

# Вспомогательные репродуктивные технологии: ориентир на пациента

**16 ноября в г. Киеве прошел научный репродуктологический форум, организованный компанией MSD, посвященный новым подходам в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с максимальным ориентиром на пациента. В работе форума приняли участие ведущие специалисты Украины, Бельгии и Финляндии. Предлагаем читателям ознакомиться с наиболее интересными докладами конференции.**



**Президент Украинской ассоциации репродуктивной медицины, доктор медицинских наук, профессор, Александр Михайлович Юзько** представил доклад, посвященный основным направлениям развития репродуктивной медицины в мире и Украине.

— В Украине проводится около 13 тыс. циклов ВРТ в год, что составляет 260 циклов на 1 млн населения. Показатель эффективности — 38%. В соответствии с отчетами 2/3 циклов осуществляются агонистами ГнРГ при сохранении отчетливой тенденции к увеличению использования антагонистов ГнРГ. Показатель синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) составляет 1%. Структура циклов ВРТ по сравнению с 1999 г. претерпела изменения — существенно увеличился процент переноса криоконсервированного эмбриона (в 14 раз) и процент ICSI.

По данным опроса, проведенного в украинских клиниках, контролируемая стимуляция яичников с применением антагонистов ГнРГ осуществляется у таких пациенток: с синдромом поликистозных яичников, при высоком овариальном резерве, в молодом возрасте, у имеющих слабый, чрезмерный и нормальный ответ; стимуляция агонистами ГнРГ — у пациенток с трубным фактором бесплодия, при эндометриозе, нормогонадотропном бесплодии по ФСГ и ЛГ, нормальных показателях антимюллерова гормона, использовании донорских протоколов.

В настоящее время в мировой репродуктологической практике отмечаются следующие тенденции:

- уменьшение количества получаемых яйцеклеток в циклах стимуляции яичников;
- перенос одного эмбриона за один цикл ВРТ;
- акцент на общей эффективности цикла,

что достигается путем оптимизации биологического окружения, улучшения развития эмбриона, отбора и повышения качества яйцеклеток и эмбрионов;

- увеличение частоты использования антагонистов ГнРГ с более низкими дозами гонадотропинов;
- преобладание ICSI и перенос единственного эмбриона с его последующим культивированием до стадии бластоцисты;
- отказ от медленной заморозки в пользу витрификации эмбрионов.

С учетом изложенных общемировых тенденций специалисты Украинской ассоциации репродуктивной медицины считают, что протоколы стимуляции в циклах ВРТ должны быть понятными и достаточно гибкими, предоставлять определенную свободу действий врачу, быть экономически обоснованными, эффективными и безопасными для пациентки. Для достижения поставленных задач рекомендовано следующее:

- перед назначением контролируемой стимуляции яичников определять их резерв на основании трех информативных показателей: ФСГ, антимюллеров гормон, количество антральных фолликулов;
- ограничить уровень ежедневной дозы гонадотропинов в 300 ЕД, поскольку эффект от превышения этой дозы является недоказанным;
- конкретизировать максимальную цифру эстрадиола на день назначения ХГЧ, позволяющую назначать триггер овуляции (например, 14 нмоль/л); при превышении этой дозы отменять гонадотропины и проводить мониторинг эстрадиола (дрифт, костинг);
- ввести верхнюю норму антимюллерова гормона, позволяющую применять длинный лютеиновый протокол; при превышении этой планки использовать протокол с антагонистами ГнРГ;

— при применении протокола с антагонистами ГнРГ конкретизировать верхнюю норму эстрадиола (например, 14 нмоль/л), позволяющую применять триггер овуляции ХГЧ; при превышении этого показателя использовать в качестве триггера агонист ГнРГ.



**Профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук Николай Григорьевич Грищенко** обосновал необходимость внесения изменений в применение ВРТ.

— За последнее время в целях усовершенствования безопасности использования IVF-технологий, несмотря на наличие наработанных схем, сложившихся стереотипов, устоявшихся мнений, широкое распространение получили антагонисты ГнРГ.



Однако препятствием на пути к усовершенствованию зачастую является отказ от поиска истины или нежелание ее принять. К тому же сама истина не всегда очевидна.

На протяжении последних лет было проведено несколько метаанализов крупных рандомизированных и контролируемых исследований, отличавшихся по методологии и подходам. В 2011 г. мы получили результаты последнего метаанализа, указывающие на сопоставимую частоту родов в протоколах с использованием антагонистов и агонистов ГнРГ. Таким образом, на сегодня сформулировано определение эффективной ВРТ — «это ВРТ, в результате которой имеет место наиболее высокая частота наступления беременности, наиболее высокая частота родов, наиболее высокая частота беременности одним плодом, рождение одного здорового ребенка, из которого вырастет здоровый человек».

К сожалению, парадигма эффективности в репродуктологии сформирована с учетом количества получаемых ооцитов, которых в протоколах с антагонистами получается меньше. Однако проведенные исследования, посвященные изучению зависимости между количеством ооцитов и частотой родов (400135 IVF циклов), указывают на отсутствие увеличения количества родов после 14 ооцитов, полученных в циклах IVF, с одновременным увеличением риска СГЯ при образовании 15 и более яйцеклеток. Кроме того, на сегодня имеются данные, указывающие на уменьшение количества родов при получении ооцитов, количество которых превышает указанные цифры.

В погоне за количеством яйцеклеток и эмбрионов мы часто забываем, что женщина обращается в клинику по лечению бесплодия не для того, чтобы сделать запас криоконсервированных эмбрионов, а чтобы получить здорового ребенка.

