

Ориентир на пациента. Новая парадигма лечения

25 ноября в г. Киеве прошло масштабное мероприятие под названием «MSD Fertility Forum», организованное компанией MSD и посвященное вопросам эффективности и безопасности современных вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Форум собрал лучших специалистов репродуктологии из Украины, Бельгии, Греции, Израиля, России и Египта. Главное внимание участников этого научного события было сконцентрировано на изменении подходов к стимуляции яичников и преимуществ использования антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ).

Открыл форум президент Украинской ассоциации репродуктивной медицины, доктор медицинских наук, профессор Александр Михайлович Юзько, который доложил о состоянии и перспективах развития технологий оплодотворения *in vitro* в Украине.



— В настоящее время в Украине работает 35 клинических центров репродукции человека, расположенных в основном в Киеве, а также в крупных областных центрах — Львове, Ивано-Франковске, Одессе, С и м ф е р о п о л е, Днепрпетровске, Донецке, Запорожье, Харькове. Ведется национальный регистр, в который все клиники обязаны подавать отчеты о проведенных циклах и их результативности. Многие клиники также подают добровольную отчетность в регистр Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE — European Society of Human Reproduction and Embryology). Так, в 2008 г. данные для регистра ESHRE предоставили 12 украинских клиник (7454 цикла), а в 2009 г. — 15 клиник (8291 цикл). Хотя отчеты не всегда поступают регулярно, по этим данным мы можем судить о современном состоянии репродуктивной медицины в Украине. Анализ регистров с 1999 по 2009 год демонстрирует четкую тенденцию к увеличению числа клиник, предоставляющих помощь при бесплодии, а также количества выполненных в них циклов оплодотворения *in vitro*.

Большинство украинских клиник проводят от 100 до 1000 циклов оплодотворения в год. В трех клиниках, по данным 2009 г., было выполнено более 1000 циклов. В совокупности украинские репродуктологи проводят около 11 тыс. циклов оплодотворения *in vitro* ежегодно.

В основном лечение бесплодия проводится за средства пациентов, в том числе в государственных клиниках. Из бюджета МЗ Украины финансируется проведение 500 циклов оплодотворения *in vitro* в год, и эту инициативу государства необходимо расценивать как важный шаг на пути к цивилизованному преодолению проблемы бесплодия.

Мировая тенденция к увеличению удельного веса процедур интрацитоплазматического введения сперматозоидов в яйцеклетку (ICSI) в структуре начатых циклов лечения бесплодия прослеживается и в Украине: с 15,7% в 1999 г. до 35,7%, по данным национального регистра за 2008 г. В 2009 г. по этой технологии работали 14 клинических центров по сравнению с десятью в 2008 г. Значительно вырос и удельный вес циклов ВРТ с переносом криоконсервированных эмбрионов: с 0,4% в 1999 г. до 14,4% в 2008 г.

Важнейшим показателем результативности лечения бесплодия является частота наступления беременности и рождения живых младенцев в результате проведения циклов оплодотворения *in vitro*. В 2009 г. совокупная частота наступления беременности в циклах ВРТ составила 38,2% (2828 беременностей на 8291 лечебный цикл). 30,8% циклов привели к рождению детей (2279 родов).

Что касается возрастной структуры пациенток, то в основном это женщины моложе 40 лет. Результативность лечения

бесплодия, как и во всем мире, обратно пропорциональна возрасту: по данным 2009 г., наибольший процент завершения циклов IVF и ICSI беременностью наблюдался у пациенток моложе 35 лет (43,6/40,4%). В возрастной группе 35-39 лет результативность циклов IVF и ICSI составила 36,9 и 34,4%, а в группе старше 40 лет — 19,2 и 20,9% соответственно.



Отдельного внимания заслуживают такие показатели, как количество эмбрионов, перенесенных за один цикл, и частота многоплодной беременности в результате применения ВРТ. Согласно приказу МЗ Украины за 2008 г. количество переносимых эмбрионов было ограничено до двух. До вступления в силу приказа удельный вес циклов с переносом более двух эмбрионов был достаточно высоким, достигая 50%. Как известно, существует прямая корреляция вероятности многоплодной беременности и количества перенесенных эмбрионов. По данным отчетов украинских клиник, частота рождения двойни или тройни составляет 1,7% при переносе одного эмбриона, 25,3% при переносе двух и 31,7% при переносе трех эмбрионов. В развитых странах, где отмечается высокий процент детей, рожденных в результате применения ВРТ, наблюдается настоящая «эпидемия» многоплодия (Janvler A. et al. 2011). Так, за период 1986-1998 гг. частота рождения тройни в Англии выросла в 3 раза, а в США — в 6 раз (Taylor M., Fisk N., 2000). В Украине удельный вес детей, рожденных в результате оплодотворения *in vitro*, пока еще относительно небольшой, поэтому случаи многоплодной беременности в циклах ВРТ мало влияют на общенациональный показатель. По состоянию на 2008 г. в Украине было зарегистрировано рождение 12 713 детей в результате применения ВРТ. В 2008 г. в результате оплодотворения *in vitro* родилось 4162 ребенка, что составило всего 0,8% от всех рожденных детей.

Необходимо отметить, что частота осложнений в циклах ВРТ в Украине не превышает общемировую статистику. В 2009 г. украинские клиники предоставили для регистра ESHRE следующие данные:

- на 6540 проведенных циклов наблюдалось 67 (1,0%) случаев синдрома гиперстимуляции яичников (СГСЯ); по данным Delvigne A., 2009, этот показатель составляет в среднем 0,5-5%;
- на 2279 родов проведено 47 (2,1%) редукций плодов;
- на 5896 пункций для получения ооцитов наблюдалось восемь случаев (0,1%) кровотечения (по данным Liberty Q., 2010, Araqona C., Mohamed M.A., 2011,

кровотечением осложняется 0,06-0,2% всех циклов ВРТ).

Таким образом, по арсеналу применяемых ВРТ и результативности работы украинские клиники репродуктивной медицины соответствуют общемировым тенденциям. Необходимо отметить, что существует потенциал повышения количества проводимых циклов ВРТ и удельного веса детей, рожденных в результате оплодотворения *in vitro*. В удельном весе циклов, проводимых за средства бюджета МЗ Украины, в нашей стране эти показатели полностью зависят от финансовых возможностей пациентов.

