

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Восточная
Европа

№ 2 (38) 2015

ГРИЩЕНКО Н.Г.

УДК 618.177-089.888.11:618.11-008.64-085:612.63.031

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Клиника репродуктивной медицины имени академика В.И. Грищенко, Харьков, Украина

ПОДДЕРЖКА ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ В РАМКАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ: теория и практика

Резюме. Поддержка лютеиновой фазы стимулированного цикла является неотъемлемой частью репродуктивных технологий. Данная статья посвящена обзору имеющихся данных литературы и собственного опыта поддержки лютеиновой фазы при лечении бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: поддержка лютеиновой фазы, прогестерон, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) прочно вошли в повседневную клиническую практику. По данным Украинской ассоциации репродуктивной медицины (УАРМ), в 2012 г. в Украине было выполнено более 12,5 тыс. процедур экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Постоянный рост интереса к ВРТ и их распространенности обусловлены высокой эффективностью этих методов, накоплением клинического материала и опыта репродуктивных клиник, ростом информированности медицинских специалистов и пациентов о возможностях и безопасности существующих сегодня методик вспомогательной репродукции. Проведение эффективного лечения в рамках ВРТ невозможно без понимания проблем лютеиновой фазы (ЛФ) стимулированного цикла и основных принципов ее поддержки. Обзор имеющейся доказательной информационной базы и анализ клинического опыта поддержки ЛФ весьма актуальны, так как акушерам-гинекологам, не зависимо от того, практикуют ли они лечение бесплодия и репродуктивные технологии, все чаще приходится сталкиваться в своей клинической практике с пациентами, нуждающимися в поддержке ЛФ.

Лютеиновая фаза стимулированного цикла

Методика ЭКО приобретает свою эффективность в большей степени за счет присутствия такого этапа лечения, как контролируемая стимуляция яичников (КСЯ). Именно в результате КСЯ индуцируется мультифолликулярный рост, происходит предотвращение атрезии пула антральных фолликулов и получение большого количества зрелых оцитов. С другой стороны, давно известен тот факт, что при использовании любой репродуктивной технологии, предполагающей КСЯ, формируется

недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) [1]. При этом совершенно не важно, какой протокол КСЯ применяется, «длинный» лютеиновый с агонистами гонадотропинрилизинг гормона (а-ГнРГ), или с антагонистами ГнРГ (ант-ГнРГ). Все эти циклы имеют доказанный дефект лютеиновой фазы [2–4]. В чем же причина такой недостаточности? Известно, что адекватная продукция стероидов желтым телом обеспечивается секрецией лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом [5]. В стимулированных циклах продукция ЛГ блокируется с целью контроля над преждевременным его выбросом. Но если в «длинных» лютеиновых протоколах есть постэффект десенситизации а-ГнРГ, то действие ант-ГнРГ кратковременно. Тем не менее, дефект ЛФ присутствует и в этих циклах. Некоторые авторы дефект ЛФ связывают с удалением в процессе аспирации содержимого фолликулов значительного количества клеток гранулезы. Но экспериментальные исследования с аспирацией содержимого фолликула в натуральных циклах показали, что удаление клеток гранулезы в этом случае не приводит к формированию недостаточности ЛФ [6]. Была выдвинута гипотеза, что дефект ЛФ может быть связан с введением хорионического гонадотропина (ХГ) в качестве триггера финального созревания ооцитов. Однако исследование в натуральном цикле показало, что введение ХГ не подавляет синтез и выделение ЛГ [7]. Наиболее принятая в настоящее время теория объясняет дефект ЛФ на фоне КСЯ мультифолликулярным ростом, который обуславливает сверхфизиологические концентрации прогестерона и эстрадиола в лютеиновой фазе, что приводит к снижению секреции ЛГ [8, 9]. Дефект лютеиновой фазы имеет негативные последствия в виде критического ухудшения результатов ВРТ [10].

Необходимость поддержки ЛФ в стимулированном цикле обоснована на самом высоком уровне

доказательной медицины. Результаты нескольких мета-анализов рандомизированных исследований ясно демонстрируют тот факт, что в отсутствие поддержки ЛФ при КСЯ результаты лечения критически ухудшаются [11, 12].

