

БЕСПЛОДНЫЙ БРАК

ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ

Под редакцией члена-корреспондента РАН,
профессора В.Е. РАДЗИНСКОГО



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	7
Список сокращений и условных обозначений	13
От авторов	15
Бесплодие: проблема пациента, семьи или общества?	18
Глава 1. Демографические тенденции начала XXI в. Парадоксы жизни на Земле. Эколого-репродуктивный диссонанс.....	26
1.1. Что может лежать в основе снижения рождаемости?.....	29
Глава 2. Фертильность. Оплодотворение и имплантация.....	31
2.1. Фертильность	31
2.2. Оплодотворение и имплантация.....	36
Глава 3. Бесплодие: дефиниции, эпидемиология, причины	40
3.1. Дефиниции	40
3.2. Эпидемиология	41
3.3. Этиология	42
Заключение.....	43
Глава 4. Женское бесплодие	50
4.1. Маточный и цервикальный факторы	50
4.2. Трубно-перитонеальное бесплодие	74
4.3. Ановуляторное бесплодие	85
4.4. Ожирение и фертильность.....	110
4.5. Эндометриоз и бесплодие	115
Глава 5. Мужское бесплодие	133
5.1. Актуальность проблемы.....	133
5.2. Этиология и эпидемиология	133
5.3. Патогенез и диагностика.....	136
5.4. Обследование (см. раздел 7.2).....	138
5.5. Лечение.....	138
Глава 6. Бесплодие неясного генеза	149
6.1. Распространенность бесплодия неясного генеза	149
6.2. Этиология и патогенез бесплодия неясного генеза.....	150
6.3. Диагностика	154
6.4. Лечение.....	155
Глава 7. Обследование бесплодной пары.....	164
7.1. Сроки и объем обследования.....	164
7.2. Исследование эякулята	168
7.3. Оценка овариального резерва	175
7.4. Оценка состояния матки и маточных труб	178
7.5. Гормональное обследование при бесплодном браке	203
Глава 8. Индукция овуляции	221
8.1. Антиэстрогены (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, ингибиторы ароматазы)	222

8.2. Метформин.....	224
8.3. Гонадотропины	225
8.4. Контролируемая овариальная стимуляция	230
8.5. Чистый и модифицированный протокол экстракорпорального оплодотворения в естественном цикле	237
Глава 9. Вспомогательные репродуктивные технологии	242
9.1. Инсеминация спермой донора.....	242
9.2. Донация ооцитов и особенности вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старшего возраста	245
9.3. Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида.....	253
9.4. Посттрансферная поддержка лютеиновой фазы.....	260
Глава 10. Вирус иммунодефицита человека и бесплодие.....	274
10.1. Эпидемиология вируса иммунодефицита человека.....	274
10.2. Репродуктивные проблемы ВИЧ-инфицированных пациентов	275
10.3. Вспомогательные репродуктивные технологии у ВИЧ-инфицированных пациентов	276
10.4. Клинико-организационные основы деятельности обсервационного отделения вспомогательных репродуктивных технологий	279
Глава 11. Здоровье детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.....	285
Глава 12. Физиотерапия женского бесплодия	298
Глава 13. Материнская смертность после экстракорпорального оплодотворения	306
Глава 14. Правовые особенности лечения бесплодных супружеских пар	310
14.1. Юридические проблемы экстракорпорального оплодотворения.....	310
14.2. Правовое регулирование терапии бесплодия с использованием метода суррогатного материнства	330
Заключение	350
Приложение 1. Протокол модифицированного естественного экстракорпорального оплодотворения (Канадский)	351
Приложение 2. Протокол модифицированного естественного экстракорпорального оплодотворения (Японский)	352
Приложение 3. Протокол модифицированного естественного экстракорпорального оплодотворения (Шанхайский).....	353
Приложение 4. Фармакокинетика и фармакодинамика индукторов овуляции	355
Приложение 5. Препараты для стимуляции овуляции	362
Приложение 6. Гестагены	388
Приложение 7. Необходимое оборудование для интрацитоплазматической инъекции сперматозоида	392
Приложение 8. Алгоритмы физиотерапии при лечении женского бесплодия	396
Предметный указатель	401

Глава 8

ИНДУКЦИЯ ОВУЛЯЦИИ

Ановуляция — состояние, при котором в яичниках женщины абсолютно отсутствует или редко происходит разрыв фолликула и освобождение ооцита. Классификацию ановуляторного бесплодия по МКБ-10 см. в главе «Ановуляторное бесплодие».

Формулировка «натуральный цикл» подразумевает рост одного доминантного фолликула, а индукция овуляции — рост нескольких — 2–3 — фолликулов. Механизм развития ановуляции и основные показания к индукции овуляции описаны в главе «Ановуляторное бесплодие». Существуют медикаментозные и хирургические методы индукции овуляции.

Для медикаментозной индукции овуляции используется несколько классов препаратов, которыми достигаются следующие цели:

- ▶ стимуляция роста и развития фолликулов;
- ▶ индукция финального созревания ооцита и овуляции (триггеры овуляции).

Для стимуляции роста и развития фолликулов используются **прямые и не-прямые индукторы**.

Непрямые индукторы овуляции — препараты, повышающие продукцию ФСГ гипофизом (см. приложение «Фармакокинетика и фармакодинамика непрямых индукторов овуляции»).

1. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (КЦ, а также ралоксифен, тамоксифен).
2. Ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол) и др.

Прямые индукторы — гонадотропины, непосредственно действующие на фолликул (см. приложение «Фармакокинетика и фармакодинамика прямых индукторов овуляции»).

1. Человеческие мочевые гонадотропины (чМГ; 75 МЕ).
2. Рекомбинантные гонадотропины (50 МЕ, 75 МЕ, 100 МЕ).

При индукции овуляции могут использоваться **вспомогательные препараты**:

- ▶ а-ГнРГ и ант-ГнРГ с целью блокады гипофиза и предупреждения преждевременной овуляции;
- ▶ комбинированные эстроген-гестагенные препараты с целью планирования циклов индукции, использования ребаунд-эффекта и профилактики образования кист перед началом стимуляции; отменяются за 5–6 дней до начала стимуляции;
- ▶ препараты эстрадиола для стимуляции созревания эндометрия, например у пациенток с гипофизарной недостаточностью, на фоне стимуляции овуляции.

Что касается контролируемой овариальной стимуляции (КОС), то это влияние препаратов, оказывающих прямое или опосредованное воздействие на яичник, в результате которого стимулируется рост одновременно нескольких фолликулов.

8.1. АНТИЭСТРОГЕНЫ (СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ ЭСТРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ, ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ)

8.1.1. Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов действуют, ингибируя отрицательный эффект обратной связи циркулирующего эстрогена в гипофизарной области гипоталамуса. Тремя широко распространенными селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов являются **КЦ**, **тамоксифен** и **ралоксифен**.

Механизм действия, фармакокинетику и фармакодинамику см. в Приложении 4.

КЦ — нестероидный антагонист рецепторов эстрогенов, препарат первого ряда для стимуляции овуляции при ановуляции.

Обычно используемая суточная доза КЦ составляет 50–150 мг. Для группы так называемых гиперответчиков может потребоваться доза <50 мг, особенно при СПКЯ (см. главу «Бесплодие, обусловленное СПКЯ»).

Pro...

1. Показано, что у большинства женщин овуляция происходит при низких дозах КЦ: у 52% овуляция наступает при приеме 50 мг/сут, а 22% пациенток овулируют при дозе 100 мг/сут. Хотя иногда нужны более высокие дозы, показатели наступления овуляции при этом обычно довольно низкие: у 12% пациенток овуляция начинается при дозе 150 мг/сут, у 7% — начиная с 200 мг/сут, у 5% — при 250 мг/сут.
2. Установлено, что успех лечения при ановуляторном бесплодии у молодых пациенток до 35 лет после 3 циклов терапии КЦ составляет 60–70%, после 5 циклов — 70–85%. В пересчете на один цикл фертильность составляет около 15%.
3. При отсутствии ответа яичников на назначенный КЦ в дозе 150 мг/сут, следует говорить о кломифен-резистентных яичниках.
4. Доля кломифен-резистентных пациенток с ретроспективно подтвержденной хронической ановуляцией на фоне гиперпролактинемии, гипотиреоза и надпочечниковой гиперандрогении суммарно достигает 14–19%.

et Contra

1. Существует точка зрения, что использование **высоких доз КЦ** отрицательно влияет на качество и количество цервикальной слизи, рост и созревание эндометрия.
2. Антиэстрогенное воздействие КЦ на эндометрий (недостаточная толщина и незрелость к моменту овуляции) во многом может объяснить низкую частоту беременностей и относительно высокую распространенность невынашивания после достижения овуляции.

