# Использование «малых» доз хорионического гонадотропина человека и препаратов лютеинизирующего гормона на этапе финального созревания овоцитов в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Д.м.н., проф. Т.А. НАЗАРЕНКО[1], асп. Н.Р. МАМЕДОВА[1], к.м.н. Д.В. ДМИТРИЕВ[2]

## Use of low-dose human chorionic gonadotropin and luteinizing hormone preparations at the stage of final ovocyte maturation in assisted reproductive technology programs

T.A. NAZARENKO, N.R. MAMEDOVA, D.V. DMITRIYEV

[1]Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии факультета послевузовского профессионального образования врачей (зав. — акад. РАМН, проф. Г.Т. Сухих) Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; [2]Центр лечения бесплодия «ЭКО», Москва

**Проведено сравнительное исследование эффективности трех схем стимуляции овуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у 50 женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и у 30 пациенток с «бедным» ответом яичников на введение гонадотропинов. Сравнивали эффективность использования рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) и сочетания рФСГ с человеческим менопаузальным гонадотропином, рекомбинантным ЛГ и малыми дозами хорионического гонадотропина человека. Показано, что добавление препаратов с лютеинизирующей активностью на финальных этапах фолликулогенеза снижает риск развития синдрома гиперстимуляции яичников у пациенток с СПКЯ и улучшает ответ яичников при недостаточной их реакции на стимуляцию гонадотропинами.**

*Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, стимуляция овуляции, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, гормональные препараты с лютеинизирующей активностью.*

**The efficiency of three ovulation stimulation regimens in assisted reproductive technology programs was comparatively studied in 50 women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and 30 patients with a poor ovarian response to gonadotropins. The authors compared the efficacy of recombinant follicle-stimulating hormone used alone and in combination with human menopausal gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, and low-dose human chorionic gonadotropin. Addition of luteinizing activity drugs at the final stages of folliculogenesis is shown to reduce the risk of ovarian hyperstimulation syndrome in patients with PCOS and to improve an ovarian response when the latter to gonadotropin stimulation is inadequate.**

*Key words: assisted reproductive technologies, ovulation stimulation, recombinant follicle-stimulating hormone, hormonal preparations with luteinizing activity.*

Критерии адекватного выбора для пациенток индивидуального протокола стимуляции овуляции недостаточно полно представлены в литературе, а оценка эффективности и побочного действия индукторов овуляции подчас противоречива. Особый интерес представляют работы по оценке влияния состава гонадотропинов на исходы лечения, выявившие, что отсутствие лютеинизирующего гормона (ЛГ) в циклах, стимулированных фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), может приводить к снижению числа преовуляторных фолликулов, качества аспирированных овоцитов, неадекватному росту эндометрия, нарушению имплантации за счет неготовности эндометрия.

Начиная с исследования M. Sullivan и соавт. [13], которые показали, что растущий фолликул становится менее зависимым от ФСГ, приобретая чувствительность к ЛГ, было проведено значительное число исследований для оценки роли ЛГ в контролируемой стимуляции яичников.

При том, что при сравнении различных препаратов гонадотропинов в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) были получены несопоставимые результаты в отношении частоты наступления беременности [2], появилось много работ, показывающих значимое улучшение качества овоцитов и эмбрионов при использовании препаратов с ЛГ-активностью на конечных этапах фолликулогенеза [12].

Известно, что ЛГ и хорионический гонадотропин человека (ХГч) взаимодействуют с одними и теми же рецепторами (рецепторы ЛГ/ХГ) на клетках гранулезы больших антральных фолликулов. Несмотря на то что ХГ имеет более короткий период полувыведения, чем ЛГ, существует мнение о его большей биологической активности [8]. Следовательно, ХГ, имеющий с ЛГ общую α-субъединицу, по своим биологическим эффектам чрезвычайно схож с ЛГ, но нельзя считать эти гормоны полными аналогами. Достаточно вспомнить, что в норме ХГч вырабатывается лишь во время беременности клетками хориона.