Поэтому любые утверждения о недостаточной эффективности антагонистов ГнРГ не соответствуют действительности. Что касается критической точки безопасности протоколов IVF СГЯ, при использовании антагонистов ГнРГ в условиях контролируемой стимуляции яичников это грозное осложнение встречается в 2 раза реже (Kolibianakis et al., 2006), а при применении в качестве триггера финального созревания ооцитов агонистов ГнРГ (возможно лишь в циклах с антагонистами) СГЯ приближается к нулю в случае переноса эмбриона в следующем цикле (Babayof et al., 2006; Engamnn et al., 2008; Acevedo et al., 2006; Bodri et al., 2009; Griesinger et al., 2010; Humaidan et al., 2009; Engmann et al., 2006; Manzanares et al., 2009; Hernandez et al., 2009; Orvieto et al., 2006; Shapiro et al., 2007; Sismanoglu et al., 2009; Humaidan et al., 2009; Galindo et al., 2009; Melo et al., 2009; Shahrokh et al., 2010).

В лечении бесплодия следует большое внимание уделять наличию стресса. Согласно данным A.D. Domag и соавт. (1993), Domag и Gordon (2011), эмоциональный груз при бесплодии близок к эмоциональному состоянию человека, который знает, что болен раком. Большинство пациенток с бесплодием подтверждают, что это самое тяжелое испытание в их жизни, многие женщины не рассказывают об этих проблемах родственникам, друзьям и даже матери, а 8-89% намерены отказаться от продолжения лечения при полном финансовом обеспечении. В исследовании Verberg и соавт. (2008), в котором принимали участие 384 пары, сообщается, что из них 67 (17%) пар отказались от продолжения лечения.

Дополнительным стрессовым фактором являются существующие методы лечения. Женщины, которые имели опыт экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), оценили эту терапию как чрезвычайно напряженное или очень стрессовое событие (K. Hammarberg et al., 2001). Стресс является основной причиной отказа от лечения (M.F. Verberg et al., 2008) и уменьшает кумулятивный показатель частоты наступления беременности.

Согласно данным исследования D. Huisman (2001), 57% (n=106) пациенток беспокоились из-за необходимости вводить себе инъекции, 31% (n=84) ощущали ограничение повседневной деятельности из-за этого, 45% (n=84) сообщили о том, что делали ошибки, а 29% (n=24) не сообщили о своих ошибках врачам в клинике. В свою очередь, 47% врачей и медсестер обеспокоены тем, правильно ли пациентки делают себе инъекции.

Таким образом, внедрение в практику антагонистов ГнРГ в сравнении с длинными протоколами агонистов ГнРГ способствует снижению нагрузки лечения на пациенток и может уменьшить процент прерванных терапий между циклами и, следовательно, улучшить общий показатель рождения живых детей и соотношения цены/эффективности данного метода (D. Huisman, 2009).

Стимуляция овуляции в протоколе с применением агонистов ГнРГ ассоциируется с удлинением периода лечения и медленным восстановлением функций гипоталамуса (European and Middle East Orgalutran Study Group, 2001).

Ассоциированные с применением антагонистов ГнРГ сокращение периода лечения, периода стимуляции овуляции и благоприятный профиль безопасности обеспечивают ориентированный в большей степени на пациентку дружественный подход к успешному IVF (P. Devroey et al., 2009).

**Почетный доктор Брюссельского свободного университета (Бельгия), профессор Пол Деврой** представил вниманию слушателей обзор доказательной базы преимуществ применения протоколов с антагонистами ГнРГ, а также рассказал о клиническом опыте использования препарата Элонва.

— Последнее десятилетие в области ВРТ охарактеризовалось изменением парадигмы лечения: от достижения эффективности любой ценой до выбора стратегии лечения с ориентиром на пациента и его безопасность



без ущерба ефективності. В зв'язі з цим цикли з антагоністами ГнРГ почали розглядатися не тільки в контексті профілактики СГЯ як більш безпечні, але і як протоколи першого вибору для різних типів відповідей, дозволяючи при збереженні ефективності скоротити тривалість лікування. Останнє обставина з урахуванням появи нового фолликулостимулюючого гормону тривалого дії (корифоллітропін альфа) може слугувати основою для впровадження такого підходу в контролюваній оваріальної стимуляції (КОС) як найбільш дружественного в плані пацієнтки. При цьому з повною впевненістю в ефективності. Так, в дослідженнях Kolibianakis і соавт. (2006) і Devgoue і соавт. (2009) показано відсутність різниці в показателях живороженості порівняно з такими циклами агоністів і антагоністів; в іншому дослідженні M. Bonduelle і соавт. (2010) підтвердили співставність ризиків пороку розвитку плода в групі (n=969) антагоністів ГнРГ і групі (n=963) агоністів ГнРГ – зареєстровано по 5 випадків.

Безсумнівно, з позиції «бремени захворювання» і ятрогенних можливих наслідків питання СГЯ є дуже актуальним для медичної громадськості. Однак аналіз доступної літератури вказує на недостатню освіщеність цієї проблеми. Головною причиною складної ситуації – відсутності національних реєстрів СГЯ. Саме тому в багатьох європейських країнах, а також США немає точних цифр щодо частоти СГЯ, а більшість повідомлень стосуються періоду з кінця 1990-х до початку 2000-х рр., тоді як нових даних з'являється менше. Крім того, суттєво впливає на іскаженість статистики реєстрування СГЯ як окремої нозології – нерідко смерть від тромбоемболії може бути викликана СГЯ.