3. В двух обсервационных исследованиях показатели овуляции и беременности улучшались для пациенток с СПКЯ, которые получали **лечение тамоксифеном после неэффективности лечения КЦ**.
4. Согласно кохрановскому обзору, частота беременности, овуляции, выкидышей, продолжающейся беременности и коэффициент живорождаемости были сходны при индукции овуляции с КЦ и тамоксифеном.

8.1.2. Ингибиторы ароматаз

Анастрозол и **летрозол** являются нестероидными конкурентными ингибиторами ароматаз. Эти препараты были разработаны для лечения локального и метастатического рака молочной железы у женщин в постменопаузе.

Механизм действия, фармакокинетику и фармакодинамику см. в Приложении 1.

Pro...

Стимуляция яичников с использованием летрозола приводила к значительно более низкой частоте многоплодной беременности по сравнению с КОС гонадотропинами, но не в сравнении с КЦ у женщин с идиопатическим бесплодием.

В проспективном РКИ сделан вывод, что по сравнению с КЦ при индукции овуляции с использованием летрозола у бесплодных женщин с СПКЯ были достигнуты более высокие показатели наступления овуляции и живорождения.

В систематическом обзоре на основе РКИ, сравнивающих результаты циклов КОС с КЦ и летрозолом у пациенток с СПКЯ, статистически значимое **увеличение числа беременностей и рождений** было зафиксировано у **леченых летрозолом по сравнению с использованием КЦ** (OR = 1,55 и OPR = 1,38 соответственно). Частота овуляции, самопроизвольных аборт и многоплодных беременностей между двумя группами были схожи.

Индукция овуляции с использованием летрозола **приводит к лучшим результатам беременности и живорождения по сравнению с КЦ у пациенток с СПКЯ** (см. раздел «Синдром поликистозных яичников и бесплодие»).

Показано, что фармакодинамические положительные эффекты летрозола приводят к более высоким показателям беременности по сравнению с КЦ. Летрозол имеет более короткое время полувыведения (45 ч), чем КЦ. Накопление КЦ в организме приводит к длительному истощению эстрогеновых рецепторов, сопровождающемуся неблагоприятным воздействием на ткани, чувствительные к эстрогенам.

В обсервационном исследовании с включением 106 женщин (55 получали КЦ, а 51 — летрозол) показано, что результаты оказались лучше у леченных летрозолом: количество беременностей 21,6% против 9,1%.

et Contra

В 2005 г. устное выступление в ASRM вызвало повышенную озабоченность по поводу врожденных пороков развития и **риска тератогенности летрозола**. С тех пор эта презентация была подвергнута критике из-за дизайна исследования и отсутствия публикации в рецензируемом журнале. Напротив, в некоторых исследованиях отмечены сердечные и врожденные аномалии плодов при беременности, достигнутой индукцией КЦ.

Tulandi и соавт. в 2006 г. провели многоцентровое исследование, сравнивающее неонатальный исход 514 беременностей после индукции овуляции летрозолом с 297 беременностями после индукции овуляции КЦ. Врожденные аномалии и хромосомные характеристики при применении летрозола и КЦ были сходными (2,4 против 4,8% соответственно). Кроме того, частота сердечных врожденных аномалий после КЦ была статистически достоверно выше, чем после летрозола (1,8% против 0,2% соответственно, $p = 0,02$).

Систематическое исследование и метаанализ использования летрозола и КЦ в стимулируемых циклах при СПКЯ **не выявили достоверной разницы в частоте овуляторных циклов и частоте наступления беременности** в двух группах. Исследователи пришли к выводу, что летрозол в равной степени эффективен по сравнению с другими методами стимуляции овуляции.

Другой систематический обзор: 26 РКИ, 5560 женщин. Сравнивали летрозол с КЦ (17 РКИ) и лапароскопическим дреллингом яичников, (3 РКИ): летрозол **увеличивает частоту наступления беременности и рождения живых детей** по сравнению с КЦ. Однако качество этих свидетельств было низким, их необходимо рассматривать с некоторой осторожностью. Кроме того, оказалось, что нет разницы между летрозолом и лапароскопическим дреллингом яичников, хотя соответствующих исследований было мало.

В проспективном клиническом исследовании 36 пациенткам (95 циклов) назначали КЦ, 38 пациенткам (95 циклов) — летрозол. В частоте овуляторных циклов (74,5% против 65,7%) и наступивших беременностей (7,4% против 9,1%) **не найдено достоверных различий** в частоте наступления беременности и живорождения.

В систематический обзор были включены 438 женщин с СПКЯ и бесплодием (1063 цикла). Пациентки были разделены на 2 группы: в 1-й группе 218 женщин (540 циклов) получали летрозол (5 мг/сут), а во 2-й группе 220 пациенток (523 цикла) — КЦ 100 мг/сут. В этом исследовании **не обнаружено преимуществ летрозола по сравнению с КЦ** в качестве препарата первого выбора для лечения женщин с СПКЯ и бесплодием, так как **не найдено значительных различий в количестве овуляторных циклов, наступивших беременностей и в частоте выкидышей**.

8.2. МЕТФОРМИН

Метформин — это пероральный антидиабетический препарат группы бигуанидов, который повышает чувствительность рецепторов инсулина в периферических клетках. **Целесообразность** добавления метформина в протоколы циклов лечения для увеличения частоты беременности среди пациентов с СПКЯ **дебатыруется**.

Специфические фенотипы и особенности пациенток с СПКЯ, которые получают пользу от приема метформина, должны быть определены до индукции овуляции. **Не рекомендуется рекомендовать метформин всем пациенткам с СПКЯ** (см. раздел «Синдром поликистозных яичников и бесплодие»).

Pro...

Использование инсулиносенситайзера метформина у женщин с ановуляторным бесплодием **повышает частоту овуляции и клинические показатели беременности**, не влияя на частоту самопроизвольных аборт.

Было обнаружено, что прием метформина >3 нед снижает частоту выкидышей (ОШ 0,41, 95% ДИ 0,21–0,78, $p = 0,0086$).

У 59 кломифен-резистентных женщин с ановулятором бесплодием, получавших комбинированное лечение — летрозол плюс метформин (53 цикла) или КЦ плюс метформин (67 циклов), число наступивших беременностей в группах статистически отличалось незначительно, однако **количество доношенных беременностей** было значительно **выше** в группе получавших летрозол (34,5% против 10% у получавших кломифен). Обобщая полученные данные, исследователи заключают, что **целесообразно назначать летрозол на фоне приема метформина**.

et Contra

В обзоре Кохрановской базы данных оценены клинические эффекты лечения метформином до и во время ЭКО или ИКСИ у женщин с СПКЯ. Авторы пришли к следующему выводу: несмотря на значительные положительные эффекты для профилактики СГЯ, **не найдено убедительных доказательств улучшения показателей рождаемости при использовании метформина** при лечении до или во время циклов ВРТ.

В систематическом обзоре сделан вывод, что у бесплодных пациенток с СПКЯ, которым КОС была проведена гонадотропинами для циклов ИКСИ, показатели имплантации улучшились, но число клинических беременностей и рождений не увеличилось при назначении метформина, несмотря на более низкие показатели СГЯ и частоты выкидышей.