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: mma-sechenov@mtu-net.ru

Способность ХГ имитировать биологические эффекты ЛГ побудила многих клиницистов экспериментировать в этой области, пытаясь улучшить исходы лечения. В последних исследованиях K. Kyono и соавт. [10] показали, что назначение ХГч в позднюю фолликулярную фазу приводит к снижению частоты развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) за счет редукции мелких фолликулов и роста больших. В этой связи актуальным является вопрос о применении препаратов с ЛГ-активностью у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), у которых высок риск развития СГЯ. Ряд работ продемонстрировали, что замена ФСГ на поздних стадиях стимуляции овуляции рекомбинантным ЛГ (рЛГ) или низкодозированным ХГ может быть эффективной для адекватного завершения фолликуло- и овогенеза и профилактики СГЯ [7, 11, 12]. Более того, эти данные были подкреплены и тем, что протокол с ХГч дает возможность уменьшить стоимость терапии за счет снижения суммарной дозы ФСГ [4].

Не менее значимой проблемой является «бедный» ответ, который развивается практически у $^1/_3$ пациенток, преимущественно старшего репродуктивного возраста, которые все чаще в последнее время обращаются по поводу лечения бесплодия [1, 9]. Пациентки с «бедным» ответом на стимуляцию яичников монопрепаратами ФСГ составляют примерно 30% от всех больных, подвергающихся ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ЭКО/ИКСИ) по длинному протоколу с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [6]. Чтобы добиться полноценного роста фолликулов у пациенток с «бедным» ответом, традиционно используют более высокие суммарные дозы ФСГ (⩾ 3000 МЕ на цикл), хотя многие исследователи считают эту тактику неэффективной [5, 9]. По мнению многих авторов, основным решением проблемы в данном случае является добавление ЛГ [1, 3].

Однако проведенные до сегодняшнего дня исследования не позволяют ответить на основные вопросы клинической практики: у каких групп больных добавление ЛГ может повысить эффективность лечения бесплодия, может ли введение ЛГ в схему стимуляции преодолеть проблему как «бедного» ответа, так и СГЯ.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения «малых» доз ХГч и препаратов ЛГ на этапе финального созревания овоцитов в программах ВРТ.




***Рис. 1.*** **Добавление «малых» доз ХГч на этапе финального созревания фолликулов без отмены рФСГ.**

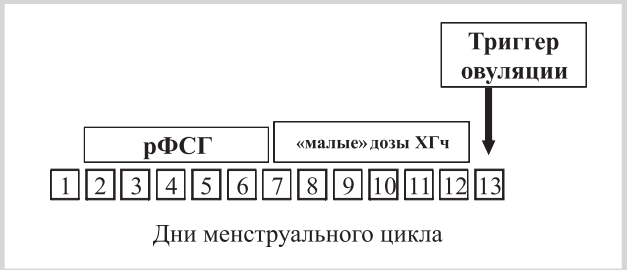


***Рис. 2.*** **Отмена рФСГ и введение «малых» доз ХГч на финальном этапе фолликулогенеза.**




***Рис. 3.*** **Снижение доз препарата, содержащего рФСГ, и введение ЧМГ (ФСГ+ЛГ) или рЛГ у пациенток с бедным ответом яичников в предыдущих попытках на финальном этапе фолликулогенеза.**

## Материал и методы

Для финального созревания овоцитов 50 пациенткам с СПКЯ (1-я группа) в период поздней фолликулярной фазы, при достижении фолликулами 14—16 мм, назначали ХГч. При этом 25 женщинам (подгруппа 1А) снижали ежедневную дозу вводимого рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) со 150 до 75 МЕ (рис. 1). Другим 25 пациенткам (подгруппа 1Б) прекращали введение рФСГ и вводили только «малые» дозы ХГч — 250 МЕ ХГч (рис. 2). Контрольную группу составили 20 пациенток, которым не добавляли в схему стимуляции ХГч. Пациентки были сопоставимы по клиническим и лабораторным характеристикам и относились к группе риска развития СГЯ. У пациенток с СПКЯ проводили стимуляцию яичников с последующей внутриматочной инсеминацией спермы мужа.

В исследовании также был проведен анализ циклов стимуляции яичников в программе ЭКО у 30 пациенток, имевших «бедный» ответ яичников в предыдущих попытках лечения, т.е. число полученных овоцитов не превышало 3 (2-я группа). Учитывая предыдущий негативный опыт лечения, этим пациенткам назначили протоколы с сочетанным использованием рФСГ и препаратов ЛГ, у 25 (подгруппа 2А) женщин на 6—8-й день ежедневного введения 300 МЕ рФСГ снимали 1 ампулу (75 МЕ) ФСГ и добавляли 1 ампулу 75 МЕ менотропина (человеческого менопаузального гонадотропина — ЧМГ), 5 пациенткам (подгруппа 2Б) на фоне продолжающегося введения 300 МЕ рФСГ добавляли 75 МЕ рЛГ (рис. 3).

