

Порівняльний аналіз використання різних методів стимуляції овуляції під час екстракорпорального запліднення

I.В. Бабенко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Проаналізовано вплив різних схем стимуляції овуляції на результативність екстракорпорального запліднення у жінок. Відзначено переваги м'якої стимуляції порівняно зі стандартними протоколами, наведено критерії відбору пацієнток для цієї методики.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, екстракорпоральне запліднення, методи стимуляції овуляції, стандартний протокол, м'яка стимуляція, природний цикл.

Лікування безпліддя є важливою демографічною та соціально-економічною проблемою в усьому світі, для вирішення якої використовують допоміжні репродуктивні технології (ДРТ). Рівень сучасної науки дає можливість швидко і точно встановити причину безпліддя, але усунути її буває вкрай важко [1].

За останні роки методи стимуляції функції яєчників, культивування ембріонів *in vitro* суттєво удосконалилися. Проте на сьогодні кінцевий результат залишається невисоким. За даними багаточисельних досліджень, ефективність екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) порівняно низька – 20–35%. Це зумовлено тим, що недостатньо вивчені фактори, які впливають на ЕКЗ. У цьому аспекті актуальним є пошук ефективних методів стимуляції овуляції для підвищення частоти настання вагітності в циклах ЕКЗ [2].

Дослідження останніх років характеризуються увагою до проблем ДРТ. Роботи, присвячені їхній результативності, доповнюються дослідженнями сучасних підходів до стимуляції суперовуляції, зокрема застосуванню модифікованих протоколів стимуляції (F. Olivennes, 2010; MD. Sterrenburg, 2011; М. Березікова, 2011; Т. Allersma, С. Farquhar, А.Е. Santineau; 2013), в тому числі так званих м'яких протоколів стимуляції (Е.М. Heijnen; 2007, G. Nargund, 2009; M.F. Verberg, N.S. Macklon, G. Nargund et al., 2009; В.С.М. Fauser, G. Nargund et al., 2010). Однак сьогодні питання розроблення більш безпечних для пацієнтів схем стимуляції яєчників залишається актуальним.

ДРТ – це методики лікування безпліддя, під час яких маніпуляції з репродуктивними клітинами, окремі або всі етапи підготовки репродуктивних клітин, процеси запліднення і розвитку ембріонів до перенесення їх у матку жінки здійснюються в умовах *in vitro* [4]. Розвиток ДРТ припадає на 70-і роки ХХ століття, коли було розроблено перші препарати для стимуляції овуляції. У 1978 р. в містечку Оулдхем (Велика Британія) на світ з'явилася перша дитина (Луїза Браун) після запліднення *in vitro*. У 80-х роках ХХ століття для контролюваної суперовуляції розпочали використовувати гонадотропіни, активно розвивалася ультразвукова діагностика.

Сьогодні програма запліднення *in vitro* набула значного поширення в усьому світі. Частота отримання вагітності під час лікуванні безплідності методом запліднення *in vitro* в різних клініках досягає в середньому 20–35% у розрахунку на один перенос ембріонів. Так, у США вперше репродуктивні

технології почали застосовувати з 1981 року, а з 1992 року набули чинності закони щодо використання ДРТ. За даними звіту Комітету з репродуктивних технологій та Американського товариства репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine), у США було здійснено 146 244 ДРТ-циклів за рік. У результаті відбулося 45 870 пологів з народженням 60 190 живих немовлят (2009) [13].

В Європі, за даними звіту Європейського товариства репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology), загалом на 17 422 млн жителів європейських країн було здійснено 133 215 ДРТ-циклів за рік. Результатом лікування стали 18 899 вагітностей і народження 24 283 дітей, що становить в середньому 1,3% від загальної кількості новонароджених [11]. В Україні 30 листопада 1984 р. уперше було запліднено яйцеклітину *in vitro*, проте перше народження дитини «з пробірки» відбулося лише в 1991 р. [13]. За даними Медичного центру лікування безпліддя, в Україні показник безпліддя становить від 10–12% до 18–20% [1].

Як відомо, до методів ДРТ належать: штучна інсемінація спермою чоловіка (донора); ЕКЗ і ПЕ; ПІФТ/ЗІФТ; ІКСІ і його модифікація (PESA, MESA, TESA); донатія ооцитів; програма «Сурогатне материнство».