В результатах 9 многоцентровых РКИ с участием в общей сложности 816 женщин, которые были рандомизированы на получавших метформин (411) против плацебо или без лечения (405) (Чехия, Италия, Иордания, Норвегия, Турция и Великобритания), **не представлено убедительных доказательств разницы между группами по числу живорожденных**, но частота наступления беременности была выше, а риск СГЯ ниже при использовании метформина.

В исследовании другой степени доказательности показано, что у женщин с 32-процентной вероятностью достижения живорождения при назначении плацебо или иного лечения соответствующие шансы (вероятность) при использовании метформина были бы между 28 и 53%. Для женщин с 31-процентной вероятностью достижения клинической беременности без метформина соответствующие шансы при использовании метформина были бы между 32 и 49%. У женщин с 27% риском СГЯ без метформина соответствующие шансы при метформине были бы между 6 и 15%. Авторы **не обнаружили убедительных доказательств**, что лечение метформином до или во время циклов ВРТ улучшало живорождаемость у женщин с СПКЯ.

8.3. ГОНАДОТРОПИНЫ

Гонадотропины (греч. *gone* — порождающее + *tropos* — направление) — это биологически активные вещества, гликопротеины по химической природе, секретируемые передней долей гипофиза и стимулирующие развитие половых желез, а также выработку ими половых гормонов.

Механизм действия, фармакокинетику и фармакодинамику см. в Приложении 3.

В проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании сравнивали рФСГ с мочевым ФСГ в соответствии с результатами циклов ВРТ: получали большее количество ооцитов за более короткое время с низкими суммарными дозами. Стимуляция с использованием рФСГ была более эффективна, чем при использовании мочевого ФСГ. Однако увеличение количества ооцитов не отразилось на увеличении числа беременностей при стимуляции рФСГ в сравнении с мочевым ФСГ.

В другом проспективном наблюдательном исследовании также сравнивали эндокринный профиль доноров ооцитов, стимулированных ФСГ + рЛГ (рекомбинантный ЛГ) (соотношение 2:1) или чМГ. Хотя полученное число ооцитов после КОС рекомбинантными гонадотропинами было выше, чем мочевыми (чМГ) (16,5 против 11,8, $p = 0,049$), количество ооцитов в метафазе II было **выше при использовании чМГ** (71,2 против 80,6%; $p = 0,003$). При оценке уровней сывороточных стероидных гормонов (эстрадиол, прогестерон, тестостерон и андростендион) в день введения триггера овуляции и на 6-й день цикла были обнаружены их слегка повышенные уровни при использовании рекомбинантных гонадотропинов по сравнению с чМГ. Сравнение внутрифолликулярных уровней стероидных гормонов было статистически незначимо между двумя протоколами. Текущие показатели беременности также были сходными (46,1 и 46,1%).

В исследовании другой степени доказательности при использовании гонадотропинов с ант-ГнРГ и трансфером одного эмбриона оценивали безопасность и эффективность рФСГ и высокоочищенного менотропина (чМГ) при КОС в циклах с ант-ГнРГ и обязательным переносом единственной blastocysty. Хотя более высокие показатели ооцитов были достигнуты с помощью рФСГ против чМГ, были собраны аналогичные количества ооцитов метафазы II. Авторы пришли к следующему выводу: несмотря на значительное расхождение в фармакодинамических эффектах, высокоочищенный чМГ имел эффект, подобный такому при использовании рФСГ в циклах с ант-ГнРГ и обязательным переносом единственной blastocysty, что было основано на клинических показателях беременности как при свежих переносах, так и при переносах размороженных 5-дневных эмбрионов.

Недавно был предложен препарат гонадотропина, который включает рФСГ и рЛГ в соотношении 2:1 — фоллитропин альфа + лутропин альфа (Перговерис[®]). Исследования доз, примененных у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом, подтвердили клиническую эффективность препарата и показали, что 75 МЕ ЛГ достаточно для оптимального фолликулогенеза. Некоторые исследования продемонстрировали благоприятное воздействие на результаты цикла и показатели ответа яичников при добавлении ЛГ к схемам КОС у определенных групп пациенток. Женщины старше 35 лет, с уменьшенным овариальным резервом и полиморфизмами рецепторов ЛГ теоретически являются кандидатами для этого способа. Добавление ЛГ к протоколу лечения активизирует клетки теки яичников для продукции большего количества андрогенов,

которые в конечном итоге превращаются в эстрогены в клетках гранулезы, увеличивая количество эстрогенов в фолликуле яичника, а также повышают качество ооцитов.

Проспективное рандомизированное исследование для сравнения результатов ЭКО в протоколах стимуляции яичников рФСГс рЛГ по сравнению с чМГ дало интересные результаты. Применение рФСГс рЛГ (в соотношении 2:1) или чМГ дает одинаковый эффект: по частоте имплантации, числу беременностей и качеству эмбрионов. Статистическая разница в лучшем качестве ооцитов женщин, получавших чМГ, была нивелирована общим количеством аспирированных ооцитов — оно было выше в группе рФСГс рЛГ. Таким образом, общее количество ооцитов метафазы II было аналогично в обеих группах за счет более высоких уровней СГЯ для группы рФСГс рЛГ. Уменьшение количества ФСГ, используемого в группе чМГ, также привело к снижению стоимости цикла ЭКО.

Комбинация рФСГс рЛГ (2:1) представляет собой оптимальный режим индукции овуляции в отношении безопасности и клинической эффективности у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом, использование этой комбинации лекарств при стимуляции яичников для ЭКО остается спорным, поскольку **целевая популяция**, которая может получить выгоду от этой комбинированной терапии, **не определена**. В качестве кандидатов для добавления рЛГ к схемам стимуляции на основе предыдущих исследований были предложены пациентки, нуждающиеся в получении >3000 МЕ рФСГ во время КОС, пациентки, демонстрирующие плато при фолликулярном росте, и пациентки с неадекватным ответом после 7 дней назначения рФСГ.

Систематический обзор и метаанализ показали, что у «бедных ответчиков» добавление р-вЛГ к р-вФСГ по сравнению только с р-вФСГ может приводить к значительному увеличению числа ооцитов, клинических и продолжающихся беременностей. Основываясь на этом предположении, в настоящее время Numaidan и соавт. проводят многоцентровое РКИ для изучения возможных преимуществ комбинации фиксированных доз рФСГ + рЛГ по сравнению с монотерапией рФСГ у пациенток с плохим ответом яичников, в соответствии с определением, предложенным Болонскими критериями ESHRE.

8.3.1. Гонадотропины длительного действия

К гонадотропинам длительного действия относится **корифоллитропин альфа**, представляющий собой рФСГ длительного действия, который действует в течение 7 дней после введения для поддержки фолликулогенеза (*фармакокинетику и фармакодинамику см. в Приложении 3*). Хотя фармакодинамические действия рФСГ длительного действия такие же, как и при ежедневном рФСГ, время полувыведения из сыворотки рФСГ длительного действия составляет 65 ч, что вдвое больше, чем у ежедневного рФСГ. Исследования по определению дозы показали, что для клинической эффективности у пациенток с массой тела >60 кг рекомендуются дозы 100 и 150 мкг длительно действующего рФСГ.

В метаанализе Кохрановской базы данных указывается: хотя использование средней дозы (150–180 мкг) рФСГ длительного действия, по-видимому,

является безопасным и одинаково эффективным вариантом КОС по сравнению с ежедневным рФСГ, у женщин с идиопатической субфертильностью, **получивших низкую дозу (60–120 мкг) рФСГ длительного действия, по сравнению с женщинами, получавшими ежедневный рФСГ, отмечается снижение рождаемости.**

Безопасность и эффективность использования ФСГ длительного действия для использования у пациенток с гипер- или бедной реакцией и у женщин с субфертильностью любой причины — это область текущих исследований.

Pro...

В систематическом обзоре и метаанализе, включая 4 рандомизированных исследования, пришли к выводу, что корифоллитропин в сочетании с ежедневным ант-ГнРГ, по-видимому, является альтернативой ежедневным инъекциям рФСГ с учетом эффективности и безопасности у пациенток — нормальных ответчиков, подвергающихся КОС в циклах лечения ЭКО/ИКСИ.