В роботі Semba Patol (2000) розглянуто випадок фатального исходу СГЯ у 25-річної жінки, у якій відзначалися двостороння біль в грудях, одышка, плевральний выпот, дихальна недостатність, масивний набряк легень.

H.R. Braat (2010), аналізуючи материнську смертність, пов'язану з ЕКО, в Нідерландах за період 1984-2008 рр., повідомив про 3 випадки смерті від СГЯ з 100 тис. циклів ЕКО: в результаті дихальної недостатності (2 випадки) і цереброваскулярного тромбозу (1 випадок). Хоча показник 0,003% СГЯ може не бути достовірним.

Courbiere (2011) при вивченні акушерських ісходів вагітностей (n=3540) після застосування ВРТ повідомляє про 40 (1,4%) випадків розвитку ускладнень СГЯ, серед яких ранніх було 22,5% випадків, пізніх – 75,5% випадків. При цьому 36% вагітностей закінчилися преждевременними родами, у 10% вагітних спостерігалися тромбоемболічні ускладнення, а у 21% жінок відзначалися гіпертензії.

Одним з переваг циклів з антагоністами є можливість вибору в якості триггера овуляції агоністів ГнРГ, що дає можливість уникнути застосування ХГЧ і, відповідно, ризику СГЯ.

M. Melo (2009) провів дослідження, в якому порівнювали ефективність і безпеку застосування агоністів ГнРГ і рекомбінантного ХГЧ в програмах донорства ооцитів. Проаналізовані цикли 100 донорів ооцитів, підданих стимуляції яєчників, і результати ЕКО 100 реципієнтів ооцитів. Донори були перспективно рандомізовані в дві групи на останній день стимуляції яєчників: I група отримала 0,2 мг триптореліна, II група – 250 мг рекомбінантного ХГЧ. Достовірних різниць кількісних і якісних показників ооцитів не спостерігалося. Частота СГЯ була вище у донорів, які отримували рекомбінантний ХГЧ (p=0,003). В обох групах не відзначалися суттєвих різниць між параметрами і результатом ЕКО. Агоністи ГнРГ ефективно викликають остаточне дозрівання ооцитів у донорів без шкоди для імплантації. Крім того, цей режим ефективно усуває ризик СГЯ в цій групі жінок.

Крім того, високий відсоток вагітностей (50%) і відсутність випадків СГЯ показані в дослідженні Humaidan (2009).

На сьогодні накоплено 20-річний досвід застосування групи антагоністів ГнРГ і переконлива доказальна база, що підтверджує їх рівну ефективність в порівнянні з агоністами, але в той же час значно більш безпечною. Результати одного з останніх метааналізів (Al-Inany H, 2011) демонструють (табл. 1), що відсутня достовірна статистична різниця між групами по показателю розвиваючихся вагітностей і живороджених дітей, і спостерігається достовірна статистична різниця в частоті СГЯ – менше на 50% в протоколах з антагоністами.

Різниця в загальній курсовій дозі рФСГ, загальній тривалості лікування, тривалості застосування рФСГ в циклах IVF становить очевидну різницю при порівнянні досліджень F.S. Filicori (2005) і S. Blooskeel (відповідно, агоністів ГнРГ і антагоністів ГнРГ), що представлено в таблиці 2.

Актуальним є питання програмування циклу КОС при застосуванні антагоністів ГнРГ, і на даному етапі він отримав позитивне рішення. Так, Guivarc'h-Leveque і соавт. (2011) провели дослідження «Програмування ЕКО в робочі дні в протоколі з застосуванням антагоністів ГнРГ з попереднім прийомом естрогенів» з метою вивчення впливу естрогенів на контролювану гіперстимуляцію яєчників, народжуваність, використовуючи протокол антагоніста ГнРГ. В дослідженні взяли участь 1080 жінок, яким призначали естрадіол валерат в дозі 4 мг/сут, починаючи за 3 дні до менструації, закінчуючи першим днем стимуляції. Авторами прийшли до висновку, що антагоністи ГнРГ є першою лінією лікування, а естрадіол валерат – методом програмування циклів

з антагоністами, незначительно покращуючи показники фертильності.

Подібне рандомізоване дослідження провели S. Blooskeel і соавт. (2012), в ньому взяли участь 86 жінок, яким проводилася стимуляція яєчників (ЕКО/ІКСИ). Контрольну групу склали 42 пацієнтки, основну – 44 участниці. Жінки, що увійшли в основну групу, отримували стандартний протокол стимуляції яєчників (антагоністи ГнРГ з 7-го дня циклу, рФСГ – з 2-го дня) з попереднім прийомом естрадіолу валерата в суточній дозі 2 таблетки по 2 мг з 25-го дня попереднього циклу на протязі 6-10 днів в залежності від дня тижня (суббота-воскресенье-понедельник – 6 днів по 4 мг; вторник – 10 днів по 4 мг; среда – 9 днів по 4 мг; четверг – 8 днів по 4 мг; пятница – 7 днів по 4 мг).

Першою кінцевою метою було досягнення певного відсотка пацієнток, у яких необхідність пункції фолликулів виникла в суботу або в воскресенье. В основній групі, що отримувала естрадіол валерат, він склав 2,7% (1/37), в групі контролю – 20,5% (8/39); p=0,029. Клінічні показники вагітності в обох групах були практично однаковими: 38,6 і 38,1% відповідно.

Авторами дослідження вивчається, чи попередній прийом естрадіолу валерата може бути цінним інструментом для організації роботи клінік.

