

И.Ю. Коган, А.М. Гзгзян, Е.А. Лесик

ПРОТОКОЛЫ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ЦИКЛАХ ЭКО

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

2-е издание,
переработанное и дополненное



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

Содержание

Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	6
Основные сведения о фолликулогенезе и оогенезе в яичниках	8
Основные принципы стимуляции яичников. Сегментация цикла. Показатели эффективности протокола ЭЖО	37
Препараты для стимуляции яичников	47
Основные (базовые) протоколы стимуляции яичников	52
Особенности применения протоколов с антагонистами и агонистами гонадотропин- рилизинг-гормона	61
Выбор протокола стимуляции яичников	66
Выбор стартовой дозы гонадотропина	69
Выбор препарата для стимуляции яичников	72
Ультразвуковой мониторинг стимуляции яичников	76
Триггеры финального созревания ооцитов	80
Стратегии при прогнозе недостаточного («бедного») ответа яичников на стимуляцию	84
Гормональная поддержка в посттрансферном периоде	106
Заключение	143
Список литературы	144

Основные принципы стимуляции яичников.

Сегментация цикла.

Показатели эффективности протокола ЭКО

Основными принципами стимуляции яичников являются:

- безопасность;
- эффективность;
- удобство лечения пациенток («пациентоориентированность»).

Под *безопасностью* протокола подразумевается профилактика СГЯ и других осложнений.

Основным критерием *эффективности* протокола ЭКО является частота родов здоровым доношенным ребенком (так называемый показатель take home baby).

Пациентоориентированность лечения определяется длительностью стимуляции, количеством инъекций, болезненностью процедур, количеством визитов к врачу, а также стоимостью лечения. Указанные факторы могут существенно влиять на приверженность пациентов лечению бесплодия методом ЭКО.

Все перечисленные обстоятельства делают актуальной разработку *персонализированного подхода* к протоколу ЭКО, в том числе стимуляции яичников. Идея подобного подхода к лечению не нова. Еще великий русский хирург Н.И. Пирогов в 1881 г. писал: «Современная наука нашла как будто более надежное средство против

предубеждений в практической медицине — это медицинская статистика, основанная на цифре. И совести хирурга как будто сделалось легче решать без предубеждений. В конце концов, не трудно убедиться, что и эта, по-видимому, такая верная цифра только тогда будет иметь важное практическое значение, когда ей на помощь явится индивидуализирование — новая, еще непочатая отрасль знания».

Основой персонифицированного подхода к стимуляции яичников является выполнение следующих базовых правил:

- оценка овариального резерва и прогноза ответа яичников на стимуляцию;
- выбор корректного протокола, препарата и его стартовой дозы;
- профилактика осложнений в группах риска (использование протокола с антагонистами ГнРГ, замена триггера на агонист ГнРГ, сегментация цикла);
- профилактика многоплодия, невынашивания, других осложнений беременности и родов (перенос одного качественного эмбриона, возможное применение предимплантационной генетической диагностики).

Варианты протоколов стимуляции яичников. Выделяют следующие варианты стимуляции яичников в протоколах ЭКО (Nargund G. et al., 2007):

- **естественный цикл** (нестимулированный, спонтанный); при этом мы получаем, как правило, не более 1 ооцита;
- **модифицированный естественный цикл** (использование триггера финального созревания ооцитов, а также антагонистов ГнРГ для пред-

отвращения спонтанного преждевременного пика ЛГ); как и при естественном цикле, получаем, как правило, не более 1 ооцита;

- **умеренная («мягкая») стимуляция** [применение низких доз ГТ, «позднее» начало их введения; стимуляция антиэстрогенами или ингибиторами ароматазы (ИА)]; при данном варианте стимуляции получают обычно от 2 до 7 ооцитов;
- **обычная стимуляция** (применяются стандартные протоколы стимуляции); получаем, как правило, 8 ооцитов и более.

Эффективность естественного, модифицированного естественного цикла и умеренной стимуляции является более низкой по сравнению со стандартным ЭКО. Данные протоколы в настоящее время используются при наличии особой клинической ситуации (низкий овариальный резерв, нежелание пациентки применять стандартный протокол и др.).

В зависимости от количества полученных в ходе стимуляции ооцитов, целесообразно выделять следующие варианты ответа яичников:

- *гиперергический*, или избыточный (16 ооцитов и более);
- *нормальный* (10–15 ооцитов);
- *субоптимальный* (4–9 ооцитов);
- «*бедный*», или недостаточный (1–3 ооцита).