Медицинский директор Центра репродуктивной медицины г. Брюсселя (Бельгия), доктор медицины Human M. Fatemi представил доказательную базу применения протоколов с антагонистом ГнРГ при проведении контролируемой стимуляции яичников в практике ВРТ.



— В 1977 г. исследователи Andrew Schally и Roger Guillemin были удостоены Нобелевской премии за расшифровку структуры молекулы ГнРГ. Этот декапептид секретируется нейронами гипоталамуса и регулирует синтез и секрецию гонадотропных гормонов питуитарными клетками. В последние годы было синтезировано множество аналогов ГнРГ — агонистов и антагонистов, которые применяются в циклах оплодотворения *in vitro*.

Как известно, в настоящее время в циклах контролируемой стимуляции яичников существуют три альтернативных варианта применения аналогов ГнРГ: длинный и короткий протоколы с агонистом ГнРГ, а также протокол с антагонистом ГнРГ. Перед тем как перейти к основной теме доклада — рассмотрению доказательной базы применения протоколов с антагонистом ГнРГ в практике ВРТ, позволю себе напомнить принципиальные различия механизмов действия агонистов и антагонистов ГнРГ, а также их роль в протоколах стимуляции яичников.

Для синтеза агонистов ГнРГ в исходной молекуле гормона было сделано относительно небольшое число модификаций. Агонисты ГнРГ неконкурентно по отношению к ГнРГ связываются с рецепторами ГнРГ на питуитарных клетках, вызывая сначала кратковременное повышение секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), а затем стойкое его подавление в течение 1-2 нед за счет пострецепторной блокады синтетической функции клеток.

Антагонисты ГнРГ являются более сложным с точки зрения молекулярного синтеза продуктом и обладают свойством конкурентного антагонизма к ГнРГ, то есть

конкурируют с эндогенным ГнРГ за связывание с рецепторами, но не активируют их. Секрция ЛГ гипофизом подавляется немедленно после введения антагониста ГнРГ и без предварительного пика секреции, как при использовании агонистов ГнРГ.

В длинном протоколе для полного подавления эндогенной секреции гонадотропных гормонов инъекции агониста ГнРГ необходимо начинать за 2-3 нед до начала стимуляции яичников фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ). Кроме того, в длинном протоколе для адекватной стимуляции необходимо вводить больше ФСГ, поскольку в течение всего периода стимуляции синтез эндогенного ФСГ глубоко подавлен агонистом ГнРГ.

Протокол с антагонистом ГнРГ занимает меньше времени. Назначение антагониста ГнРГ требуется через 5-6 дней после начала стимуляции, ведь секреция гонадотропных гормонов прекращается сразу после его введения. В данном протоколе применяются меньшие дозы ФСГ, поскольку антагонист ГнРГ лишь частично подавляет секрецию собственного ФСГ в позднюю фазу созревания фолликулов. Кроме того, при необходимости отмены антагониста ГнРГ секреция эндогенных гонадотропных гормонов быстро и предсказуемо восстанавливается в отличие от агонистов ГнРГ, при назначении которых могут наблюдаться эффект десенситизации питуитарных клеток к собственному гормону и длительное нарушение их гонадотропной активности.

К преимуществам протокола с антагонистом ГнРГ относят:

- отсутствие начального пика секреции ЛГ, начало действия в течение нескольких часов;
- отсутствие риска формирования кист яичника;
- протокол занимает меньше времени;
- более низкие дозы ФСГ требуются для стимуляции яичников.

Почему же при столь очевидных преимуществах протокол с антагонистом ГнРГ до сих пор полностью не вытеснил из практики протоколы с агонистами? Во-первых, это относительно новый подход, а как известно, все новое не сразу воспринимается врачами и внедряется в практику. Следует отметить и то, что протокол с антагонистом ГнРГ менее гибок в отношении планирования рабочего времени врачей и визитов пациенток, а также более уязвим для ошибок (необходимо четко придерживаться последовательности и сроков применения препаратов).

Протокол с антагонистом ГнРГ неоднократно сравнивался с традиционными протоколами с агонистами ГнРГ по эффективности и безопасности. Примечательно то, что результаты клинических исследований и метаанализов отражают эволюцию применения нового подхода.

Через несколько лет после введения в практику ВРТ антагонистов ГнРГ Al-Ibany и Aboulghar (2001) опубликовали систематический обзор исследований с результатом не в пользу новой стратегии: частота наступления клинической беременности на один цикл ВРТ с использованием антагониста ГнРГ оказалась меньшей на 5% по сравнению с традиционным длинным протоколом с агонистами ГнРГ (95% доверительный интервал от -9,0 до -0,0). Однако повторюсь, что это был лишь начальный этап применения антагонистов ГнРГ. Потребовалось много лет, чтобы определить, как и у каких категорий пациенток их лучше применять. Уже в 2005 г. Griesinger et al. выявили две тенденции использования антагонистов ГнРГ в реальной клинической практике: их стали чаще применять (по сравнению с длинным протоколом с агонистами ГнРГ) у пациенток старших возрастных групп и у женщин,

поступающих на повторные циклы ВРТ.

Ретроспективный анализ 4501 цикла ВРТ, выполненных в США с 2001 по 2005 год. (Reh et al., 2010) подтвердил, что частота использования антагонистов ГнРГ за эти пять лет выросла практически в 2 раза, в том числе у пациенток старше 40 лет.

Во всех трех исследованиях III фазы применение в циклах ВРТ антагониста ГнРГ ганиреликса (Оргалутран, MSD) ассоциировалось с сокращением длительности стимуляции яичников на 1-2 дня, а также с уменьшением дозы рекомбинантного ФСГ на 225-450 МЕ по сравнению с протоколами с агонистами ГнРГ. При этом частота наступления беременности в циклах с Оргалутраном и агонистами ГнРГ статистически достоверно не различалась (Out, Mannaerts, 2002).

В Североамериканском регистрационном исследовании ганиреликса (North American Ganirelix registration trial) был предпринят отдельный анализ результатов в разных клинических центрах. Успешность циклов ВРТ (частота наступления беременности) между некоторыми центрами существенно различалась: более высокий процент циклов, завершившихся беременностью, отмечался в клиниках с большим опытом применения антагонистов ГнРГ по сравнению с центрами, которые до участия в исследовании не применяли этот подход.