Основним принципом, що поєднує види ДРТ в одну систему, є проведення, як мінімум, одного з етапів запліднення в лабораторних умовах – це або спеціальне оброблення сперми для штучної інсемінації або інсемінація яйцеклітини сперматозоїдами під час ЕКЗ, або мікроін'єкція сперматозоїда в яйцеклітину (ІКСІ).

Один із важливих етапів програми ЕКЗ – отримання достатньої кількості зрілих преовуляторних ооцитів, здатних до запліднення *in vitro*. Тому стимуляція суперовуляції є невід'ємною частиною програми. Стимуляцію проводять за допомогою гормональних лікарських засобів. Стимуляція овуляції є складною системою впливу на яєчники спеціальними препаратами, які активізують роботу яєчників, внаслідок чого дозріває не одна яйцеклітина, як у природному менструальному циклі, а декілька. Ця методика має безліч варіантів, які називаються протоколами стимуляції, вибір яких зумовлений станом яєчників, їхньою активністю, віком пацієнтки, наявністю або відсутністю патологій органів малого таза.

Зважаючи на велику кількість різноманітних ендокринних форм безпліддя, а також на різні способи стимуляції овуляції, розроблено препарати, що відрізняються механізмами дії. Загалом їх можна розділити на препарати на основі ендогенних гормонів (менопаузальні гонадотропіни, рекомбінантні препарати ФСГ та ЛГ) і неспецифічні препарати. До останніх належить клостилбегіт й інші форми антиестрогенів, препарати бромергокриптину, а також агоністи й антагоністи ГнРГ. Нині клостилбегіт у чистому вигляді застосовується в ЕКЗ дуже рідко [3].

Для стимуляції суперовуляції використовують і так звані комбіновані схеми, включаючи кломіфен, препарати ЛМГ,

ФСГ та їхні комбінації. Однією з таких схем є призначення кломіфену в добовій дозі 100 мг, починаючи з 2–3-го дня менструального циклу протягом 5 днів. Одночасно вводять препарати ЛМГ (ФСГ) по 1–3 ампули внутрішньом'язово через день (на 2, 4, 6-й або 3, 5, 7-й дні), далі – щоденно або через день до введення ХГ. Дозу та тривалість введення ЛМГ (ФСГ) визначають на підставі даних УЗ-моніторингу. Однак ефективність програми ЕКЗ і ПЕ під час використання препаратів кломіфену та його аналогів, ЛМГ, ФСГ та їхньої комбінації в кращих клініках світу не перевищує 20–30%. Це пов'язано з тим, що в 10–30% випадків стимуляція супероуляції закінчується невдало через «паразитарний» викид ЛГ. Тому протягом останніх 15 років увага клініцистів усього світу зосереджена на схемах стимуляції з використанням аГЛ [7].

Перший аГЛ (лепрорелін ацетат) був синтезований у 1974 році. Механізм дії аГЛ складається з двох фаз. Спочатку введення препарату за принципом прямої регуляції в аденогіпофізі значно посилює секрецію ФСГ та ЛГ, що, в свою чергу, сприяє збільшенню секреції Е2 яєчниками. Це так звана фаза активації. Після продовження введення препарату відбувається втрата функціональної активності аГЛ-рецепторів на поверхні клітин аденогіпофізі; рецептори втрачають здатність відповідати на секреторні сигнали. Унаслідок зниження рівня гонадотропінів (ГТ) в крові блокується функціональна активність яєчників з різким зниженням концентрації Е2 в крові – фаза «десенситизації». Ступінь десенситизації гіпофіза і відповідно тривалість пригнічення секреторної активності яєчників залежить від призначеної дози та шляху введення препарату [8, 9].

Препарати агоністів застосовують у трьох лікарських формах: назальний спрей (бусерелін), щоденні підшкірні ін'єкції (диферелін – 0,1, декапентил – 0,1) або депо-форми, при яких дія препарату в організмі триває приблизно 1 місяць після однієї ін'єкції (золадекс, диферелін, декапентил).

Під час використання інтраназальних форм спостерігається більш низька їхня всмоктуваність, ніж під час підшкірного введення [5].

У 1958 р. Бруно Люненфельд вперше стимулював овуляцію за допомогою ГТ, екстрагованих з гіпофіза людини; вдалося також виділити і очистити ГТ з сечі в постменопаузі. З цього часу індукція овуляції препаратами ЛМГ була широко впроваджена в клінічну практику.

