

Аннотация

«Оптимизация протоколов стимуляции овуляции в циклах вспомогательных репродуктивных технологий»

Представляемый нами проект полностью соответствует задаче научной платформы «Репродуктивное здоровье» - разработка персонифицированных методов лечения бесплодия.

Проблема бесплодия является одной из самых актуальных и приоритетных в современной медицине, учитывая неблагоприятные демографические показатели народонаселения. Подсчитано, что ежегодно появляется около 2 млн. новых бесплодных супружеских пар и число их растет (Л.Н. Кузьмичев, В.И. Кулаков, Б.В. Леонов, 2006). Поэтому все чаще приходится прибегать к лечению бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в программе которых проводится гонадотропная стимуляция суперовуляции, получение большого количества преовуляторных ооцитов, их экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос дробящихся эмбрионов в полость матки, а также интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку при различных формах мужского бесплодия. В настоящее время частота наступления беременности в программе ВРТ составляет 30 - 40% (В.И. Кулаков, 2005; В.С. Корсак, 2008; Е.А. Калинина, 2011; E. Bosch, 2009).

На протяжении последних лет оптимальный выбор гонадотропинов, как индукторов фолликулогенеза, а также влияние лютеинизирующего гормона (ЛГ) на параметры лечения в циклах ЭКО остаются предметом дискуссии. По данным литературы снижение концентрации ЛГ способствует нарушению адекватного стероидогенеза, ухудшает качество ооцит/эмбрионов, что приводит к уменьшению частоты имплантации, уменьшению пригодных для криоконсервации эмбрионов, увеличению частоты раннего прерывания беременности, увеличению частоты биохимической беременности (К.В. Краснопольская, А.С. Калугина, 2006; Н.Р. Мамедова, Т.А. Назаренко, 2011; N. Andersen, P. Humaidan, 2006; C.I. Durnerin, K. Erb, R. Fleming, 2008). В современных циклах контролируемой овариальной

стимуляции преимущественно используются схемы с агонистами и антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (что успешно решает проблему раннего пика ЛГ), а также рекомбинантными ФСГ, лишенных ЛГ-активности, что приводит к значительному снижению концентрации эндогенного ЛГ. С другой стороны, у пациенток старшего репродуктивного возраста (35 лет и более) отмечается уменьшение числа функциональных ЛГ-рецепторов, что может приводить к снижению овариального ответа (Е.В. Крстич, К.В. Краснопольская, 2007; Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Е.В. Корнеева, 2008; А. Maheshwari, М. Hamilton, 2008). Также существуют формы бесплодия, обусловленные гипоталамо-гипофизарными нарушениями, приводящими к тяжелой недостаточности ЛГ и ФСГ (Е.М. Вихляева, 2006). Вышеуказанные причины абсолютной или функциональной недостаточности ЛГ для повышения эффективности ЭКО требуют дополнительного назначения в циклах контролируемой овариальной стимуляции препаратов экзогенного ЛГ. Но на сегодняшний день не существует единого мнения о том, в каких именно клинических ситуациях, дозах и режимах их следует использовать. На рынке препараты, содержащие экзогенный ЛГ, представлены высокоочищенным человеческим менопаузальным гонадотропином, а также рекомбинантным лютеинизирующим гормоном.

Научный коллектив:

Руководитель проекта: *Протопопова Наталья Владимировна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО, заместитель главного врача по родовспоможению ГБУЗ ИОКБ (тел.: 8-3952-40-78-24, e-mail: doc_protoporova@mail.ru);

Дружинина Елена Борисовна – доктор медицинских наук, ассистент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ ИОКБ ОПЦ (тел.: 8-3952-40-78-24; e-mail: ebdru@mail.ru);

Одареева Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО (e-mail: eodareeva@mail.ru);

Болдонова Наталья Александровна – аспирант кафедры перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО (e-mail: nata-doc-712@mail.ru).

Мащакевич Любовь Ивановна – кандидат медицинских наук, врач-репродуктолог отделения вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ ИОКБ ОПЦ (тел.: 8-3952-40-78-24; e-mail: ebdru@mail.ru).

Сроки реализации проекта: 2012-2015 гг.

Стадия развития проекта: завершение этапа набора материала, начало лабораторного этапа.

Объем финансирования на период реализации проекта – 750 тысяч рублей.

Объем финансирования на календарный год – 250 тысяч рублей.

Объем предполагаемого софинансирования – 200 тысяч рублей.

Цель нашего проекта: изучить возможности применения рекомбинантного лютеинизирующего гормона в циклах экстракорпорального оплодотворения, разработать модифицированный протокол стимуляции овуляции для повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Задачи проекта:

1. Оценить длительность гонадотропной стимуляции яичников, количество используемых гонадотропинов (ФСГ, ЛГ), частоту «бедного» ответа и паразитарных пиков ЛГ, частоту наступления беременности на стимулированный цикл и перенос эмбриона, частоту раннего прерывания беременности у пациенток в циклах ЭКО с применением рекомбинантного ЛГ.
2. Оценить эмбриологический этап в циклах ЭКО с применением р-ЛГ: число полученных зрелых, незрелых, дегенеративных ооцитов, качество ооцитов, их способность к оплодотворению, жизнеспособность эмбрионов, количество эмбрионов, пригодных для криоконсервации.
3. Определить показания к применению рекомбинантного ЛГ в циклах ЭКО.

