

FERRING

PHARMACEUTICALS

Сателлитный симпозиум компании Ferring Pharmaceuticals в рамках 25-го ежегодного конгресса Европейского общества репродуктологии и эмбриологии человека (ESHRE), г. Амстердам, Нидерланды, 29 июня

Со вступительным словом к участникам симпозиума обратились его сопредседатели: профессор репродуктивной медицины Университета г. Утрехта доктор Б. Фаузер (Нидерланды) и медицинский директор по акушерству и гинекологии Международного исследовательского центра компании Ferring, доктор Юлиан Женкинс (Швейцария).

– Ведущая роль фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов в полноценном развитии фолликулов в яичниках и продукции эстрогенов является доказанным фактом, однако значение экзогенной лютеинизирующей активности до сих пор остается предметом горячих дискуссий, подогреваемых появлением в медицинской литературе противоречивых данных. Несмотря на то что ЛГ и человеческий хорионический гонадотропин (чХГ) связываются с одними и теми же рецепторами, нельзя исключить клинически значимых различий в эффектах от назначения этих гормонов.

Необходимо четко разделять клинические состояния, требующие назначения экзогенных ЛГ либо чХГ. Низкие уровни эндогенного ЛГ, наблюдаемые при гипогонадотропном гипогонадизме, не могут обеспечить нормальное развитие фолликулов, и введение экзогенных



ЛГ/чХГ для индукции овуляции или гиперстимуляции яичников в рамках вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в таких обстоятельствах будет, безусловно, оправданным. Другая тактика может потребоваться при снижении уровня ЛГ после назначения аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), вследствие мощной обратной реакции стероидных гормонов после гиперстимуляции яичников или при сочетании обоих факторов.

По мнению ряда авторов, дополнительная лютеинизирующая активность может способствовать увеличению чувствительности яичников у женщин старшего репродуктивного возраста и в случае недостаточного ответа на стимуляцию.

Результаты недавно завершившихся исследований убедительно демонстрируют, что чХГ-зависимая ЛГ-активность положительно влияет на развитие доминантного фолликула во время поздней фолликулярной фазы. Это наблюдение открывает совершенно новые возможности в протоколах стимуляции яичников.

О значении концентрации прогестерона в поздней фолликулярной фазе рассказал директор и почетный профессор репродуктивной медицины Центра репродуктивной медицины г. Глазго, доктор Р. Флеминг (Великобритания).

– Согласно результатам метаанализа, проведенного Venetis и соавт. (2007), считалось, что повышение концентраций прогестерона в фолликулярной фазе не является клинически значимым. В то же время сегодня имеются новые данные, указывающие на противоположное.

Еще в прошлом столетии было доказано, что ФСГ действует на зернистые клетки яичника, способствуя делению клеток и биосинтезу стероидов путем превращения холестерина в прогестерон. Последующий метаболизм в андрогены требует вмешательства тека-клеток

Улучшение показателей и результатов технологий

под действием ЛГ. Гипотеза, объясняющая этот процесс, получила название «две клетки – два гонадотропина» (Moon et al., 1978).

Помимо андрогенов, тека-клетки также продуцируют значительные количества прогестерона. С помощью определения концентрации гормонов в яичниковой вене было показано, что секреция прогестерона увеличивается в ранней и промежуточной фолликулярных фазах, что, однако, отражается на циркуляции периферического прогестерона только в поздней фолликулярных фазе. Существует предсказуемый физиологический феномен, при котором яичник, имеющий большое число растущих фолликулов и стимулированный высокими концентрациями ФСГ, будет продуцировать и секретировать больше прогестерона, чем один фолликул в середине нормальной фолликулярной фазы, когда концентрация ФСГ снижается.

