

# ТРИГГЕРЫ ФИНАЛЬНОГО СОЗРЕВАНИЯ ООЦИТОВ В ПРОГРАММАХ ЭКО

## (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)

Триггер – спусковой крючок (*лат. trigger*). Таким спусковым крючком – триггером овуляции в определенный момент овариального цикла – является лютеинизирующий гормон. Для того чтобы понять проблему триггеров в искусственно стимулированных циклах программ ЭКО, необходимо вспомнить некоторые теоретические вопросы роста и созревания фолликулов, а также процесса овуляции в естественном овариальном цикле [1, 2].

**Ключевые слова:** триггеры, ЭКО, фолликулы, гормоны, созревание ооцитов.

**E.B. RUDAKOVA, Honoured Doctor of the RF, MD, Prof., Moscow Regional Perinatal Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department of Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of RF**  
**OOCYTE FINAL MATURATION TRIGGERS IN IVF PROGRAMS**

A trigger is a firing key (*Lat. trigger*). A luteinizing hormone is this trigger – a trigger of ovulation at a certain cycle of the ovarian cycle. Understanding of the trigger problem in the artificially cycles of IVF programs requires recollection of certain theoretical issues of follicle growth and maturation as well as the ovulation process in the natural ovarian cycle [1, 2].

**Keywords:** triggers, IVF, follicles, hormones, oocyte maturation.

**Л**ютеинизирующий гормон (ЛГ) – это гормон, вызывающий финальный аккорд в созревании ооцита и следующую за этим овуляцию в женском организме. ЛГ, так же как и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), является гонадотропином, который синтезируется базофильными клетками передней доли гипофиза под влиянием как гипоталамуса, так и яичниковых гормонов. При этом гипоталамо-гипофизарно-яичниковые взаимоотношения регулируются с использованием прямых и обратных связей. Интересно, что ЛГ и ФСГ имеют структуру, сходную со структурой тиреотропного гормона (ТТГ) и хорионического гонадотропина (ХГ, ХГЧ), состоящую из двух цепей: а- и b-субъединиц, и различаются только b-субъединицей, определяющей биологическую специфику каждого из них.

Выработка ЛГ и ФСГ происходит под контролем гонадотропин рилизинг-гормона (ГнРГ или РГ-ЛГ), а также во взаимосвязи с половыми стероидными гормонами, вырабатываемыми в основном яичниками (эстрогены, прогестерон, андрогены). Общий предшественник половых стероидов – холестерин, из которого они через прегненолон синтезируются с помощью различных биологически активных веществ с участием в т. ч. цитохрома С-450. В течение всего овариального цикла ЛГ и ФСГ воздействуют на яичники по схеме «два гонадотропина – две клетки» [2]. ЛГ обеспечивает продукцию андрогенов тека-клетками яичников. Андрогены (тестостерон и андростендион) проникают затем в гранулезные клетки фолликулов, которые находятся под контролем ФСГ. Здесь они превращаются в основном в эстрадиол. Прогестерон продуцируется на всех стадиях фолликулогенеза как промежуточный продукт синтеза эстрогенов

и андрогенов, являясь основным во время лютеиновой фазы цикла. ЛГ и ФСГ также взаимодействуют между собой. Рецепторы ЛГ экспрессируются под действием ФСГ на мембранах клеток гранулезы растущих фолликулов, делая ЛГ способным индуцировать продукцию эстрадиола и рост фолликулов в середине и конце фолликулярной фазы [1, 2].

Однако главные события ФСГ и ЛГ – это их пики и снижение продукции в течение овариального цикла, с которыми связывают и гормонозависимый рост пула фолликулов и овуляцию. При этом существует 3 концепции [2]:

- концепция порогового уровня ФСГ (J. Braun, 1978),
- концепция ФСГ-окна,
- концепция «потолочных» значений ЛГ (S. Hiller, 1994).

**Концепция ФСГ-окна связана с временем преходящего превышения пороговой концентрации ФСГ, которое и определяет количество выбранных для дальнейшего роста фолликулов с последующим отбором доминантного**

Концепция порогового уровня ФСГ предполагает, что в конце лютеиновой фазы за счет угасания желтого тела и снижения концентрации эстрадиола повышается концентрация ФСГ, на фоне чего происходит выбор группы из 10–20 фолликулов до 4 мм. Выявлена зависимость между диаметром фолликулов, секрецией эстрадиола и индивидуальным ФСГ-порогом, необходимым для роста фолликула.

Концепция ФСГ-окна связана с временем преходящего превышения пороговой концентрации ФСГ, которое и определяет количество выбранных для дальнейшего роста фолликулов с последующим отбором доминантного.

Концепция «потолочных» значений ЛГ основана на утверждении, что некоторое количество ЛГ необходимо для синтеза эстрадиола и нормального развития фолликулов, которые в своем развитии проходят ЛГ-обусловленные стадии. Доказано, что наличие ЛГ не обязательно для роста фолликулов, но необходимо для адекватной их функции и созревания ооцитов, а также для роста эндометрия, полноценной имплантации и функции желтого тела.

## ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ Фолликулов [1, 2]

Новорожденные девочки имеют около 500 тыс. примордиальных фолликулов, часть из них по разным причинам (мутируют, повреждаются) погибает, и к началу пубертатного периода их остается до 300 тыс.

В течение репродуктивного периода овулирует около 400 фолликулов, остальные атрезируются на разных стадиях своего развития, и к менопаузе остается примерно 1 000 фолликулов.

Процесс фолликулогенеза (от спящего примордиально до преовуляторного фолликула) длится около 200 дней.

### Этапы фолликулогенеза

1-й этап – гормонезависимый, обеспечивается внутрияичниковыми факторами:

- формирование пула растущих фолликулов: рост и дифференцировка примордиальных фолликулов до преантральных (120 дней);
- базальный рост преантральных фолликулов до стадии малых антральных (1–2 мм) – около 60–65 дней. Многочисленными исследованиями установлено, что именно преантральными и малыми антральными фолликулами (до 4 мм) продуцируется антимюллеров гормон (АМГ), в фолликулах большего размера продукция гормона резко снижается и при достижении ими 8 мм АМГ практически не определяется.

Все проснувшиеся фолликулы либо становятся доминантными (единицы), либо подвергаются атрезии. Среди последних много с анеуплоидиями (чем старше женщина, тем их больше).

2-й этап – гормонезависимый, длится около 20 дней под действием ГнРГ (АГ-РГ), гонадотропинов,  $E_2$  и P, а также активина, ингибина, факторов роста и др.

Происходит выбор когорты малых антральных фолликулов, их рост, селекция и созревание доминантного фолликула. Механизм, обеспечивающий попадание примордиальных фолликулов в когорту растущих, до сих пор неизвестен. Однако определено, что практически постоянно в течение всей жизни женщины идет процесс вступления покоящихся примордиальных фолликулов в фазу роста. При этом размер когорты фолликулов взаимосвязан с возрастом женщины. В гормонезависимую фазу созревания фолликулы до 10 мм имеют только рецепторы к ФСГ, а у фолликулов свыше 10 мм появляются рецепторы к ЛГ.

В естественном цикле рост малых антральных фолликулов связан с повышением продукции (пик) ФСГ с середины лютеиновой фазы предшествующего менструального цикла, затем под действием ингибина, продуцируемого доминантным фолликулом, происходит снижение уровня ФСГ. Отстающие в развитии фолликулы атрезируются. Отличительной чертой этих фолликулов является снижение способности к синтезу эстрадиола, что приводит, по мнению ряда исследователей, к преимущественному накоплению в фолликулярной жидкости андрогенов, ускоряющих процесс атрезии. Остается один доминантный фолликул, непрерывно накапливающий эстрадиол, который при достижении определенного размера реагирует на пик ЛГ в позднюю фолликулярную фазу, которая длится 36–48 ч и завершается овуляцией через 24–36 ч после пика ЛГ. При этом в сроки, близкие к овуляции, в фолликулярной жидкости доминантного фолликула возрастает содержание прогестерона как следствие усиливающегося процесса лютеинизации клеток гранулы под действием пика ЛГ. А рост прогестерона обеспечивает активность протеолитических ферментов, ведущих к деструктивным процессам в тканях фолликула. После овуляции с образованием желтого тела и повышением выработки прогестерона уровень ЛГ падает до базального.

**При назначении эквивалентных доз ХГЧ и ЛГ выраженность и продолжительность биологического действия ХГЧ более значительны по сравнению с ЛГ, что, кроме положительных моментов, имеет и отрицательный побочный эффект – возможность развития осложнений индуцированного цикла: возникновение СГЯ, многоплодие, дефекты лютеиновой фазы**

В процессе овуляции происходит следующее:

- разрыв фолликула,
- разрыв комплекса «кумулус – ооцит» и выход яйцеклетки за пределы фолликула,
- стимуляция возобновления мейотического деления, получение ооцитов МII, готовых к оплодотворению,
- лютеинизация клеток гранулы.

Современные алгоритмы лечения бесплодия предусматривают индукцию роста фолликулов и овуляции: стимуляцию овуляции, контролируемую стимуляцию овуляции (КОС), не предусматривающие в большинстве своем использование экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), и контролируемую овуляторную гиперстимуляцию (КОГ), или, как ее еще называют, стимуляцию супероуляции (ССО), в программах ЭКО. Для этого используются различные препараты: антиэстроген со сложным механизмом действия – кломифенцитрат; ингибиторы ароматаза – анастрозол, летрозол; препараты гонадотропина: рекомбинантный и мочевого ФСГ (гонал, менотропины и др.), рекомбинантный ЛГ (рЛГ) (Луверис), комбинированные рекомбинантные препараты (перговерис: ФСГ + ЛГ), гонадотропин (пролонг.) как в длинных протоколах с

АГ-РГ (например, трипторелин), так и в протоколах с антагонистами ГнРГ (Ант.Г-РГ) (например, цетротид). Назначение всех этих препаратов обусловлено имеющимися на данный момент знаниями об основных механизмах регуляции овариального цикла [2, 3].