То, что эффективность протокола с антагонистом ГнРГ повышается по мере накопления клиницистами опыта его применения, продемонстрировали и дальнейшие систематические обзоры результатов

использования протокола с антагонистами ГнРГ была значительно меньшей и по данным предыдущих метаанализов, которые уже были упомянуты.

В метаанализе Kolibianakis et al. (2006) частота госпитализаций по поводу СГСЯ была почти в 2 раза ниже, чем при использовании агонистов (ОР 0,46, ДИ 0,26-0,82; $p=0,01$). Al-Inany с соавт. (2006) приводят следующие данные: ОР 0,61, ДИ 0,42-0,89; $p=0,01$. Было подсчитано, что на каждые 59 случаев применения агонистов ГнРГ по сравнению с антагонистами возникает один дополнительный случай тяжелого СГСЯ. Таким образом, в настоящее время имеются доказательства более высокой безопасности использования антагонистов ГнРГ в протоколах стимуляции яичников.

Кроме того, применение антагонистов ГнРГ ассоциировалось с достоверным сокращением курса инъекций аналога ГнРГ, а также с достоверно меньшей длительностью периода стимуляции яичников: в метаанализе Kolibianakis et al. (2006) – в среднем на 19,48 и на 1,13 дня соответственно; по данным Allnany et al. (2006) – на 20,9 и на 1,54 дня соответственно.

В многоцентровом проспективном исследовании Ragni et al. (2005) специально изучался вопрос о влиянии антагонистов ГнРГ на риск развития СГСЯ у 87 женщин, которые уже перенесли это осложнение или имели высокий риск его развития в предыдущих циклах ВРТ. Применение антагонистов ГнРГ по сравнению с агонистами ассоциировалось с достоверно меньшей частотой прерывания цикла ВРТ по причине развития СГСЯ (32,2 vs 56,3%, $p<0,001$), более высоким процентом получения ооцитов (67,8 vs 43,7%, $p<0,001$) и успешного переноса эмбриона (67,8 vs 43,7%, $p<0,003$).

В исследовании III фазы антагонистов ГнРГ не включались пациентки с ожидаемым плохим ответом на методы ВРТ или безрезультатными преды-

дущими попытками, а также женщины с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Тем не менее эти категории составляют значительную часть пациенток репродуктологов в реальной практике, поэтому логично задать вопрос, какие результаты обеспечивает у них протокол с антагонистом ГнРГ.

Метаанализ двух РКИ, в которых участвовали 126 женщин с плохим ответом на предыдущие попытки ВРТ, показал, что протокол с антагонистом ГнРГ и длинный протокол с агонистом обеспечивали сопоставимую частоту наступления беременности. В метаанализе четырех исследований с участием 305 пациенток с СПКЯ также не были получены достоверные различия частоты наступления беременности в сравниваемых протоколах (Griesinger et al., 2006).

В настоящее время антагонисты ГнРГ, в частности Оргалутран, рассматриваются как ключевой компонент лечения бесплодия, ориентированный на потребности женщин.

Протокол ВРТ с антагонистом ГнРГ обеспечивает высокую вероятность наступления беременности, снижает риск СГСЯ, а также уменьшает стрессовую нагрузку на пациентку (отсутствие побочных эффекты начальной гиперстимуляции гипофиза, требуется меньше инъекций, короче цикл лечения). Все это объясняет достоверно меньший процент выбывания пациенток при использовании в циклах ВРТ протокола с антагонистом ГнРГ по сравнению с агонистами (ОР 0,55; 95% ДИ 0,31-0,96) (Verberg et al., 2008).

Целью рандомизированного исследования Heijnen et al. (2007) с участием 404 пациенток было сравнить напрямую две стратегии ВРТ: протокол с антагонистом ГнРГ и переносом одного эмбриона и протокол с агонистом и переносом двух эмбрионов. Анализ результатов показал, что обе стратегии обеспечивали сопоставимую частоту наступления беременности с последующим рождением живых младенцев – 43,4 и 44,7% соответственно (различия недостоверны). Дополнительно было установлено, что протокол с антагонистом ГнРГ в сравнении с длинным протоколом с агонистом ассоциируется с меньшим процентом многоплодных беременностей (0,5 против 13,1% соответственно; $p<0,0001$), а также с меньшей частотой развития СГСЯ (1,4 и 3,7% соответственно; $p=0,04$) и с меньшими совокупными затратами на ВРТ (8333 и 10 745 евро соответственно; $p=0,006$).

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы.

- В отличие от агонистов антагонисты ГнРГ обеспечивают быстрое подавление секреции ЛГ гипофизом, что позволяет сократить курс инъекций.

- Исследования III фазы, в которых сравнивались протокол стимуляции яичников с антагонистом ГнРГ и длинный протокол с агонистом, показали, что эти две стратегии обеспечивают получение эквивалентного числа качественных эмбрионов для имплантации, а также сопоставимые уровни наступления беременности, акушерские, перинатальные и неонатальные исходы, но при этом протокол с антагонистом ГнРГ занимает меньше времени и требует меньших доз ФСГ для стимуляции яичников.

- Метаанализы исследований по сравнению протоколов с антагонистом и агонистом ГнРГ подтвердили сопоставимые уровни наступления беременности и живорождения и показали, что протокол с антагонистом ГнРГ ассоциируется с меньшим риском развития СГСЯ.

- Протокол с антагонистом ГнРГ позволяет уменьшить стресс, связанный с процедурами ВРТ, и снизить их совокупную стоимость.

Доктор медицины Каирского университета Hesham Al-Inany (Египет) рассказал об эволюции взглядов на методы стимуляции яичников, связанной с вопросами безопасности.

– Говоря о репродуктивной эндокринологии и лечении бесплодия, все мы понимаем, что речь идет о стимуляции яичников, а каждого врача интересуют не только показатели эффективности, но и безопасности, которые являются приоритетными.

