

# Мягкие подходы к СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

*По материалам I и II конгресса Международного общества мягких подходов во вспомогательных репродуктивных технологиях*

*В.Ю. Сиренко*

ИРМ, Киев

2009

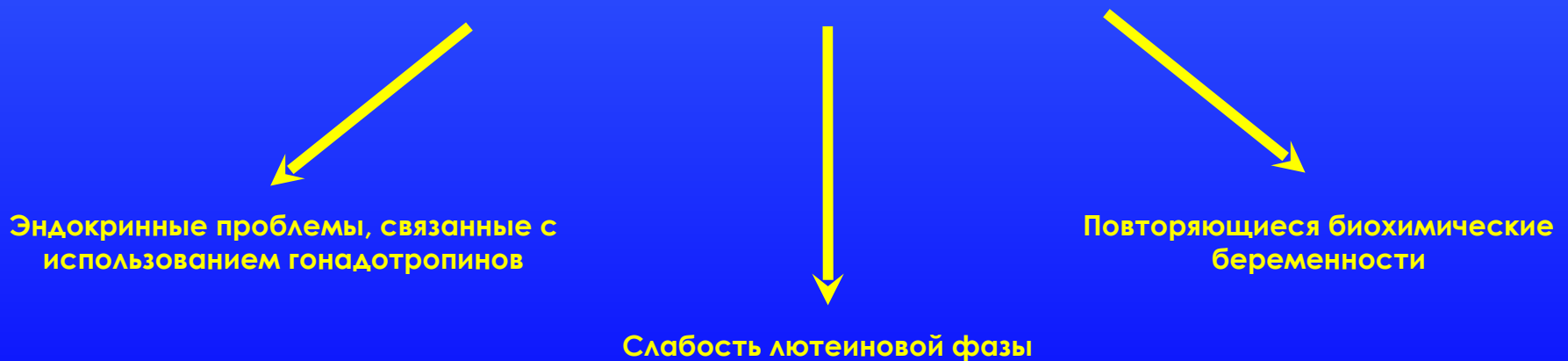


**R. Edwards :**

## **Стратегия IVF - время для переосмысления**

**1960-е гг.** - Выяснено, что человеческие ооциты требуют около 37 часов для достижения зрелого состояния

**Edwards and Steptoe** - Отсутствие ясности в оценке жизнеспособности культивируемых *in-vitro* ооцитов привело к использованию ЧМГ и ЧХГ для получения нескольких фолликулов и достаточно зрелых ооцитов



## Возврат *Edwards and Steptoe* к концепции натурального цикла:

Путём измерения уровня ЛГ в моче определялся момент начала подъёма концентрации ЛГ → определение точного момента аспирации зрелого ооцита непосредственно накануне овуляции → первый удачный IVF цикл закончившийся рождением ребенка

*Prof. Bart Fauser :*

«В наше время успехом IVF следует считать не частоту беременности на цикл IVF, а рождение здорового ребёнка в заданный период времени (который может включать несколько циклов IVF), с учётом побочных эффектов, степени дискомфорта пациентов, риска осложнений, стоимости лечения и угрозы перинатальных потерь»

# Prof. BK Campbell :

## Рекрутинг фолликула и селекция доминантного фолликула



Гонадотропная зависимость преовуляторного фолликула меняется в пользу увеличения влияния ЛГ по отношению к ФСГ во второй половине фолликулярной фазы вследствие увеличения частоты пульсирующей секреции ЛГ

ЛГ зависимые изменения внутри фолликула связаны с:

- снижением внутриклеточной циклической АМФ в ооците;
- продукцией гиалуроновой кислоты;

# Prof. BK Campbell :

Одним из недостатков длинного протокола овариальной стимуляции является то, что естественное смещение зависимости растущих фолликулов от преимущественного влияния ФСГ к ЛГ не может произойти



Влияние на качество ооцитов

Настало время применить знания, полученные путём физиологических исследований процессов рекрутинга и селекции фолликулов у животных к поддержке IVF в натуральном цикле у человека

# D. Ziegler at al

## Роль гонадотропинов в созревании ооцитов

- ФСГ - этап рекрутинга фолликулов
- ФСГ → ЛГ - этап селекции доминантного фолликула
- ЛГ - этап созревания фолликула

### 2 проблемы, осложняющие получение ооцита в естественном цикле

Трудность определения точного времени начала фолликулярной фазы (начала подъёма уровня ФСГ )