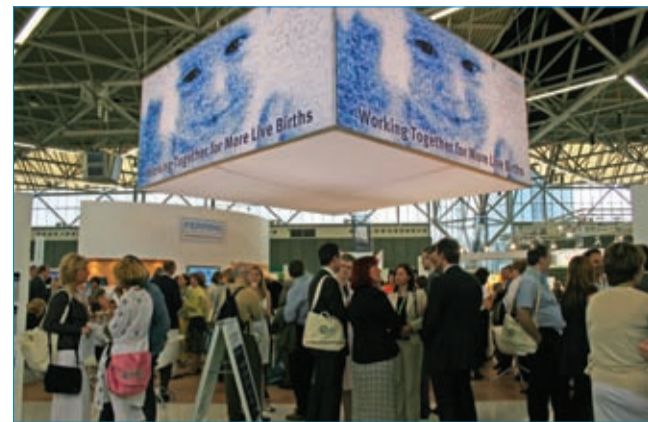
После введения аналога ГнРГ, подавляющего секрецию гонадотропинов, действие ЛГ заключается в снижении уровня циркулирующего прогестерона путем его конверсии в андрогены, которые затем метаболизируются зернистыми клетками в эстрогены.

Исследование образцов крови, забор которых проводился ежедневно в поздней фолликулярной фазе при контролируемой стимуляции яичников, показало, что уровень циркулирующего прогестерона зависит от числа растущих фолликулов и концентраций ФСГ и ЛГ в периферической крови.

Высокие концентрации прогестерона в фолликулярной фазе могут вызывать патологические изменения в эндометрии, что в итоге приводит к асинхронии между эмбрионом и эндометрием и снижает вероятность имплантации.

Весомые доказательства справедливости этой концепции были получены в масштабном проспективном рандомизированном исследовании MERiT (Menotrophin versus Recombinant FSH in vitro fertilization Trial), в котором сравнивали рекомбинантный ФСГ (рФСГ) и высокоочищенный менотропин, обладающий чХГ-зависимой лютеинизирующей активностью (Andersen et al., 2006).

В исследовании приняли участие более 700 женщин, проходивших экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) после стимуляции высокоочищенным человеческим менотропином (Менопур, Ferring Pharmaceuticals A/S, Дания) или рФСГ в длинном протоколе с агонистом ГнРГ. Перенос двух или трех эмбрионов производился на 3-й день. Согласно результатам исследования, после лечения рФСГ было получено больше яйцеклеток (11,8 vs 10,0 после лечения высокоочищенным



менотропином (Менопуром); $p < 0,001$), однако в группе высокоочищенного менотропина (Менопура) больше яйцеклеток развились в эмбрионы высокого качества (11,3 vs 9,0% в группе рФСГ; $p = 0,044$). В конце стимуляции в группе рФСГ наблюдались более низкие уровни эстрадиола ($p = 0,031$) и более высокие уровни прогестерона ($p < 0,001$) даже с учетом ответа фолликулов. У пациенток, получавших рФСГ, повышенные уровни циркулирующего прогестерона наблюдались в 2 раза чаще (24,1 vs 11,8% в группе высокоочищенного менотропина – Менопур); этот эффект является прогнозируемым, так как в отсутствие ЛГ не задействуются тека-клетки и, как следствие, снижается метаболизм прогестерона в андрогены. Ультразвуковое исследование показало, что в группе рФСГ распределение гипо-, изо- и гиперэхогенного эндометрия значительно ($p = 0,023$) сдвигалось в сторону гиперэхогенной картины. Частота наступления беременности на один цикл составила 27% при использовании высокоочищенного менотропина (Менопура) и 22% в случае применения рФСГ (табл. 1).

Таким образом, в этом исследовании были получены доказательства того, что даже небольшое повышение уровня прогестерона в конце стимуляции (поздняя фолликулярная фаза) негативно влияет на вероятность имплантации и частоту наступления беременности, что связано с воздействием этого гормона как на эндометрий, так и на яйцеклетку и развитие эмбриона. Тека-клетки метаболизируют прогестерон в андрогены только при наличии ЛГ.

Использование для стимуляции высокоочищенного человеческого менотропина (Менопура), обладающего чХГ-зависимой лютеинизирующей активностью, позволяет предотвратить повышение уровня прогестерона и таким образом увеличить вероятность имплантации.

Доклад профессора акушерства и гинекологии Университета Короля Хуана-Карлоса (г. Мадрид, Испания), доктора Х.-А. Гарсия-Веласко был посвящен преимуществам лютеинизирующей активности чХГ в циклах ЭКО с использованием антагониста ГнРГ.