Данное сообщение позволяет начать с анализа циклов IVF, которые, как известно, сопровождаются мультифолликулярностью. Во время стимуляции яичников в одном цикле репродуктолог может получить, например, 16 фолликулов, но использовать только 14 ооцитов, из которых будут оплодотворены лишь 12. Естественно, не все оплодотворенные ооциты достигают зрелости, что формирует показатель фертилизации на уровне 30-40%. 12 оплодотворенных ооцитов могут дать возможность получить пять эмбрионов, два из которых переносятся в полость матки, остальные три подвергаются замораживанию для дальнейшего сохранения. Таким образом, для того чтобы перенести в полость матки два эмбриона, нам было необходимо 16 фолликулов, что можно охарактеризовать как достаточно агрессивный подход, имеющий риск развития СГСЯ. То есть, вопрос стимуляции яичников всегда рассматривается через призму развития этого опасного для жизни женщины осложнения.

В практической деятельности врач, пользующийся современными репродуктивными технологиями, постоянно делает выбор между двумя протоколами стимуляции яичников – с агонистом или антагонистом ГнРГ. На сегодняшний день накоплен достаточно большой опыт применения обоих протоколов, поэтому предлагаю



обратиться к данным рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов. Следует отметить, что достоверность последних напрямую зависит от качества проведения исследований.

Итак, в 2001 году мы провели первый метаанализ, который показал меньшее количество беременностей при использовании антагонистов ГнРГ. Но уже дальнейшие метаанализы, один из которых проведен нами в 2006 году, показали четкую тенденцию к выравниванию эффективности при использовании обоих протоколов, а метаанализ 2011 года зафиксировал противоположные результаты, позволивший рекомендовать использование антагонистов ГнРГ. Убедительности данным последнего метаанализа придает количество включенных рандомизированных исследований (45), объединивших в общей сложности больше 7500 участниц. Но самые главные выводы касались безопасности антагонистов ГнРГ, использование которых в отличие от агонистов в два раза реже осложнялись СГСЯ (1,91 против 3,74%). Однако полученные показатели, касающиеся безопасности применения обеих групп препаратов, требуют ответа на очень существенный вопрос: «Почему такие выводы не удалось сделать 10 годами ранее при первом метаанализе?». Во-первых, потому что СГСЯ не является распространенным осложнением по причине его управляемости. То есть, в случае возникновения риска развития этого осложнения врач просто прерывает цикл. Во-вторых, проблематичным является набор необходимого количества участниц для исследования СГСЯ при использовании обоих протоколов.

Таким образом, результаты нашей исследовательской деятельности позволили прийти к выводу о том, что при использовании длинного протокола у каждой 25-й женщины можно ожидать синдром СГСЯ, в то время как при использовании протокола с антагонистами ГнРГ риск развития этого осложнения ниже.

Кроме преимуществ безопасности, использование антагонистов ГнРГ позволяет сократить продолжительность лечения аналогами ГнРГ, уменьшить количество дней стимуляции, сократить дозу гонадотропинов и, что немаловажно, достичь стабильности уровня ЛГ. Однако колебание последнего также возможно при применении антагонистов ГнРГ. Результаты нашего исследования показали, что флуктуация уровня ЛГ зависит от варианта протокола антагониста ГнРГ – фиксированного либо гибкого. Фиксированный протокол начинается с шестого дня стимуляции, а гибкий протокол привязан к размеру фолликулов. Фиксированный протокол оказался лучше гибкого протокола и дал больший процент беременности по причине достижения стабильности уровня ЛГ. Эти данные также подтверждает метаанализ, проведенный в 2005 году.

Следующий метаанализ (Al-Inany et al., 2011) был посвящен анализу количества остановок циклов стимуляции овуляции при использовании агонистов и антагонистов ГнРГ из-за угрозы возникновения СГСЯ, при этом отмечено значительное уменьшение прерывания циклов при использовании антагонистов ГнРГ.

Однако контраргументом для использования антагонистов ГнРГ может служить их меньшая эффективность, проявляющаяся в несколько меньшем проценте текущих беременностей и живорождения. Причиной данной ситуации, как показал более детальный анализ анамнеза таких пациенток, является использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в предстимуляционный период. Griesinger и соавт. в 2011 году провели метаанализ, в котором изучалось влияние

Продолжение на стр. 26.



рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). В 2006 г. Al-Inany и Abo-ulgha, проанализировав данные 27 РКИ с участием 3865 пациенток, показали, что частота наступления беременности и рождения живых детей при использовании в циклах ВРТ антагонистов ГнРГ по сравнению с агонистами меньше не на 5%, как в раннем обзоре 2002 г., а на 4% (95% ДИ от -7% до 0%, $p=0,03$).

Kolibianakis et al. в том же 2006 г., проанализировав данные 22 РКИ с участием 3176 пациенток, получили статистически недостоверное расхождение на 2,7% в пользу протоколов с агонистами ГнРГ ($p=0,085$). Следует отметить, что в эти два систематических обзора включались разные исследования, и в них применялись различные подходы к оценке эффективности циклов ВРТ. Несмотря на расхождение результатов, исследователи были единодушны во мнении, что применение антагонистов ГнРГ более безопасно и в целом обеспечивает высокую частоту наступления беременности и живорождения.

Наконец, в последнем метаанализе Al-Inany et al., опубликованном в 2011 году, на основании результатов 45 РКИ с участием 7511 женщин не было получено достоверных различий частоты рождения живых младенцев при использовании протоколов с агонистами или антагонистами ГнРГ, однако, по данным 29 РКИ, у пациенток, получавших антагонисты ГнРГ, достоверно реже развивался СГСЯ (относительный риск 0,43; 95% ДИ от 0,33 до 0,57).

Частота развития СГСЯ и госпитализаций по поводу данного осложнения при

Ориентир на пациента. Новая парадигма лечения

Продолжение. Начало на стр. 24.

предварительного применения КОК на эффективность применения антагонистов ГнРГ. По его результатам ученые пришли к выводу о нецелесообразности применения КОК у пациенток, которым планируется применение данных препаратов.

Таким образом, можно подвести итог сравнения эффективности использования антагонистов и агонистов ГнРГ при IVF. Данные метаанализов не показывают существенную разницу в эффективности использования двух групп препаратов по двум ключевым показателям – рождение живых детей (9 РКИ; ОР 0,86, 95% ДИ 0,69-1,08) и частоте наступления беременности (28 РКИ; ОР 0,88, 95% ДИ 0,77-1,00), но существенно отличаются по безопасности использования в пользу антагонистов.