Таким чином, результати рандомізованих досліджень вказують, що антагоністи ГнРГ є першим вибором лікування; призначення естрадіолу валерата – методом програмування циклів з антагоністами; триггер агоністами здатний знизити ризик СГЯ; прийом рФСГ значно зменшується в циклах з антагоністами ГнРГ.

Важку роль в питанні безпеки і приверженості до лікування безпліддя грає удосконалення методів контролюваної стимуляції яєчників. З метою зменшення кількості ін'єкцій в період стимуляції в комбінації з антагоністом ГнРГ синтезований новий стимулятор росту фолликулів пролонгованого дії – корифоллітропін альфа, який представлений на ринку під торговельною назвою Елонва.

Спосіб застосування і дозу препарату Елонва визначаються масою тіла пацієнтки. Жінкам з масою тіла ≤60 кг препарат вводиться однократно в дозі 100 мкг, жінкам з масою тіла >60 кг – в дозі 150 мкг в період ранньої фолликулярної фази менструального циклу.

Лікування антагоністами ГнРГ повинно бути почато на 5-й або 6-й день стимуляції в залежності від відповіді яєчників, тобто кількості або розміру ростучих фолликулів і/або кількості циркулюючого естрадіолу.

На сьогодні опубліковано 47 робіт, в яких вивчалися дані препарату.

В рандомізованому контролюваному дослідженні V. Mannaerts і соавт. (2010) порівнювали частоту СГЯ в групах з застосуванням корифоллітропіну альфа (перша група) і рФСГ (друга група). Результати дослідження показали, що в групі з застосуванням корифоллітропіну альфа СГЯ склав 6,9% (71/1023 пацієнтки) порівняно з 6,0% (53/880 пацієнток) в групі рФСГ. Відношення шансів для СГЯ склало 1,18 (95% довірливий інтервал 0,81-1,71), що вказує на те, що ризик СГЯ при використанні корифоллітропіну альфа був співставним з таким при застосуванні рФСГ. При цьому захворюваність СГЯ легкої, середньої і важкої форми склала, відповідно, 3,0; 2,2 і 1,8% для першої групи і 3,5; 1,3 і 1,3% – для другої.

V.C. Tarlatzis і соавт. (2012) встановили, що одним з факторів СГЯ при застосуванні корифоллітропіну альфа і рФСГ є кількість фолликулів >18.

Devgoue і соавт. (2009) порівняли середню кількість ооцитів, отриманих в групах застосування корифоллітропіну альфа і рФСГ в стандартних дозах. Результати показали, що кількість яйцеклеток в першій групі склало 13,7 (150 мг) і 13,3 (100 мг), а в другій – 12,5 (200 IU) і 10,6 (150 IU).



Таблиця 1. Результати останнього метааналізу – загальне

Показатели	Кол-во исследований	Кол-во участников	Предполагаемые риски	Соответствующие риски	Odds Ratio (95% ДИ)
			Агонисты ГнРГ	Антагонисты ГнРГ	
Показатель живорождения	9	1515	314 на 1000	282 на 1000	0,86 (0,69-1,08)
Показатель продолжающейся беременности	28	5014	303 на 1000	277 на 1000	0,88 (0,77-1,0)
Показатель СГЯ	29	5417	66 на 1000	29 на 1000	0,43 (0,33-0,57)

Нет достоверной статистической разницы между группами по показателю живорожденных детей (9 RCTs; OR 0,86, 95% CI, 0,69 to 1,08)  
 Нет достоверной статистической разницы между группами по показателю развивающихся беременностей (28 RCTs; OR 0,88, 95% CI, 0,77 to 1,00)  
 Статистически достоверно ниже частота СГЯ (29 RCTs; OR 0,43, 95% CI, 0,33 to 0,57) – снижение на 50%

Таблиця 2. Порівняння тривалості лікування і дози рФСГ в циклах агоністів ГнРГ і антагоністів ГнРГ

	Агонист ГнРГ			Антагонист ГнРГ		
	Стандартная доза	Низкая доза	P	Стандартная доза	Низкая доза	P
ФСГ, МЕ	2800	1900	<0,001	1617	1273	0,001
Продолжительность	11,6	11,9		8,2	8,7	
рФСГ, МЕ	11,6	8,6	<0,001	8,2	6,4	<0,001
E2, нг/мл	2358	3235	<0,05	2044	2200	н/д
Прогестерон, нг/мл	1,1	1,1		1,2	1,1	

Продолжение на стр. 38.

## Вспомогательные репродуктивные технологии: ориентир на пациента

Продолжение. Начало на стр. 36.

K.J. Doody и соавт. (2011) показали в исследовании отсутствие связи между эндогенным ЛГ и беременностью в протоколах с антагонистами ГнРГ при применении корифоллитропина альфа и рФСГ в стандартных дозах.

J. Robert Norman (2011) изучил повторные стимуляции яичников с применением корифоллитропина альфа у пациенток в протоколе антагониста ГнРГ. Актуальность данного исследования вызвана необходимостью определить риск иммунного ответа или развития реакции гиперчувствительности при повторных циклах.

В трех последовательных циклах контролируемых стимуляций яичников было включено 682, 375 и 198 пациенток соответственно. У 192 пациенток, перенесших свой третий цикл после лечения, в образце крови не было обнаружено антикорифоллитропиновых антител.