При КОС или КОГ (ССО) искусственно создается более выраженное т. н. окно ФСГ – период подъема ФСГ, когда из селективных (отобранных) фолликулов не один, а несколько становятся доминантным. При этом несколько не уменьшается овариальный резерв, т. к. в процессе КОГ или КОС становятся доминантными и те фолликулы, которые, кроме одного истинно доминантного, должны были атрезироваться.

### **Препараты ХГ сегодня являются ведущими триггерами окончательного созревания ооцитов в индуцированных циклах**

Рост уровня ФСГ (более выраженное «окно ФСГ») в стимулируемых циклах обеспечивается либо за счет усиления его эндогенного образования под влиянием антиэстрогенного эффекта, активирующего по принципу обратной связи работу гонадотрофов гипофиза (эффект кломифена цитрата и ингибиторов ароматаз), либо добавлением экзогенного ФСГ в составе содержащих ФСГ препаратов [2].

#### **Триггеры финального созревания ооцитов**

В качестве триггеров финального созревания ооцитов (овуляции) в различных протоколах используются препараты, обеспечивающие в той или иной мере преовуляторный пик ЛГ (ХГЧ), к примеру рекомбинантный ХГЧ (рХГЧ) – Овитрель, АГ-РГ.

#### **Выделяют 2 группы триггеров финального созревания ооцитов**

*Прямые триггеры:*

- ЛГ – природный естественный триггер, его препарат рЛГ (Луверис).
- ХГ – ятрогенный триггер (ХГЧ, Овитрель).

*Непрямые триггеры:*

- АГ-РГ (стимулятор продукции ЛГ).

*Почему препараты ХГ могут использоваться в качестве триггера финального созревания ооцитов?*

Еще в 1974 г. стало известно, что ХГ, полученный из мочи беременных женщин, может провоцировать овуляцию. И действительно, детальное изучение механизма влияния на женский организм ЛГ и ХГЧ показало, что они взаимодействуют с одними и теми же рецепторами и состоят из двух субъединиц: а и b, причем а-субъединицы гормонов идентичны. Однако их нельзя считать аналогами.

ХГ и ЛГ обладают равными биологическими возможностями по распознаванию и активации одних и тех же рецепторов, но:

- ХГЧ имеет большую молекулу, чем ЛГ.
- Сродство ХГЧ к рецепторам в 2–4 раза выше, чем у ЛГ.
- Период полувыведения ХГЧ больше, чем у ЛГ.

Другими словами, для того чтобы запустить окончательное созревание фолликулов и имитировать естественный пик ЛГ с помощью экзогенного ЛГ, потребуется минимум 30 000 МЕ рЛГ и только 5–10 тыс. МЕ ХГЧ. При назначении эквивалентных доз ХГЧ и ЛГ выраженность и продолжительность биологического действия ХГЧ более значительны по сравнению с ЛГ, что, кроме положительных моментов, имеет и отрицательный побочный эффект – возможность развития осложнений индуцированного цикла: возникновение СГЯ (синдрома гиперстимуляции яичников), многоплодие, дефекты лютеиновой фазы.

Но, несмотря на некоторые побочные эффекты, **препараты ХГ сегодня являются ведущими триггерами окончательного созревания ооцитов** в индуцированных циклах.

Препараты ХГ дают оптимальный результат:

- Максимально возможное качество ооцитов.
- Природно необходимую трансформацию эндометрия.

#### **Основные вопросы, которые решает репродуктолог при назначении триггера:**

*Когда вводить триггер?*

*Какой вводить триггер?*

*В какой дозе вводить триггер?*

*Когда вводить ХГЧ, чтобы имитировать пик ЛГ?*

Это очень важный этап. Это самая важная инъекция во всем цикле стимуляции, потому что нет права на ошибку. Мы должны ввести этот препарат просто потому, что мы контролируем цикл извне, и мы должны быть уверены, что запустили этот процесс в нужный момент времени. Ни раньше, ни позже. Мы должны сделать это именно в тот момент времени, когда яйцеклетки в фолликулах уже почти созрели.

Существуют различные пути определения наиболее подходящего времени. Наиболее часто измеряют размер фолликулов и измерение концентрации эстрадиола [4].

