doi: 10.17116/repro201622678-83

Влияние гиперпрогестеронемии в процессе контролируемой овариальной стимуляции на исход попытки ЭКО (обзор литературы)

Д.В. ОГОРОДНИКОВ, д.м.н., проф. Ю.Э. ДОБРОХОТОВА

Центр репродукции и генетики «Нова клиник», Москва, Россия, 119415; кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, 117997

Повышение сывороточной концентрации прогестерона в конце фазы стимуляции оказывает негативное влияние на клинические показатели успешности ЭКО. Между тем, имея сразу ряд однозначных исследований и даже метаанализов, с практической точки зрения справедливым все же будет утверждение, что пока нет никаких убедительных доказательств того, что абсолютное количественное значение уровня прогестерона может расцениваться как безоговорочное указание на целесообразность продолжения протокола ВРТ или, напротив, как указание на его прекращение на эмбриологическом этапе. Ситуация объясняется тем, что до настоящего времени остаются существенные разногласия по ряду важнейших моментов, самым принципиальным из которых можно считать неопределенность с критически значимым порогом уровня прогестерона, превышение которого на практике необходимо расценивать как руководство к действию. В дополнительной проверке также нуждается оценка продолжительности воздействия высокого уровня прогестерона на показатели эффективности ЭКО. Еще большую неопределенность вносит постепенное осознание того, что порог, вероятно, должен быть скорректирован индивидуально, применительно к уникальным характеристикам пациентки.

Ключевые слова: высокий уровень прогестерона в фолликулярную фазу, стимуляция яичников, преждевременная лютеинизация, имплантация.

The effect of hyperprogesteronemia during the ovarian stimulation for IVF outcome (a review)

D.V. OGORODNIKOV, YU.E. DOBROCHOTOVA

The Centre of Reproduction and Genetics «Nova Clinic», Moscow, Russia, 119415; the Obstetrician and Gynecology Department of the Medical Faculty of Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia, 117997

The increase of progesterone serum concentration at the end of stimulation phase negatively effects the clinical outcomes of IVF protocol. Meanwhile having a number of clear researches and even meta-analyses at once, practically it is correctly to claim the lack of compelling arguments for the following idea: the absolute progesterone level implicitly indicates if it is reasonable to continue the IVF protocol or stop it at the embryo stage. The situation is explained by the presence of substantial disagreements on the number of the key points, the main one is the uncertainty with the critical progesterone level and the point when it is exceeded to the level requiring action. The length of high progesterone level impacting the effectiveness of IVF treatment is also to be verified. The progressive awareness of the fact that the level should be corrected individually taking into account each patient's unique characteristics also adds the uncertainty to the issue.

Keywords: follicular progesterone elevation, ovarian stimulation, premature luteinization, implantation.

Парадоксально, но с первого взгляда простой вопрос влияния повышенного уровня прогестерона на результативность ЭКО остается одним из наиболее дискуссионных уже последние два с половиной десятилетия. Простая аналитика, учитывающая количество проведенных исследований со времени первого отчета [1], и к слову сказать их уже более 60, с противоречивыми, а порой противоположными выводами, прямое тому свидетельство.

Влияние повышенного уровня прогестерона на эффективность ЭКО

В то время как некоторые исследователи сообщили о снижении клинической эффективности ЭКО у пациенток с высокой концентрацией прогестерона в день введения хорионического гонадотропина человека (чХГ) [2—10], другие авторы [11] указали на благоприятное влияние, третьи [12, 13], напротив, не смогли продемонстрировать вообще ка-

© Д.В. Огородников, Ю.Э. Доброхотова, 2016

e-mail: 7 916 3108615@ya.ru

кие-либо ассоциации. Между тем, с позиции практикующего врача, в путаницу противоположных выводов уважаемых авторов вносит свою лепту неоднородная методология проводимых исследований, в конечном счете, попросту реализующая субъективное восприятие вопроса с формированием личного индивидуального умозаключения на основе собственных, не всегда объективных суженных наблюдений и рассуждений.