Кумулятивная частота наступления беременности после трех циклов, в том числе трансфера замороженных эмбрионов и спонтанных беременностей, составила 61% (95% ДИ 56-65). Таким образом, корифоллитропин альфа может безопасно и эффективно индуцировать стимуляцию яичников в течение первых 7 дней у пациенток с нормальным ответом в трех циклах стимуляции без возникновения иммунологических проблем.

Активное применение препарата Элонва поднимает вопрос, связанный с временем введения триггера овуляции. Длительное время считалось, что стимуляция яичников ФСГ должна продолжаться не менее 12 дней, что объяснялось моделированием естественного цикла. Соответственно, триггер овуляции назначали на 13-14-й день цикла. Однако практика показывает, что 30% женщин готовы (3 фолликула >17 мм) к триггеру уже на 8-й день цикла. Учитывая, что действие препарата Элонва длится до 7 сут, у данной когорты женщин последующую стимуляцию суточными дозами рФСГ проводить нецелесообразно, следует переходить к введению ХГЧ.

Тактика ведения этой группы пациенток актуализирует следующий вопрос, касающийся возможности снижения шансов наступления беременности после введения ХГЧ на 8-й день. Исследование, проведенное у данной когорты женщин, показывает, что доля беременностей в группе (n=248) триггера овуляции на 8-й день была больше, чем таковая в группе (n=485) триггера овуляции после 8-го дня, и составила 44 против 38%.

Что касается показателей беременности в случае получения в результате стимуляции только 12 яйцеклеток, то, как показали исследования, количество яйцеклеток никак не влияет на потенциал имплантации.

В отношении безопасности практический интерес представляет исследование M. Vonduelle и соавт. (2012), в котором был изучен катамнез плодов (n=838), зачатых в результате стимуляции яичников корифоллитропином альфа (n=440) и рФСГ (n=381). Результаты исследования указывают на отсутствие разницы в частоте преждевременных родов и заболеваемости новорожденных в обеих группах лечения. Общая частота врожденных пороков развития у живорожденных младенцев обеих групп терапии составила 16,3 и 17,0%, в том числе с грубыми пороками развития – 4,0 и 5,4% соответственно (отношение шансов для основных пороков развития – 0,71%; 95% ДИ 0,36-1,38).

В 2013 г. подведены итоги масштабного исследования PURSUE, целью которого было изучение эффективности и безопасности однократного введения корифоллитропина альфа против ежедневного применения рФСГ.

В исследовании приняли участие 1390 женщин в возрасте от 35 до 42 лет. В первой группе (n=694) пациенткам вводили корифоллитропин альфа в дозе 150 мкг однократно. Второй группе (n=696) назначали ежедневно 300 МЕ рФСГ в течение первых 7 дней. Контролируемая стимуляция яичников прерывалась в случае созревания 3 фолликулов до 17 мм и более. Антагонист ГнРГ назначался на 5-й день стимуляции. В качестве триггера овуляции использовался рекомбинантный ХГЧ.

Частота наступления беременности в начале цикла составила 23,9 и 22,2% в первой группе и 26,9 и 24,0% – во второй. Среднее количество ооцитов – 10,7 (7,2) и 10,3 (6,8) соответственно. Доля серьезных нежелательных явлений составила 0,4% в первой

группе против 2,6% – во второй. СГЯ – 0,7% против 1,4% соответственно.

Авторы исследования пришли к выводу, что корифоллитропин альфа не уступает по эффективности рФСГ и хорошо переносится женщинами в возрасте 35-42 лет.

Таким образом, 1/3 часть пациенток не требуют дополнительного введения рФСГ после 7-дневной стимуляции овуляции.

В сочетании с антагонистом ГнРГ корифоллитропин альфа по сравнению с ежедневным приемом рФСГ:

- имеет сопоставимые показатели беременности, живорожденных младенцев;
- имеет аналогичные показатели СГЯ;
- отличается упрощенной схемой стимуляции яичников;
- характеризуется уменьшением частоты инъекций;
- одна инъекция корифоллитропина альфа может эффективно и безопасно заменить ежедневный рФСГ в течение первых 7 дней контролируемой стимуляции яичников.



**Доктор К. Томас (Финляндия)** рассказал об особенностях протоколов применения антагонистов ГнРГ в циклах контролируемой стимуляции яичников.

– Появление в клинической практике аналогов ГнРГ – как агонистов ГнРГ, так и антагонистов ГнРГ – изменило исход стимуляции супероуляции при использовании методов ВРТ.

Данная группа препаратов позволяет избежать преждевременных пиков ЛГ, являющегося причиной раннего созревания яйцеклеток и лютеинизации фолликула.

Эндогенный пик ЛГ также может замедлять рост фолликулов и вызывать преждевременную овуляцию. Подавление эндогенного ЛГ при помощи аналогов ГнРГ позволило снизить частоту прерванных циклов IVF с 20% до 2% и меньше.

История применения аналогов ГнРГ начиналась с применения агонистов ГнРГ.

Постепенный переход от агонистов ГнРГ к антагонистам ГнРГ продиктован в основном соображениями безопасности методик IVF. Однако на сегодня, кроме профилактики СГЯ, большое внимание уделяется селективному трансферу одного эмбриона, индивидуальному подходу к лечению, вопросам комфорта для пациентки (снижению стрессовости терапии), удобствам для медицинского персонала (возможности программирования).

Общие тенденции в репродуктивной медицине: уменьшение количества вводимых препаратов ФСГ, отказ от многоплодной беременности, стремление избежать пункции фолликулов в выходные или праздничные дни.