4. Разработать эффективный протокол стимуляции овуляции в циклах ЭКО с применением р-ЛГ.

Научная новизна. В работе впервые будет проведено комплексное изучение процесса индукции овуляции, эмбриологического этапа, частоты наступления беременности и раннего прерывания беременности у пациенток в программах ЭКО с применением рекомбинантного ЛГ, что позволит оценить его эффективность. Впервые будут сформулированы показания к применению р-ЛГ в циклах ВРТ, разработан протокол стимуляции овуляции с его применением.

Практическая значимость. Определение показаний к применению р-ЛГ в циклах ЭКО, разработка эффективного протокола стимуляции овуляции с его применением позволит улучшить показатели лечения программ вспомогательных репродуктивных технологий, что будет способствовать необходимости более широкого применения р-ЛГ в репродуктологии и производству его более дешевых аналогов на территории Российской Федерации.

Объект исследования. В исследование планируется включить 150 пациенток с бесплодием отделения ВРТ Областного перинатального центра ИОКБ. Исследуемая группа – 50 пациенток, получающих в процессе контролируемой овариальной стимуляции рекомбинантный ФСГ и рекомбинантный ЛГ. Две группы клинического сравнения: 1). 50 пациенток, получающих в цикле ЭКО человеческий менопаузальный гонадотропин 2). 50 пациенток, получающих в цикле ЭКО только рекомбинантный ФСГ.

Материалы и методы исследования:

1. До вступления в программу ЭКО у исследуемых пациенток планируется учитывать возраст, анамнестические данные, данные объективного осмотра, исходное функциональное состояние репродуктивной системы (уровень гормонов крови: ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, тестостерон, 17-ОН прогестерон, ДГЭА, прогестерон, ТТГ, Т3, Т4, ингибин В, анти-мюллеров гормон, УЗИ: фолликулярный аппарат яичников, состояние эндометрия).

2. В процессе стимуляции овуляции - определение длительности гонадотропной стимуляции, количества израсходованного ФСГ и ЛГ, динамический ультразвуковой (рост фолликулов) и гормональный (ЛГ, ФСГ, эстрадиол, прогестерон) мониторинг. При достижении лидирующим фолликулом диаметра 18-20 мм назначение триггера овуляции (ХГ), после чего через 32-36 ч трансвагинальная пункция всех фолликулов диаметром более 15 мм.
3. Определение числа зрелых ооцитов и эмбрионов, пригодных для переноса в матку, регистрация частоты «бедного» ответа яичников (менее 4 фолликулов диаметром 18 мм ко дню введения ХГ) и преждевременного пика ЛГ по концентрации прогестерона крови в день введения ХГ (более 1 нг/мл).
4. Перенос эмбрионов на 2-5 сутки культивирования, поддержка лютеиновой фазы препаратами прогестерона.
5. Оценка частоты наступления беременности на стимулированный цикл и перенос эмбриона, прерывания беременности в ранние сроки.
6. Методы статистического анализа с использованием пакета программ Statistica 6.0 персонального компьютера (параметрические и непараметрические методы).

Ожидаемые результаты. Результаты работы позволят оценить эффективность применения рекомбинантного ЛГ в циклах ЭКО, определить показания к применению р-ЛГ и разработать эффективный протокол стимуляции овуляции с его применением, что позволит улучшить показатели лечения программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Формы внедрения: журнальные статьи, тезисы, методические рекомендации (или пособия для врачей), патенты, внедрение результатов исследования в клиническую практику отделений ВРТ, клинические протоколы, доклады на научно-практических конференциях, научных обществах.

Печатные работы.

1. Болдонова Н.А., Дружинина Е.Б., Мыльникова Ю.В., Мащакевич Л.И., Одареева Е.В. Оценка эффективности методики трансвагинальной пункции

- яичников с промыванием фолликулов в циклах ЭКО // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №3(85). – С. 12-16.
2. Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Мыльникова Ю.В., Болдонова Н.А., Сахьянова Н.Л. Факторы риска и критерии прогнозирования синдрома гиперстимуляции яичников // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – №3(85). – С. 65-70.
 3. Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Болдонова Н.А., Одареева Е.В. Результаты переноса криоконсервированных и «свежих» эмбрионов в полость матки // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – №6. – С.67-71.
 4. Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Болдонова Н.А., Одареева Е.В. Анализ случаев синдрома «пустых» фолликулов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – №6. – С.42-45.
 5. Болдонова Н.А., Дружинина Е.Б. Применение экзогенного лютеинизирующего гормона в протоколах контролируемой овариальной стимуляции (обзор литературы) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – №6. – С.12-16.
 6. Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Болдонова Н.А., Одареева Е.В. Факторы, влияющие на эффективность переноса криоэмбрионов // Материалы VI Регионального национального форума «Мать и Дитя». – 2013. – С.545-546.
 7. Протопопова Н.В., Болдонова Н.А., Дружинина Е.Б., Одареева Е.В., Денисова А.А. Оценка эффективности применения культуральной среды, содержащей гранулоцитарно - макрофагальный колониестимулирующий фактор, в циклах ЭКО // Здоровье семьи – 21 век (Пермь). – 2014. – №2. – С.138-154.
 8. Болдонова Н.А., Дружинина Е.Б. Фолликуло- и оогенез: химические свойства и биологическое действие лютеинизирующего гормона (обзор литературы) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – №6. (в печати)