Большинство врачей при введении триггера финального созревания ооцитов ориентируются на размер фолликулов. Они стараются, чтобы большинство фолликулов достигли преовуляторного размера. Это очень важно, потому что это позволяет достичь максимальной зрелости цитоплазматических и ядерных компонентов ооцитов. Желательно, чтобы минимум 2 фолликула достигли размера от 18–20 мм и более и 4–6 фолликулов были диаметром от 14 до 20 мм. Чем более однородна по размеру когорта фолликулов и ближе по размерам к 18–20 мм, тем лучше. Вот почему некоторые врачи дорастивают лидирующие фолликулы до 20 мм, чтобы более мелкие фолликулы тоже успели дорасти до более крупных размеров, равных 18 мм.

Важна также и уровень эстрадиола. При КОГ/ССО сысороточная концентрация обычно достигает 1 500–3 000 пг/мл. В расчете на фолликул должно получиться примерно 100–200 пг/мл. Это дополнительный метод определения времени введения триггера.

Обычно пункция фолликулов проводится через 36–38 ч после введения ХГЧ, но не позднее, иначе произойдет овуляция, и при пункции вообще можно не получить яйцеклеток.

В то же время существует четкая корреляция времени интервала после введения триггера до пункции с количеством зрелых ооцитов, полученных при ранней пункции. При аспирации ооцитов через 34 ч будет получено всего 49% зрелых ооцитов в метафазе II, в то время как через 37 ч их доля будет составлять уже 79%.

Поэтому крайне важно помнить о наиболее оптимальном временном интервале между введением ХГЧ и пункцией фолликулов и соблюдать его. Обычно триггер назначается в поздние вечерние часы, а пункция фолликулов проводится через 35–37 ч в утреннее время.

**Что происходит, если не удастся получить ооциты при пункции фолликулов?**

Это т. н. синдром пустых фолликулов. Вы вводите ХГЧ, выполняете пункцию фолликулов, а ооциты не получаете или получаете, но гораздо меньше, чем планировали. Отсюда и название этого синдрома.

Существует много разных причин этого состояния. Возможны технические сложности, например недостаточное отрицательное давление в аспираторе, проблемы с иглой или аспирационной системой в целом. Но чаще всего основной причиной является дефицит рецепторов ЛГ или недостаточный уровень ХГЧ в сыворотке крови и внутри фолликула, а также дефицит времени для действия ХГЧ. Клетки лучистого венца не отторгаются. Созревания цитоплазмы нет. Первый мейоз не завершен. При этом ооциты просто не отделяются от стенки фолликула. То есть процесс, который происходит естественным путем во время овуляции, когда прерывается связь между ооцитом и стенкой фолликула, не происходит. Возможно, нужно увеличить давление в аспираторе или нужно промыть фолликул. Какие-то клетки вы можете получить, но они будут незрелые.

**Крайне важно помнить о наиболее оптимальном временном интервале между введением ХГЧ и пункцией фолликулов и соблюдать его. Обычно триггер назначается в поздние вечерние часы, а пункция фолликулов проводится через 35–37 ч в утреннее время**

**Что происходит, если при пункции получают незрелые ооциты (ооциты в метафазе I или ооциты на стадии герминативного пузырька (GV) или с компактным кумулюсом)?**

Это может быть в ситуации, если фолликулы на момент пункции были меньше 14 мм. Также возможен дефицит рецепторов ЛГ. Даже если для воздействия препарата было достаточно времени, рецепторы ЛГ, взаимодействующие с ХГЧ, не обладают достаточной активностью. Также сывороточный уровень ХГЧ может быть недостаточно высоким, и концентрация внутри фолликула в таком случае не достигнет необходимого порогового значения. Кроме того, может быть недостаточно времени для действия препарата. Концентрация ХГЧ внутри фолликула может быть достаточно высокой, но времени для запуска процессов созревания цитоплазмы и генетического материала может не хватить, и полярное тель-

це не успевает образовываться. В ооцитах, на которые подействовал ХГЧ в низкой концентрации, не происходит созревания цитоплазмы. Ооциты, как правило, не оплодотворятся, а если и оплодотворятся, то будут нежизнеспособными, т. к. содержат 46 материнских хромосом и 23 отцовских.

Таким образом, критериями введения ХГЧ стоит считать следующие:

*Размер фолликулов:*

- Минимум 2 фолликула > 18–20 мм.
- Остальные фолликулы > 14 и < 20 мм.

*Уровень эстрадиола:*

Сывороточный уровень 1 500–3 000 пг/мл. Примерно 100–200 пг/мл на фолликул, при этом интервал между введением ХГЧ и пункцией фолликулов должен быть 35–37 ч. Некоторые специалисты рекомендуют измерять концентрацию ХГЧ в крови через 18–20 ч после инъекции препарата. Для чего? Чтобы убедиться, что в крови содержится минимум 50 МЕ/л, что является пороговым значением для действия препарата. Если концентрация ниже 50 МЕ/л, то можно повторно ввести препарат и отложить пункцию фолликулов на это же время, минимум еще на один день. Некоторые тесты на беременность имеют чувствительность, равную 50. Поэтому, чтобы определить наличие достаточного количества ХГЧ в системе, можно как минимум использовать тесты на беременность. Если ХГЧ был выявлен в моче, то это означает, что инъекция препарата была выполнена правильно и препарат находится в организме в достаточном количестве.