Усовершенствование ВРТ на базе накопленного опыта позволяет отказаться от агрессивной тактики, направленной на получение максимального количества яйцеклеток. Так, в скандинавских странах существенно увеличилось количество трансферов одного эмбриона, которое в прошлом году составило 65% от всех эмбриотрансферов в мире, что значительно уменьшило количество родов двойни.

В Финляндии придерживаются упрощенных схем ведения пациенток – полный объем обследований назначают в исключительных случаях. Такой подход позволяет не только сократить финансовые расходы, но и уменьшить количество визитов к врачу, а также инвазивных процедур. Следует понимать, что программы IVF – это прежде всего стресс для пациентки, что порой является главной причиной ее отказа от последующих лечебных циклов в случае неудачных предыдущих.

Протоколы применения антагонистов ГнРГ в значительной мере удовлетворяют современным требованиям к ВРТ, характеризуясь более коротким курсом лечения, уменьшением дозы гонадотропинов, снижением риска СГЯ, возможностью дифференцированного подхода к триггеру овуляции.

Однако следует учитывать, что применение протокола с антагонистами ГнРГ имеет ряд особенностей, на которые необходимо обращать внимание в практической

деятельности. Так, в стимулированных циклах имеют значение не столько размеры фолликулов (15 мм), сколько общая картина, отмечающаяся во всех органах-мишенях. Прием антагонистов можно начинать при наличии достаточного количества фолликулов размерами 12 мм и при адекватных изменениях эндометрия. Мы отдаем предпочтение вечернему приему антагониста ГнРГ и не назначаем препарат на следующий день после применения ХГЧ. Если выполнение пункции фолликулов приходится на выходные дни, триггер овуляции предпочтительнее провести «раньше», а не «отсрочить».

Проведенные исследования, в которых изучали критерии для триггера овуляции (три фолликула размером по 17 мм, три фолликула – по 18 мм, ведущий фолликул – 18-20 мм, один фолликул – 18 мм и три фолликула – по 15 мм), не дали исчерпывающих ответов на эти вопросы.

Кроме того, динамика роста фолликулов на фоне применения агонистов отличается от таковой на фоне использования антагонистов. В циклах с антагонистами ГнРГ размеры фолликулов будут несколько меньшими, чем в циклах с агонистами ГнРГ, что, однако, не влияет на зрелость яйцеклеток. Поэтому в протоколах с антагонистами размеры фолликулов 17 мм и даже 15 мм имеют ооциты хорошего качества.

В своей практике мы не применяем ЛГ и не увеличиваем дозу ФСГ. Если учитывать указанные особенности, то протоколы применения антагонистов дают не меньше возможностей для модулирования и позволяют избежать работы в выходные дни.

Первые публикации об опыте применения антагонистов носили весьма сдержанный характер. Их результаты очень зависели от клиники, в которой проводили исследования, и опытности врачей. Кроме того, многие использовали протоколы применения антагонистов лишь у пациенток, у которых предыдущие попытки ЭКО были безуспешны, что объясняет плохие результаты.

Тем не менее статистические данные свидетельствуют о возрастающей популярности использования антагонистов ГнРГ. В 1999 г. в нашей клинике доля применения антагонистов равнялась 1%, в 2001 г. достигла 50%, а на сегодня составляет 85% всех проводимых циклов. Общий уровень беременностей при этом достиг 35% случаев (при использовании агонистов – 31% случаев).

В нашей клинике мы провели небольшое исследование (n=20), целью которого было выяснить преимущества применения антагонистов ГнРГ. В ходе исследования осуществили селективные пункции фолликулов разных размеров: 22 мм (первая группа), 17-21 мм (вторая группа), 14-16 мм (третья группа). Качество яйцеклеток и эмбрионов оценивали эмбриологи, которые отобрали 64% яйцеклеток из фолликулов второй группы, а 22% – из третьей группы. Таким образом, нам удалось показать, что даже из фолликулов небольшого размера могут развиваться яйцеклетки вполне удовлетворительного качества.

Подводя итог вышесказанному, позвольте представить рекомендации для врачей, желающих перейти к использованию антагонистов ГнРГ:

- следовать стандартным протоколам;
- исследование гормонального профиля и УЗИ проводить в начале цикла;
- стимуляцию препаратами ФСГ начинать на 2-3-й день и продолжать на 9-10-е сутки; антагонист ГнРГ назначать на 6-7-й день, при этом проводить мониторинг в соответствии с установленными правилами;
- не следует добиваться больших (20-22 мм) размеров фолликулов в стимулированном цикле.

В целом приверженность пациенток к циклам с антагонистами весьма высока. Об этом свидетельствуют данные английского исследования, в котором изучался выбор протокола после двух неудачных циклов с применением агонистов и антагонистов. Результаты этого исследования показали, что третьим протоколом всегда были циклы стимуляции яичников с антагонистом ГнРГ.

В последнее время с успехом используется препарат Элонва, в частности, для пациенток, у которых имеет место плохой ответ. Переход на протоколы с антагонистами ГнРГ уменьшает количество заборов крови и инъекций, этому также способствует внедрение препаратов длительного действия.

**Директор клиники Крымского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук Михаил Маркович Адамов** посвятил доклад проблеме использования ЛГ в циклах IVF.



— Изучение ЛГ в последние десятилетия было продиктовано поиском причин неудачи в циклах IVF, а также рассматривалось в контексте СГЯ.

Известно, что эффекты ЛГ зависят от стадии фолликулогенеза. Экзогенное введение ЛГ увеличивает синтез андрогенов (стимулируют фолликулярный пул) и эстрогенов (контролируют рост фолликулов).