Мониторинг адекватности ЛФ чрезвычайно затруднителен. Идея с контролем концентрации прогестерона в периферической крови показала свою абсолютную несостоятельность в связи с пульсирующим характером секреции прогестерона желтым телом. Было показано, что можно получить результаты, колеблющиеся в пределах 2,3–40,1 ng/mL, при взятии проб с интервалом в 60 мин [13, 14].

Тесты функциональной диагностики малоприменимы в силу их низкой чувствительности и неспецифичности. Гистологическое исследование эндометрия, являющееся достаточно информативным с диагностической точки зрения, совершенно неприменимо в режиме реального времени в протоколе ВРТ. Таким образом, единственным критерием адекватности лютеиновой фазы цикла ВРТ является имплантация эмбриона и наступление клинической беременности, которые можно анализировать исключительно ретроспективно.

Поддержка ЛФ стимулированного цикла с позиций доказательной медицины

В настоящий момент не существует общепринятого стандарта в отношении дозирования, формы и длительности поддержки ЛФ стимулированного цикла. Дозы препаратов для внутримышечного введения варьируют в пределах 12,5–100 мг в день, вагинальные формы — 180–1200 мг в день, гидрогестерон орально — 20–30 мг в день [15].

Также нет единства относительно предпочтительного пути введения. Все пути введения прогестерона демонстрируют способность приводить к характерным гистологическим изменениям в эндометрии [16]. При этом хорошо известен тот факт, что при приеме «*per os*» необходима более высокая концентрация, так как большие потери предстоят на уровне первичного метаболизма в печени [17]. Биодоступность микронизированного прогестерона при оральном пути введения составляет около 10% [18]. Результаты проспективных рандомизированных исследований указывают, что при использовании микронизированного прогестерона даже низкая доза при вагинальном пути введения более эффективна, чем пероральный прием стандартной дозы [19]. Также оральный микронизированный прогестерон оказался менее эффективным (ниже частота имплантации), чем прогестерон для внутримышечного введения [20].

Большое количество исследований посвящено сравнению вагинального и внутримышечного пути введения, которые в настоящий момент считаются наиболее изученными и оптимальными. Последние крупные рандомизированные исследования [21, 22] и мета-анализ [23], содержащий результаты 69 исследований у 16 327 пациенток, указывает на равную эффективность этих двух наиболее популярных путей введения.

Существуют данные о возможности применения гидрогестерона для поддержки ЛФ при ВРТ [24]. В настоящее время продолжается большое многоцентровое исследование с целью изучения возможности его применения при поддержке ЛФ при КСЯ, но данных для применения его в рутинной практике ВРТ пока не достаточно.

Сравнение вагинальных форм прогестерона показало, что капсулы и пессарии [25], суппозитории и таблетки [26], вагинальный гель и прочие вагинальные формы [27] имеют примерно равную эффективность при использовании в рамках ВРТ.

Достаточно обнадеживающе выглядят результаты использования введения малых доз (0,1 мг) а-ГнРГ в комбинации с прогестероном и без него для поддержки ЛФ [8, 28, 29]. Нужно учитывать, что такой подход будет эффективен исключительно в протоколах с ант-ГнРТ.

Что касается применения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в поддержке ЛФ, имеющиеся данные исчерпывающе доказывают, что данный тип поддержки ЛФ при ВРТ не имеет никаких преимуществ с точки зрения эффективности, но достоверно увеличивает риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГСЯ) [23].

Поддержка ЛФ более эффективна, если начинать ее в течение трех дней после получения ооцитов (при сравнении со стартом на 6-й день, [30]). В относительно небольшом рандомизированном исследовании авторы не обнаружили различий в частоте наступления беременности при старте поддержки со дня введения триггера финального созревания ооцитов, в день пункции либо в день переноса эмбрионов [31]. Следует отметить, что в этом исследовании частота наступления беременности во всех группах была довольно низкой (20,8%, 22,7% и 23,6% соответственно).

Оживленную дискуссию вызывает и вопрос времени отмены поддержки ЛФ [32]. При сравнении отмены поддержки в день определения ХГЧ, через две недели после определения ХГЧ либо в сроке 10–11 нед. беременности не было обнаружено различий в частоте прогрессирующих беременностей и частоте самопроизвольных абортов [33, 34].

