

# Новый препарат — новая надежда на рождение желанных детей

Европейская ассоциация репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) совместно с Украинской ассоциацией репродуктивной медицины при поддержке Министерства здравоохранения Украины, Украинского государственного института репродуктологии, Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика и ООО «Сона-Фарм» 26-28 мая 2010 года в г. Киеве провели ESHRE CAMPUS-симпозиум и съезд репродуктологов Украины «Актуальные вопросы вспомогательных репродуктивных технологий».

В международном симпозиуме приняли участие ведущие украинские и зарубежные специалисты из Великобритании, Германии, Нидерландов, Италии, Греции, Бельгии и России. В ходе форума были освещены теоретические и практические аспекты ведения пациенток с бесплодием, представлены результаты достижений в области вспомогательных репродуктивных технологий.

Генеральным спонсором форума выступила компания «Сона-Фарм» — официальный представитель компании «Мерк Сероно» в Украине. В рамках съезда репродуктологов была проведена лонч-конференция, посвященная новому препарату для лечения бесплодия Перговерису.

В приветственном слове директор компании «Сона-Фарм» Остап Полицарович Купновицкий осветил основную цель проведения данной конференции.



«Мерк Сероно» — один из мировых лидеров в производстве высокотехнологических препаратов, применяемых в репродуктивной медицине: Гонал-Ф (рекомбинантный человеческий фоллитропин альфа), Люверис (рекомбинантный человеческий лютропин), Овитрел (рекомбинантный хорионический гонадотропин), Цетротид (антагонист гонадотропин-рилизинг гормона), Кринон (гель прогестерона для интравагинального применения). Недавно список лекарственных средств, представляемых компанией «Сона-Фарм» в Украине, пополнился препаратом Перговерис. Данный препарат является комбинацией рекомбинантных фолликулостимулирующего (р-ФСГ) и лютеинизирующего (р-ЛГ) гормонов человека в соотношении 150 МЕ к 75 МЕ. Рекомбинантная технология производства и рациональное соотношение ФСГ и ЛГ в препарате позволяют сделать Перговерис высокоэффективным, безопасным и удобным для применения в процедурах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Остап Купновицкий поблагодарил всех участников конференции и высказал уверенность в том, что Перговерис займет достойное место в арсенале репродуктологов Украины.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Тессалийского университета (Ларисса, Греция), профессор Иоаннис Мессинис остановился на трех основных вопросах:



- физиологическая роль ЛГ в развитии фолликула;
- секреция ЛГ во время стимуляции овуляции;
- применение экзогенного ЛГ.

Общая продолжительность роста фолликула составляет примерно 88 дней и представлена тремя фазами: инициация роста, тонический рост и фолликулярная фаза. В каждом цикле начинают развиваться одновременно несколько фолликулов, из которых только один (очень редко два или больше) опережает в развитии другие, это — доминантный фолликул. В момент рекрутинга размеры доминантного фолликула превышают 15 мм, остальные фолликулы подвергаются атрезии (обратному развитию). В последующем в течение 14 дней размеры доминантного фолликула увеличиваются и достигают 20-24 мм к моменту овуляции.

Согласно теории двух клеток — двух гонадотропинов, синтез стероидных гормонов яичника функционально разобчен внутри фолликула. В ответ на действие ЛГ тека-клетки продуцируют андрогены, которые под действием ФСГ подвергаются ароматизации в эстрогены в гранулезных клетках.

В случае неадекватного уровня ЛГ, ФСГ может стимулировать фолликулярный рост, однако выработка эстрогенов будет недостаточна. Без продукции надлежащего количества эстрогенов условия, необходимые для обеспечения фертильности, — секреция слизи шейкой матки, увеличение эндометрия и развитие функционального желтого тела — нарушены.

В фазу инициации роста развитие примордиального фолликула не зависит от влияния ФСГ. В фазу тонического роста его влияние обсуждается, а в гонадотропин-зависимую фазу роль ФСГ и ЛГ несомненна.

Таким образом, фолликулы секретируют эстрогены, которые управляют синтезом тропных гормонов гипофиза, а ФСГ и ЛГ, в свою очередь, регулируют созревание самих фолликулов. Помимо этого, ФСГ стимулирует синтез в фолликуле активина, а ЛГ — ингибина. Активин подавляет ответ тека-клеток на ЛГ и стимулирует ответ клеток гранулезы на ФСГ, роль ингибина противоположна.

Контроль функции яичника также осуществляют:

- глюкокортикоиды;

- простагландины;
- цитокины;
- инсулиноподобные факторы роста;
- другие факторы.

Нарушение реализации связей в системе гипоталамус-гипофиз-яичники приводит к бесплодию. Гонадотропные препараты высокоэффективны в большинстве случаев бесплодия и используются для индукции как моно-, так и мультифолликулярного роста. Стимуляция яичников гонадотропинами часто сопровождается преждевременным подъемом уровня ЛГ, что может вызвать лютеинизацию фолликулов или преждевременную овуляцию. С целью предупреждения преждевременного повышения уровня ЛГ в циклах стимуляции овуляции гонадотропинами применяются агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ).

Особое значение имеет выбор протокола стимуляции. При использовании длинных протоколов с агонистами ГнРГ может чрезмерно снижаться уровень эндогенного ЛГ. До сих пор, однако, не существует единого мнения об уровне ЛГ, снижение ниже которого ухудшает результаты лечения. Пороговый параметр для определения недостаточности ЛГ в разных исследованиях колеблется от 0,5 до 3,0 мМЕ/мл.