Все полученные количественные анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные обработаны методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (δ), ошибка среднего (m), медиана (Me), 95% доверительный интервал, для качественных данных — частоты (%).

Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$ (95% уровень значимости) и при $p<0,01$ (99% уровень значимости).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows v.6.0, StatSoft Inc. (США).

## Результаты и обсуждение

Клинические результаты лечения пациенток с СПКЯ, страдающих бесплодием, представлены в табл. 1.

Полученные данные позволили прийти к следующему заключению: введение «малых» доз ХГч, осуществляющих эффект ЛГ на этапе финального созревания овоцитов, повышает эффективность лечебного цикла. Вместе с тем у пациенток, имеющих тенденцию к развитию СГЯ, каковыми являлись больные исследуемой группы, одновременное введение рФСГ и «малых» доз ХГч не снижало риск развития СГЯ, даже в случае уменьшения доз вводимого фоллитропина. Более того, по нашим данным, подобная тактика способствовала формированию многоплодных беременностей, число случаев которых составило 37,5%. Успешной оказалась схема лечения, при которой прекращалось введение рФСГ при размерах фолликула 15—16 мм и финальное созревание осуществлялось введением лишь «малых» доз ХГч. В этих случаях число случаев наступления беременности составило 36%, СГЯ — 4%, многоплодия (двойни) — 11,1%.

Добавление «малых» доз ХГч или же препаратов, содержащих ЛГ, к продолжающемуся введению ФСГ, скорее всего, может быть целесообразным в диаметрально противоположных ситуациях, т.е. в случаях «бедного» ответа яичников. Чтобы проверить это предположение, мы провели анализ 30 циклов стимуляции яичников в программе ЭКО у пациенток, имевших «бедный» ответ.

Предыдущие циклы лечения у 30 женщин 2-й группы проводили по «длинному» протоколу, используя рФСГ в ежедневных дозах 300—450 МЕ. При этом во всех случаях стимуляцию начинали с дозы 300 МЕ рФСГ, а на 6—8-й день лечения вследствие «бедного» ответа яичников дозу препарата увеличивали до 450 МЕ. Курсовая доза вводимого препарата составила 4525±875 МЕ. Тем не менее число полученных овоцитов не превысило в среднем 3,2±1,3 (от 1 до 5 овоцитов), а среди 30 женщин беременность наступила у 5 (15%), причем у 3 оказалась неразвивающейся в малом сроке.

Результаты применения у 25 женщин 2-й группы в следующих циклах стимуляции яичников протокола с уменьшением на 6—8-й день стимуляции дозы рФСГ и добавлением менотропина (подгруппа 2А), а у 5 пациенток этой группы (подгруппа 2Б) добавление 75 МЕ/рЛГ на фоне продолжающегося введения 300 МЕ рФСГ (табл. 2) свидетельствуют о том, что добавление ЛГ повышало эффективность лечения; это подтверждали меньшая длительность введения препаратов, большее число полученных овоцитов и эмбрионов и большая частота наступления беременности (во 2-й группе в предыдущих циклах 15%, во 2А подгруппе — 21% и в подгруппе 2Б — 22%). Судить о преимуществах добавления рЛГ по сравнению с менотропинами не представилось возможности из-за малого числа наблюдений.

## Выводы

1. Использование «малых» доз ХГч, или же препаратов, содержащих ЛГ, на этапах финального созревания фолликулов можно считать перспективным для оптимизации результатов лечения.

2. Пациенткам, склонным к развитию СГЯ, целесообразно отменить введение ФСГ при размерах фолликулов 15—16 мм и закончить цикл назначением «малых» доз ХГч или ЛГ.

3. При «бедном» ответе яичников, скорее всего, не следует снижать дозу вводимого ФСГ, а нужно дополнительно добавить препараты, содержащие ЛГ.