На сегодня единственным показанием для назначения ЛГ в циклах IVF, имеющим доказательную базу, является гипогонадотропный гипогонадизм, который в практической врачебной деятельности встречается довольно редко.

В 1998 г. European Recombinant Human LH Study Group было проведено исследование, посвященное изучению оптимальной дозы ЛГ у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом. Согласно полученным данным, повышения концентрации ЛГ в сыворотке с увеличением дозы препарата не выявлено, а суточная доза в 75 МЕ рекомбинантного ЛГ признана эффективной для большинства женщин. Также было установлено, что сывороточная концентрация ЛГ не отражает уровень его воздействия и не может быть маркером определения группы пациенток, требующих введения рекомбинантного ЛГ.

На практике ЛГ применяют у женщин, имеющих плохой ответ в последующих циклах после предыдущих неудачных попыток стимуляции яичников. Однако все эксперименты по применению экзогенного ЛГ у сложных пациенток не дают желаемых результатов, о чем свидетельствуют данные доказательной медицины.

Так, добавление ЛГ при нормогонадотропных состояниях у пациенток в возрасте >35 лет в длинных протоколах с агонистами ГнРГ с 8-го дня стимуляции рФСГ способствует получению большего количества ооцитов в сравнении со стандартным протоколом нарастающих доз рФСГ, а добавление ЛГ при прогнозе скудного овариального ответа в группе пациенток в возрасте >35 лет в стандартном длинном протоколе

с агонистом ГнРГ или в протоколе с антагонистами ГнРГ увеличивает количество полученных зрелых ооцитов (Reprod Biomed Online, 2011).

Е. Bosch и соавт. указывают, что назначение ЛГ значительно увеличивает шанс имплантации у женщин в возрасте 36-39 лет, но процент клинических беременностей не имел достоверно значимой разницы с таковым у пациенток моложе 36 лет, которые не получают преимуществ от добавления рекомбинантного ЛГ.

В то же время имеются данные о том, что поддержка ЛГ стандартного протокола с антагонистами ГнРГ во вторую половину фолликулярной фазы у женщин в возрасте >35 лет достоверно не увеличивает процент наступления беременности, вероятность имплантации и овариальный ответ (Hum Reprod, 2013), а нецеленаправленное применение ЛГ не имеет дополнительных преимуществ, более того, может ухудшить результативность циклов стимуляции суперовуляции.

При анализе данных этого исследования целесообразно акцентировать внимание на механизме действия агонистов и антагонистов ГнРГ. Если первые блокируют выброс гормона в гипофиз, то вторые блокируют лишь рецепторы ЛГ и не уменьшают уровень эндогенного ЛГ, что дает основания предположить о достаточном его уровне в протоколах с антагонистами.

Kolibianakis (2007) в обзоре при изучении отношения шансов живорождения указывает лишь на 2 исследования, которые показали эффект от введения ЛГ с оптимальной дозой 75 IU. При этом не было отмечено зависимости от возраста пациенток и выбора агонистов или антагонистов ГнРГ.

В одном из исследований было проведено одинаковое количество циклов (170) с применением рФСГ без добавления и с добавлением ЛГ. Его результаты показали незначительное увеличение риска СГЯ в группе ЛГ у пациенток, имеющих плохой ответ.

Выводы:

- применение ЛГ у пациенток, у которых оно достоверно не имеет дополнительных преимуществ, остается одним из сложных вопросов;
- только в двух клинических исследованиях выявлена связь между уровнем ЛГ во время контролируемой

стимуляции яичников и достижением пролонгируемой беременности сроком более 12 нед в циклах с антагонистами ГнРГ;

— низкий уровень ЛГ в середине поздней фолликулярной фазы во время контролируемой стимуляции яичников с использованием антагонистов ГнРГ не влияет на снижение процента вынашивания беременности сроком более 12 нед;

— достоверной разницы в отношении шансов наступления клинической беременности и рождения живого ребенка при добавлении ЛГ не подтверждено; необходимо проведение дополнительных клинических исследований.



В рамках научного форума под руководством директора Клиники проф. А.М. Феськова (г. Харьков), доктора медицинских наук, профессора Александра Михайловича Феськова и главного врача клиники «Мать и дитя», кандидата медицинских наук Владимира Владимировича Котлика проведена интерактивная дискуссия с разбором сложных клинических случаев, вызвавшая большой интерес у участников конференции.

Данный материал предоставлен компанией MSD в качестве профессиональной поддержки для специалистов в области медицины. Информация, относящаяся к любому продукту (продуктам), может быть не согласована с информацией по медицинскому применению данного продукта. Просим ознакомиться с полной информацией по медицинскому применению продукта для получения официально утвержденного информации по любым продуктам, обсуждаемым в данной публикации, до их назначения пациентам.  
WOMN-1114946-0000

Подготовила **Наталья Карпенко**

## • Новости медицины

### Британский Минздрав опубликовал предварительный регламент проведения «ЭКО от трех родителей»

Британское министерство здравоохранения опубликовало в интернете предварительный регламент проведения так называемого «ЭКО от трех родителей» и призвало общественность страны принять активное участие в открытых публичных консультациях, посвященных этому вопросу, сообщает BBC. Эти консультации станут финальными перед ожидающейся в конце 2014 г. легализацией этой вспомогательной репродуктивной технологии в Великобритании, и, таким образом, она станет первой страной в мире, пошедшей на такой шаг.