Как принято в таком случае, арбитражным судьей в споре должен выступить метаанализ. И на этом этапе, наконец, прослеживается системность с вполне очерченной линией логики от условного пунктира, когда в 2007 г. отчет первого метаанализа, объединившего женщин, перенесших стимуляцию яичников с применением аналогов ГнРГ и гонадотропинов в рамках ЭКО, отметил, что существует незначительная отрицательная связь между высокой сывороточной концентрацией прогестерона и частотой наступления беременности [14]. Последующие обзоры, уже не размениваясь на смягчающие дополнения, однозначно доказывали пагубность эффектов высокого уровня прогестерона с позиции ожидания клинического успеха в ЭКО. Метаанализ 2012 г. (второй) объединил 5 отобранных исследований, сосредоточенных только на пациентках, проходящих ЭКО по протоколу с антагонистами ГнРГ [15]. Метаанализ 2013 г. (третий) объединил 26 исследований (около 60 000 свежих циклов ЭКО) без дифференцировки аналога ГнРГ на этапе включения исследования [16]. Кроме того, в анализе по итогам первых циклов ЭКО у 2566 пациенток, перенесших длинный или короткий протокол с агонистом ГнРГ, было показано, что преждевременное повышение уровня прогестерона отрицательно коррелирует с частотой живорождения в свежих циклах передачи эмбриона. Тем не менее показатель живорождения в последующих циклах передачи оттаянных эмбрионов не характеризовался статистически достоверной разницей между группами с или без повышения уровня прогестерона (29,31% против 25,35% в группе длинного протокола; 24,84% против 24,22% в группе короткого протокола). Это, кроме прочего, подтверждает, что рост сывороточной концентрации прогестерона оказывает негативное влияние на эндометрий, щадя яйцеклетки/эмбрионы [4]. И если в принципиальном вопросе о негативном влиянии повышенного уровня прогестерона на данный момент более или менее удалось найти консенсус, остается неясным еще ряд важных нюансов. Во-первых, вопрос: имеет значение только плазменная концентрация прогестерона в день введения триггера или важна еще и длительность воздействия его высокой концентрации до этого дня? Во-вторых, и, наконец, каждому практикующему репродуктологу хочется знать тот порог, когда заканчивается «хорошо» и начинается «плохо». Осведомленность о моделирующем эффекте действия прогестерона на эндометрий, с одной стороны, и пагубности такого эффекта при раннем повышении концентрации прогестерона в протоколах индукции — с другой [4, 10], наводит на логичное предположение о том, что период «имплантационного окна» может опережать динамику адекватного эмбриона, и, как варианты, опережать ее незначительно или фатально, в зависимости от длительности периода экспозиции высокого уровня прогестерона до введения триггера. Действительно, чем больше продолжительность периода повышения уровня прогестерона, тем выше риск опережающей лютеинизации эндометрия. В работе V. Lee и соавт. [17] при выполнении переноса размороженных эмбрионов в естественном менструальном цикле показано, что повышение концентрации сывороточного прогестерона более 5 нмоль/л в день пика ЛГ не влияло на исход цикла ВРТ. Однако продолжительность периода повышения преовуляторного уровня прогестерона более 2 дней до пика ЛГ имела существенное негативное влияние на частоту клинической беременности (39,4% против 20,7%). Если так, то определение концентрации прогестерона в конечной точке протокола стимуляции яичников не дает достаточно объективных выводов относительно готовности эндометрия к взаимодействию с доимплантационным эмбрионом. Поэтому было высказано предположение, что однократное определение уровня сывороточного прогестерона в день введения чХГ может быть менее информативным, чем многократная оценка в течение нескольких последних дней стимуляции [18]. С этой целью необходимо учитывать продолжительность периода высокой концентрации прогестерона. В одном проспективном исследовании [19], включившем пациенток, проходящих протокол ЭКО с антагонистами ГнРГ, показано, что частота клинической беременности обратно коррелировала с периодом высокой концентрации прогестерона. В другом ретроспективном исследовании, анализирующем исходы у пациенток программы ЭКО с аналогами ГнРГ, отмечено, что длительность регистрации высокой концентрации прогестерона (>1 нг/мл) значительно сказывалась на результативности ЭКО, причем вне зависимости от протокола, типа и дозы индуктора и даже от интенсивности фолликулярного отклика яичников. При длительности периода высокой концентрации прогестерона от 1 до 2 дней до введения триггера частота наступления беременности снижалась на 10% и до минус 20%, когда высокий уровень прогестерона удавалось зарегистрировать за 3 дня и более до введения триггера [18]. Однако в связи с небольшим объемом доступных наблюдений этот вопрос нуждается в дополнительных детальных исследованиях. Между тем не столько исследователя, сколько практикующего врача, наблюдающего тот самый протокол ЭКО, волнует: каков порог сывороточной концентрации прогестерона?