Суммируя факты с высоким уровнем доказательности, представленные в данном разделе, поддержка ЛФ стимулированного цикла должна выглядеть следующим образом: поддержка ЛФ в стимулированном цикле необходима независимо от применяемого протокола КСЯ, при этом можно использовать как внутримышечные формы прогестерона, так и вагинальные с равной эффективностью и не следует применять прогестерон «*per os*». Следует отказаться от ХГЧ в поддержке ЛФ в связи с риском СГСЯ. Применение а-ГнРГ в комбинации с другими формами прогестерона улучшает результативность в циклах с ант-ГнРГ. Начинать поддержку ЛФ следует не позднее 3-го дня после получения ооцитов и заканчивать ее не ранее теста на ХГЧ. Продолжать ее после этого срока нецелесообразно. Это — сухие факты. Что же на практике?

Сложившаяся клиническая практика поддержки ЛФ стимулированного цикла

Известно, что любая клиническая практика (и репродуктивная медицина — не исключение), обладает инерционностью, а имплементация новых качественных научных данных нередко занимает продолжительное время. И причин здесь несколько. Сила привычки и недостаток информации — далеко не самые главные и частые из них. Распространенной причиной могут быть сомнения в качестве мета-анализов, которое в последнее время вызывает опасение в связи с участвовавшими статистическими манипуляциями. Например, в некоторых мета-анализах последних лет наблюдалось исключение нескольких больших рандомизированных исследований по довольно формальным причинам и включение исследований с явными методологическими дефектами. Практический врач же, общаясь лицом к лицу с пациентом, несет персональную ответственность за результат, имеет собственные протоколы, основанные на личном опыте и проверенные временем. Достаточно ярко этот феномен можно проследить на тенденциях, прослеживаемых в мире в отношении поддержки ЛФ стимулированного цикла.

На сайте www.ivf-worldwide.com, который является открытым источником и публикует результаты опросов специалистов, относящихся к сфере репродуктивной медицины, был инициирован сбор данных, относительно того, какой тип поддержки ЛФ стимулированного цикла используют респонденты. Была собрана информация о 50 000 циклах ВРТ во всем мире. Результаты показали, что 34% респондентов применяли вагинальный гель, 30% — вагинальные капсулы, 13% — прогестерон внутримышечно и 15% внутримышечный прогестерон в комбинации с вагинальным. Только 4% использовали ХГЧ, 2% — оральный прогестерон, 1% — комбинацию орального и вагинального прогестерона и 1% — комбинацию ХГЧ и прогестерона. 66% респондентов отменяли поддержку в сроке 10–12 нед. беременности, 22% — после визуализации сердечной деятельности плода и только 13% (!) сразу же после определения позитивного ХГЧ.

В Украине ситуация выглядит несколько иначе, но тоже достаточно неоднородна. По данным УАРМ, основанным на анализе 6038 циклов ЭКО в 2013 г., в 67,9% случаев использовали комбинацию внутримышечного и вагинального прогестеронов, в 12,9% комбинацию внутримышечного и перорального, 12,5% использовало поддержку ЛФ при помощи комбинации человеческого хорионического гонадотропина и прогестерона в разных формах, 4,8% получали только вагинальные капсулы, 1,8% — исключительно вагинальный гель и 0,1% — другие комбинации. 100% респондентов продолжало поддержку ЛФ до 10–12 недель беременности.

Таким образом, несмотря на приведенные выше данные доказательной медицины, 29% циклов в мире и более 80% циклов в Украине в поддержке ЛФ имеют инъекционные формы прогестерона. А 87% циклов в мире и 100% циклов в Украине продолжают поддержку после позитивного теста на ХГЧ.

Собственный опыт и обсуждение результатов

Клиника им. акад. В.И. Грищенко сформировалась в течение более чем 25 лет работы в сфере репродуктивной медицины. В результате длительной практики были сформулированы внутренние протоколы поддержки ЛФ. Собственный протокол предполагает применения прогестерона для внутримышечного введения в виде этилолеата в дозе 25–50 мг в комбинации с вагинальным прогестероном (гель либо капсулы). Логика такого протокола достаточно проста. Инъекционная форма обеспечивает стабильное поступление прогестерона, не зависит от состояния слизистой влагалища, практически не зависит от навыков пациентки и дает уверенность в том, что действующее вещество достигло своей цели на системном уровне. Нужно отметить, что с появлением растворителя этилолеата существенно уменьшился дискомфорт, связанный с применением формы для внутримышечного введения. Логика одновременного применения вагинальной формы обусловлена прямым попаданием действующего вещества к органу-мишени.