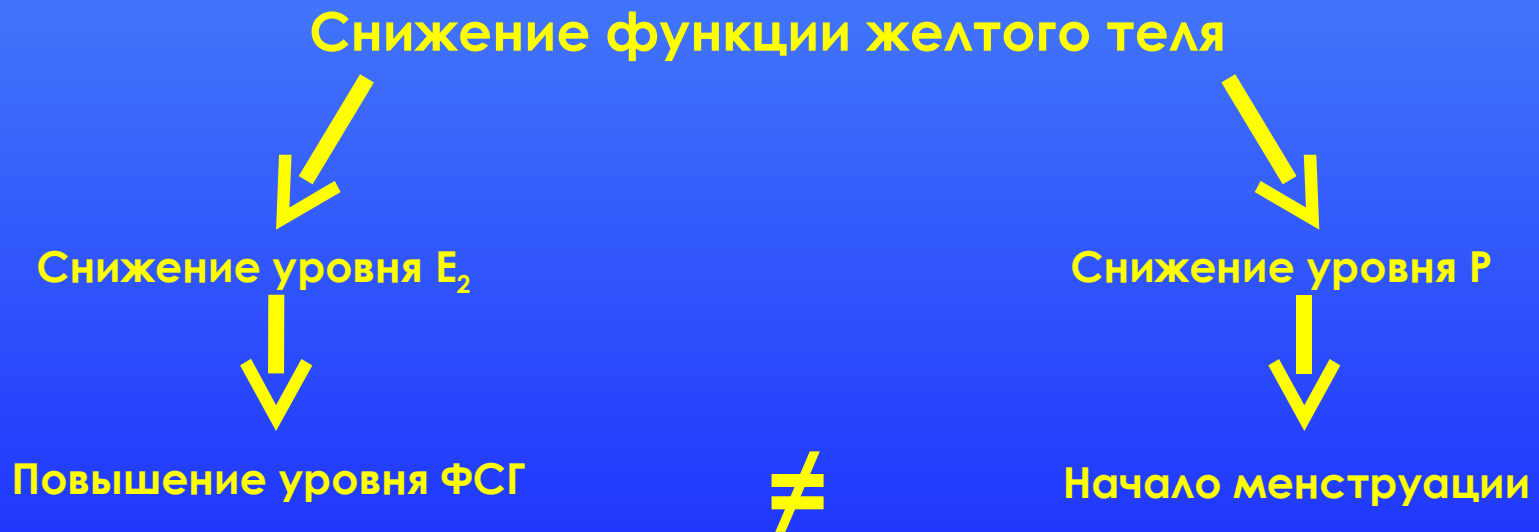
Ошибки в оценке динамики всей фолликулярной фазы

Трудность в прогнозировании времени подъёма ЛГ

Умышленный запуск овуляции введением ЧХГ

Сокращение последней стадии фолликулярной фазы и нарушение созревания фолликулов

**Определение времени начала подъема ФСГ**



Время подъема ФСГ и начала менструации часто совпадает, но не обязательно

Неодновременное снижение уровня  $E_2$  и P приводит к диссоциации межциклического подъема ФСГ и начала менструации

# «Мягкие» подходы в IVF = т.н. Дружественные циклы

## I Натуральный цикл в «чистом виде»

- только гормональный и УЗ-мониторинг

## II Модифицированный натуральный цикл

1 гормональный + УЗ-мониторинг развития единственного доминантного фолликула + триггер овуляции (ЧХГ)

2 гормональный + УЗ-мониторинг + антагонист ГТ-РГ с Ø15мм + триггер овуляции (ЧХГ)

3 гормональный + УЗ-мониторинг антагонист ГТ-РГ с Ø15мм + малые дозы ФСГ/ЧМГ + триггер овуляции (ЧХГ)

## III «Мягкая» стимуляция

1 Клостилбегит + триггер овуляции (ЧХГ)

2 Клостилбегит + ФСГ/ЧМГ + триггер овуляции (ЧХГ)

3 Клостилбегит + ФСГ/ЧМГ + антагонист ГТ-РГ + триггер овуляции (ЧХГ)

4 Препараты ингибиторов ароматазы + варианты п. 1-3

**M.J. Pelinck at al**

# **Кумулятивная частота беременности по итогам 9-ти циклов IVF с минимальной стимуляцией и анализ причин отмены цикла** (когортное исследование)

**IVF с минимальной стимуляцией : использование одного фолликула, который спонтанно развился до стадии доминантного. ГТ-РГ антагонист использовался для профилактики преждевременной овуляции вместе с ЧМГ для поддержки развития фолликула**

## **Преимущества минимальной стимуляции**

- Низкий риск осложнений**
- Короткий период лечения**
- Возможность повторения в последовательных циклах**

## *M.J. Pelinck et al*

В исследование включены 243 пациентки.  
231 закончила 1001 цикл (4,3 на пациентку)  
Кумулятивная частота беременности – 39%

### **ВЫВОДЫ :**

Несмотря на высокий процент снятия кумулятивная частота беременности после 9-ти циклов минимальной стимуляции была приемлемой. Учитывая удобства этого протокола, крайне низкую частоту многоплодия и отсутствие вероятности развития синдрома гиперстимуляции яичников, минимальная стимуляция в циклах IVF может считаться ценным инструментом в арсенале методов лечения пациентов нуждающихся в IVF.