Таблица 1. Состояние эндометрия и показатели беременности в зависимости от уровня прогестерона в конце стимуляции

	Менотропин			рФСГ		
	Прогестерон ≤ 4 нмоль/л (n=305)	Прогестерон > 4 нмоль/л (n=41)	P	Прогестерон ≤ 4 нмоль/л (n=268)	Прогестерон > 4 нмоль/л (n=85)	P
Толщина эндометрия, мм	10,8±1,9	10,6±2,2	0,514	10,7±1,9	11,2±2,2	0,069
Трехслойная структура	97%	95%	0,446	98%	98%	0,937
УЗИ-картина:			0,092			0,001
гипоэхогенная	43%	35%		38%	31%	
изоэхогенная	49%	48%		51%	42%	
гиперэхогенная	9%	18%		11%	27%	
Прогестерон (нмоль/л) в день введения чХГ (медиана)	2,3	4,8		2,7	4,9	
Получено яйцеклеток	9,7±5,0	12,9±7,3	$< 0,001$	11,0±5,3	14,1±6,4	$< 0,001$
Эмбрионы высокого качества	0,9±1,3	1,7±3,0	0,007	1,0±1,7	1,1±1,5	0,696
Число эмбрионов высокого качества/число полученных яйцеклеток	10,90%	11,30%	0,973	9,40%	8,10%	0,446
Частота наступления беременности на один цикл ЭКО	28%	22%	0,522	26%	15%	0,035
Частота наступления беременности на один перенос эмбриона	33%	26%	0,526	30%	18%	0,034
Частота имплантации	24%	19%	0,506	23%	11%	0,025

Вспомогательных репродуктивных (ВРТ)



– В природном цикле рост фолликула регулируется тонкими взаимоотношениями между ФСГ и ЛГ, действующими на тека-клетки и зернистые клетки яичника, что путем ряда механизмов по типу обратной связи приводит к отбору одного доминантного фолликула (Sullivan et al., 1995). ФСГ вызывает развитие зернистых клеток и необходим для выживания и дифференцировки фолликула. Одним из важнейших эффектов этого гормона является образование рецепторов ЛГ на зернистых клетках, благодаря чему они могут отвечать на оба гонадотропина и продолжают развиваться, несмотря на снижение концентраций ФСГ в дни, предшествующие овуляции (Zeleznik, Hillier, 1984).

Концепция о существовании минимальных уровней ФСГ и ЛГ, необходимых для достижения адекватного фолликуло- и стероидогенеза, в настоящее время полностью доказана. Результаты различных исследований указывают также на то, что индукция ароматазы и наличие определенного количества ЛГ и/или чХГ являются важнейшими составляющими процесса отбора фолликулов.

Продолжает интенсивно обсуждаться роль лютеинизирующей активности при контролируемой стимуляции яичников для последующего ЭКО или ICSI (внутрицитоплазматическое введение сперматозоида), когда используются высокие дозы гонадотропинов (Collins, 2003). В нескольких ранних исследованиях было установлено негативное влияние повышенного эндогенного ЛГ на качество яйцеклеток и эмбрионов и клинические результаты (Howles et al., 1986; Homburg et al., 1988; Watson et al., 1993), однако причины этого до сих пор не найдены. Несомненно, заслуживают внимания и сообщения об эффектах экзогенного ЛГ/чХГ на ответ фолликулов, в частности на качество, способность к развитию и имплантационный потенциал яйцеклеток (Filicori et al., 1999; Platteau et al., 2004; Numaidan et al., 2006).

Для предотвращения преждевременных подъемов ЛГ, которые могут отрицательно воздействовать на эффективность ЭКО, используют агонисты и антагонисты ГнРГ.

В качестве стандарта ВРТ широко используется длинный протокол с агонистом ГнРГ. Однако следует помнить, что введение препаратов этой группы сначала приводит к «всплеску» секреции гонадотропинов, и подавление ЛГ наступает через 7-10 дней после инъекции (Hayden, 2008).