Начинается поддержка ЛФ в день пункции фолликулов, продолжается при позитивном анализе на ХГЧ, производится корректировка дозы на момент диагностики прогрессирующей беременности в сроке 6–7 акушерских недель беременности и постепенное снижение дозы прогестерона с отказом от внутримышечных форм к 9 неделям беременности и снижением дозы вагинального прогестерона вплоть до отмены в сроке 11–12 недель беременности. Практика — критерий истины. Нами был проведен анализ результатов 1264 недонорских циклов ЭКО, проведенных в клинике репродуктивной медицины им. акад. В.И. Грищенко за период с 1 октября 2013 по 1 октября 2014 г., окончившихся переносом эмбрионов

в полость матки с поддержкой ЛФ по вышеприведенному протоколу. Основным критерием эффективности поддержки ЛФ стимулированного цикла, как было сказано ранее, следует считать частоту имплантации. Этот показатель вычисляется методом определения того, какая доля перенесенных эмбрионов дала результат в виде прогрессирующей беременности с визуализацией сердечной деятельности плода. Из 2333 перенесенных эмбрионов имплантировалось 792. Таким образом, частота имплантации в неселективной популяции составила 33,9%. Известно, что с возрастом эффективность ЭКО значительно снижается. Основной причиной ухудшения результатов является увеличение количества хромосомных аномалий эмбрионов, что приводит к снижению частоты имплантации за счет эмбрионального фактора. Чтобы исключить его влияние, мы подсчитали показатель частоты имплантации у молодых пациенток (менее 35 лет на момент переноса эмбрионов), которые, фактически, являются селективной маркерной подгруппой, по которой обычно оценивается качество работы клиники. В данной группе из 1654 перенесенных эмбрионов имплантировалось 627 — частота имплантации составила 37,9%. Для сравнения, по данным Society for Assisted Reproductive Technology (SART, USA, <https://www.sartcorsonline.com>), частота имплантации в аналогичной селективной группе в США в 2012 г. составила 37,5%. Чтобы исключить дополнительные эмбриональные факторы, которые могут влиять на имплантацию, была отдельно подсчитана частота имплантации в циклах с донацией ооцитов. Данный показатель в клинике им. акад. В.И. Грищенко составил 42,4% (84 из 196 эмбрионов имплантировались). Данные результаты свидетельствуют о том, что предложенный протокол поддержки ЛФ адекватно работает в популяции пациентов клиники ВРТ, что позволяет достигнуть высоких и стабильных результатов.

В плане дискуссии следует отметить, что на выбор протокола лечения, как правило, влияет масса факторов. Первым и основным из них, конечно же, должна быть имеющаяся доказательная база. Но не следует забывать, что такие факторы, как источники финансирования протокола ВРТ, наличие или отсутствие страховой медицины, ментальность пациента и опыт врача также влияют на выбор протокола. К примеру, не вызывает сомнений, что селективный перенос одного эмбриона в полость матки может кардинально решить проблему многоплодной беременности при ВРТ. Всем известно, какие проблемы несет в себе многоплодие, обусловленное избыточными стратегиями переноса эмбрионов. Тем не менее, крайне редко и пациенты, и сами врачи прибегают к этому методу в условиях, когда за все лечение пациент платит самостоятельно, врачи и клиники конкурируют по показателю частоты наступления беременности, а на государственном уровне нет ни поддержки селективного переноса одного эмбриона, ни запрета на перенос большего количества. Аналогично можно провести и в отношении поддержки ЛФ. Имеющийся опыт показывает эффективность существующих несколько избыточных протоколов. Пациенты и врачи в условиях полного отсутствия экономической поддержки ВРТ со стороны государства отдадут предпочтение проверенным и надежным подходам. В любом случае специалисты должны иметь выбор и обязаны информировать пациентов об эффективности того или иного метода с позиций доказательной медицины. Также должен быть накоплен определенный клинический опыт для адаптации и перехода на новые схемы, которые будут более дружелюбны к пациенту при равной эффективности.