Установлено, что у больных с несостоятельностью гонадотрофов аденогипофиза введение чистого ФСГ обеспечивает **рост фолликулов**, но часто не сопровождается созреванием в них **качественных ооцитов.**

Показано, что дополнительного назначения 75 МЕ рЛГ к 150 МЕ рФСГ вполне достаточно для оптимального развития фолликулов и их способности овулировать в ответ на введение ХГЧ, а также обеспечивает адекватный стероидогенез в яичниках и созревание эндометрия.

В Кохрановской базе данных суммарно имеет место более высокая частота развивающейся беременности у пациенток с бедным ответом при их лечении **комбинацией рФСГ + рЛГ** по сравнению с теми, кто получал только рФСГ в длинном протоколе с а-ГнРГ (ОР = 1,85; 95% ДИ 1,1–3,11). При сравнении показателя **частоты наступления беременности** (ЧНБ) в основной (рФСГ + рЛГ) и контрольной группах (только рФСГ) в 3 из 10 обзореваемых исследований частота клинической беременности на 7% была выше у пациенток, получавших оба типа рекомбинантных гонадотропинов.

В 5 исследованиях разница между сравнивавшимися группами по ЧНБ не превышала 7% в пользу основной группы, а в другом исследовании разница отсутствовала по сравнению с контрольной группой.

В метаанализе на основании оценки результатов 7 исследований, охватывавших в общей сложности 920 циклов ВРТ, выполненных у женщин старше 35 лет, отмечена **более высокая частота** клинически подтвержденной беременности у пациенток, получавших в протоколах с десенситизацией аденогипофиза **комбинацию рФСГ + рЛГ** вместо монотерапии рФСГ (ОР = 1,37; 95% ДИ 1,03–1,83).

et Contra

Не доказано, что низкий уровень эндогенного ЛГ является показанием к назначению препаратов рЛГ, поскольку глубокая супрессия продукции ЛГ не отражается на показателях ЧНБ и частоте рождений при использовании рФСГ в схемах как с а-ГнРГ, так и с ант-ГнРГ.

Показано, что применение протокола с **ант-ГнРГ и рФСГ имеет практически одинаковую** частоту наступления беременности у женщин с ЛГ <0,5 МЕ/л (50%), ЛГ в пределах 0,5–3,8 МЕ/л (45%) и ЛГ >3,8 МЕ/л (47%) в день введения ХГЧ.

Нецелесообразно определять уровень эндогенного ЛГ для уточнения необходимости дополнительного применения рЛГ в длинном протоколе с рФСГ. Назначение рЛГ пациенткам со снижением уровня ЛГ в середине индуцируемой фолликулярной фазы более чем на 50% от его уровня перед началом применения рФСГ не улучшает результаты ЭКО.

8.3.2. Рекombинантный хорионический гонадотропин человека или мочево́й хорионический гонадотропин человека для окончательного созревания ооцитов

ХГЧ применяют для окончательного созревания ооцитов во время циклов ВРТ. Используют 2 его формы: рекомбинантный и мочево́й. Мочево́й ХГЧ имеет некоторые недостатки по сравнению с рекомбинантным: несоответствие между партиями, неконтролируемый источник и непредсказуемая биологическая активность.

Pro...

В проспективном РКИ сравнивали эффективность и безопасность 250 и 500 мкг рекомбинантного ХГЧ с 10 000 МЕ мочево́го ХГЧ при ВРТ. В качестве первичной конечной точки исследования выбрано общее количество собранных ооцитов, которое было одинаково для обеих групп. Основываясь на результатах этого исследования, рекомбинантный ХГЧ был признан эффективным и переносимым для индукции окончательного созревания фолликулов и лютеинизации для ВРТ. В двух кохрановских обзорах оценена безопасность и эффективность подкожного рекомбинантного ХГЧ и высокой дозы рЛГ по сравнению с внутримышечным мочево́м ХГЧ для индукции финального запуска созревания яйцеклеток в циклах ЭКО и ИКСИ. Авторы пришли к выводу, что регистрируется эквивалентная частота наступления беременности и СГЯ при применении рекомбинантного ХГЧ или рЛГ и мочево́го ХГЧ для окончательного созревания фолликулов в программах ЭКО. Авторы рекомендуют использовать мочево́й ХГЧ как лучший выбор для окончательного запуска созревания ооцитов в циклах ЭКО и ИКСИ.

et Contra

В 15 клинических испытаниях с участием 2473 женщин сравнивали рекомбинантный ХГЧ с мочево́м ХГЧ, в 3 клинических испытаниях с участием 479 женщин сравнивали рЛГ с мочево́м ХГЧ. Не найдено доказательств различий между рекомбинантным и мочево́м ХГЧ и между рекомбинантным лютеинизирующим гормоном человека (рЛГЧ) и мочево́м ХГЧ по частоте продолжающейся беременности/живорождения или СГЯ. В исследованиях не представлены достаточные доказательства неблагоприятных событий, кроме СГЯ, но и представленные доказательства не были окончательными.

Хирургические методы индукции овуляции

Хирургическая индукция овуляции выполняется у пациенток с кломифен-резистентными формами СПКЯ (см. раздел «Синдром поликистозных яичников и бесплодие»).

ВРТ остаются дефицитными. Основная проблема — снижение стоимости при сопоставимой эффективности. Вопрос актуален для государства, бизнеса и пациентов. Однозначно положительным следует считать появление воспроизведенного рекомбинантного фоллитропина-альфа Фоллитропа (лиофилизат для приготовления р-ра для в/м и п/к введения 75 МЕ (фл), ЛСП-008834/09 от 05.11.09, изменения от 28.04.17, LGhem, Ltd, Корея). Многолетнее применение препарата в различных программах ВРТ показало сопоставимую с оригинальными фоллитропинами эффективность при снижении затрат на стимуляцию на 25–30%. Фоллитроп экономичен и удобен в применении самостоятельно и в комплексе с другими препаратами, включая двоянные циклы стимуляции при бедном яичниковом ответе, для стимуляции сперматогенеза при гипогонадотропном гипогонадизме. Особенностью Фоллитропа является высокая безопасность (отсутствие рисков СГЯ, применение при СПКЯ). Выпуск в виде лиофилизата значительно снижает риски потери качества и затраты на транспортировку и хранение.

На правах рекламы

8.4. КОНТРОЛИРУЕМАЯ ОВАРИАЛЬНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ

Как уже указывалось выше, стимуляция овуляции традиционно проводится в центрах ВРТ и **не проводится или редко применяется** в женских консультациях. Прежде всего это сопряжено с недостаточными знаниями врачей-гинекологов, специализирующихся на эндокринной гинекологии. В то же время при доказанно проходимых маточных трубах и подтвержденной мужской фертильности порядок оказания акушерско-гинекологической помощи указывает на нулевые и даже более низкие показатели лечения именно в условиях женской консультации, т.е. на первом уровне гинекологической помощи. Ознакомление с этим разделом, а также со специальным изданием 2017 г.¹, **поможет врачам, а главное — супружеским парам, быстро и эффективно преодолеть ановуляторное бесплодие.**

Индукция овуляции — это искусственная стимуляция процесса созревания яйцеклетки с помощью фармакологических препаратов.

Для получения нескольких яйцеклеток в яичниках женщин (суперовуляция), готовящихся к ЭКО или ВМИ, используют КОС.

Стимуляция проводится под УЗ-контролем (мониторинг созревания фолликулов) для определения скорости развития фолликулов и эндометрия, коррекции дозировки гормонального препарата. При необходимости можно проводить гормональный мониторинг (оценка уровня эстрадиола). Именно поэтому индукцию овуляции в программах ВРТ называют контролируемой.

Мониторинг фолликулогенеза позволяет выбрать тактику индукции овуляции максимально персонифицированно.

Первыми препаратами, позволившими контролировать овуляторный пик ЛГ в стимулированных циклах, были а-ГнРГ. В последние 25 лет с момента первого применения а-ГнРГ позиционировались как неотъемлемая часть протоколов стимуляции в ВРТ.