В попытке ответить на этот принципиальный вопрос пытливые исследовательские умы тестировали разные произвольные точки концентрации прогестерона: от 0,4 до 3 нг/мл [16]. В своем исследовании Q. Cai и соавт. [5] пришли к выводу, что число эмбрионов хорошего качества и уровень прогестерона на день введения чХГ являются двумя важнейшими независимыми предикторами живорождения после свежего цикла ЭКО. При этом перспективы беременности начали снижаться после превышения уровня прогестерона 0,6 нг/мл. Однако наиболее часто в литературе упоминается уровень около 1,5 нг/мл, или 4,77 нмоль/л прогестерона в плазме венозной крови, как оказывающий негативное влияние на результативность ЭКО. Это значение явилось результатом одного большого анализа более 4000 циклов [2]. В дальнейшем этот порог учитывали уже и другие авторы [20], в том числе и в ряде недавних исследований. Вместе с тем в уже упоминавшемся ранее самом крупном на сегодняшний день метаанализе, включившем 26 исследований (60 000 свежих циклов ЭКО), оценивающем влияние концентрации прогестерона в различных пороговых точках на вероятность наступления беременности, отмечена отрицательная динамика корреляции обсуждаемых показателей уже начиная с концентрации 0,8 нг/мл. Тем не менее авторам [16] пришлось согласиться, что значимой силы негативный эффект прогестерона наблюдался при концентрации выше 1,5 и 1,75 нг/мл. В недавнем исследовании частота клинической беременности при переносе эмбрионов на 3-и сутки культивирования планомерно снижалась в зависимости от повышения сывороточной концентрации прогестерона: на 49,2% при концентрации <0,5 нг/мл, на 45,5% — при концентрации 1,0 нг/мл, на 36,2%, когда концентрация прогестерона возрастала до 1,5 нг/мл. Похожие выводы получены в группе пациенток с эмбриотрансфером бластоцист на 5-е сутки культивирования. В группе пациенток с сывороточной концентрацией прогестерона 1,75 нг/мл и более частота клинической беременности была значительно ниже по сравнению с пациентками с сывороточным уровнем прогестерона менее 1,75 нг/мл (31,3% против 41,4%; p<0,001) [9]. Еще бóльшую неопределенность вносит постепенное осознание того, что порог, вероятно, должен быть скорректирован индивидуально применительно к уникальным характеристикам пациентки, таким как возраст, индекс массы тела (ИМТ), диагноз, ответ яичников, качество эмбрионов и т.д. Следует отметить, в одном очень недавнем большом исследовании многолетнего опыта (3296 циклов ЭКО) только многофакторный анализ, учитывающий эффект наиболее важных сопутствующих факторов, таких как возраст, количество ооцитов, число эмбрионов, стадия развития эмбрионов на момент передачи (дробление или бластоцисты), ИМТ, суммарная доза ФСГ, тип используемого аналога ГнРГ, а также ответ яичников (<6, 6—18, > 18 ооцитов), продемонстрировал значительное уменьшение вероятности родов живым плодом в группе пациенток с повышением уровня прогестерона на день введения триггера. При этом продемонстрировано, что в рамках классического двухмерного анализа той же выборки полученные коэффициенты живорождения существенно не различались после циклов с повышением уровня прогестерона и без такового. Авторы исследования [7] настаивают на необходимости всегда выбирать многофакторный аналитический подход в тех случаях, когда исследователи или врачи нацелены на оценку влияния повышения концентрации прогестерона на показатели эффективности ЭКО в своей научной и клинической практике. Кроме того, высказывают предположение, что, вероятно, именно этим аспектом можно объяснить, почему многие прошлые исследования не смогли определить негативное воздействие повышения уровня прогестерона на исход свежих циклов ЭКО.