У середині 80-х років ХХ століття був отриманий «чистий» ФСГ шляхом видалення ЛГ з ЛМГ за допомогою полісомальних антитіл до ХГ. Але «чистий» ФСГ метродин фірми «Serono» (фергінорм фірми «Ferring») все ж містили 1 МО ЛГ на кожні 75 МО ФСГ, а також велику кількість домішок. Тому в 90-х роках ХХ ст. шляхом використання моноклональних антитіл до ФСГ отримані препарати ФСГ, в 60 разів більш очищені в порівнянні з попередніми. На відміну від сечових ГТ, високоочищений ФСГ є першим препаратом високого фармацевтичного класу та високої специфічної активності [3].

Розглядаючи проблеми програм ДРТ, можна зазначити, що не всі пацієнти однаково реагують на стандартні дози ФСГ протягом контрольованої гіперстимуляції яєчників (КГЯ). Серед таких пацієнтів можна виділити групу зі слабкою реакцією яєчників на стимуляцію супероуляції («погані відповідачі»), яка становить від 9% до 24% (Keay, 1997). Garcia (1983) уперше описав пацієнтку – «поганого відповідача» з низьким рівнем естрадіолу (нижче 300 пг/мл), малою кількістю фолікулів, ще меншою кількістю отриманих та запліднених яйцеклітин та малою кількістю ембріонів для перенесення. Пацієнтки з «бідною» відповіддю на стимуляцію – це жінки, в яєчниках яких під час використання тільки ЛМГ дозріває не більше 3 фолікулів, при цьому рівень Е2 не відповідає числу фолікулів, які розвиваються [15]. Такі пацієнтки мають менше шансів на вагітність. Розроблено критерії для визначення цієї патології. Найбільш важливими з них є кількість фолікулів та отриманих ооцитів після

стандартного протоколу стимуляції гонадотропінами. Кількість, яку вважають граничною, варіює у різних авторів від 3 до 5 фолікулів на день призначення тригерної дози ХГ (Land, 1996; Fridstrom et al., 1997; Raga et al., 1999) та від 3 до 5 отриманих яйцеклітин (Chong et al., 1986; Rombauts et al., 1998). Тобто діагноз «поганий відповідач» зазвичай встановлюють після проведеного в стандартних дозах циклу стимуляції, якщо взагалі не отримують або отримують мало фолікулів та /або яйцеклітин [15].

Сьогодні перспективними напрямками є використання природних циклів (ПЦ), оптимізація модифікованих протоколів, розроблення нових індукторів овуляції. Перше успішне ЗІВ було здійснено в природному менструальному циклі. Природні цикли дозволяють уникнути «надлишку ембріонів» та небажаної багатоплідної вагітності, забезпечують більш високу якість ембріонів та сприятливі умови для імплантації; відсутнє асинхронне дозрівання ембріона, ендометрія та формування жовтого тіла; дають змогу повторювати кілька циклів без перерви. За даними сучасних науковців, метод ПЦ забезпечує меншу ефективність, ніж протоколи КГЯ. Так, кумулятивна частота настання вагітності в природних циклах може становити 41–46%. Крім того, методика ПЦ у 4–5 разів дешевша, ніж використання стимульованих циклів [12].

Для покращення результативності ЕКЗ в природних циклах доцільно використовувати так звані модифіковані протоколи, або протоколи з «м'якою» стимуляцією (mild stimulation). Це протоколи, в яких використовують мінімальні дози ГТ та ант-ГнРГ для попередження передчасної овуляції з одночасним використанням ГТ, антагоністів, що попереджує ендогенний пік ЛГ [13].

«М'які» стимуляції фолікулярного росту дозволяють скоротити середню кількість днів стимуляції, загальна сума ГТ та середнє число отриманих ооцитів. Частка високоякісних ембріонів, як правило, вища в порівнянні зі звичайними протоколами стимуляції.

Метою «м'якої» стимуляції є стимуляція яєчника у більш фізіологічний спосіб з використанням нижчих, ніж зазвичай, курсових доз; розроблення безпечного для пацієнтки протоколу, який краще нею переноситься; зниження ризику та частоти ускладнень, частоти переривання стимуляції та затрат для пацієнтки.

Критеріями відбору пацієнок для цієї методики є: ФСГ <7,5 МО/л; кількість фолікулів 5 і більше; естрадіол <20 нмоль/л, інгібін В >45 нг/л.