¹ Хомбург Р. Стимуляция яичников: практическое руководство / Пер. с англ. под ред. И.Ю. Когана. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

В последние десятилетия мы получили большое разнообразие лекарственных препаратов с различным составом гормонов (рФСГ, ЛГ, человеческий менопаузальный гормон), содержащих как ФСГ, так и ЛГ, что позволило дифференцированно выбрать протокол КОС в зависимости от исходного состояния репродуктивной системы пациентки и основной причины бесплодия. Разнообразие протоколов стимуляции контролируемой овуляции позволяет максимально снизить частоту возможных осложнений и получить наилучший результат лечения.

Аналоги ГнРГ представляют собой важнейший компонент КОС.

Механизм действия, фармакокинетику и фармакодинамику см. в Приложении 3.

Учитывая контролируемый фолликулогенез под воздействием препаратов, описанных выше, в мире не существует протоколов по длительности применения (так называемые короткие и длинные). Однако врачи привыкли воспринимать информацию в режиме короткого или длинного протокола.

По **короткому** протоколу гонадотропины назначаются одновременно с введением а-ГнРГ. По протоколу стимуляция овуляции гонадотропинами начинается только после **начала фазы десенситизации гипофиза**, когда снизится выработка эндогенных ФСГ и ЛГ. Для надежной десенситизации гипофиза и до момента, когда может быть начата КОС, **требуется длительное, не менее недели, применение а-ГнРГ.**

Была признана необходимость разработки протокола, при котором можно было бы достичь более быстрой супрессии гипофиза. Таким требованиям отвечает протокол с ант-ГнРГ, который позволяет ограничить его прием только продолжительностью фолликулярной фазы, когда риск преждевременного спонтанного выброса ЛГ у пациенток максимальный; назначать ант-ГнРГ необходимо одновременно со стимуляцией гонадотропинами. В противоположность а-ГнРГ **ант-ГнРГ быстро и непосредственно подавляют выброс гонадотропинов** путем конкурентного связывания гипофизарных рецепторов ГнРГ (табл. 8.1).

Таблица 8.1. Сравнение действия агонистов и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона

Антагонисты ГнРГ	Агонисты ГнРГ
Блокада рецепторов гипофиза без активации	Первоначальная стимуляция секреции гипофизом ЛГ и ФСГ
Конкурентный ингибитор	Десенситизация (истощение) гипофиза
Немедленная и зависящая от дозы супрессия	Снижение рецепторов ГнРГ на клетках гипофиза
Быстрая обратимость действия	Медленная обратимость действия

Для ант-ГнРГ характерно быстрое торможение рецепторов гипофиза, быстрое начало действия, чистый антагонистический эффект, быстрое восстановление функции гипофиза после отмены. Отличительные черты действия ант-ГнРГ: не приводят к первоначальному подъему уровня ЛГ, не снижают количество рецепторов ГнРГ на клетках гипофиза, ингибирование ЛГ/ФСГ начинается сразу после введения препарата, используется внутренний резерв ФСГ при стимуляции, поэтому когорта растущих фолликулов разнородна, вследствие конкурентного связывания характерной особенностью является дозозависимость — степень супрессии зависит от уровня ант-ГнРГ в крови.

После введения ант-ГнРГ уровень гонадотропинов в крови значительно снижается, причем уровень ЛГ снижается в большей степени, чем уровень ФСГ. Так, после однократного введения 0,25 мг ганиреликса концентрация ЛГ снижается на 74%, а уровень ФСГ — на 32%. Угнетение после однократного введения продолжается 4–16 ч после инъекции. Введение в клиническую практику ант-ГнРГ позволяет проводить процесс стимуляции яичников на современном и безопасном уровне, в коротком и простом режиме, что отвечает интересам пациентов. Такие отличительные свойства ант-ГнРГ, как угнетение секреции гонадотропинов без интернализации рецепторов на гонадотрофах, быстрый и обратимый характер действия, позволили существенно усовершенствовать протоколы КОС без снижения ее эффективности.

8.4.1. Длинный протокол контролируемой овариальной стимуляции с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона

Длинный протокол (КОС) в циклах ВРТ с применением а-ГнРГ предполагает их введение с 21-го дня предыдущего менструального цикла в виде ежедневных инъекций или депо-форм а-ГнРГ. Применение длинного протокола с а-ГнРГ подразумевает ведение цикла ВРТ в 2 этапа. На первом — предполагается подавление гонадотропин-секреторной функции гипофиза. Считается, что оптимальные результаты стимуляции можно получить только после достижения адекватной десенситизации до старта терапии гонадотропинами (собственно стимуляции) и продолжать до дня введения триггера.

Середина второй фазы предшествующего менструального цикла — наилучший период для начала введения а-ГнРГ по сравнению с фолликулярной фазой. Это объясняется снижением риска возникновения нежелательных побочных явлений. В частности, при начале длинного протокола в фолликулярную фазу возрастает вероятность появления индукционной лютеиновой кисты в ответ на начальное действие а-ГнРГ, активирующее выработку гонадотропинов. Считается, что стимуляция суперовуляции на фоне лютеиновой кисты сопряжена со значительным снижением показателя частоты наступления беременности. Исключить факт появления индукционной лютеиновой кисты можно только путем трансвагинального сканирования перед началом индукции суперовуляции.

Через 14–18 дней под контролем УЗИ толщины эндометрия и состояния яичников (обнаружение фолликулярных кист или кист желтого тела) и уровня эстрадиола (<50 пг/мл) начинается введение человеческих менопаузальных или рекомбинантных гонадотропинов в средней стартовой дозе 150–250 МЕ. В момент достижения размеров лидирующих фолликулов ≥ 18 мм в диаметре для завершения созревания ооцитов вводится триггерная доза ХГЧ 5–10 тыс. МЕ, через 34–36 ч забирают яйцеклетки.

Преимущества этого протокола:

- ▶ симметричный рост когорты фолликулов и трансформации эндометрия;
- ▶ достаточное количество яйцеклеток и эмбрионов;
- ▶ возможность криоконсервации;
- ▶ гибкость протокола во временном промежутке исключает работу специалистов ВРТ, эмбриологов в выходные и праздничные дни.

Недостатки этого протокола:

- ▶ большое количество растущих фолликулов;
- ▶ необходимость введения большего количества экзогенных гонадотропинов, поскольку для возобновления роста фолликулов требуется большее количество экзогенного ФСГ;
- ▶ повышенные дозы введения ФСГ и, соответственно, повышенные уровни эстрадиола лежат в основе роста риска развития одного из самых тяжелых осложнений ВРТ — СГЯ;
- ▶ в некоторых случаях в ответ на введение а-ГнРГ можно выявить персистенцию фолликулы, желтое тело, что значительно усложняет дальнейшую стимуляцию овуляции, поскольку с наступлением полной блокады гонадотропин-секретирующей функции гипофиза на пул растущих фолликулов влияют низкие уровни эндогенного ФСГ;
- ▶ неустойчивое психоэмоциональное состояние и увеличение финансовых расходов в связи с длительной стимуляцией;
- ▶ повышенный уровень прогестерона в день введения ХГЧ значительно снижает эффективность ВРТ.

По данным кохрановского обзора, шансы наступления клинической беременности в 1,5 раза выше при применении классического длинного протокола по сравнению с коротким, однако в частоте живорождения значимых различий не отмечено.

8.4.2. Короткий протокол контролируемой овариальной стимуляции с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона

Короткий протокол КОС с агонистами в циклах ВРТ заключается в следующем: со 2-го дня менструального цикла после УЗ-оценки толщины эндометрия и состояния яичников начинается введение а-ГнРГ одновременно с гонадотропинами в стартовой дозе от 150 до 250 МЕ. При достижении доминантного фолликулом диаметра ≥ 18 мм назначается триггер овуляции — ХГЧ в дозе 5–10 тыс. МЕ. Через 36 ч выполняют забор яйцеклеток.

Преимущества этого протокола:

- ▶ использование меньшего количества гонадотропинов;
- ▶ уменьшение числа случаев СГЯ;
- ▶ возможность использования у женщин с пониженным овариальным резервом.