Антагонисты ГнРГ, напротив, вызывают практически немедленную супрессию ЛГ (через 4-8 ч) без «всплесков», что позволяет в дальнейшем снизить дозу гонадотропина и проводить стимуляцию на протяжении более короткого времени, а также снижает риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (Hayden, 2008).

Оба аналога ГнРГ могут приводить к глубокому снижению сывороточных уровней ЛГ, и созревающие фолликулы могут не получить достаточного действия ЛГ во время критической фазы фолликулогенеза. Таким образом, для оптимального развития яйцеклеток во время стимуляции целесообразно использовать гонадотропины, обладающие как ФСГ-, так и ЛГ-активностью (Levy et al., 2000).

! В отличие от рекомбинантного ФСГ менотропин (высокоочищенный человеческий менопаузальный гонадотропин – Менопур) содержит чХГ – источник ФСГ и длительнодействующей лютеинизирующей активности. Благодаря этому менотропин может оказывать положительный эффект на развитие яйцеклеток и результативность ЭКО независимо от аналога ГнРГ, используемого для подавления секреции гонадотропина.

Результаты исследования MERiT продемонстрировали, что чХГ-зависимая лютеинизирующая активность, содержащаяся в высокоочищенном менотропине (Менопуре), ассоциируется с различиями в концентрациях гормонов, которые могут обеспечивать оптимальную восприимчивость эндометрия и качество яйцеклеток/эмбрионов, а в конечном итоге – высокую клиническую эффективность ЭКО. В частности, после начала стимуляции индекс свободных андрогенов FAI и сывороточные уровни андростендиона и общего тестостерона были значительно выше в группе менотропина по сравнению с группой рФСГ ($p < 0,001$). В конце стимуляции эстрадиол сыворотки был выше в группе высокоочищенного менотропина (Менопура) ($p = 0,031$), а прогестерон – в группе рФСГ ($p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что стимуляция высокоочищенным менотропином (Менопуром) и рФСГ характеризуется различными эндокринными профилями сыворотки и фолликулярной жидкости.

! Экзогенная лютеинизирующая активность, активированная чХГ, которой обладает высокоочищенный менотропин (Менопур), индуцирует формирование особого эндокринного профиля, оказывающего влияние на качество и развитие эмбрионов, что имеет важнейшее значение в достижении клинического эффекта (Smits et al., 2007).

Схожие результаты наблюдались в другом исследовании при использовании антагониста ГнРГ, при этом уровни прогестерона были выше у пациенток, у которых стимуляция проводилась рФСГ по сравнению с группой менотропина (Bosch et al., 2008).

В настоящее время появляются все новые доказательства неблагоприятного действия (снижение частоты успешных беременностей) высоких уровней прогестерона в день введения чХГ в длинных циклах с использованием как агонистов, так и антагонистов ГнРГ.

Комбинированный анализ результатов, полученных в европейско-израильском исследовании (European-Israeli Study Group – EISG) по сравнению рФСГ и высокоочищенного менотропина (Менопура) и в исследовании MERiT, показал, что в циклах ЭКО с применением агониста ГнРГ в длинном протоколе высокоочищенный менотропин (Менопур) обеспечивал значительно более высокую частоту живорождения на один цикл по сравнению с рФСГ (26,5 vs 20,8%; $p < 0,05$; рис.) (Platteau et al., 2008).

Эти данные недавно были подтверждены в систематическом обзоре 6 рандомизированных исследований, в которых проводилось сравнение высокоочищенного менотропина (Менопура) и рФСГ у женщин, проходящих циклы ЭКО/ICSI.

! Авторы установили достоверное превосходство менотропина перед рФСГ в отношении частоты наступления беременности и частоты рожденных живыми малышами на один цикл ЭКО (28,8 vs 22,9%; $p = 0,03$) (Al-Inany et al., 2009).