Для обеспечения адекватного уровня ЛГ в процессе лечения можно использовать протоколы «мягкой» стимуляции, более низкие дозы агонистов ГнРГ или введение экзогенного ЛГ.

Дополнительное введение ЛГ:

- не нужно (вопрос дискутируется) в большинстве IVF/ICSI циклах;
- возможно, необходимо (вопрос обсуждается) у «плохих» ответчиков, у пациенток старшего возраста, для предотвращения повышения уровня прогестерона в день введения ХГ;
- абсолютно необходимо пациенткам с гипогонадотропным гипогонадизмом во время индукции овуляции или овариальной стимуляции в программах IVF/ICSI.

Профессор Альберто Ревелли (отделение патофизиологии репродукции, кафедра акушерства и гинекологии Туринского университета, Италия) выступил с докладом «Протоколы мягкой стимуляции: эффективный и безопасный способ применения Перговериса».



Проводя индукцию супероувуляции, репродуктологи выходят за рамки физиологических параметров процесса роста и созревания фолликулов, добиваясь созревания нескольких ооцитов. Это создает условия для развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГСЯ). Сегодня в ВРТ происходит изменение акцентов от достижения результата любой ценой в сторону разработки более безопасных и приемлемых для пациенток протоколов, которые позволяют уменьшить риски терапии и увеличить вероятность наступления одноплодной беременности и рождения живого ребенка. Разработаны «мягкие» протоколы стимуляции, которые доказали свою эффективность в клинических исследованиях и могут быть альтернативой традиционному протоколу.

Преимущества мягкой стимуляции:

- снижение частоты многоплодной беременности;
- низкий риск осложнений (СГСЯ) и дискомфорта пациентки;
- короткий период лечения и возможность повторения в последовательных циклах;
- снижение стоимости лечения.

Как известно, лечение методами ВРТ может оказывать отрицательное влияние на раннее функционирование желтого тела. Это может быть связано с действием аналогов ГнРГ, подавляющих продукцию ЛГ, с введением овуляторных доз препаратов ХГ, подавляющего секрецию собственного ЛГ.

Пациентки со значительной недостаточностью ФСГ и ЛГ требуют введения обоих гонадотропинов, которые в прошлом были доступны только как отдельные препараты



рекомбинантных гонадотропинов или в виде мочевого менапаузального гонадотропина человека (чМГ). Хотя чМГ присуща ФСГ- и ЛГ-активность, содержание гонадотропина является непостоянным. Кроме того, препараты мочевого происхождения могут содержать остаточные примеси. Эти примеси могут включать С-реактивный белок, ингибитор лейкоцитарной эластазы,  $\alpha_2$ -гликопротеин, фактор некроза опухоли, трансферрин, иммуноглобулины, урокиназу, эпидермальный фактор роста и другие. Сегодня пациенткам и врачам доступен препарат, содержащий р-чФСГ и р-чЛГ в одной инъекции (Перговерис компании «Мерк Сероно»), который имеет неизменно высокий уровень очистки и гарантированное постоянство дозы в каждом флаконе.

Директор по науке и развитию клиники «Надия», доктор медицинских наук Ирина Александровна Судомова представила доклад «Применение протоколов с ЛГ для стимуляции



фолликулогенеза у пациенток с эхографическими признаками поликистозных яичников».

Наиболее распространенным состоянием, при котором показана стимуляция овуляции, является синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

Согласно консенсусу ESHRE и ASRM (2003) существует три критерия СПКЯ, диагноз которого должен подтверждаться присутствием как минимум двух из перечисленных:

- олиго-и/или ановуляция;
- гиперандрогения (гирсутизм, acne vulgaris, алопеция) или гиперандрогенемия (повышение уровней общего или свободного тестостерона);
- поликистозные яичники при ультрасонографии.

Опыт клиники «Надия» доказал эффективность использования у таких пациенток протоколов стимуляции с антагонистами ГнРГ и дополнительным введением ЛГ, аналогичную и даже несколько лучшую по сравнению с протоколами без ЛГ. При этом использование ЛГ обуславливает меньшее количество случаев умеренных и тяжелых форм СГСЯ. Требуется накопление дальнейшего опыта и изучение возможностей применения ЛГ в протоколах ВРТ.

Кандидат медицинских наук Галина Владимировна Стрелко (клиника «Виктория») рассказала об особенностях ведения пациенток с плохим ответом на стимуляцию фолликулогенеза и применения у них ЛГ.



В течение репродуктивного периода у женщин за счет механизма атрезии фолликулов происходит сокращение овариального резерва. Наиболее актуальным этот вопрос становится у женщин старше 37 лет. Уменьшение числа ооцитов, получаемых в программах ВРТ, и вариабельность ответа яичников на стимуляцию супероувуляции оказывают значительное влияние на исходы лечения бесплодия. Плохой ответ яичников на стимуляцию супероувуляции делает этот дорогостоящий метод лечения абсолютно нецелесообразным.

Как показали исследования, назначение ЛГ позволяет повысить эффективность лечения бесплодия у пациенток старшего репродуктивного возраста и женщин с плохим ответом яичников на стимуляцию. Назначение этой группе пациенток ЛГ увеличивает количество полученных ооцитов. Возможный механизм положительного влияния экзогенного ЛГ у пациенток старшей возрастной группы связан с уменьшением числа функциональных ЛГ-рецепторов. Таким образом, использование ЛГ повышает эффективность стимуляции в гибких протоколах с антагонистами ГнРГ у женщин с плохим ответом яичников.

Подготовил Олег Мазуренко