***K. Trokoudes et al***

## **Контролируемый естественный цикл IVF с использованием антагониста Гн-РГ и ЭТ на стадии бластоцисты**

В анализ включены 138 пар с овуляторным циклом и нормальными параметрами спермограммы; возраст жены менее 40 лет

Гн-РГ - антагонист – когда ЛГ ↑ до 10 мМЕ/мл

5 т. ед. ЧХГ – когда диаметр доминантного фолликула  $\geq 16$ мм и  $[E_2] \geq 400$  пмоль/л

138 пациенток

12 – отмена цикла

126 – произведена УЗП

102 – получен зрелый ооцит

95% - получено оплодотворений

47,9% эмбрионов достигли стадии бластоцисты

**ИТОГ :**

Частота имплантации на ЭТ – 53,3%; частота рождения живого ребёнка на ЭТ– 40%

**ВЫВОД :**

Контролируемый естественный цикл IVF с переносом бластоцисты даёт приемлемую частоту имплантации без негативных побочных эффектов индукции овуляции

**V. Vlasisavljević**

## **Опыт тысячи натуральных циклов IVF/ICSI**

**1024 цикла IVF/ICSI были выполнены в натуральном цикле используя ультразвуковой мониторинг и определение уровня E<sub>2</sub> в сыворотке крови и ЛГ в моче**

**Более высокая частота беременностей и более отмена цикла наблюдалась в подгруппе где ЧХГ в качестве триггера овуляции назначался на фоне более низкой концентрации E<sub>2</sub> и относительно меньшем диаметре преовуляторного фолликула (23,8% - IVF и 26,4% - ICSI)**

**Частота имплантации была выше в случае переноса бластоцисты (42,8%) по сравнению с ЭТ на этапе второго дня культивирования (23,5%)**

**T. Tomazevic at al :**

**Возраст, уровень E<sub>2</sub> и развитие бластоцист  
как прогностические факторы успешности  
IVF в натуральном цикле с ET на пятый день**  
(ретроспективное исследование)

**435 попыток IVF у пациенток с 4-6 неудачными стимулированными циклами  
в анамнезе и исключённым мужским фактором бесплодия**

**Результаты:**                    ооцит получен в 321 цикле (74 %)  
ЭТ на 5-ый день – 229 (52,6 %)

**Частота беременности:**    11% на стартовый цикл (14% / 4%)  
15% на «позитивную» УЗП  
21% на ЭТ

# T. Tomazevic at al

Частота беременности:  
в зависимости от стадии  
развития эмбриона на 5й день

{	36% - 109 ЭТ на стадии бластоцисты (39%/21%)
	9% - 95 ЭТ на стадии морулы (13% / 3%)
	0% - 25 ЭТ на более ранней стадии дробления эмбриона

## ВЫВОДЫ :

Нестимулированный цикл с ЭТ на 5й день можно считать достойным внимания лечебным подходом у молодых женщин в случае отсутствия мужского фактора бесплодия. В отличие от возраста, относительно низкий уровень  $E_2$  в день ЧХГ не является неблагоприятным прогностическим фактором развития бластоцисты и не влияет на частоту беременности в нестимулированном цикле IVF.

## Опыт ИРМ : IVF в натуральном цикле

### УЗ-мониторинг доминантного фолликула + триггер овуляции (ЧХГ)

88 пациентов

121 цикл :

Отмена цикла – 101 (83,5)

овуляция до УЗП – 28 циклов (23,1%)

не получен ооцит во время УЗП – 24 цикла (19,8%)

отмена цикла по причине отсутствия оплодотворения  
либо блока дробления – 49 (40,5%)

Произведен ЭТ одного эмбриона – 20 циклов (16,5%)

Беременности – 4

(20% от ЭТ, 4,5% от числа пациентов)

**Karl Nygren**

**IVF : повышение уровня безопасности,  
снижение риска осложнений**

**I Повсеместное внедрение практики переноса одного отобранного эмбриона (SET)**

**II Использование мягких форм контролируемой стимуляции яичников**

**III Создание национальной системы мониторинга безопасности для отслеживания долгосрочных рисков связанных с ВРТ. При отсутствии подобной национальной системы допустимо использование данных соседних стран с учётом национальной специфики**