Влияние повышенного уровня прогестерона на эффективность ЭКО у пациенток с хорошим прогнозом

Несогласованность публикуемых отчетов, зачастую опирающихся на различную методологию, возможно, не только не должна вносить неясность, а скорее должна нацеливать на выяснение индивидуальной вариабельности и активизировать поиск критериев, актуальных с точки зрения вопроса определения порогового значения концентрации прогестерона. На данный момент важно признать, что значимые аспекты расшифрованы нами пока далеко недостаточно. Так, в частности, обсуждается вопрос индивидуализации порога концентрации прогестерона в зависимости от интенсивности ответа яичников. B. Xu и соавт. [3], проведя ретроспективный анализ более чем 10 000 циклов, пришли к выводу, что всех пациенток необходимо дифференцировать в зависимости от интенсивности ответа яичников на стимуляцию:

— у пациенток с «бедным» ответом (≤4 ооцитов) порог концентрации прогестерона — 1,5 нг/мл;

— у пациенток с нормальным ответом (5—19 ооцитов) — 1,75 нг/мл;

— у пациенток с высоким ответом (>20 ооцитов) — 2,25 нг/мл.

G. Griesinger [21] в своем докладе, основанном на анализе протоколов с применением антагонистов ГнРГ, подчеркнул, что увеличение фолликулярного ответа яичников практически неизбежно сопровождается ростом сывороточной концентрации прогестерона, но клиническое значение этого явления регистрируется только у пациенток с низким и средним ответом. Тогда как частота наступления беременности в рамках большого фолликулярного ответа

не зависела от превышения концентрации прогестероноа порога (1,5 нг/мл). В качестве предиктора для прогнозирования исхода цикла ЭКО предлагается оценивать отношение уровня прогестерона к числу фолликулов [22]. Несмотря на то что опубликованные данные вступают в противоречие с некоторыми крупными ранними исследованиями [16], имеется ценное зерно в виде увеличенного выхода ооцитов хорошего качества, которые способны создавать в избытке эмбрионы самого высокого качества, имеющие способность лучше адаптироваться к менее восприимчивому эндометрию. Вместе с тем в другом недавнем исследовании [8] показано, что пациентки, имеющие благоприятный прогноз в связи с хорошей реакцией яичников и/или хорошим качеством эмбрионов, по-прежнему восприимчивы к отрицательным эффектам повышенного уровня прогестерона и не застрахованы от его негативного влияния на рождаемость. Автор особо отметил, что повышение сывороточной концентрации прогестерона в конце цикла стимуляции не следует недооценивать, так как высокий уровень прогестерона открывает «окно имплантации» раньше положенного дня, что сказывается на способности к имплантации всех эмбрионов, вне зависимости от их качества или стадии развития на момент переноса. Примечательно, что в другом опубликованном годом ранее исследовании [23], где в соавторах также значится E. Bosch, утверждается, что концентрация прогестерона коррелирует с уровнем эстрадиола и увеличивается с ответом яичников, а повышение уровня прогестерона не оказывает значительного влияния на ооциты и эндометрий и соответственно клинического воздействия на вероятность имплантации и беременности у пациенток с большим фолликулярным ответом. Вместе с тем в другом недавнем исследовании [10] анализа циклов ЭКО с трансфером в общей сложности 934 бластоцист и 686 эмбрионов на стадии дробления продемонстрировано, что возраст пациенток, качество и количество эмбрионов, а также сывороточная концентрация прогестерона на день введения чХГ были значительно связаны с рождением живого ребенка после цикла ЭКО. При этом более высокие значения уровня прогестерона были сопряжены с уменьшением шансов живорождения для пациенток, которым переносились как эмбрионы на стадии дробления, так и бластоцисты, а кроме того, негативные эффекты принципиально были схожи в группах крайне низкого и высокого фолликулярного ответа. Авторы исследования пришли к выводу, что повышенный уровень сывороточного прогестерона на день введения чХГ был негативно связан с рождением живого ребенка, даже у пациенток с хорошим прогнозом. В другом более раннем недавнем когортном исследовании Z. Bu и соавт. [6] авторы пришли к аналогичному выводу о том, что повышенная концентрация прогестерона в день введения триггера отражается снижением вероятности родов живым плодом после цикла ЭКО, вне зависимости от фолликулярного ответа яичников.