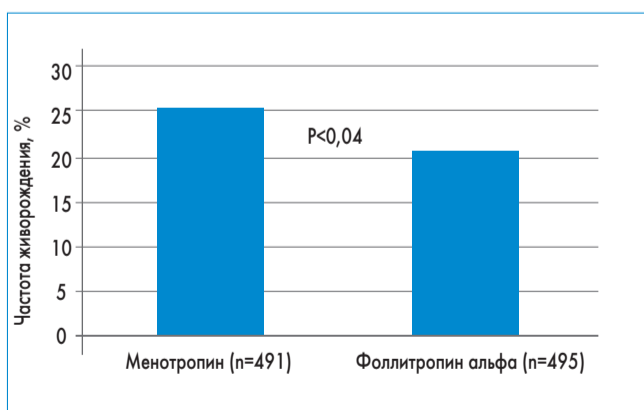


Рис. Менотропин обеспечивает статистически достоверно более высокую частоту живорождения на один цикл по сравнению с фолитропином альфа (ЭКО со «свежими» эмбрионами)



В настоящее время исследователи получают новые доказательства того, что менотропин может обладать такими же преимуществами в циклах ЭКО/ICSI с применением антагонистов ГнРГ. В частности, в исследовании Bosch и соавт. (2008) наблюдалась тенденция к более высокой частоте наступления беременности в группе менотропина по сравнению с группой рФСГ (35,0 vs 32,1%; $p = 0,61$).

Сравнительный анализ человеческого хорионического гонадотропина и лютеинизирующего гормона провела профессор кафедры медицины, эндокринологии, метаболизма и гериатрии Университета г. Модена и г. Реджодель-Эмилия, доктор М. Симони (Италия).

– В отличие от ФСГ, лютеинизирующий гормон может быть получен двумя путями: непосредственно из ЛГ и из человеческого хорионического гонадотропина. ЛГ и чХГ проявляют одинаковые структурно-функциональные свойства: оба связываются с одним и тем же рецептором ЛГ/чХГ и стимулируют стероидогенез в гонадных клетках (Cole, 2009). Однако между ними существуют и различия, в частности, чХГ характеризуется более длительным периодом полувыведения и, следовательно, более высокой биологической активностью по сравнению с ЛГ (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика лютеинизирующей активности ЛГ и чХГ

	ЛГ	чХГ
Содержание углеводов	23%	33,40%
Среднее время полужизни в плазме	1 ч	6-8 ч
Биологическая активность	8-13 ч	24-31 ч
Эквивалентность	6-8 МЕ	1 МЕ

Несмотря на то что ЛГ и чХГ имеют общий рецептор, они могут вызывать различные эффекты вследствие различий в скорости метаболизма, сродства к рецепторам и активируемых сигнальных путей. Эти различия связаны с мутациями и полиморфизмом гена рецептора ЛГ/чХГ, которые могут влиять на биологическую активность этих гормонов.

Согласно теории «две клетки – два гонадотропина», в норме рост фолликула стимулируется координированным действием ФСГ и ЛГ (Kobayashi et al., 1990). Поэтому высокоочищенный человеческий менопаузальный гонадотропин (Менопур), содержащий ФСГ и обладающий чХГ-зависимой лютеинизирующей активностью, представляет более физиологический подход к стимуляции яичников по сравнению с рФСГ. Одним из ключевых моментов для подтверждения этой гипотезы является понимание различий между влиянием эндо- и экзогенной лютеинизирующей активности, активированной чХГ, на результаты ВРТ.

По данным исследования MERiT, экзогенная лютеинизирующая активность в присутствии чХГ обеспечивает более высокую частоту живорождения независимо от уровня эндогенного ЛГ (Arce et al., 2008). Уровень чХГ на 6-й день стимуляции был достоверным положительным предиктором живорождения у пациенток, получавших высокоочищенный менотропин (Менопур) (отношение шансов 1,36; $p = 0,039$). При этом уровень ЛГ на 6-й день стимуляции не оказывал значимого влияния на частоту рождения живых детей ($p = 0,492$).

Очевидно, что для лучшего понимания роли чХГ-зависимой лютеинизирующей активности, в частности в протоколах с антагонистом ГнРГ, необходимы дальнейшие более глубокие исследования. Пока же мы наблюдаем расширение доказательной базы преимуществ менотропина перед рФСГ при использовании в рамках ВРТ.

Подготовил Алексей Гладкий