Если возникает синдром пустых фолликулов, то это значит, что на фоне дефицита рецепторов ЛГ и не достигнутого порога ХГЧ в крови/фолликуле возникает недостаточная продолжительность интрафолликулярного воздействия ХГЧ. При этом не происходит:

- отторжения выступов клеток лучистого венца,
- созревания цитоплазмы и завершения мейоза,
- отделения ооцита от стенки фолликула.

Если получают незрелые клетки, то это значит, что:

- произведена аспирация фолликулов < 14 мм,
- имеется дефицит рецепторов ЛГ,
- не достигнут порог ХГЧ в крови и внутри фолликула,
- не достаточно времени для действия ХГЧ внутри фолликула,
- низкая доза ХГЧ и при этом отсутствует созревание цитоплазмы и завершение первого мейотического деления.

**Какие препараты чаще всего мы используем для имитации натурального пика ЛГ?**

Для замещения отсутствующего эндогенного пика ЛГ в основном используются препараты ХГЧ.

*Типы препаратов ХГЧ:*

- мочевые препараты ХГЧ, полученные из мочи беременных женщин,
- рХГЧ, произведенный при помощи рекомбинантной ДНК-технологии (Овитрель).

Каковы основные различия между этими препаратами (табл. 1)? Мочевой ХГЧ (мХГЧ) был разработан одним

**Таблица 1. Различия между рХГЧ и мХГЧ**

Параметр	мХГЧ	рХГЧ
Год разработки	1948	2001
Активный белок, %	30	99,9
Белковые примеси, %	70	Отсутствуют
Биоактивность, МЕ/мг	800	27 000
Период полувыведения, ч	30	29,6
Путь введения	в/м (п/к)	п/к
Лекарственная форма	5 000–10 000 МЕ Лиофилизат	250 мкг = 6 500 МЕ Шприц-ручка

из первых, этот гонадотропин был открыт в 1948 г. Его получают из мочи беременных женщин. При производстве собирают мочу у тех беременных женщин, у которых эмбрионы уже стали плодом, а изначально ХГЧ продуцируется клетками ранней бластоцисты 5-го дня развития. Клетки трофобласта таким образом начинают сигнализировать матери: «Я здесь, я хочу остаться здесь, пожалуйста, вырабатывай больше прогестерона, чтобы поддержать меня». Они увеличивают васкуляризацию и вырабатывают факторы, способствующие погружению в эндометрий и успешной имплантации. Затем уже плацента начинает продуцировать ХГЧ, который попадает в мочу при производстве препаратов и подвергается очистке. Это «старый» тип препаратов с содержанием большого количества примесей. Активностью обладают менее 3% белка, в то время как в рекомбинантном препарате содержится 99,9% активного белка.

Исходный произведенный мХГЧ содержал 97% примесей, сейчас – немного меньше, около 70%, но все равно он содержит большое количество веществ, не имеющих никакого отношения к ХГЧ. Биоактивность мочевого препарата в итоге очень низкая, около 800 МЕ/мг, в то время как биоактивность рекомбинантного препарата составляет 27 000 МЕ/мг.

Период полувыведения мХГЧ и рХГЧ одинаковый, т. к. препараты схожи по структуре. Исходно мХГЧ имел внутримышечный путь введения, в настоящее время он вводится также и подкожно, представлен в виде 5 000 или 10 000 МЕ. При этом ввести нужно больше, т. к. фактически препарат содержит менее 800 МЕ/мг. Таким образом, чтобы достичь необходимой концентрации активного препарата в расчете на ампулу, требуется увеличить дозу.

Кроме того, мХГЧ представлен в виде лиофилизата. Это вещество, в отличие от рекомбинантного препарата всегда требует разведения, в виде готового раствора оно не производится. Препарат представлен в виде лиофилизированного порошка в ампулах по 5 000–10 000 МЕ ХГЧ. Рекомбинантный ХГЧ (Овитрель) производится в шприц-ручке с готовым раствором, содержащим 250 мкг ХГЧ, эквивалентным 6 750 МЕ активности ЛГ [5].

#### Преимущества рХГЧ (Овитрель)

- Постоянство от серии к серии.
- Снижение риска синдрома пустого фолликула (постоянство состава, высокая биоактивность).
- Лучшая переносимость, т. к. нет примесей (меньше частота местных и аллергических реакций).
- Единая дозировка для КОС и КОГ.
- Предварительно заполненная шприц-ручка не требует разведения и готова к инъекции.

#### Особенности введения рХГЧ (Овитрель) и мХГЧ

15% пациентов совершают ошибки при введении мХГЧ: испытывают трудности при разведении препарата перед введением или вводят не вовремя, т. к. не могут сделать самостоятельно внутримышечную инъекцию. Это может привести к неблагоприятному исходу цикла стимуляции [2]. При использовании новой формы рХГЧ этих трудностей не существует, т. к. она представляет собой уже заполненную шприц-ручку с иглой для подкожных инъекций.