Оценить риски развития избыточного ответа яичников и СГЯ необходимо уже на этапе подготовки к протоколу ЭКО.

Группу риска составляют пациенты:

- с СГЯ в анамнезе;
- с высоким овариальным резервом;

- с синдромом поликистозных яичников;
- с дефицитом массы тела.

Наибольшей информативностью для оценки овариального резерва и прогнозирования избыточного (гиперергического) ответа яичников на гонадотропную стимуляцию обладают два показателя:

- 1) количество антральных фолликулов (КАФ) в яичниках при трансвагинальном ультразвуковом сканировании (исследование проводится на 2–3-й день менструального цикла); производится подсчет количества визуализируемых (полостных или антральных) фолликулов диаметром до 10 мм в обоих яичниках; у женщин репродуктивного возраста КАФ находится в пределах от 8 до 16;
- 2) содержание АМГ в сыворотке крови (возможно проведение исследования в любой день цикла, поскольку данный показатель значительно не меняется в течение менструального цикла); у здоровых женщин репродуктивного возраста содержание АМГ составляет 1,0–2,5 нг/мл.

Признаками, свидетельствующими о риске гиперергического ответа яичников и СГЯ, могут считаться (рис. 10):

- КАФ >16–18;
- АМГ >3,6 нг/мл.

Недостаточный ответ яичников на гонадотропную стимуляцию прогнозируется при следующих показателях:

- КАФ <5–7;
- АМГ <1,0–1,3 нг/мл.

Стимуляция яичников при наличии предикторов «бедного» ответа излагается в отдельном разделе.

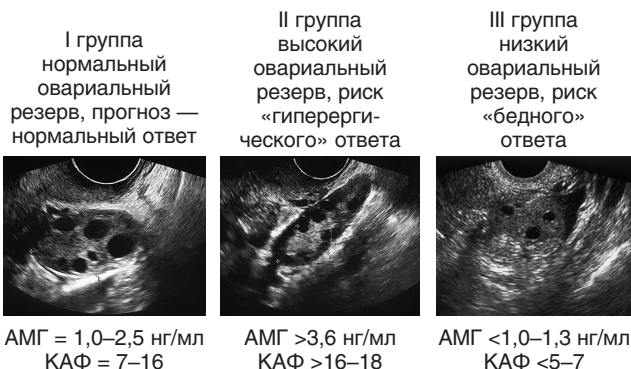


Рис. 10. Результаты ультразвукового исследования в группах пациенток с разным прогнозом ответа яичников на стимуляцию: АМГ — антимюллеров гормон; КАФ — количество антральных фолликулов

Стимуляция яичников является важным этапом протокола ЭКО. Она обеспечивает рост нескольких фолликулов до состояния зрелых, предовуляторных. На заключительном этапе стимуляции производится пункция фолликулов и аспирация ооцитов. Затем следует этап оплодотворения, культивирования эмбрионов в лабораторных условиях, их перенос в полость матки и/или криоконсервация.

Согласно результатам разных исследований в «свежих» циклах ЭКО (то есть протоколах, которые завершаются переносом эмбрионов) частота родов является оптимальной при получении 10–15 ооцитов и более, низкой — при наличии менее 10 и более 20 ооцитов (Sunkara S.K., Rittenberg V. et al., 2011).

В практике довольно часто наблюдаются ситуации, когда цикл не завершается переносом,

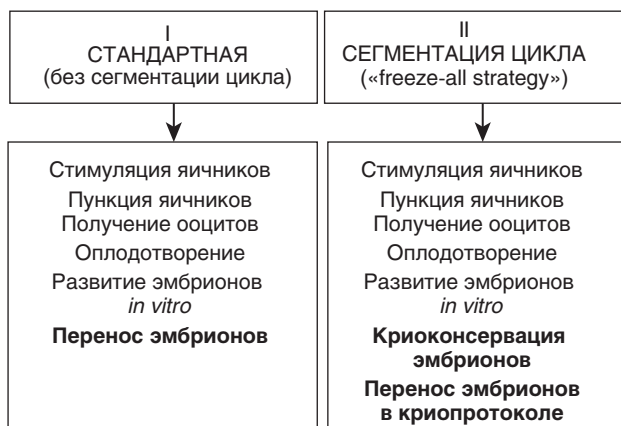


Рис. 11. Основные современные стратегии цикла ЭКО

а все эмбрионы витрифицируются (сегментация протокола). Перенос осуществляется уже в протоколах с переносом размороженных эмбрионов (рис. 11).