Влияние повышенного уровня прогестерона на эффективность ЭКО в зависимости от типа протокола индукции

Повышение сывороточной концентрации прогестерона выше патологического порога заметно чаще регистрируется в протоколах с агонистами ГнРГ по сравнению с антагонистами. Наиболее вероятными причинами этого является сравнительно более высокая фоновая сывороточная концентрация эндогенного ЛГ [24], бóльшая «агрессивность» протоколов с агонистами ГнРГ, характеризующаяся рекруттингом большего числа антральных фолликулов в доминирующие [25], а также, вероятно, бóльшая продолжительность индукции. Тем не менее оба варианта защиты от паразитарного пика ЛГ показывают однотипные результаты отрицательного влияния высокого преовуляторного уровня прогестерона на клиническую эффективность ЭКО [16]. Превышение сывороточной концентрации прогестерона значения >1,5 нг/мл сопряжено со снижением частоты наступления беременности независимо от аналога ГнРГ [2].

Влияние повышенного уровня прогестерона на эффективность ЭКО в зависимости от длительности культивации эмбрионов до трансфера

Давно оформленная стратегия передачи одной бластоцисты высокого качества в попытке максимально приблизиться к цели достижения благополучной беременности, кажется, не теряет своей актуальности и в дискуссии относительно эффектов высокого уровня прогестерона. Между тем последние наблюдения показывают, что отрицательная связь высокой сывороточной концентрации прогестерона и частоты клинической беременности отмечается в группах трансфера эмбрионов на стадии дробления и бластоцисты. Даже после корректировки на вмешивающиеся факторы стадия развития перенесенных эмбрионов не коррелировала с эффектами действия прогестерона на исход ЭКО. Продемонстрировано, что высота уровня прогестерона на день введения чХГ связана с уменьшением частоты наступления клинической беременности в протоколах с агонистом ГнРГ независимо от стадии развития перенесенных эмбрионов [9]. К аналогичному выводу пришли авторы опубликованного ранее метарегрессионного анализа, когда не удалось выявить потенциальное влияние стадии развития эмбрионов (дробление или бластоциста) при оценке ассоциаций между высокой сывороточной фолликулярной концентрацией прогестерона и беременностью в ЭКО [16].

Практическое применение концепции отрицательного влияния фолликулярной гиперпрогестеронемии