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА мХГЧ И рХГЧ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРОГРАММ ЭКО

Проведены многочисленные исследования по сравнительной оценке результативности программ ЭКО по протоколам с АГ-РГ и Ант.Г-РГ при использовании мХГЧ и рХГЧ.

В циклах с АГ-РГ выявлен тренд в получении большего количества ооцитов, более высокого уровня прогестерона в лютеиновую фазу, в получении большего количества беременностей при использовании рХГЧ. Но эти результаты еще не так очевидны, как в циклах с Ант.Г-РГ при переносе одной бластоцисты. Выявлено однозначно, что имплантационный потенциал эмбрионов в обоих случаях достаточный, но не одинаковый: при использовании в качестве триггера рХГЧ – выше (табл. 2) [6, 7].

#### **Введение ХГЧ – это наиболее важная инъекция во всем цикле КОГ/ССО, обеспечивающая финальное созревание ооцитов**

#### Триггеры финального созревания ооцитов и СГЯ

Опасное осложнение стимуляции яичников – СГЯ средней и тяжелой степени – напрямую зависит от введения ХГЧ.

#### Что можно делать для снижения риска СГЯ?

- Редукция дозы ХГЧ.
- Отмена переноса эмбрионов (исключение выработки ХГ хорионом) – сегментация цикла: заморозка всех полученных эмбрионов с последующим переносом в полость матки пациентки в нестимулированном цикле.
- Замена ХГЧ.
- При использовании ХГЧ – введение в день пункции фолликулов 750 мг Ант.Г-РГ (Цетротид) или по 250 мг в течение трех дней (в случае переноса эмбрионов – усиление поддержки лютеиновой фазы, включая эстрогены); методика пока еще не нашла широкого применения, но существует целый ряд публикаций в поддержку этого метода [8, 9].

**Таблица 2. Показатели наступления беременности**

	рХГЧ (n = 59)	мХГЧ (n = 60)	P	Различие (95% ДИ)
Беременность				
Положительный тест на ХГЧ % (n)	45,8 (27)	41,07 (25)	0,9	0,90 (0,45–0,90)
Ранняя потеря беременности % (n)	0	28,0 (7)	0,001	0,01 (3,2–21,9)
Клиническая беременность % (n)	45,8 27	30,5 (18)	0,12	0,50 (0,26–1,17)
Развивающиеся беременности % (n)	45,8 (27)	26,7 (16)	0,03	0,4 (0,20–0,92)
Роды % (n)	44,0 (26)	26,7 (16)	0,04	0,44 (0,21–0,92)

Papanikolaou et al, 2010, Fertility & Sterility

Что касается редукции дозы ХГЧ, то еще в 1987 г. было показано, что по влиянию на качественные характеристики ооцитов в программах ЭКО дозы ХГЧ 5000 МЕ и 10 000 МЕ оказывают примерно одинаковое влияние, значительно отличающееся в лучшую сторону от дозы ХГЧ 2000 МЕ [10].

В отношении сегментации цикла следует подчеркнуть, что сегодня эта процедура является ведущим фактором в профилактике СГЯ при любом протоколе КОГ (ССО).

**Достаточно принципиальным является вопрос: надо ли менять триггер?**

В настоящее время некоторые авторы рекомендуют в программах ЭКО у пациенток групп риска по СГЯ (нередко это пациентки с синдромом поликистоза яичников) использовать протоколы с заменой триггера (ХГЧ на АГ-РГ, например, трипторелин в дозе 0,1–0,2 мг). Многие авторы при замене триггера указывали на значительное снижение частоты развития СГЯ и в то же время на получение более низких результатов программ ЭКО [2, 11, 12]. Однако следует указать, что замена триггера возможна только в протоколах с аРГ-ЛГ (например, Цетротид), т. к. в длинных протоколах происходит достаточно выраженная десенситизация гипофиза и необходимого пика ЛГ получить невозможно.

Рекомендации назначения в качестве триггера овуляции АГ-РГ основаны на двухфазности действия агонистов: сначала стимуляция гипоталамо-гипофизарной оси с выделением гонадотропина и в большей степени ЛГ, а затем – при продолжающемся применении – десенситизация. При замене триггера используется только первая фаза.

Учитывая короткий период полувыведения препарата, отмечается и короткий период воздействия на ооциты, эндометрий и все рецепторы ЛГ, что ведет к резкому снижению риска развития СГЯ.

**Цена замены триггера для снижения риска СГЯ**

- Невозможность контроля адекватности количества выработанного гипофизом ЛГ.
- Значительно более короткий период воздействия ЛГ на дозревающие ооциты со всеми вытекающими последствиями.
- Значительный дефект лютеиновой фазы, требующий:
  - увеличения гестагенной поддержки,
  - использования замены триггера только у донора ооцитов,
  - сегментации цикла.