Основными показаниями для сегментации протокола являются:

- наличие факторов риска развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) (высокий овариальный резерв, синдром поликистозных яичников, СГЯ в анамнезе, низкий индекс массы тела);
- гиперергический ответ яичников (>16 ооцитов).

Сегментация цикла может также осуществляться в следующих случаях:

- проведение предимплантационного генетического скрининга (биопсия бластоцисты);
- высокая концентрация прогестерона в сыворотке крови в день введения триггера;

- нестандартные варианты стимуляции (начало стимуляции в конце I и во II фазу цикла).

Стратегия сегментации может быть также выбрана при неоднократных неудачах имплантации. В этом случае можно избежать возможного негативного гормонального влияния на эндометрий во время стимуляции.

У пациенток со сниженным овариальным резервом, в том числе в старшем репродуктивном возрасте, сегментация может быть применена в следующих случаях:

- проведение протокола у пациенток с миомой матки, которая является показанием для оперативного лечения (в этом случае на первом этапе проводится протокол ЭКО, получение эмбрионов, их криоконсервация; на втором — оперативное вмешательство и мероприятия, направленные на оптимизацию репаративных процессов в миометрии; на третьем — перенос эмбрионов в криопротоколе);
- проведение протокола у пациенток с эндометриозом (в частности, с эндометриомами яичников, когда проведение оперативного вмешательства может усугубить процесс снижения овариального резерва; в этих случаях на первом этапе возможно проведение протокола ЭКО, получение эмбрионов, их криоконсервация; на втором — оперативное вмешательство; на третьем — перенос эмбрионов в криопротоколе);
- создание банка эмбрионов;
- двойная стимуляция.

Сегментация цикла проводится также при нестандартном начале стимуляции яичников (старт

стимуляции в конце фолликулярной или в лютеиновую фазу цикла).

Основным *условием проведения эффективной сегментации* цикла является наличие налаженной системы витрификации в лаборатории.

Для оценки эффективности сегментированного цикла используют новый показатель — величину кумулятивной частоты беременности или родов (табл. 4).

В исследованиях последних лет было показано, что количество ооцитов имеет прямую зависимость от количества зрелых ооцитов (МП), числа полученных зуплоидных бластоцист, частоты криоконсервации эмбрионов и кумулятивной частоты беременности и родов.

Показатели, которые могут быть использованы в настоящее время для оценки эффективности лечебного цикла, соответствующие консенсусу международных профессиональных сообществ по репродуктивной медицине (Zegers-Hochschild F. et al., 2017), представлены в табл. 4.

Таблица 4. Показатели эффективности протокола ЭКО (Zegers-Hochschild F. et al., 2017)

Показатель	Характеристика
Биохимическая беременность	Наличие β -ХГЧ в крови/моче
Клиническая беременность	Детекция плодного яйца при УЗИ; варианты одноплодной, многоплодной, маточной, эктопической беременности

Окончание табл. 4

Показатель	Характеристика
Частота клинической беременности	Число клинических беременностей на 100 начатых протоколов/пункций/переносов
Клиническая беременность с сердцебиением плода	Детекция эмбриона с сердечной деятельностью
Частота имплантации	Число плодных яиц, разделенное на число перенесенных эмбрионов, %
Частота родов	Число родов на 100 начатых протоколов/пункций/переносов
Кумулятивная частота родов (на начатый цикл или на пункцию)	Число живорождений после одного начатого цикла ЭКО, включает свежий цикл и все криопротоколы

При обсуждении вопроса «количества» нужно сделать комментарий, касающийся возраста пациенток. Хорошо известно, что с увеличением возраста женщины повышается риск несбалансированных хромосомных перестроек у эмбриона. Так, по данным В. Ата и соавт. (2012), частота получения эуплоидных эмбрионов у пациенток до 35 лет в среднем составляет 60%, в 35–37 лет — 50%, в 38–40 лет — 37%, в 41–42 года — только 23%. Кроме этого, к сожалению, часть ооцитов в результате стимуляции яичников может оказаться

незрелыми, у некоторых пациенток будут нарушения оплодотворения или произойдет остановка развития эмбрионов. Подсчитано, для того чтобы получить 1 эуплоидную бластоцисту у пациенток младше 35 лет, необходимо получить около 6 ооцитов; в 39–40 лет — около 10 ооцитов, в 42–43 года — около 16 ооцитов!