В заключение давайте дадим совет тем врачам, которые собираются при использовании IVF перейти на использование антагонистов ГнРГ. Для обретения уверенности и навыков применения данной группы препаратов наиболее оптимальными пациентками в данной ситуации будут женщины с ожидаемым хорошим ответом на стимуляцию овуляции.

Доктор медицины Efstratios M. Kolibianakis (отдел репродуктологии I отделения акушерства и гинекологии Университета Аристотеля, г. Салоники, Греция) рассмотрел доказательную базу использования ЛГ в циклах оплодотворения in vitro.



– Для начала следует четко разграничить два вопроса: является ли необходимой поддержка экзогенным ЛГ при стимуляции яичников в протоколах оплодотворения in vitro и повышает ли назначение ЛГ результативность лечения бесплодия?

В отношении пациенток I категории по ВОЗ, у которых причиной ановуляции является гипогонадотропный гипогонадизм, эти вопросы можно считать решенными. Экзогенный ЛГ необходимо назначать всем пациенткам I категории, у которых для стимуляции яичников применяется ФСГ. В Европейском исследовании рекомбинантного ЛГ (1998) была установлена оптимальная доза ЛГ – 75 МЕ/сут, которая обеспечивала созревание не менее одного фолликула размером более 17 мм у 44,4% женщин на фоне стимуляции яичников рекомбинантным ФСГ. Еще один аргумент в пользу назначения ЛГ – этот гормон повышает готовность эндометрия к имплантации эмбриона.

Остается предметом дискуссий значение ЛГ в протоколах оплодотворения in vitro у пациенток II категории по ВОЗ (СПКЯ), а также у женщин без нарушений овуляции.

Для ответа на вопрос, связана ли вероятность сохранения полученной беременности более 12 нед с уровнем эндогенного ЛГ при использовании протоколов стимуляции яичников с аналогами ГнРГ, нами (Kolibianakis et al., 2006) был выполнен систематический обзор опубликованных исследований на эту тему. 12-недельный срок гестации был выбран как наиболее обоснованный критерий результативности, исходя из доказанной связи между уровнем эндогенного ЛГ и ранней потерей беременности (Westergaard et al., 2000).

Обзор научной литературы выявил шесть исследований, которые отвечали критериям поиска: четыре ретроспективных и два проспективных. В четырех

исследованиях с использованием в протоколах ВРТ агонистов ГнРГ (Westergaard et al., 2000; Balasch, 2002; Esposito, 2001; Humaidan, 2002) и в одном исследовании с использованием антагонистов ГнРГ (Merviel et al., 2004) не была подтверждена связь низкого уровня ЛГ с сохранением полученной беременности более 12 нед. Только в одном проспективном исследовании с применением антагонистов ГнРГ (Kolibianakis et al., 2004) низкий уровень ЛГ ассоциировался с достоверно большей частотой продолжения беременности свыше 12 нед. В этом же исследовании, а также в проспективном исследовании Humaidan (2002) повышение уровня ЛГ ассоциировалось с достоверно меньшей вероятностью сохранения беременности более 12 нед. Однозначного вывода по этим данным сделать нельзя, однако до появления результатов новых исследований назначение ЛГ дополнительно к стимуляции яичников в протоколах ВРТ с аналогами ГнРГ не должно базироваться на представлении о том, что низкий уровень эндогенного ЛГ влияет на вероятность сохранения полученной беременности.

Второй метаанализ (Kolibianakis et al., 2007) мы провели, чтобы ответить на вопрос: повышает ли присоединение рекомбинантного ЛГ к протоколам стимуляции яичников с ФСГ и аналогами ГнРГ вероятность рождения живых младенцев? Анализ данных семи исследований не выявил такой связи. Вероятность живорождения не зависела от того, применялся или нет ЛГ в дополнение к ФСГ: ОР живорождения при назначении ЛГ и ФСГ или только ФСГ составило 0,92 (95% ДИ от 0,65 до 1,31). Нейтральный результат повторился при учете таких факторов, как доза ЛГ, момент начала введения ЛГ в фазу созревания фолликулов, тип применявшихся аналогов ГнРГ (агонист или антагонист), возраст пациенток, длительность стимуляции яичников, доза ФСГ, уровни половых гормонов на момент назначения хорионического гонадотропина (ХГ), количество ооцитов, полученных в результате стимуляции, и количество перенесенных эмбрионов.

Метаанализ четырех исследований, проведенный Varuffi et al. (2007), не выявил связи между назначением ЛГ и частотой наступления беременности при использовании схем стимуляции яичников с антагонистами ГнРГ: ОР при назначении ФСГ и ЛГ или только ФСГ 0,89; 95% ДИ от 0,57 до 1,39.

В метаанализе четырех исследований Oliveira et al. (2007) не обнаружили достоверной корреляции между назначением ЛГ и соотношением «количество клинических беременностей/количество полученных ооцитов» при использовании протоколов с агонистами ГнРГ: 171/497 при назначении ФСГ и ЛГ и 202/705 при назначении только ФСГ (ОР 1,1; 95% ДИ от 0,85 до 1,42).

В кокрановском обзоре Mochtar et al. (2007) на основании анализа данных семи исследований с участием более 1200 пациенток, у которых применялся длинный протокол с агонистами ГнРГ, получены похожие результаты: 249 случаев беременности на 626 циклов при назначении ЛГ и ФСГ и 231/630 при назначении только ФСГ (ОР 1,15; 95% ДИ 0,91-1,45).

Наконец, метаанализ шести исследований с участием 1764 пациенток, опубликованный совместно группой авторов (Griesinger, Shapiro, Kolibianakis, Witjes, Mannaerts) в 2011 г., подтвердил отсутствие связи между уровнем эндогенного ЛГ и наступлением беременности в циклах ВРТ с антагонистами ГнРГ независимо от возраста женщин, количества ооцитов, полученных за один цикл, и концентрации

прогестерона в плазме крови на восьмой день фазы стимуляции.