Недостатки этого протокола:

- ▶ вероятность преждевременного пика ЛГ и, соответственно, преждевременной овуляции;
- ▶ вероятность необходимости работы специалистов ВРТ и эмбриологов в праздничные и выходные дни;
- ▶ меньшее количество полученных яйцеклеток и эмбрионов.

8.4.3. Протокол контролируемой овариальной стимуляции с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона

КОС с применением ант-ГнРГ проводится следующим образом: со 2-го дня менструального цикла начинают введение гонадотропинов в средней стартовой

дозе ФСГ 150–250 МЕ. На 7-й день выполняют УЗИ, при обнаружении фолликула размером ≥ 14 мм назначают а-ГнРГ в дозе 0,25 мг/сут в течение 4–5 сут и продолжают стимуляцию гонадотропинами до достижения диаметра лидирующего фолликула ≥ 18 мм в диаметре ≥ 3 фолликулами с размером ≥ 16 мм. Затем назначают триггер овуляции — ХГЧ 5–10 тыс. ЕД или а-ГнРГ в дозе 0,1–0,2 мг, через 34–36 ч выполняют забор яйцеклеток. В случае бедного ответа со стороны яичников назначение ант-ГнРГ может быть отложено до тех пор, пока один из фолликулов не достигнет диаметра ≥ 14 мм. В случае выраженного роста фолликулов введение ант-ГнРГ может быть начато с 5-го дня КОС.

Преимущества этого протокола:

- ▶ сокращение продолжительности стимуляции в цикле ВРТ на 1–2 дня;
- ▶ гораздо более быстрое увеличение размеров фолликулов в первые дни после стимуляции гонадотропинами;
- ▶ возможность получения яйцеклеток у женщин с пониженным фолликулярным резервом;
- ▶ возможность получения умеренного количества яйцеклеток и эмбрионов у пациенток с СПКЯ;
- ▶ потенциальная возможность части пациенток отказаться от поддержки функции желтого тела в посттрансферном периоде;
- ▶ снижение случаев средних и тяжелых форм СГЯ;
- ▶ снижение дозы необходимого экзогенного ФСГ при отсутствии супрессии эндогенного ФСГ во время раннего фолликулярного развития;
- ▶ снижение продолжительности и стоимости лечения за счет уменьшения доз гонадотропинов.

Недостатки этого протокола:

- ▶ асинхронный рост фолликулов, получение меньшего количества яйцеклеток;
- ▶ в некоторых случаях невозможность криоконсервации эмбрионов;
- ▶ вероятность работы специалистов ВРТ и эмбриологов в праздничные и выходные дни.

8.4.4. Хорионический гонадотропин человека и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона как триггеры окончательного созревания ооцитов

Изначально в качестве триггера для пика ЛГ в середине цикла использовали ХГЧ, чтобы вызвать окончательное созревание ооцитов перед их извлечением в циклах ВРТ. Введение ХГЧ стимулирует всплеск ФСГ, сопровождающий всплеск ЛГ во время физиологической овуляции в естественных циклах. Считается, что всплеск ФСГ в середине цикла ускоряет созревание ядер ооцитов, ведет к накоплению кумулюсных клеток и формированию рецепторов ЛГ на клетках гранулезы. Относительно длительное время полувыведения ХГЧ дает лютеотрофический эффект во время ЛФ, но при этом увеличивает риск СГЯ.

Несмотря на получение стимула для окончательного созревания ооцитов, иницирование овуляции с ХГЧ **не оказывает благотворного влияния на качество ооцитов и на рецептивность эндометрия** по сравнению со спонтанной

овуляцией. Поэтому, когда на рынок были выведены ант-ГнРГ, для окончательного созревания ооцитов было предложено использовать а-ГнРГ (в качестве триггера овуляции).

Результаты пилотных исследований в этой области привели к разочарованию вследствие относительно низких показателей частоты наступления беременности и высокой частоты самопроизвольных абортов в циклах ЭКО и ИКСИ, проведенных с использованием а-ГнРГ. Модификации поддержки ЛФ решают эту клиническую проблему; в настоящее время а-ГнРГ чаще используются для окончательного созревания ооцитов, особенно у пациенток с повышенным риском СГЯ. Стратегия использования а-ГнРГ в качестве триггеров овуляции снижает риск СГЯ при модифицированной поддержке ЛФ с достижением удовлетворительных показателей частоты наступления беременности. Ранний СГЯ все еще может развиваться, даже в случаях отмены переноса эмбрионов (сегментированный протокол, или «freez all»). **Целевыми группами для назначения а-ГнРГ в качестве триггеров овуляции предлагаются доноры ооцитов, гиперответчики, пациентки с нормальным ответом.** Во время ЛФ циклов ВРТ, когда в качестве триггеров используются а-ГнРГ, относительно невысокий выброс ЛГ и центральное ингибирование секреции гонадотропина (из-за супрафизиологических уровней эстрадиола в сыворотке) истощает поддержку ЛГ, которая требуется для повышения шансов имплантации путем усиления секреции прогестерона желтым телом и ряда других посредников имплантации.

Хотя лютеиновая поддержка гестагенами не требуется для циклов ВРТ, триггером в которых является ХГЧ, прогестероновая терапия **настоятельно рекомендуется до 7-й недели гестации во время циклов ВРТ** с триггером овуляции а-ГнРГ. Р. Humaidan и соавт. предлагают вводить **ХГЧ внутримышечно в дозе 1500 МЕ** во время процедуры извлечения ооцитов, когда а-ГнРГ используют для окончательного созревания ооцитов в циклах с ант-ГнРГ. Это назначение резко **снизило показатели самопроизвольных абортов и повысило частоту беременностей** для этой группы пациенток.

Pro...

Разные дозы различных а-ГнРГ были успешно использованы для окончательного созревания ооцитов. М. Youssef и соавт. провели метаанализ для оценки различий между а-ГнРГ и ХГЧ с точки зрения безопасности и эффективности для запуска окончательного созревания ооцитов в циклах ЭКО-ИКСИ у женщин, включенных в протоколы с ант-ГнРГ. В отличие от Р. Humaidan и соавт., авторы пришли к следующему выводу: когда а-ГнРГ используются для окончательного созревания ооцитов в свежих аутологических циклах, показатели рождаемости оказываются более низкими, как и показатели пролонгирования беременности при более высокой частоте ранних выкидышей. М. Youssef и соавт. рекомендовали использовать а-ГнРГ в качестве триггера созревания ооцитов для женщин, которые не нуждаются в «свежих переносах», являются донорами ооцитов и требуют замораживания аутологических ооцитов для сохранения фертильности. Недавно L. Engmann и соавт. (2016) рассмотрели преимущества и потенциальные недостатки использования в качестве триггеров а-ГнРГ, выполнив анализ сильных и слабых сторон, возможностей и угроз. Авторы рекомендовали интенсивную **лютеиновую поддержку**

с трансдермальным эстрадиолом и внутримышечным прогестероном, если пик эстрадиола в сыворотке ≥ 4000 пг/мл после а-ГнРГ или двойного введения а-ГнРГ и 1000 МЕ ХГЧ, если пик эстрадиола в сыворотке < 4000 пг/мл. Рекомендации той же группы авторов, основанные на числе фолликулов: введение ХГЧ 1500 МЕ через 35 ч после введения триггера а-ГнРГ, если в день триггера овуляции имеется < 25 фолликулов диаметром ≥ 11 мм. Заморозить все ооциты или эмбрионы, если визуализировано > 25 фолликулов.

8.4.5. Сравнение протокола экстракорпорального оплодотворения с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона и длинного протокола с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона

Pro...