Постепенно оформилось понимание того, что механизм преждевременного роста сывороточного уровня прогестерона запускается фолликулярной индукцией, как известно, обязательным этапом классического ЭКО. Последующие научные исследования, направленные на его расшифровку, продемонстрировали, что риск реализации негативного сценария в виде патологического роста концентрации прогестерона напрямую коррелирует с интенсивностью проводимой стимуляции. Воспроизводимость высокой преовуляционной сывороточной концентрации прогестерона от цикла к циклу у отдельных пациенток была плохой, демонстрируя, что эти колебания в меньшей степени зависят от статических индивидуальных клинических особенностей пациентки. Показано, что количество ооцитов — самый важный фактор, связанный с концентрацией прогестерона. С этой позиции становится совершенно очевидно, что стратегия оптимальной гонадотропной индукции и использование более мягких подходов к стимуляции, с производством меньшего числа ооцитов в цикле — самый сильный подход с позиции предотвращения раннего повышения концентрации прогестерона в сыворотке [26]. Данная рекомендация фактически заключается в индивидуализации начальной и суммарной дозы индуктора, необходимого для стимуляции исходя не только из ожиданий фолликулярного отклика по числу антральных фолликулов и АМГ, но и, вероятно, других клинико-анамнестических характеристик, определяющих ожидания прогноза качества ооцитов и эмбрионов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост сывороточной концентрации прогестерона в конце фазы стимуляции оказывает негативное влияние на клинические показатели успешности ЭКО, реализуясь через моделирование секреторных процессов пролиферирующего эндометрия, преждевременно открывая «окно имплантации» и рассинхронизируя имплантационную готовность эмбриона и эндометрия. Между тем, имея сразу ряд однозначных исследований и даже метаанализов, с практический точки зрения справедливым все же будет утверждение, что пока нет никаких убедительных доказательств того, что абсолютное количественное значение уровня прогестерона может расцениваться как безоговорочное указание на целесообразность продолжения протокола ВРТ или, напротив, как указание его останавливать на эмбриологическом этапе. Ситуация объясняется тем, что по настоящее время остаются существенные разногласия по ряду определяющих моментов, самым принципиальным из которых можно считать неопределенность с критически значимым порогом уровня прогестерона, превышение которого на практике необходимо расценивать как руководство к действию. В дополнительной проверке также нуждается оценка продолжительности воздействия высокого уровня прогестерона на показатели эффективности ЭКО. Еще большую неопределенность вносит постепенное осознание того, что порог, вероятно, должен быть скорректирован индивидуально применительно к уникальным характеристикам пациентки таким, как возраст, ИМТ, диагноз, интенсивность и состав стимуляции, ответ яичников, количество ооцитов, качество эмбрионов и т.д. С другой стороны, признание значимой способности прогестерона прогнозировать исход цикла ЭКО настаивает на необходимости обсуждения с пациенткой факта снижения имплантационной готовности эндометрия в случае регистрации очевидно высоких концентраций прогестерона, для того чтобы она имела возможность самостоятельно выбрать — продолжать или остановить цикл ВРТ на эмбриологическом этапе.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Edelstein M, Seltman H, Cox B, Robinson S, Shaw R, Muasher S. Progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration in cycles with gonadotropin-releasing hormone agonist suppression are not predictive of pregnancy outcome. *Fertility and Sterility.* 1990;54(5):853-857.
   doi: 10.1016/s0015-0282(16)53945-4
2. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simon C, Remohi J, Jenkins J, Pellicer A. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Human Reproduction.* 2010;25(8):2092-2100.
   doi: 10.1093/humrep/deq125
3. Xu B, Li Z, Zhang H, Jin L, Li Y, Ai J, Zhu G. Serum progesterone level effects on the outcome of in vitro fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10,000 cycles. *Fertility and Sterility.* 2012;97(6):1321-1327.e4.
   doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.014
4. Huang R, Fang C, Xu S, Yi Y, Liang X. Premature progesterone rise negatively correlated with live birth rate in IVF cycles with GnRH agonist: an analysis of 2566 cycles. *Fertility and Sterility.* 2012;98(3):664-670.e2.
   doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.024
5. Cai Q, Wan F, Appleby D, Hu L, Zhang H. Quality of embryos transferred and progesterone levels are the most important predictors of live birth after fresh embryo transfer: a retrospective cohort study. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2013;31(2):185-194.
   doi: 10.1007/s10815-013-0129-4

6. Bu Z, Zhao F, Wang K, Guo Y, Su Y, Zhai J, Sun Y. Serum Progesterone Elevation Adversely Affects Cumulative Live Birth Rate in Different Ovarian Responders during In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Large Retrospective Study. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e100011.

   doi: 10.1371/journal.pone.0100011

7. Venetis C, Kolibianakis E, Bosdou J, Lainas G, Sfontouris I, Tarlatzis B, Lainas T. Estimating the net effect of progesterone elevation on the day of hCG on live birth rates after IVF: a cohort analysis of 3296 IVF cycles. *Human Reproduction*. 2015;30(3):684-691.

   doi: 10.1093/humrep/deu362

8. Bosch E. High responders and patients with a good prognosis are not immune to the negative impact on live birth rate of elevated P on the day of triggering. *Fertility and Sterility*. 2015;103(6):1423.

   doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.031

9. Huang Y, Wang E, Du Q, Xiong Y, Guo X, Yu Y, Sun Y. Progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotropin administration adversely affects the outcome of IVF with transferred embryos at different developmental stages. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13(1).

   doi: 10.1186/s12958-015-0075-3

10. Hill M, Royster G, Healy M, Richter K, Levy G, DeCherney A, Levens E, Suthar G, Widra E, Levy M. Are good patient and embryo characteristics protective against the negative effect of elevated progesterone level on the day of oocyte maturation? *Fertility and Sterility*. 2015;103(6):1477-1484.e5.

    doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.038

11. Doldi N. Elevated serum progesterone on the day of HCG administration in IVF is associated with a higher pregnancy rate in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 1999;14(3):601-605.