***Таблица 1*. Клинические результаты при использовании «малых» доз ХГч для финального созревания овоцитов ($M\pm m$)**

| Клинический результат | 1-я группа | | | | Контрольная группа ($n$=20) |
|---|---|---|---|---|---|
| | подгруппа 1А ($n$=25) | $p$ | подгруппа 1Б ($n$=25) | $p$ | |
| Развитие СГЯ средней и тяжелой степени, % | 12 | 0,0864 | 4 | 0,0002* | 10 |
| Беременность, % | 32 | 0,0078* | 36 | 0,0006* | 25 |
| Многоплодная беременность, % | 37,5 | 0,0248* | 11,1 | 0,0068* | 20 |

*Примечание*. * — различия показателей контрольной группы с таковыми в подгруппах 1А и 1Б достоверны ($p<0,05$).

***Таблица 2*. Сравнительный анализ лечения пациенток, имевших «бедный» ответ яичников в предыдущих циклах стимуляции овуляции**

| Параметр | 2-я группа ($n$=30), рФСГ в предыдущих циклах | Подгруппа 2А, рФСГ + менотропин | Подгруппа 2Б, рФСГ + рЛГ |
|---|---|---|---|
| Курсовая доза препарата, МЕ | 4525±875 | рФСГ 3250±275<br>менотропин 475±87 | рФСГ 3887± 538<br>рЛГ 485 ± 37 |
| Длительность лечения, дни | 14±1,8 | 13±0,7 | 12,8±1,3 |
| Число полученных овоцитов ($M\pm m$) | 3,2±1,3 | 5,1±1,2* | 5,9±1,9* |
| Число эмбрионов ($M\pm m$) | 1,8±0,5 | 3,0±1,7* | 4,1±0,8* |
| Число беременностей, % | 15 | 21 | 22 |

*Примечание*. * — различия числа овоцитов и эмбрионов в подгруппах 2А и 2Б достоверны по сравнению с этими показателями у пациенток 2-й группы, имевших «бедный» ответ в предыдущих циклах.

## 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;6:67—72.
2. *Al-Inany H.G., Abou-Setta A.M., Aboulghar M.A. et al.* Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis. Reprod Bio Med Online 2008;16:81—88.
3. *Alviggi C., Clarizia R., Pettersson K. et al.* Suboptimal response to GnRHa long protocol is associated with a common LH polymorphism. Reprod Biomed Online 2009;18:9—14.
4. *Blockeel C., De Vos M., Verpoest W. et al.* Can 200 IU of hCG replace recombinant FSH in the late follicular phase in a GnRH-antagonist cycle? A pilot study. Hum Reprod 2009;24:11:2910—2916.
5. *De Placido, Alviggi C., Perino A. et al.* Behalf of the Italian Collaborative Group on Recombinant Human Luteinizing Hormone Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. Hum Reprod 2005;20:2:390—396.
6. *Ferraretti A.P., Gianaroli L., Magli M.C. et al.* Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. Fertil Steril 2004;82:1521—1526.
7. *Filicori M., Cognigni G.E., Gamberini E. et al.* Efficacy of low-dose human chorionic gonadotropin alone to complete controlled ovarian stimulation. Fertil Steril 2005;84:394—401.
8. *Filicori M., Asgerally T., Fazleabas et al.* Novel concepts of human chorionic gonadotropin:reproductive system interactions and potential in the management of infertility. Fertil Steril 2005;84:2:275—282.
9. *Kailasam C., Keay S.D., Wilson P. et al.* Defining poor ovarian response during IVF cycles, in women aged <40 years, and its relationship with treatment outcome. Hum Reprod 2004;19:1544—1547.
10. *Kyono K., Fuchinoue K., Nakajo Y. et al.* A prospective randomized study of three ovulation induction protocols for IVF: GnRH agonist versus antagonist with and without low dose hCG. Fertil Steril 2004;82:S31.
11. *Koichi K., Yukiko N., Shima K., Sachiko S.* Efficacy of low-dose human chorionic gonadotropin (hCG) in a GnRH antagonist protocol. J Assist Reprod Genet 2006;23:223—228.
12. *Nyboe Andersen, Humaidan P., Fried G.* T.H.E. Nordic rLH study group Addition of rLH (Luveris) to rFSH during the final days of follicular maturation in IVF/ICSI treated patients. A Nordic randomized multicenter trial. Abstracts of the 22nd Annual Meeting of the ESHRE, Prague 2006; i54.
13. *Sullivan M.W., Stewart-Akers A., Krasnow J.S. et al.* Ovarian responses in women to recombinant follicle-stimulating hormone and luteinising hormone (LH): a role for LH in the final stages of follicular maturation. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:228—232.