Список литературы находится в редакции

Інжеста®

натуральний прогестерон
у вузькофракційній масляній
основі у вигляді етилолеату^{1,2}



**Ін'єкційний прогестерон використовується для лікування
безпліддя та загрози викидня понад 45 років³**

Інжеста®

Інжеста Оксі®

Склад: діюча речовина: hydroxyprogesterone caproate; 1 мл розчину містить гідроксипрогестерону капронату в перерахуванні на 100% речовину 125 мг; **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Аменорея, дисфункціональні (ановуляторні) маткові кровотечі; загроза викидня, первинна та вторинна аменорея; поліменорея; дисфункціональні маткові кровотечі; гіперпластичні процеси в ендометрії, ендометріоз. **Противоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; порушення функції печінки, гепатит, цироз печінки, доброякісна гіпербілірубінемія, холестатична жовтяниця в період вагітності або в анамнезі; нервові розлади з явищами депресії, тахікардія; схильність до тромбоутворення; вагітність (за винятком випадків невиношування в I триместрі вагітності); період годування груддю. **Побічні реакції.** Препарат зазвичай добре переноситься, в поодиноких випадках можливі такі побічні ефекти: з боку ендокринної системи: збільшення маси тіла, біль та набрядання молочних залоз, нерегулярні маткові кровотечі, олігоменорея; рідко при тривалому застосуванні – зниження лібідо; з боку ЦНС: головний біль, депресія, підвищена стомлюваність, безсоння, парестезії; з боку серцево-судинної системи: підвищення артеріального тиску, тахікардія, задишка; з боку травної системи: нудота, блювання, порушення функції печінки, жовтяниця; з боку обміну речовин: набряки, альбумінурія, погана переносимість глюкози; з боку шкіри та підшкірної тканини: акне, можливі алергічні реакції на шкірі – висипання, свербіж, кропив'янка; дуже рідко – ангіоневротичний набряк; з боку органів зору: порушення зору, тромбоз сітківки, запалення зорових нервів. Надмірна кількість прогестеронів може спричинити вірилізацію плода жіночої статі (аж до невизначеності статевої належності).

Склад: діюча речовина: progesterone; 1 мл розчину містить прогестерону в перерахуванні на 100% речовину 10 мг або 25 мг; **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Аменорея, дисфункціональні (ановуляторні) маткові кровотечі; загроза викидня, безпліддя, невиношування вагітності при недостатній функції жовтого тіла; альгодисменорея. **Противоказання.** Печінкова та ниркова недостатність, гепатит, схильність до тромбозів, нервові розлади з явищами депресії, період годування груддю. **Побічні реакції.** Препарат зазвичай добре переноситься, у поодиноких випадках можливі прояви таких побічних реакцій: з боку серцево-судинної системи: підвищення артеріального тиску; неврологічні порушення: головний біль, запаморочення, сонливість, депресія; боку репродуктивної системи та молочних залоз: зниження лібідо, набухання молочних залоз, ациклічні кров'янисті виділення, олігоменорея, гірсутизм; етаболічні та аліментарні порушення: збільшення або втрата маси тіла, набряки, альбумінурія; з боку шкіри і м'яких тканин: алергічні прояви на шкірі, ультиформна еритема, свербіж; загальні порушення та стан місця ін'єкції: реакції гіперчутливості, біль та припухлість у місці ін'єкції.

Інформаційний матеріал для лікарів (для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики)

Література:

1. Международная Фармакопея. 2 изд. М.
2. Жигало Ф.А. Неводні розчинники: характеристика, властивості та застосування в технології лікарських форм. – Львів, 2002.
3. Jerome H Check. Luteal Phase Support in assisted reproductive technology treatment: focus on Endometrin® (progesterone) vaginal insert.//Ther Clin Risk Manag. 2009; 5: 403–407.
4. Інструкція для медичного застосування препарату Інжеста®.

РП №UA/8926/01/01, РП №UA/8926/01/02, РП №UA/8922/01/01 від 23.08.13, наказ №752.

Виробник ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ, 04080; тел.: (044) 496-97-00.
www.farmak.ua