    doi: 10.1093/humrep/14.3.601

12. Martínez F, Coroleu B, Clua E, Tur R, Buxaderas R, Parera N, Barri P, Balasch J. Serum progesterone concentrations on the day of HCG administration cannot predict pregnancy in assisted reproduction cycles. *Reproductive BioMedicine Online*. 2004;8(2):183-190.

    doi: 10.1016/s1472-6483(10)60514-7

13. Saleh H, Omran M, Draz M. Does subtle progesterone rise on the day of HCG affect pregnancy rate in long agonist ICSI cycles? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2009;26(5):239-242.

    doi: 10.1007/s10815-009-9309-7

14. Venetis C, Kolibianakis E, Papanikolaou E, Bontis J, Devroey P, Tarlatzis B. Is progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotrophin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2007;13(4):343-355.

    doi: 10.1093/humupd/dmm007

15. Kolibianakis M, Venetis EA, Bontis JC, Tarlatzis B. Significantly Lower Pregnancy Rates in the Presence of Progesterone Elevation in Patients Treated with GnRH Antagonists and Gonadotrophins: A Systematic Review and Metaanalysis. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2012;13(3):464-470.

    doi: 10.2174/138920112799361927

16. Venetis C, Kolibianakis E, Bosdou J, Tarlatzis B. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Human Reproduction Update*. 2013;19(5):433-457.

    doi: 10.1093/humupd/dmt014

17. Lee V, Li R, Chai J, Yeung T, Yeung W, Ho P, Ng E. Effect of preovulatory progesterone elevation and duration of progesterone elevation on the pregnancy rate of frozen–thawed embryo transfer in natural cycles. *Fertility and Sterility*. 2014;101(5):1288-1293.

    doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.040

18. Huang C, Lien Y, Chen H, Chen M, Shieh C, Yao Y, Chang C, Chen S, Yang Y. The duration of pre-ovulatory serum progesterone elevation before hCG administration affects the outcome of IVF/ICSI cycles. *Human Reproduction*. 2012;27(7):2036-2045.

    doi: 10.1093/humrep/des141

19. Kyrou D, Kolibianakis E, Fatemi H, Camus M, Tournaye H, Tarlatzis B, Devroey P. High exposure to progesterone between the end of menstruation and the day of triggering final oocyte maturation is associated with a decreased probability of pregnancy in patients treated by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility*. 2011;96(4):884-888.

    doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.07.1101

20. Kyrou D, Al-Azemi M, Papanikolaou E, Donoso P, Tziomalos K, Devroey P, Fatemi H. The relationship of premature progesterone rise with serum estradiol levels and number of follicles in GnRH antagonist/recombinant FSH-stimulated cycles. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012;162(2):165-168.

    doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.02.025

21. Griesinger G, Mannaerts B, Andersen C, Witjes H, Kolibianakis E, 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. *Fertility and Sterility*. 2013;100(6):1622-1628.e3.

    doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.045

22. Roque M, Valle M, Sampaio M, Geber S, Checa M. Ratio of progesterone-to-number of follicles as a prognostic tool for in vitro fertilization cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2015;32(6):951-957.

    doi: 10.1007/s10815-015-0487-1

23. Requena A, Cruz M, Bosch E, Meseguer M, García-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.

    doi: 10.1186/1477-7827-12-69

24. Hugues J, Massé-Laroche E, Reboul-Marty J, Boîko O, Meynant C, Cédrin-Durnerin I. Impact of endogenous luteinizing hormone serum levels on progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotropin administration. *Fertility and Sterility*. 2011;96(3):600-604.

    doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.061

25. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Clewes J, Johnson I, Raine-Fenning N. Effect of pituitary desensitization on the early growing follicular cohort estimated using anti-Mullerian hormone. *Human Reproduction*. 2008;23(11):2577-2583.

    doi: 10.1093/humrep/den282

26. Lin Y, Lan K, Huang F, Lin P, Chiang H, Kung F. Reproducibility and clinical significance of pre-ovulatory serum progesterone level and progesterone/estradiol ratio on the day of human chorionic gonadotropin administration in infertile women undergoing repeated in vitro fertilization cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13(1).

    doi: 10.1186/s12958-015-0037-9