Экстракорпоральное оплодотворение в естественном цикле

Л.М.Казарян, К.У.Алиева, В.Ю.Смольникова, О.Е.Краснощока, Е.А.Калинина
ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава РФ, Москва

Резюме
В статье, демонстрирующей результаты собственных исследований, представлены данные об аспектах проведения программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в естественном цикле по сравнению со стандартным ЭКО. Показаны преимущества реализации ЭКО в натуральном цикле на основании сравнения эффективности проведения данных протоколов. Особое внимание уделено зависимости параметров фолликуло-, оогенеза и эмбриогенеза от возраста пациенток и кратности попыток. Рассмотрены пути снижения частоты осложнений, связанных с применением стимуляции суперовуляции, применяемых в стандартном ЭКО. Подчеркнута необходимость пересмотра критериев отбора супружеских пар для проведения ЭКО в естественном цикле с целью оптимизации здоровья матери и ребенка.
Ключевые слова: *естественный цикл, ЭКО, стимуляция суперовуляции.*

In vitro fertilization in natural cycle

L.M.Kazarian, K.U.Alieva, V.Yu.Smolnikova,
O.E.Krasnoschoka, E.A.Kalinina

Summary
The article describes the own data about in vitro fertilization (IVF) in natural cycle and it's impact on effectiveness of ART realization. Authors showed advantages and disadvantages of this method of infertility treatment and compared parameters of folliculo-, oogenesis, embryogenesis between conventional IVF and IVF in natural cycle and revealed the social-economic pecularities of these methods.
Key words: *in vitro fertilization in natural cycle, IVF, ovarian stimulation.*

Сведения об авторах
Казарян Лия Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова
Алиева Камила Уллубиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова
Смольникова Вероника Юрьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова
Краснощока Ольга Евгеньевна – аспирант отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова
Калинина Елена Анатольевна – д-р мед. наук, рук. отд-ния вспомогательных технологий в лечении бесплодия ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова

Проведение программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в естественном цикле (ЕЦ) или с минимальной стимуляцией в последнее время вызывает все больший интерес у специалистов, занимающихся репродуктивным здоровьем [1–7]. Данные программы имеют несколько преимуществ: приемлемы для пациенток с «бедным» ответом яичников на стимуляцию суперовуляции и пациенток с множественными неудачными попытками ЭКО, позволяют снизить побочные эффекты, длительность, стоимость терапии и риск развития синдрома гиперстимуляции яичников, позволяют получить ооциты и эмбрионы лучшего качества в сравнении со стимулированными циклами (СЦ), минимизируют вероятность многоплодной беременности.

В то же время имеются и свои недостатки, так как при внедрении ЭКО в ЕЦ возникает необходимость пересмотра стандартных подходов к культивированию эмбрионов.

В литературе описано множество случаев успешной терапии бесплодия при проведение ЭКО в ЕЦ у молодых, хорошо отвечающих на стимуляцию суперовуляции пациенток [8–10]. При этом некоторые авторы сообщают о неудовлетворительных результатах данной терапии, особенно у женщин старшего репродуктивного возраста со сниженным овариальным резервом [11]. На сегодняшний день нет единой точки зрения по данному вопросу. В целом у пациенток со слабым ответом на стимуляцию функции яичников при проведении индукции овуляции высокими дозами гонадотропинов в рост вступают (рекрутируются) несколько фолликулов и уровень эстрадиола в крови остается низким [12]. Из всех пациенток программ ЭКО около 10% – это женщины со слабым ответом на проводимую терапию [13].

«Бедный ответ» в основном встречается у возрастных пациенток, реже – у молодых женщин, однако у всех количество примордиальных фолликулов в яичниках, по данным ультразвукового исследования, снижено [14, 15]. Такие пациентки зачастую рефрактерны к любому методу стимуляции.

Ранее было предложено множество схем стимуляции, но, несмотря на это, результаты оставляют желать лучшего. В основном все заканчивается неудовлетворительным ответом на высокие дозы индукторов овуляции и как следствие – низкой частотой наступления беременности [16, 17].