Резюмируя рассмотренные доказательства, необходимо отметить, что только в двух проспективных исследованиях уровень эндогенного ЛГ в фазу стимуляции яичников в циклах с аналогами ГнРГ коррелировал с вероятностью сохранения беременности более 12 нед. Это диктует необходимость проведения новых, тщательно спланированных проспективных исследований.

На сегодня следует констатировать, что низкий уровень ЛГ в среднюю и позднюю фазу созревания фолликулов на фоне стимуляции яичников в протоколах ВРТ с использованием аналогов ГнРГ не ассоциируется с меньшей вероятностью успешного продолжения беременности свыше 12 нед.

Назначение ЛГ дополнительно к ФСГ в фазу стимуляции яичников не должно базироваться на представлении о том, что низкий уровень эндогенного ЛГ снижает вероятность сохранения полученной беременности.

По данным многочисленных исследований и их метаанализов вероятность завершения цикла оплодотворения in vitro беременностью и рождением живого младенца не зависит от того, назначался ли ЛГ в дополнение к ФСГ для стимуляции яичников.

Доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета Николай Григорьевич Грищенко детально остановился на вопросах этиологии и профилактики СГСЯ.



– СГСЯ – ятрогенное, а следовательно, предотвратимое состояние, в основе которого лежит ответ яичников на экзогенное введение препаратов-индукторов овуляции, превышающий физиологические рамки.

Впервые данный синдром был описан в 1943 г. как syndrome d'hyperluteinisation massive desovaries, а первый летальный исход СГСЯ зафиксирован в 1951 г. от почечной недостаточности.

По данным литературы, ежегодное число IVF/ICS среди 32 европейских стран составляет более чем 450 тыс. циклов (CDC, 2008).

В Украине в 2007 г. было начато 7785 циклов, а в 2008 г. – 10 982 цикла (данные УАРМ).

Согласно общим данным частота возникновения тяжелых форм СГСЯ колеблется в пределах 2-3% от циклов суперовуляции и зависит от протокола индукции суперовуляции (Delvigne A., 2009).

Приблизительно 2% пациенток нуждаются в госпитализации по поводу СГСЯ (Paranikolaou et al. 2005; Mosanu et al., 2007), а 3 из 100 тыс. пациенток умирают (Braat et al., 2010).

Эти данные вызывают беспокойство по причине не только роста количества циклов в мире, но и отсутствия полного понимания патофизиологии СГСЯ, что значительно затрудняет проведение эффективных лечебных мероприятий.

Тем не менее, несмотря на неопределенность в вопросах этиопатогенеза, исследователи сошлись в едином мнении относительно роли двух ключевых факторов, приводящих к развитию СГСЯ. Первый из них – ХГ, который является триггером развития СГСЯ. Второй – эндотелиальный

сосудистый фактор роста (VEGF), секреция которого нарастает под влиянием экзогенного (первичный СГСЯ) либо эндогенного (вторичный СГСЯ) ХГ, что обуславливает катастрофическую сосудистую проницаемость и выход жидкости за пределы сосудистого русла.

Кроме того, предполагают, что факторами, участвующими в развитии СГСЯ, являются эстрадиол, ренин-ангиотензиновая система яичников, кинин-калликреиновая система яичников, простагландины, инсулин, фактор Виллебранда, цитокины, молекулы адгезии эндотелия, гистамины, эндотелин-1.

Следует также учитывать, что на сегодня, к сожалению, не существует такого средства, использование которого смогло бы прервать каскад патологических реакций, возникающих при этом осложнении.

Перечисленные особенности этиопатогенеза и ожидаемые сложности в процессе



лечения СГСЯ ориентируют практически-прогностические подходы, которые нашли свое отражение в классификации данного осложнения. Согласно рабочей классификации выделяют первичный СГСЯ, который коррелирует с ответом яичников на стимуляцию и возникает на протяжении девяти дней после введения триггера овуляции ХГ и получения ооцитов, и вторичный СГСЯ, развивающийся спустя 10 дней после получения ооцитов и связанный с продукцией ХГ имплантированным эмбрионом либо поддержкой лютеиновой фазы с использованием ХГ.

Поэтому стратегия по предотвращению СГСЯ начинается с прогнозирования первичных и вторичных факторов риска. К первичным факторам риска относят уровень антимюллерова гормона (АМГ) >3,36 нг/мл (Lee et al., 2008; Nardo et al., 2009; Knauff et al., 2009) и количество антральных фолликулов на старте стимуляции (Popovic-Todorovic et al., 2003; Knauff et al., 2009).

К вторичным факторам риска СГСЯ относят чрезмерный ответ на стимуляцию (количество фолликулов размером 10-11 мм на момент назначения ХГ >14-20, по данным разных авторов – Esinler et al., 2005; Kwee et al., 2007 и др.), высокую концентрацию эстрадиола (>5000 нг/л) либо темпы его прироста (Aboufghar, Mansour, 2003; Paranikolaou et al., 2006).

Значительно меньшее практическое значение пока имеют концентрация VEGF в плазме крови и фолликулярной жидкости (Pau et al., 2006), высокая концентрация ингибина В в плазме крови на пятый день стимуляции гонадотропинами и за три дня до получения ооцитов (Humaidan et al., 2010). Для прогнозирования развития СГСЯ на момент переноса эмбрионов могут быть использованы такие критерии, как уровень сывороточного ХГ (Shapiro et al., 2005) и уровень VEGF в сыворотке крови (Pau et al., 2006).

Исходя из вышеизложенных данных, профилактика СГСЯ условно также разделяется на первичную и вторичную. К первичной профилактике относится персонализацию протокола контролируемой стимуляции яичников и его адаптацию на основании результатов анализа первичных факторов риска с разделением пациенток

на «плохих, нормальных и хороших ответов».

В рамках первичной профилактики используется индивидуализация дозы ФСГ и «мягкая» стимуляция. Следует отметить, что снижение дозы ФСГ до 150 МЕ/сут не сказывается на частоте наступления беременности (Wikland et al., 2001; Out et al., 2004; Popovic-Todorovic et al., 2003; Fauser et al., 2008). «Мягкая» стимуляция заключается в назначении препаратов ФСГ в среднюю или позднюю фолликулярную фазу (с пятого дня цикла) в сочетании с антагонистами ГнРГ при достижении фолликулом 14 мм (Hohmann et al., 2003; Pelinck et al., 2005; Nargund et al., 2007). Старт препаратов ФСГ на пятый день позволяет уменьшить когорту фолликулов, вовлеченных в рост, тем самым уменьшая риск гиперстимуляции.

