ не выявил значимой взаимосвязи между соотношением  $P_4/E_2$  и манифестацией СГЯ. Следовательно,

этот показатель не имеет прогностической ценности для выявления риска развития СГЯ.

Отмечено влияние схемы применяемой контролируемой овариальной стимуляции на соотношение концентрации исследуемых гормонов в день введения триггера ФДО: так, при использовании агонистов гонадотропин рилизинг-гормона установлены более высокие значения соотношения  $P_4/E_2$ , что может быть ассоциировано с преждевременной лютеинизацией эндометрия, соответственно, с меньшей эффективностью программ экстракорпорального оплодотворения у таких пациентов.

### Литература

1. Effect of progesterone/estradiol ratio on pregnancy outcome of patients with high trigger-day progesterone levels undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist intracytoplasmic sperm injection cycles: a retrospective cohort study / H. Golbasi [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2019. – Vol. 39, iss. 2. – P. 157-163. – doi: 10.1080/01443615.2018.1504204.
2. Progesterone/Estradiol Ratio as a Predictor in the ART Cycles with Premature Progesterone Elevation on the Day of hCG Trigger / M. Mascarenhas [et al.] // *J. Reprod. Infertil.* – 2015. – Vol. 16, iss. 3. – P. 155-161.
3. Elevated progesterone-to-estradiol ratio versus serum progesterone alone for predicting poor cycle outcome with in vitro fertilization / M. D. Keltz [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 2012. – Vol. 57, iss. 1-2. – P. 9-12.
4. The value of the progesterone-to-estradiol ratio on the day of hCG administration in predicting ongoing pregnancy and live birth rates in normoresponders undergoing GnRH antagonist cycles / E. S. Cetinkaya [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 170, iss. 2. – P. 452-457. – doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.033.
5. О некоторых вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий : постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 1 июня 2012 г., № 54 [Электронный ресурс] // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/O%20некоторых%20вопросах%20репродук.%20технолог..pdf>. – Дата доступа: 25.08.2019.

### References

1. Golbasi H, Ince O, Golbasi C, Ozer M, Demir M, Yilmaz B. Effect of progesterone/estradiol ratio on pregnancy outcome of patients with high trigger-day progesterone levels undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist intracytoplasmic sperm injection cycles: a retrospective cohort study. *J. Obstet. Gynaecol.* 2019;39(2):157-163. doi: 10.1080/01443615.2018.1504204.
2. Mascarenhas M, Kamath MS, Chandy A, Kunjummen AT. Progesterone/Estradiol Ratio as a Predictor in the ART Cycles with Premature Progesterone Elevation on the Day of hCG Trigger. *J. Reprod. Infertil.* 2015;16(3):155-161.
3. Keltz MD, Stein DE, Berin I, Skorupski J. Elevated progesterone-to-estradiol ratio versus serum progesterone alone for predicting poor cycle outcome with in vitro fertilization. *J. Reprod. Med.* 2012;57(1-2):9-12.
4. Cetinkaya ES, Berker B, Aytac R, Atabekoglu C, Sonmezer M, Ozmen B. The value of the progesterone-to-estradiol ratio on the day of hCG administration in predicting ongoing pregnancy and live birth rates in normoresponders undergoing GnRH antagonist cycles. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013;170(2):452-457. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.033.
5. Ministerstvo zdravoohranenija Respubliki Belarus. O nekotoryh voprosah primenenija vspomogatelnyh reproduktivnyh tehnologij. Postanovlenie № 120 (ijun 1, 2012) [Internet]. Available from: <http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/O%20некоторых%20вопросах%20репродук.%20технолог..pdf>. (Russian).

# IMPACT OF PROGESTERONE AND ESTRADIOL CONCENTRATION RATIO ON THE DAY OF FINAL OOCYTE MATURATION TRIGGER INJECTION ON PREGNANCY RATE AND OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME RISK IN WOMEN UNDERGOING VITRO FERTILIZATION

*Zhukovskaya S. V.*

*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

---

*Background.* Progesterone and estradiol concentrations play a crucial role in implantation.

*Aim.* To assess progesterone and estradiol concentration ratio impact on pregnancy rate and ovarian hyperstimulation syndrome risk (OHSS).

*Material and methods.* We studied 718 patients in vitro fertilization programs (IVF) in "Center of Reproductive Medicine" (Minsk, Belarus). We measured serum levels of progesterone and estradiol on the day of final oocyte maturation trigger injection and assessed  $P_4/E_2$  ratio.

*Results.*  $P_4/E_2$  ratio  $> 0,79$  was associated with IVF failure with high sensitivity and specificity (Se 88,9%; Sp 89,1%). No correlation was established between  $P_4/E_2$  and OHSS.

*Conclusions.*  $P_4/E_2$  ratio is a valuable prognostic marker of IVF efficacy, but it has no prognostic value in predicting OHSS.

**Keywords:** infertility, IVF, ovarian hyperstimulation syndrome.

**For citation:** Zhukovskaya SV. The impact of progesterone and estradiol concentration ratio on the day of final oocyte maturation trigger injection on pregnancy rate and ovarian hyperstimulation syndrome risk in women undergoing in vitro fertilization. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2019;17(5):592-596. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-5-592-596>

---

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах /** About the authors

Жуковская Светлана Викторовна / Zhukovskaya Svetlana, e-mail: [dr.zhukovskaya@gmail.com](mailto:dr.zhukovskaya@gmail.com), ORCID: 0000-0003-0157-7576

Поступила / Received: 10.09.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 27.09.2019