Для таких женщин проведение ЭКО в ЕЦ или с минимальной стимуляцией может быть хорошей альтернативой по сравнению с донацией ооцитов при учете стоимости последней, или стандартного ЭКО, даже если данные, существующие на сегодняшний день, все еще неудовлетворительны [1, 18].

Большинство авторов сходятся во мнении, что понятие «poor responders» – собирательное. Это женщины, у которых в процессе индукции овуляции стандартными дозами гонадотропинов созревает менее 4 фолликулов и/или уровень эстрадиола на день введения хорионического гонадотропина (ХГТ) не более 1000 пг/мл, женщины в возрасте старше 40 лет или уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови превышает 10 МЕ/мл.

Материалы и методы

В исследование были включены 109 пациенток в возрасте от 30 до 43 лет с регулярным менструальным циклом, у которых в предыдущих попытках ЭКО был зарегистрирован слабый ответ яичников на индукцию овуляции. Критериями исключения явились патозооспермия тяжелой степени и эндометриоз III–IV степени распространения. Пациентки были разделены на 2 группы: 48 женщинам было проведено 95 циклов ЭКО в ЕЦ, 61 пациентке – 88 попыток ЭКО в СЦ по короткому протоколу с ант-ГнРГ. Овуляторная доза ХГТ – 10 000 МЕ вводилась при диаметре доминантного фолликула ⩾18 мм. Во всех случаях перенос эмбрио-

Таблица 1. Сравнительный анализ параметров фолликуло-, оогенеза и эмбриогенеза в исследуемых группах

	ЭКО в ЕЦ 95 циклов у 48 пациенток	Стандартное ЭКО 88 циклов у 61 пациентки
Количество циклов, в которых получены ооциты	74 (77,8%)	72 (81,8%)
Курсовая доза рекомбинантного ФСГ, МЕ	–	5415±2480
Количество ооцитов:		
Всего...	77 (в 3 циклах по 2 ооцита)	186
M II	59	149
M I и GV	18 (в 17 циклах)	37 (в 25 циклах)
Количество циклов ИКСИ	57 (на 59 ооцитах)	70 (на 149 ооцитах)
Количество оплодотворенных ооцитов/частота оплодотворения, %	50/84,7	138/92,6
Количество дробящихся эмбрионов/частота дробления, %	43/86	115/83,3

Таблица 2. Эффективность реализации ЭКО в исследуемых группах

	ЭКО в ЕЦ 5 циклов у 48 пациенток	Стандартное ЭКО 88 циклов 61 пациентки
Перенос эмбрионов	39 (41%)	60 (68,2%)
Количество перенесенных эмбрионов/среднее число перенесенных эмбрионов	39/1	110/1,8±0,3
Количество беременностей (все одноплодные)	6	6
Частота наступления беременности /на цикл, %	6,3	6,8
Частота наступления беременности /на перенос, %	15,3	10
Частота имплантации, %	15,3	5,4

Таблица 3. Сравнительный анализ эффективности проведенного лечения в зависимости от возраста пациенток

	35 лет и младше		36–39 лет		40 лет и старше	
	ЕЦ	СЦ	ЕЦ	СЦ	ЕЦ	СЦ
Количество пациенток	8	14	11	19	29	28
Количество циклов ЭКО	23	18	20	27	52	43
Количество циклов ЭКО с ооцитами	17 (73,9%)	14 (77,7%)	18 (90%)	25 (92,6%)	39 (75%)	33 (76,7%)
Количество перенесенных эмбрионов	10	23	8	40	21	47
Переносов эмбрионов	10 (43,4%)	12 (66,7%)	8 (40%)	22 (81,5%)	21 (40,3%)	26 (60,4%)
Частота наступления беременности на цикл, %	13	16,7	5	3,7	3,8	4,6
Частота наступления беременности на перенос, %	33,3	25	12,5	4,5	10	7,8
Частота имплантации, %	33,3	13	12,5	5	10	4,2
Количество пациенток	8	14	11	19	29	28