Отдельной строкой в профилактике СГСЯ значится использование антагонистов ГнРГ при контролируемой стимуляции яичников, о преимуществах которых было достаточно убедительно сказано предыдущими лекторами. Так, они дают возможность уменьшить длительность стимуляции, снизить риск СГСЯ и избежать нежелательных антиэстрогенных эффектов агонистов ГнРГ (Kolibianakis et al., 2006; Heijnen et al., 2007; Tarlatzis et al., 2006).

В аспекте профилактики СГСЯ перспективным также является использование методики *in vitro* maturation (IVM). При IVM не используются препараты для стимуляции фолликулогенеза. Суть метода заключается в том, что в природном менструальном цикле из фолликулов извлекаются незрелые яйцеклетки. Процесс их дозревания происходит в специальных культуральных условиях. После того как яйцеклетки достигли зрелости, их оплодотворяют и культивируют (происходит развитие эмбриона), как при традиционном IVF-ICSI. Однако проблемой данного метода является асинхронность созревания эндометрия и яйцеклетки, что приводит к критическому снижению частоты наступления беременности при его использовании.

Кроме того, к первичной профилактике при планировании поддержки лютеиновой фазы относится отказ от использования ХГ (Daya, Gunby, 2004).

Вторичная профилактика используется при выявлении чрезмерного ответа в процессе контролируемой гиперстимуляции яичников. К ней относятся:

- так называемый *coasting* (прекращение введения ФСГ и отложенное введение ХГ);
- снижение триггерной дозы ХГ;
- использование рекомбинантного ХГ;
- применение рекомбинантного ЛГ и агонистов ГнРГ в качестве триггера;
- отмена цикла;
- отмена переноса эмбрионов;
- перенос одного эмбриона.

Coasting – это самый распространенный метод профилактики СГСЯ, суть которого состоит в отложенном введении ХГ и экзогенных гонадотропинов до снижения уровня эстрадиола ниже критического. Данный метод, однако, позволяет лишь при использовании агонистов ГнРГ. В протоколах с антагонистами ГнРГ он приводит к значительному снижению эффективности вследствие асинхронного созревания яйцеклетки и эндометрия.

Снижение дозы ХГ. По данным разных авторов, эффективная сниженная доза ХГ может колебаться от 5000 до 2500 МЕ. На сегодняшний день существуют достоверные данные (Wikland, 1995; Kolibianakis, 2007) о том, что снижение дозы ХГ до 5000 МЕ не уменьшает эффективности IVF в циклах как с агонистами, так и с антагонистами ГнРГ.

Рекомбинантный ХГ обладает лучшей биологической стабильностью и более высокой биоактивностью. Следовательно, его дозировка может быть меньше и точнее, что уменьшает риск СГСЯ и дискомфорт от стимуляции. Рекомбинантный ХГ назначают в дозе 250 мкг, что по активности соответствует стандартной дозировке в 6,5 тыс. МЕ.