Багато авторів вважають, що з використанням «м'яких» стимуляцій ми отримуємо яйцеклітини кращої якості, ніж під час використання стандартних протоколів, де рівень ФСГ сягає 225–450 МО. У ході дослідження виявлено, що кількість ооцитів під час використання звичайних протоколів ЕКЗ більша, ніж під час «м'яких» стимуляцій, якість ембріонів краща порівняно зі звичайним протоколом [14].

Кумулятивна частота настання вагітності під час використання модифікованих природних протоколів становить 10% на один цикл. ЕКЗ в природному циклі складається з УЗ-моніторингу, пункції єдиного фолікула, його запліднення та культивування ембріона до стадії бластоцисти, перенесення ембріона в порожнину матки на 3–5-у добу після запліднення. Для деяких пацієнок – це єдина можливість отримати генетично рідну дитину при «бідній» відповіді яєчників та у випадку відмови від донорських яйцеклітин.

Природні цикли мають свої показання, переваги та недоліки. До медичних показань належать: «бідна» відповідь яєчників в попередніх спробах ЕКЗ зі стимуляцією овуляції; чоловічий фактор безпліддя; екстрагенітальна патологія, при якій протипоказане ЕКЗ. До соціальних показників – релігійні та етичні переконання пацієнок, для яких нехарактерно ЕКЗ із використанням стимуляції овуляції та отримання «зайвих» ембріонів [6].

Превагами природних циклів є безпечність, відсутність ризику СГЯ, мінімальний ризик внутрішньочеревної кровотечі; можливість проведення ЕКЗ без перерви протягом кількох місяців; відсутність багатоплідної вагітності, наслідком якої є високий ризик передчасних пологів; економія коштів та часу пацієнтів. Біологічними аспектами цього процесу є природна синхронізація між дозріванням фолікула і ростом ендометрія, а також сприятливі рецептивні властивості ендометрія для імплантації ембріона в порівнянні зі стимульованими циклами [10].

Протипоказань до проведення ЕКЗ в природних циклах не виявлено. Однак головним недоліком ЕКЗ в природних циклах є невисока результативність. Це пояснюється можливістю передчасної овуляції (20–50%) та пов'язаною з нею відміною пункції, відсутністю яйцеклітини в фолікулі (30%), відсутністю запліднення єдиної яйцеклітини (12–30%) та зупинкою ембріона в розвитку (10–15%). Частота настання вагітності становить 7–12% в розрахунку на початий цикл. Частота настання вагітності в розрахунку на перенос ембріона досягає 17,8%. У природних циклах можливе використання одночасного перенесення свіжого (отриманого в цьому самому циклі) ембріона та розморожених ембріонів

(отриманих в попередніх циклах стимуляції овуляції), так зване комбіноване перенесення. Такі перенесення доцільно використовувати за умови малої кількості заморожених ембріонів (1–3); при великій кількості заморожених ембріонів, коли після 2–3 невдалих спроб залишається 1–3 ембріони. Цей метод дозволяє збільшити ймовірність настання вагітності в природному циклі [11].

ВИСНОВКИ

Наведене вище дає змогу дійти висновку про те, що задля покращання результатів ЕКЗ в клінічну практику все ширше впроваджуються нові методи, а також удосконалюються вже відомі. Безперечно, вибір схеми стимуляції суперовуляції завжди повинен ґрунтуватися на даних анамнезу, попереднього обстеження, враховувати ризик розвитку можливих ускладнень та вік жінки.

Результати сучасних досліджень свідчать, що високою ефективністю відзначаються більш «м'які» схеми стимуляції суперовуляції. Зокрема, перспективними напрямками стимуляції овуляції є використання природних циклів, оптимізація модифікованих протоколів, розроблення нових індукторів овуляції.

Сравнительный анализ использования разных методов стимуляции овуляции во время экстракорпорального оплодотворения И.В. Бабенко

Проанализировано влияние различных схем стимуляции овуляции на результативность экстракорпорального оплодотворения у женщин. Обращено внимание на преимущества мягкой стимуляции по сравнению со стандартными протоколами, приведены критерии отбора пациенток для данной методики.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, методы стимуляции овуляции, стандартный протокол, мягкая стимуляция, естественный цикл.

Comparative analysis of different methods of ovarian stimulation during in vitro fertilization I. V. Babenko

The influence of different schemes of ovulation induction on efficiency of an in-vitro fertilization in women is analyzed. Attention is paid to the advantages of mild stimulation compared with the standard protocols, criteria for patients' selecting for this procedure are considered.