Таблица 4. Сравнительный анализ эффективности проведенного лечения в зависимости от кратности попыток

	1		2		3		4	
	ЕЦ	СЦ	ЕЦ	СЦ	ЕЦ	СЦ	ЕЦ	СЦ
Количество циклов	50	61	24	17	13	10	8	–
Количество циклов с ооцитами	37 (74%)	50 (81,9%)	21 (87,5%)	15 (88%)	10 (68,2%)	7 (70%)	6 (75%)	–
Количество полученных эмбрионов	20	77	10	24	7	9	2	–
Переносов эмбрионов	20 (40%)	44 (72,1%)	10 (41,6%)	11 (64,7%)	7 (53,8%)	5 (50%)	2 (25%)	–
Частота наступления беременности на цикл, %	4	3,8	12,5	17,6	7,8	10	0	–
Частота наступления беременности на перенос, %	10	4,5	30	27,2	14,3	20	0	–

нов в полость матки производился на 2–3 сут после оплодотворения методом ИКСИ (интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрических методов с помощью программного приложения Statistica 6.0. Анализ межгрупповых различий оценивался по точному тесту Фишера.

Результаты исследования

В сравниваемых группах в 77,8 и 81,8% циклов были получены ооциты. Частота оплодотворения и частота дробления также практически не отличались и составили 84,7 и 86% в ЕЦ и 92,6 и 83,3% в СЦ соответственно (p=0,3176) (табл. 1).

Перенос эмбрионов в полость матки в ЕЦ произведен в 41% случаев, тогда как в СЦ в 68,2% случаев (p=0,0002). Среднее количество перенесенных эмбрионов в ЕЦ составило 1, а в СЦ – 1,8±0,3. Частота наступления беременности составила около 6,5% в 2 группах. В то же время частота имплантации в ЕЦ составила 15,3%, а аналогичный показатель в СЦ – 5,4%, что при расчете по точному тесту Фишера не имеет статистически достоверных различий (p=0,0585) (табл. 2).

Нами был проведен сравнительный анализ эффективности терапии в зависимости от возраста пациентки. Среди 3 выделенных возрастных групп (1-я группа – старше 35 лет, 2-я – 36–39 лет, 3-я – более 40) наиболее эффективной проведенная терапия оказалась в группе моложе 35 лет, где частота имплантации составила 33,3% и значимо снижается с увеличением возраста (табл. 3).

Анализ эффективности терапии в зависимости от кратности попытки ЭКО выявил определенные закономерно-

сти. В СЦ частота наступления беременности на цикл при проведении 2-й попытки ЭКО в 4,6 раза превышает данный показатель при проведении 1-й попытки и составляет 17,6 и 3,8% соответственно (p=0,0247). Аналогичные данные получены при расчете частоты наступления беременности на перенос: во 2-й попытке – 27,2%, а в 1-й – 4,5% (p=0,01). Эффективность 4-й попытки ЭКО (после предыдущих неудачных попыток) в СЦ или ЕЦ у пациенток со слабым ответом яичников на стимуляцию суперовуляции практически равна нулю (табл. 4).

Важно отметить, что частота наступления беременности в двух ЕЦ составляет 30% и превышает в 6,67 раза данный показатель при реализации программы ЭКО в СЦ 4,5% (p=0,0075). Наши данные подтверждают экономическую целесообразность, эффективность и преимущества ЕЦ по сравнению со СЦ у данного контингента больных и требует дальнейшего изучения.

Выводы

Таким образом, ЭКО в ЕЦ способствует получению ооцитов и эмбрионов лучшего качества в сравнении со СЦ, не снижая эффективности лечения бесплодия, и позволяет снизить побочные эффекты, длительность, стоимость терапии, минимизирует риск развития многоплодной беременности. При переносе одного эмбриона в ЕЦ кумулятивная частота наступления беременности выше по сравнению с таковой при стандартном протоколе стимуляции. Кроме того, при переносе одного эмбриона реализуется практика доброжелательного отношения к пациенту, так как используются менее агрессивные схемы стимуляции суперовуляции, что гипотетически позволяет произойти идеальной имплантации, которая связана с перинатальными исходами по сравнению со стратегией переноса двух эмбрионов. Таким образом, ЭКО в ЕЦ является адекватной альтернативой стимуляции суперовуляции у пациенток моложе 35 лет со слабым ответом яичников и множественными неудачными попытками ЭКО в анамнезе.