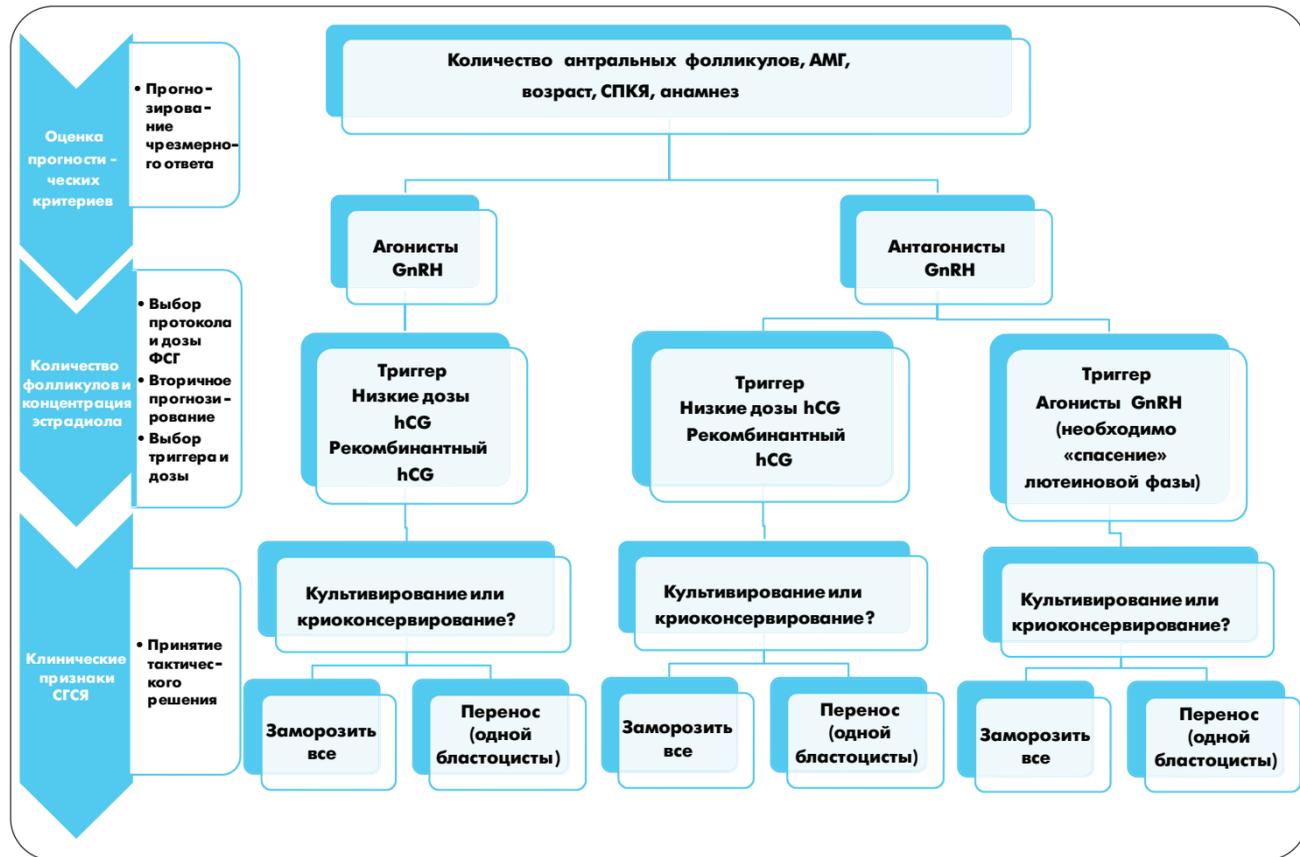


Рис. Возможный алгоритм предотвращения СГСЯ

Вышеперечисленные преимущества рекомбинантного ХГ присущи и *рекомбинантному ЛГ*. Однако последний имеет сравнительно короткий период полужизни, что требует введения очень высоких и/или многократных доз для достижения 48-часового или хотя бы 24-часового периода активности ЛГ, что усугубляется высокой стоимостью препарата.

Применение *агонистов ГнРГ* в качестве триггера овуляции известно давно. В целом все исследования применения агонистов ГнРГ в качестве триггера финального созревания ооцитов не выявили различий в частоте наступления беременности как в циклах IVF, так и в других циклах, не связанных с оплодотворением *in vitro*, однако отмечены низкие уровни стероидов в лютеиновую фазу по сравнению с таковыми при назначении ХГ. Таким образом, одной из проблем при применении агонистов ГнРГ является недостаточность лютеиновой фазы, что подтверждается данными разных исследователей (16-42% циклов характеризуются недостаточностью и укорочением лютеиновой фазы).

Что касается *отмены переноса эмбрионов*, то такая тактика является наиболее эффективной в группе риска по СГСЯ (женщины с мультифолликулярными яичниками и СПКЯ). Внедрение тактики отложенного переноса (замораживание эмбрионов с переносом в одном из последующих циклов) позволяет полностью решить проблему СГСЯ. Препятствием для широкого внедрения подобного подхода является психологический дискомфорт пациентки от отложенного переноса и недостаточная эффективность криоциклов при малом опыте их применения.

Целесообразность переноса одного эмбриона для вторичной профилактики не вызывает сомнений, поскольку доказано, что многоплодная беременность является фактором риска развития позднего СГСЯ (Lyons et al., 1994; MacDougall et al., 1992).

Говоря о методах вторичной профилактики, не следует забывать о менее эффективных, но все же доказавших свое право на жизнь подходах. К ним следует отнести применение агонистов дофамина, в частности каберголина, который назначается с момента применения ХГ на протяжении 8 дней (Alvarez et al., 2007; Soares et al., 2008); глюкокортикоидов (Nauck et al., 1998; Peretti and Ahluwalia, 2000) и препаратов гидроксиэтилкрахмала (Humaidan et al., 2010).

Возможный алгоритм предотвращения СГСЯ может быть схематически представлен следующим образом (рис.).

В рамках MSD Fertility Forum участники представили собственные наблюдения в сравнении и проанализировали клинические случаи.

Директор клиники, доктор медицинских наук, профессор Александр Михайлович Феськов отметил, что, по мнению большинства участников форума, использование коротких протоколов с антагонистами



ГнРГ имеет ряд преимуществ по сравнению с применением длинных протоколов с агонистами ГнРГ, а именно:

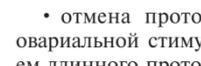
- более короткий курс приема антагонистов ГнРГ, назначение их только в период необходимости подавления эндогенного выброса ЛГ (в течение 3-5 дней по сравнению с 22-26 днями при назначении агонистов);
- более короткая продолжительность контролируемой стимуляции овуляции (на 1-2 дня);
- снижение суммарной дозы гонадотропинов;
- отсутствие фазы активации (нет «вспышки»);
- отсутствие симптомов эстрогенной недостаточности;
- гибкость ведения протокола стимуляции;
- выраженное снижение риска развития синдрома гиперстимуляции яичника;
- быстрая обратимость фармакодинамического действия.

А.М. Феськов подчеркнул, что, несмотря на длительное использование на практике методов ДРТ, нет единого мнения относительно того, у каких групп пациенток следует применять те или иные протоколы стимуляции овуляции. В практической деятельности преимущественно используются протоколы контролируемой стимуляции овуляции с применением агонистов ГнРГ.

Однако при сравнимой частоте наступления беременности в коротких протоколах с антагонистами ГнРГ существенно снижается частота развития синдрома гиперстимуляции яичников. Нельзя также не отметить значимое снижение стоимости лечения для пациента.

Таким образом, для оптимизации протоколов стимуляции овуляции с использованием агонистов ГнРГ необходимо проводить дальнейшие исследования.

Главный врач клиники «Мать и Дитя», кандидат медицинских наук Владимир Владимирович Котлик представил случаи неконтролируемого асинхронного фолликулярного роста в протоколах контролируемой стимуляции яичников с применением антагонистов ГнРГ. Рассматривались варианты внесения изменений в протоколы стимуляции в зависимости от данных мониторинга фолликулогенеза:



- отмена протокола контролируемой овариальной стимуляции с планированием длинного протокола, учитывая данные предыдущих стимуляций;
- продолжение стимуляции со снижением, повышением или без изменения дозы антагониста ГнРГ;
- редукция лидирующего фолликула в цикле с продолжением стимуляции;
- трансформация в модифицированный протокол естественных циклов без стимуляции, с присоединением антагониста ГнРГ с возможным введением триггера овуляции.

Участники форума обсудили вопросы наиболее оптимальной тактики при неравномерном росте фолликулов в протоколах с антагонистами ГнРГ и отметили отсутствие достаточной доказательной базы для формирования алгоритма действий, четких рекомендаций при асинхронном фолликулярном росте.

Отдельное внимание в рамках форума было уделено профилактической ценности применения КОК в предшествующих стимуляции циклах, что приводит к получению более ровной группы растущих фолликулов и однородной когорты ооцитов, а также удобному планированию рабочей недели. К негативным сторонам методики применения КОК отнесены отдельные данные о снижении частоты наступления беременности в циклах с их предварительным использованием.

Подготовили **Дмитрий Молчанов, Анатолий Якименко**