Ряд авторов не отметили адекватного влияния АГ-РГ на финальное созревания ооцитов [2, 11, 12], объясняя это тем, что замена триггера, возможно, способна создать пик ЛГ, но не обеспечивает необходимую продолжительность пороговой концентрации ЛГ [11].

Другие авторы отмечают, что результаты по выходу яйцеклеток, оплодотворению, качеству эмбрионов и количеству клинических беременностей при сравнении двух триггеров сопоставимы, однако есть различия по проценту живорождений в циклах ЭКО с нативными эмбрионами. Так, в большом Кохрановском анализе Mafm исследователь Van der Vin (2014 г.) проанализировал 17 исследований (1 847 наблюдений), где в 13 работах представлены данные натуральных циклов ЭКО и в 4 – «донор – реципиент». Сравнились триггеры АГ-РГ и ХГЧ по частоте живорождений.

**Наличие инновационной формы препарата Овитрель – предварительно заполненная шприц-ручка делает этот препарат крайне удобным для пациентов, позволяет избежать ошибок введения**

В первом варианте выявлено очевидное преимущество ХГЧ (31% живорождений против 12–24%). Во втором варианте различий по частоте живорождений не выявлено.

С учетом всех данных Papanicolau et al. (2012 г.) предложили алгоритмы профилактики СГЯ как в протоколах с АГ-РГ, так и в протоколах с Ант.Г-РГ с использованием в качестве триггеров ХГЧ и АГ-РГ (рис.).

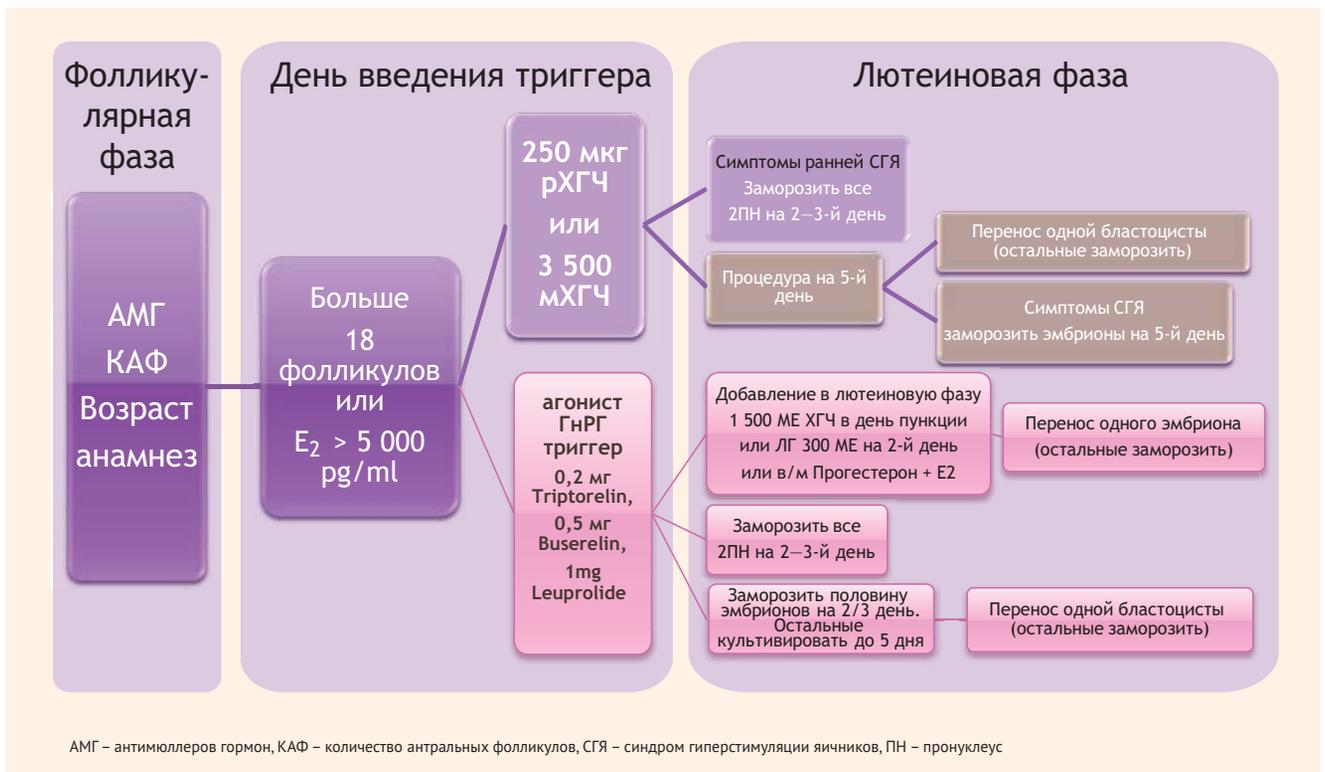
**Выводы**

Введение ХГЧ – это наиболее важная инъекция во всем цикле КОГ/ССО, обеспечивающая финальное созревание ооцитов.