Key words: assisted reproductive technology, in-vitro fertilization, ovulation induction techniques, a standard protocol, mild stimulation, natural cycle.

Сведения об авторе

Бабенко Ирина Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04050, г. Киев, ул. Довнар-Запольского, 16, кв. 94; тел.: (097) 729-29-27

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя: навчальний посібник / за загальною ред. проф. Ф.В. Дажна, чл.-кор. НАМН України проф. В.В. Камінського, проф. О.М.Юзька. – К., 2011. – 338 с.
2. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов / под ред. В.С. Корсака. – М.: ООО Издательский дом «Свитчайлд-Медиа», 2008. – 280 с.
3. Леонов Б.В. Применение нового рекомбинантного ФСГ – пурегона в программе ЭКО и ПЭ / Леонов Б.В., Супряга О.М., Финогенова Е.Я., Козлова А.Ю. // В кн.: Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечение женского и мужского бесплодия / Под ред. В.И. Кулакова и Б.В. Леонова. – М., 2000. – С. 669–690.
4. Смольникова Ю.В. Использование декапептила в программе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки / Смольникова Ю.В., Финогенова Е.Я., Леонов Б.В. – Гинекология. – 2002. – № 5, Т. 3. – С. 138–141.
5. Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: МИА, 1997. – 786 с.
6. Краснопольская К.В. Феномен «бедного» ответа яичников на стимуляторы суперовуляции в программах ЭКО (обзор литературы) / Краснопольская К.В., Калугина А.С. – Проблемы репродукции. – 2004. – № 1. – С. 51–58.
7. Dicker D. Combination of long and short-term GnRH analogue protocol: a new therapeutic approach to persistent high progesterone levels in MF cycles / Dicker D., Goldman I.A., Asbkenazi J. and Feldberg D. // Advanced in the study of GnRH Analogues. – 1990. – Vol. 3. – P. 43–47.
8. Feldberg D. The impact of high progesterone levels in the follicular phase of in vitro fertilization (IVF) cycles: a comparative study / Feldberg D. Goldman I.A., Asbkenazi J. et al. // In Vitro Fertilization Embryo Transfer. – 1989. – No. 6. – P. 11–14.
9. Nevese-e-Castro M. Use of luteinizing hormone-releasing hormone analogs in non-neoplastic gynecologic conditions / Nevese-e-Castro M., Correia M.F.C. // Seminars in reproductive endocrinology. – 2001. – Vol. 5, No. 4. – P. 411–419.
10. Athanasiou S. Effects of indomethacin on follicular structure, vascularity, and function over the periovulatory period in women / Athanasiou S., Bourne T.H., Khalid A., Okokon E.V., Crayford T.J., Hagstrom H.G., Campbell S., Collins W.P. // Fertil Steril. – 1996. – Vol. 65 (3). – P. 556–560.
11. Paulson R.J. In vitro fertilization in unstimulated cycles: the University of Southern California experience / Paulson R.J., Sauer M.V., Francis M.M., Macaso T.M., Lobo R.A. // Fertil Steril. – 1992. – Vol. 5. – P. 290–293.
12. Paulson R.J. Factors affecting pregnancy success of human in-vitro fertilization in unstimulated cycles / Paulson R.J., Sauer M.V., Francis M.M., Macaso T., Lobo R.A. // Human Reprod. – 1994. – Vol. 9. – P. 1571–1575.
13. Fauser B.C., Devroue P., Yen S.S et al. Minimal ovarium stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks / Fauser B.C., Devroue P., Yen S.S et al. // Human Reprod. – 1999. – Vol. 7. – P. 281–287.
14. Beckers N.G. Women with regular menstrual cycles and a poor response to ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization exhibit follicular phase characteristics suggestive of ovarian aging / Beckers N.G., Macklon N.S., Eijkemans M.J., Fauser B.C. // Fertil Steril. – 2002. – Vol. 78. – P. 291–297.
15. Pu-Tsui W. Cessation of low dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy combined followed by high-dose gonadotropin stimulation yields a favorable ovarian response in poor responders / Pu-Tsui W., Kuo-Kuang L.R., Jin-Tsung S., Jen-Wan H., Ming-Huei L., Yu-Ming H. // J. Assist. Reprod. Genet. – 2002. – Vol. 19. – P. 1–6.

Статья поступила в редакцию 28.07.2014