Al-Inany и соавт. провели кохрановский обзор для сравнения основных используемых протоколов КОС: протокола с ант-ГнРГ и длинного протокола с а-ГнРГ — для оценки безопасности и эффективности антагонистов по сравнению с а-ГнРГ, длинный протокол для стимуляции яичников в циклах ВРТ. Авторы пришли к выводу, что по сравнению с длинными протоколами (с а-ГнРГ) протокол с ант-ГнРГ значительно снижает вероятность развития СГЯ при неизменных соответствующих показателях рождаемости. Другой кохрановский систематический обзор показал **одинаковые показатели рождаемости при использовании для стимуляции овуляции коротких протоколов с ант-ГнРГ и длинных протоколов с а-ГнРГ**. По сравнению с а-ГнРГ протоколы на основе ант-ГнРГ снижали частоту всех степеней тяжести СГЯ (ОР = 0,61). Показатели **выкидышей были аналогичными** при этих двух протоколах. Частота отмены цикла после индукции овуляции **у «бедных ответчиков» была выше** у женщин, которые получали ант-ГнРГ по сравнению с а-ГнРГ (ОР = 1,32). Исходя из этих результатов протоколы с ант-ГнРГ, по-видимому, являются лучшими и наиболее безопасными для пациенток с высоким уровнем риска развития СГЯ. Напротив, протоколы с а-ГнРГ приводят к более высоким цифрам созревания ооцитов по сравнению с протоколами с ант-ГнРГ среди «бедных ответчиков». S.K. Sunkara и соавт. провели РКИ «бедных ответчиков», проходивших лечение бесплодия методом ЭКО. Количество извлеченных ооцитов было значительно выше при использовании длинных протоколов с а-ГнРГ по сравнению с короткими протоколами с а-ГнРГ ($4,42 \pm 3,06$ против $2,71 \pm 1,60$) и не отличались между длинными протоколами с агонистами и протоколами с антагонистами ($4,42 \pm 3,06$ против $3,30 \pm 2,91$). Общая доза гонадотропина и продолжительность стимуляции были значительно выше при использовании длинных протоколов с агонистами по сравнению с короткими протоколами с агонистами и ант-ГнРГ. Текущие показатели беременности составляли 16,2% в протоколах с антагонистами и 8,1% в длинных и коротких протоколах с агонистами ($p = 0,48$). Исходя из этих результатов авторы пришли к выводу, что длинные протоколы с а-ГнРГ и протоколы с ант-ГнРГ могут быть **лучшим выбором** в качестве **режимов индукции овуляции для «бедных ответчиков»**, тогда как короткий протокол с а-ГнРГ представляется менее эффективной стратегией лечения, поскольку приводит

к получению меньшего количества ооцитов. Al-Inany и соавт. представили кохрановский обзор сравнения эффективности ант-ГнРГ с длинными протоколами с а-ГнРГ, включающий 73 РКИ (12 212 участниц). Несмотря на весьма невысокое качество выбранных для этого систематического обзора исследований, было обнаружено, что **использование ант-ГнРГ связано с существенным снижением СГЯ без снижения вероятности достижения живорождения по сравнению с использованием а-ГнРГ длительным курсом.**

et Contra

Метаанализ Xiao и соавт. показал **отсутствие статистически значимых различий** в частоте наступления беременности **между агонистами и антагонистами** в циклах ВРТ.

Точка зрения

Рациональное использование и введение препаратов для индукции овуляции требует оценки фармакокинетических, фармакодинамических и клинических аспектов каждого отдельного препарата на основе фармакологических и клинических данных. Эта клиническая практика в конечном итоге увеличит успех протоколов индукции овуляции, выполняемых для лечения бесплодия, и уменьшит риски, угрожающие здоровью, которые возникают из-за бремени лечения.

8.5. ЧИСТЫЙ И МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ПРОТОКОЛ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ В ЕСТЕСТВЕННОМ ЦИКЛЕ

Протокол ЭКО в естественном цикле является наиболее щадящим методом ВРТ для пациентки, при котором практически не используются гормональные препараты. Применяется в тех случаях, когда есть противопоказания для гормональной стимуляции. Яйцеклетка созревает самостоятельно. Наблюдают лишь за естественным ростом фолликула с последующей пункцией единственного ооцита.

Все большее распространение циклов с ант-ГнРГ в ЭКО, использование в роли триггера а-ГнРГ и стратегии «сегментированный протокол» («freez all») снизили риск СГЯ. Однако в литературе приводятся данные о том, что тяжелые случаи СГЯ все еще имеют место. Кроме того, повторные стимулированные циклы ЭКО обычно не выполняются в последовательных менструальных циклах, так как необходимо время для восстановления яичников. По этим немаловажным причинам в последние годы **естественный цикл ЭКО вновь завоевал популярность**. Несмотря на некоторые преимущества, которые он предлагает, естественный цикл ЭКО связан с высоким риском отмены переносов эмбрионов, который варьирует, по данным литературы, от 15 до 71% случаев начатых программ ЭКО. Поскольку эта программа ЭКО вращается вокруг одного фолликула, есть несколько причин, по которым цикл может быть отменен:

- ▶ аномальное созревание фолликулов;
- ▶ преждевременная овуляция единственного фолликула;

- ▶ неудачное извлечение ооцита;
- ▶ пустой фолликул при аспирации ооцитов;
- ▶ отсутствие оплодотворения.

Результаты 20 исследований, описывающих результаты ЭКО в естественном цикле, и 12 исследований, в которых сравнивали ЭКО со стимуляцией яичников, показали, что эффективность естественного цикла сложно оценить ввиду неконтролируемого преждевременного роста ЛГ и преждевременных овуляций. Сделан вывод о том, что естественный цикл ЭКО представляет собой недорогостоящую процедуру с низким уровнем риска различных осложнений. Однако в отличие от ЭКО с КОС **повторные естественные циклы ЭКО могут выполняться в течение нескольких последовательных месяцев.**

Было предложено несколько вариаций естественного ЭКО, особо важных для лечения в учреждениях первого уровня: от чисто естественного цикла без применения дополнительных медикаментов до модифицированного естественного цикла (МЕЦ) с добавлением определенных средств для предотвращения преждевременной овуляции и поддержания роста фолликулов, с умеренной или минимальной КОС с КЦ или летрозолом. Модифицированное естественное ЭКО следует за курсом естественного женского менструального цикла.

Доказано, что КОС демонстрирует большую частоту наступления беременности и имплантации, чем ЭКО в естественном цикле.

et Contra

Метаанализ Verberg и соавт. показывает, что в нативном цикле получается меньше ооцитов по сравнению с циклами со стимуляцией суперовуляции, но при этом между ними **нет статистически значимых различий в частоте имплантации и количестве живорожденных детей.**

Точка зрения

Таким образом, разнообразие методов стимуляции контролируемой овуляции обусловлено многообразием причин и форм бесплодия, а также различным исходным состоянием репродуктивной системы пациентов. В идеале каждой пациентке должен быть подобран персонализированный протокол стимуляции, который решит проблему получения оптимального числа зрелых ооцитов при максимальном снижении риска развития осложнений.

Литература

1. Краснопольская К.В., Булычева Е.С., Горская О.С., Кабанова Д.И. Применение рекомбинантного лютеинизирующего гормона (люверис) при стимуляции яичников в программе ЭКО у пациенток с риском бедного ответа, связанным с возрастным фактором // Акуш. и гин. 2007. № 6. С. 67–72.
2. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. М., 2009. С. 67–80.
3. Al-Inany H.G., Youssef M.A., Ayeleke R.O., Brown J. et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol. 4. CD001750.
4. Allersma T., Farquhar C., Cantineau A.E.P. Natural cycle in vitro fertilisation (IVF) for subfertile couples // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 8. P. 212–214.