Рекомбинантный ХГЧ Овитрель – это высокоочищенный и чрезвычайно стабильный препарат.

250 мкг рХГЧ = 6 500 МЕ, эта доза позволяет обеспечить достаточную активность ХГЧ у большинства пациенток в программах ВРТ. 250 мкг Овитреля при КОС и КОГ эквивалентны по эффективности 10 000 МЕ мХГЧ, при этом обладают лучшей переносимостью и по результатам ряда исследователей лучшей результативностью в циклах с аГНРГ (например, Цетротид).

**Рисунок. Алгоритмы профилактики СГЯ**



Наличие инновационной формы препарата Овитрель – предварительно заполненная шприц-ручка делает этот препарат крайне удобным для пациентов, позволяет избежать ошибок введения.

При высоком риске СГЯ в протоколах с агнРГ (Цетротрид) и замене триггера, как и в длинных протоколах, с целью повышения процента живорождения, возможно, следует всем пациенткам, за исключением донорских программ, проводить сегментацию цикла с последующим переносом

размороженных эмбрионов (и стоит ли в принципе делать замену триггера, если есть возможность сегментировать цикл?).

Возможность уменьшения доз мХГЧ и рХГЧ позволяет их использовать как в длинных протоколах, так и в протоколах агнРГ у пациенток групп риска по СГЯ при дифференцированном подходе к ведению цикла, в т. ч. с переносом нативных эмбрионов.



**ЛИТЕРАТУРА**

1. Роль эндокринных факторов в реализации вспомогательных репродуктивных технологий. Р.Н. Щедрина, К.А. Яворская, Н.Д. Фанченко. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 256 с. / Endocrine factors role in realization of assisted reproductive technologies. R.N. Schedrina, K.A. Yavorskaya, N.D. Fanchenko. M.: MEDpress-inform, 2012, 256 p.
2. Стимуляция функции яичников. Т.А. Назаренко. 5-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 288 с. / Ovary function stimulation. T.A. Nazarenko. 5<sup>th</sup> ed., enlarged and revised. M.: MEDpress-inform, 2015, 288 p.
3. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов. Сделано в МЦРМ. Под ред. Корсака В.С. М.: СИМК, 2015. 240 с. / Guidance on assisted reproductive technologies for doctors and embryologists. Made in Moscow Reproductive Medicine Center. Ed. by Korsak V.S. M.: SIMC, 2015. 240 p.
4. Элдер К., Дэйл Б. Экстракорпоральное оплодотворение. Пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 304 с. / Elder K., Dale B. Extracorporeal fertilization. Transl. from English. M.: MEDpress-inform, 2008, 304 p.
5. 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 vitro fertilization-embryo transfer Peter Chang, Ph.D., a Susan Kenley, Ph.D., and all The U.S. Multicenter Study 7927 Investigator Group Serono Inc., Norwell, Massachusetts, and The Center for Infertility and Reproductive Medicine, Orlando, Florida, 2001.
6. Induction of final follicular maturation and early luteinization assistant reproduction treatment-recombinant HCG versus urinary HCG. The European Recombinant HCG study group, Geneva, Switzerland, 2000.
7. Papanikolaou et al. Higher birth rate after recombinant hCG triggering compared with urinary derived hCG in single blastocyst ivf antagonist cycles :a randomized controlled trial. *Fertility & Sterility*, 2010 December, 94(7).
8. Outpatient management of severe early OHSS by administration of GnRH antagonist in the luteal phase: an observational cohort study. Lainas et al. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2012, 10: 69.
9. Marzieh Agha Hosseini, Atossa Mahdavi, Ashraf Aleyasin, Leili Safdarian & Fatemeh Bahmaee. Treatment of ovarian hyperstimulation syndrome usinggonadotropin releasing hormone antagonist: a pilot study. *Gynecological Endocrinology*, 2012, 28(11): 853-855.
10. Abdalla HI, Ah-Moye M, Brinsden P, Howe DL, Okonofua F, Craft I. The effect of the dose of human chorionic gonadotropin and the type of gonadotropin stimulation on oocyte recovery rates in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*, 1987 Dec, 48(6): 958-65.
11. Дмитриев Д.В. Прогнозирование развития синдрома гиперстимуляции яичников при использовании методов вспомогательной репродукции: Автореф. дис. .... канд. мед. наук. 2007. 26 с. / Dmitriev D.V. Forecasting of ovary hyperstimulation syndrome development at use of assisted reproduction methods: Abstract... PhD in medicine, 2007. 26 p.
12. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Bungum L et al. GnRH agonist or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles-a prospective randomized study. Presented at 8th International Symposium on GnRH Analogues in Cancer and Human Reproduction, Salzburg, Austria, 2005: abstr.A63.