Литература

1.Bassil S, Godin PA, Donnez J. Outcome of in-vitro fertilization through natural cycles in poor responders. Hum Reprod 1999; 14: 1262–5.

2. Rongieres-Bertrand C, Olivennes F, Righini C et al. Revival of the natural cycles in in-vitro fertilization with the use of a new gonadotrophin-releasing hormone antagonist (Cetrorelix): a pilot study with minimal stimulation. Hum Reprod 1999; 14: 683–8.

3. Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP et al. Invitro fertilization in a spontaneous cycle: easy, cheap and realistic. Hum Reprod 2000; 15: 314–8.

4. Nargund G, Waterstone J, Bland J et al. Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. Hum Reprod 2001; 16: 259–62.

5. Ng EH, Chui DK, Tang OS et al. In vitro fertilization and embryo transfer during natural cycles. J Reprod Med 2001; 46: 95–9.

6. Omland AK, Fedorcsak P, Storeng R et al. Natural cycle IVF in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. Hum Reprod 2001; 16: 2587–92.

7. Pelinck MJ, Hoek A, Simons AH, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. Hum Reprod Update 2002; 8: 129–39.

8. Pelinck MJ, Vogel NE, Hoek A et al. Minimal stimulation IVF with late follicular phase administration of the GnRH antagonist cetrorelix and concomitant substitution with recombinant FSH: a pilot study. Hum Reprod 2005; 20: 642–8.

9. Pelinck MJ, Vogel NE, Hoek A et al. Cumulative pregnancy rates after three cycles of minimal stimulation IVF and results according to subfertility diagnosis: a multicentre cohort study. Hum Reprod 2006; 21: 2375–83.

10. Pelinck MJ, Vogel NE, Arts EG et al. Cumulative pregnancy rates after a maximum of nine cycles of modified natural cycle IVF and analysis of patient drop-out: a cohort study. Hum Reprod 2007; 22: 2463–70.

11. Kolibianakis E, Zikopoulos K, Camus M et al. Modified natural cycle for IVF does not offer a realistic chance of parenthood in poor responders with high day 3 FSH levels, as a last resort prior to oocyte donation. Hum Reprod 2004; 19: 2545–9.

12. Hanoch J, Lavy Y, Holzer H et al. Young low responders protected from untoward effects of reduced ovarian response. Fertil Steril 1998; 69: 1001–4.

13. Pellicer A, Lightman A, Diamond MP et al. Outcome of in vitro fertilization in women with low response to ovarian stimulation. Fertil Steril 1987; 47: 812–5.

14. Pellicer A, Ballester MJ, Serrano MD et al. Aetiological factors involved in the low response to gonadotrophins in infertile women with normal basal serum follicle stimulating hormone levels. Hum Reprod 1994; 9: 806–11.

15. Jacobs SL, Metzger DA, Dodson WC. Haney AF.Effect of age on response to human menopausal gonadotropin stimulation. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 1525–30.

16. Karande V, Gleicher N. The diameter of the proximal tube – large enough for a single sperm or do you need more? Fertil Steril 1999; 72: 950–1.

17. Jenkins JM, Davies DW, Devonport H et al. Comparison of 'poor' responders with 'good' responders using a standard buserelin/human menopausal gonadotrophin regime for in-vitro fertilization. Hum Reprod 1991; 6: 918–21.

18. Janssens RM, Lambalk CB, Schats R, Schoemaker J. Successful in-vitro fertilization in a natural cycle after four previously failed attempts in stimulated cycles: case report. Hum Reprod 1999; 14: 2497–8.

———— * ————