5. Asante A., Coddington C.C., Schenck L. et al. Thin endometrial stripe does not affect likelihood of achieving pregnancy in clomiphene citrate/intrauterine insemination cycles // *Fertil. Steril.* 2013. Vol. 100, N6. P. 1610.e1–1614.e1.
6. Badawy A., Mosbah A., Shady M. Anastrozole or letrozole for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89. P. 1209–1212.
7. Bayar U. et al. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. P. 1045–1048.
8. Bosch E. Recombinant human follicular stimulating hormone and recombinant human luteinizing hormone in a 2:1 ratio combination. Pharmacological characteristics and clinical applications // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2010. Vol. 10. P. 1001–1009.
9. Bosch E., Pau E., Albert C. Impact of LH administration on oocyte quality and embryo morphology // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 86, suppl. 2. P. S425.
10. Brenner G.M., Stevens C. Pharmacokinetics // *Pharmacology.* Elsevier, 2012. Ch. 2. P. 925.
11. Brown J., Farquhar C., Beck J., Boothroyd C., Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 4. CD002249.
12. Chang P., Kenley S., Burns T., Denton G. et al. Recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in assisted reproductive technology: results of a clinical trial comparing two doses of rhCG (Ovidrel) to urinary hCG (Profasi) for induction of final follicular maturation in in vitro fertilization-embryo transfer // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 76. P. 67–74.
13. Cicek M.N., Kahyaoglu I., Kahyaoglu S. The comparison of microdose flare-up and multiple dose antagonist protocols based on hCG day estradiol (E2), progesterone (P) and P/E2 ratio among poor responder patients in ICSI-ET cycles // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 19. P. 539–544.
14. Davies M.J., Moore V.M., Willson K.J., Van Essen P. et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. P. 1803–1813.
15. Devroey P., Pellicer A., Nyboe Andersen A. A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97. P. 561–571.
16. Dhaliwal L.K., Suri V., Gupta K.R., Sahdev S. Tamoxifen: an alternative to clomiphene in women with polycystic ovary syndrome // *J. Hum. Reprod. Sci.* 2011. Vol. 4. P. 76–79.
17. Diamond M.P., Legro R.S., Coutifaris C., Alvero R. et al. Letrozole, gonadotropin, or clomiphene for unexplained infertility // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. P. 1230–1240.
18. Engmann L., Benadiva C., Humaidan P. GnRH agonist trigger for the induction of oocyte maturation in GnRH antagonist IVF cycles: a SWOT analysis // *Reprod. Biomed. Online.* 2016. Vol. 32. P. 274–285.
19. Ezcurra D., Humaidan P. A review of luteinising hormone and human chorionic gonadotropin when used in assisted reproductive technology // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014. Vol. 12. P. 95.
20. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B., Humaidan P., Kol S. et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome after gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist trigger and «freeze-all» approach in GnRH antagonist protocol // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101. P. 1008–1011.
21. Fauser B.C., Alper M.M., Ledger W., Schoolcraft W.B. et al. Pharmacokinetics and follicular dynamics of corifollitropin alfa versus recombinant FSH during ovarian stimulation for IVF // *Reprod. Biomed. Online.* 2010. Vol. 21. P. 593–601.
22. Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. Rockville, MD: National Guideline Clearinghouse (NGC), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2013. URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=43841>.

23. Franik S., Kremer J.A.M., Nelen W.L.D.M., Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 2. CD010287. doi: 10.1002/14651858.CD010287.pub2.
24. Frydman R., Howles C.M., Truong F. A double-blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F) with highly purified urinary FSH (Metrodin) HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. The French Multicentre Trialists // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. P. 520–525.
25. George K., Kamath M.S., Nair R., Tharyan P. Ovulation triggers in anovulatory women undergoing ovulation induction // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 1 CD006900.
26. Gülekli B., Göde F., Sertkaya Z., Isik A.Z. Gonadotropin-releasing hormone agonist triggering is effective, even at a low dose, for final oocyte maturation in ART cycles: case series // *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2015. Vol. 16. P. 35–40.
27. Gurbuz A.S., Gode F., Ozcimen N., Isik A.Z. Gonadotrophin-releasing hormone agonist trigger and freeze-all strategy does not prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome: a report of three cases // *Reprod. Biomed. Online.* 2014. Vol. 29. P. 541–544.
28. Humaidan P. Luteal phase rescue in high-risk OHSS patients by GnRHa triggering in combination with low-dose HCG: a pilot study // *Reprod. Biomed Online.* 2009. Vol. 18. P. 630–634.
29. Humaidan P., Kol S. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. P. 510–524.
30. Humaidan P., Schertz J., Fischer R. Efficacy and Safety of Pergoveris in Assisted Reproductive Technology — ESPART: rationale and design of a randomised controlled trial in poor ovarian responders undergoing IVF/ICSI treatment // *BMJ. Open.* 2015. Vol. 5. Article ID e008297.
31. Jiang S., Kuang Y. Clomiphene citrate is associated with favorable cycle characteristics but impaired outcomes of obese women with polycystic ovarian syndrome undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization // *Medicine (Baltimore).* 2017. Vol. 96, N32. Article ID e7540.
32. Kahyaoglu S., Yilmaz B., Zeki Işık A. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical aspects of ovulation induction agents: A review of the literature // *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 2017. Vol. 18, N1. P. 48–55.
33. Keskintepe L. et al. Vitriification of human embryos subjected to blastomere biopsy for pre-implantation genetic screening produces higher survival and pregnancy rates than slow freezing // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2009. Vol. 26. P. 629–635.
34. Kolibianakis E.M., Schultze-Mosgau A., Schroer A., Steirteghem A. et al. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing with GnRH antagonists // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. P. 2887–2892.
35. Legro R.S., Brzyski R.G., Diamond M.P., Coutifaris C. et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. P. 119–129.
36. Leher P., Kolibianakis E.M., Venetis C.A., Schertz J. et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014. Vol. 12. P. 17.
37. Mahmoud Youssef M.A., Wely M., van, Aboulfoutouh I., El-Khyat W. et al. Is there a place for corifollitropin alfa in IVF/ICSI cycles? A systematic review and meta-analysis // *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 97. P. 876–885.

38. Pacchiarotti A., Sbracia M., Frega A., Selman H. et al. Urinary hMG (Meropur) versus recombinant FSH plus recombinant LH (Pergoveris) in IVF: a multicenter, prospective, randomized controlled trial // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. P. 2467–2469.
39. Palomba S., Falbo A., La Sala G.B. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BJOG.* 2013. Vol. 120. P. 267–276.
40. Pouwer A.W., Farquhar C., Kremer J.A. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 7. CD009577.
41. Reefhuis J., Honein M.A., Schieve L.A., Rasmussen S.A. National Birth Defects Prevention Study. Use of clomiphene citrate and birth defects, National birth defects prevention study, 1997–2005 // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. P. 451–457.
42. Requena A., Cruz M., Ruiz F.J., García-Velasco J.A. Endocrine profile following stimulation with recombinant follicle stimulating hormone and luteinizing hormone versus highly purified human menopausal gonadotropin // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014. Vol. 12. P. 10.
43. Roque M., Tostes A.C., Valle M., Sampaio M. et al. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis // *Gynecol. Endocrinol.* 2015. Vol. 31. P. 917–921.
44. Seyhan A., Ata B., Polat M., Son W.Y. et al. Severe early ovarian hyperstimulation syndrome following GnRH agonist trigger with the addition of 1500 IU hCG // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. P. 2522–2528.
45. Sunkara S.K., Coomarasamy A., Faris R., Braude P. et al. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101. P. 147–153.
46. Tso L.O., Costello M.F., Albuquerque L.E., Andriolo R.B. et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 11. CD006105.
47. Tulandi T., Martin J., Al-Fadhli R., Kabli N. et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. P. 1761–1765.
48. Uysal S., Zeki Isik A., Eris S., Yigit S. et al. Correlation of endometrial glycodelin expression and pregnancy outcome in cases with polycystic ovary syndrome treated with clomiphene citrate plus metformin: a controlled study // *Obstet. Gynecol. Int.* 2015. Article ID278591.
49. Verberg M.F.G. et al. The clinical significance of the retrieval of a low number of oocytes following mild ovarian stimulation for IVF: a meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2014. Vol. 15, N1. P. 5–12.
50. Xiao J., Su C., Zeng X. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N9. P. 1–10.
51. Yilmaz B., Kelekci S., Savan K., Oral H. et al. Addition of human chorionic gonadotropin to clomiphene citrate ovulation induction therapy does not improve pregnancy outcomes and luteal function // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. P. 783–786.
52. Youssef M.A., Abou-Setta A.M., Lam W.S. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 4. CD003719.
53. Youssef M.A., Al-Inany H.G., Mochtar M.H., Griesinger G. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 10. CD008046.