Разработанный в лабораториях Великобритании и США экспериментальный метод призван помочь семьям, в которых прослеживаются митохондриальные заболевания (заболевания, связанные с дефектами ДНК митохондрий, передающихся только по материнской линии), иметь здоровых детей. Он заключается в удалении в процессе оплодотворения *in vitro* дефектной митохондриальной ДНК из яйцеклетки матери и переносе оплодотворенного ядра в безъядерную яйцеклетку женщины-донора, которая предоставляет будущему организму свои здоровые митохондрии, функция которых — обеспечение клетки энергией. Таким образом, получаем генетически измененный эмбрион, наделенный генами от трех родителей: матери, отца и женщины — донора яйцеклетки. В настоящее время разработаны две техники проведения трехродительского ЭКО — перенос материнского веретена деления (maternal spindle transfer — MST) и перенос ядра (pronuclear transfer — PNT).

Носительницами дефектной митохондриальной ДНК, которая может стать причиной неизлечимых заболеваний сердца, печеночной недостаточности, нарушений развития головного мозга, слепоты, диабета и мышечной дистрофии у ребенка, являются примерно одна из 5 тыс. женщин. В Великобритании ежегодно появляется на свет около 200 детей с митохондриальными заболеваниями.

Планируется, что по каждому случаю применения метода трехродительского ЭКО британское Управление по оплодотворению и эмбриологии человека (HFEA) будет принимать отдельное решение, определяя степень риска развития митохондриальных заболеваний у потомства. Ожидается, что разрешения на использование метода будут выдаваться только в самых серьезных случаях и их количество не превысит десяти в год.

Общественные консультации по поводу экспериментального метода продолжаются в Великобритании с сентября 2012 г. В марте 2013 г. HFEA по их итогам, показавшим высокий уровень поддержки этой спорной процедуры в разных слоях британского общества, рекомендовало правительству разрешить ее проведение в стране. В июне 2013 г. сообщалось о том, что британское правительство планирует подготовить законопроект относительно легализации «ЭКО от трех родителей» осенью того же года. Тем не менее в британском обществе не прекращаются дебаты, касающиеся этической стороны процедуры. Кроме того, остаются сомнения в ее безопасности.

Министерство здравоохранения Великобритании заявило, что надеется до конца мая текущего года собрать как можно больше мнений по поводу разработанного им предварительного регламента применения метода, чтобы затем передать его окончательный вариант на утверждение в парламент.

### Нормы длительности родов предложили пересмотреть

Второй период родов (изгнание плода) в норме является несколько более длительным процессом, чем было принято полагать до сих пор, а эпидуральная анестезия увеличивает его продолжительность в большей степени, чем считается традиционно.

Такие результаты были получены в ходе масштабного исследования, проведенного учеными из Калифорнийского университета (Сан-Франциско). Авторы призывают пересмотреть действующие рекомендации, а пока что предлагают всем специалистам учитывать полученные данные и избегать неоправданного вмешательства в процесс родов, основываясь лишь на кажущейся излишней длительности второго периода. Работа опубликована в журнале *Obstetrics and Gynecology*.

При эпидуральной (перидуральной) анестезии лекарственный препарат вводится через катетер в эпидуральное пространство позвоночника. Это приводит к потере болевой чувствительности благодаря блокаде прохождения нервных импульсов в спинной мозг. Считается, что этот вид анестезии в родах удлиняет процесс изгнания плода примерно на час. Согласно действующим рекомендациям Американского конгресса акушеров и гинекологов (ACOG) от 2003 г. продолжительность второго периода первых родов с эпидуральной анестезией считается аномальной, если она длится более 3 ч, и без эпидуральной анестезии — более 2 ч. В случае вторых и последующих родов эти цифры составляют 2 и 1 ч соответственно.

Авторы исследования провели анализ массива данных с 1976 по 2008 г. о 42 268 вагинальных родах, прошедших без осложнений. Примерно в половине случаев применялась эпидуральная анестезия. Исследователи сравнили среднюю продолжительность второго периода родов в случае использования эпидуральной анестезии и без нее, а также оценили наиболее распространенную частоту длительности этой стадии для обеих групп.

В результате было установлено, что продолжительность второго периода в 95-м процентиле для первых родов с эпидуральной анестезией составляет 5 ч 36 мин, а без нее — 3 ч 17 мин. Для вторых и последующих родов эти цифры составляют 4 ч 15 мин и 1 ч 21 мин соответственно. В целом, подытоживают авторы, применение эпидуральной анестезии удлиняет второй период не на один, а более чем на два часа как для первых, так и для последующих родов.

Кроме того, результаты исследования свидетельствуют о том, что процесс изгнания плода в норме более продолжительный, чем было принято считать до настоящего времени, и это подтверждено данными ACOG и Национальных институтов здоровья США (NIH), оглашенными в 2012 г. В ходе исследования авторы обнаружили, что, если исходить из действующих рекомендаций ACOG, аномальными можно признать 31% первых и 19% последующих родов.

«Пришло время пересмотреть понятия о норме и скорректировать рекомендации в соответствии с новыми данными», — цитирует *The New York Times* ведущего автора исследования Ивонн Чен (Yvonne W. Cheng).

«Полученные результаты свидетельствуют о том, что врачам не следует торопиться прибегать к таким мерам, как использование окситоцина, щипцов, вакуума или кесарева сечения, — прокомментировала итоги работы группы Чен исследователь NIH Кэтрин Лафлон (Katherine Laughon). — И медики, и сами роженицы в этом случае при принятии решения о вмешательстве должны найти баланс между пользой вагинальных родов и потенциальным риском для матери и ребенка».

Источник: *Medportal.ru*