

Эффективность новых подходов в диагностике и лечении синдрома слабого ответа яичников

В.А. Питько, О.А. Логинова, А.И. Ткачев

ГУ «Украинский медицинский центр акушерства, гинекологии и репродуктологии МЗ Украины», г. Харьков

В диагностике синдрома слабого ответа яичников до недавнего времени решающее значение имели ультразвуковые и гормональные методы исследования, которые не всегда позволяли ответить на вопрос: каким будет ответ яичникового аппарата на проводимую контролируемую стимуляцию яичников? Часто диагноз синдрома слабого ответа яичников устанавливался уже по факту его развития, в процессе проводимого лечения. Отсутствовали рациональные подходы в лечении данного патологического состояния. Примененное нами с диагностической целью доплерометрическое исследование кровотока в яичниках позволило выявлять контингент пациенток с высоким риском по развитию синдрома слабого ответа яичников, а предложенные лечебные подходы в виде разработанного «модифицированного» протокола добиться в 31,3 % случаев наступления беременности.

Ключевые слова: доплерометрическое исследование, «модифицированный» протокол, синдром слабого ответа яичников.

Синдром слабого ответа яичников – одна из сложных проблем современной репродуктивной медицины, которая остро стоит перед специалистами клиник репродуктивной медицины и встречается в 9–24% случаев проведения контролируемой стимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий – ВРТ [3, 4, 6, 9]. В основе данного состояния лежит уменьшение запаса премоуральных фолликулов (так называемого яичникового резерва). Усилия врачей направлены на определение диагностических критериев, которые бы указывали в самом начале обследования, а возможно, и в самом начале лечения на то, в каких случаях вероятность развития синдрома слабого ответа яичников высока и дальнейшее проведение программ ВРТ с контролируемой стимуляцией яичников в каждом конкретном случае будет неэффективным, а в каких случаях есть возможность избежать и предупредить развитие данного синдрома и получить полноценные фолликулы [9, 10].

Учеными изучены ультразвуковые [3–5], гормональные [1, 7], иммунологические составляющие синдрома [2], однако ни один из них не позволяет поставить диагноз до начала проведения контролируемой стимуляции яичников. Для ранней – допротокольной диагностики установления высокой степени вероятности развития синдрома слабого ответа яичников на проведение контролируемой стимуляции яичников мы применили доплерометрическое исследование кровотока в яичниках [8]. Было установлено, что наиболее показательными и постоянными критериями, указывающими на высокую степень вероятности развития синдрома слабого ответа яичников, являются пульсационный индекс и индекс резистентности. Данные критерии доплерометрического исследования позволяют не только установить сам факт синдрома слабого ответа яичников, но и установить, к какому типу строения яичников (афолликулярному или фолликулярному) можно отнести данный синдром.

Так, было установлено, что об афолликулярном типе строения яичников можно с уверенностью говорить в тех случаях, когда значения пульсационного индекса превышают более чем в 2 раза соответствующие показатели пульсационного индекса в яичниковой артерии и в строение яичников при нормальном отве-

те яичников на проводимую контролируемую стимуляцию. Индекс резистентности указывает на афолликулярный тип строения яичников тогда, когда он более чем в 1,5 раза превышает показатели индекса резистентности при нормальном ответе. При фолликулярном типе строения яичников значения пульсационного индекса выше нормативных показателей, однако не более чем в 2 раза превышают соответствующие показатели пульсационного индекса в яичниковой артерии и в строение яичников при нормальном ответе. Индекс резистентности, который указывает на фолликулярный тип строения яичников, выше нормы, но не более чем в 1,5 раза превышает показатели индекса резистентности при нормальном ответе.

Нами разработан комплексный «модифицированный» протокол лечения синдрома слабого ответа яичников, состоящий из предпротокольного этапа лечения пациенток и собственно «модифицированного» протокола проведения контролируемой стимуляции яичников. В состав протокола нами были введены фармакологические препараты разных групп, действующих на разные звенья патогенеза синдрома: одни препараты обеспечивают яичнику временный «отдых» путем «выключения» яичников из процесса активного фолликулогенеза, другие обладают выраженным вазодилатирующим эффектом, прежде всего по отношению к питающим яичники сосудам, третьи улучшают реологические свойства циркулирующей крови. Допротокольную терапию (допротокольный этап лечения) получали все пациентки с высокой степенью вероятности развития синдрома слабого ответа яичников. Протокольный этап лечения начинали лишь у тех пациенток, у которых происходил переход афолликулярного типа строения яичников в фолликулярный. Таких женщин мы считали перспективными для проведения в дальнейшем контролируемой стимуляции яичников. В тех случаях, когда не удавалось добиться перехода афолликулярного типа строения яичников в фолликулярный, пациенткам прекращали дальнейшее лечение и их относили к группе пациенток, потенциально нуждающихся в проведении программ с донацией ооцитов. В результате проведенной предпротокольной терапии из 15 пациенток с афолликулярным типом строения яичников 11 (73,3%) пациенток удалось перевести в фолликулярный тип строения яичников, у 4 (26,7%) тип строения яичников остался афолликулярным несмотря на проведенную предпротокольную терапию.

Пациенткам с фолликулярным типом строения яичников после предварительной предпротокольной терапии проводился второй этап лечения – собственно «модифицированный» протокол контролируемой стимуляции яичников. Средняя продолжительность стимуляции гонадотропинами до достижения фолликулами размеров, соответствующих размерам преовуляторных фолликулов (диаметр 18 мм и более), составила $9,1 \pm 0,7$ дня. Общее количество доз гонадотропинов, пошедших на стимуляцию пациенток, составило 1044 ампулы ФСГ, на пациентку в среднем было затрачено $29 \pm 0,8$ ампул ФСГ.

На 5-е сутки от момента пункционного забора ооцитов был произведен эмбриотрансфер 1 эмбриона класса А в 24 случаях (75%) по желанию и требованию пациенток, двух эмбрионов класса А – в 5 (15,6%) случаях, двух эмбрионов класса А и В – в

2 (6,3%) случаях и трех эмбрионов классов А, В и С – в 1 случае (3,1%). После проведенных эмбриотрансферов, а это 39 эмбрионов (21,9%), перенесенных в полость матки, оставшиеся 139 (78,1%) эмбрионов были заморожены и явились резервом на случай неудачи при проведенном эмбриотрансфере нативными эмбрионами.

Положительным моментом проведенной предпротокольной терапии стало исчезновение признаков сухости во влагалище и повышение либидо, что было отмечено всеми пациентками, у которых данные симптомы наблюдались до начала лечения.

Катамнестически известно, что у 17 (53,1%) пациенток зафиксирована биохимическая беременность на 15-е сутки от дня проведенного эмбриотрансфера. В дальнейшем клинические беременности (подтвержденные результатами ультразвуковых методов исследования) наблюдались у 12 (37,5%) пациенток. Из них 2 (5,6%) беременности закончились самопроизвольным выкидышем в сроке гестации 4 и 7 нед. Таким образом, частота конечных положительных результатов лечения составила 31,3%, что соответствует 10 пациенткам с прогрессирующей маточной беременностью. В 7 случаях (19,4%) пациентки были родоразрешены путем операции кесарева сечения в нижнем маточном сегменте в плановом порядке. 1 (2,8%) пациентка изъявила желание рожать самостоятельно и родила в сроке гестации 39 нед – роды физиологические. У 2 (5,6%) пациенток роды произошли преждевременно: у 1 (2,8%) пациентки в сроке гестации 33 нед и у 1 (2,8%) – в 35 нед. Все родившиеся дети не имели признаков патологии и развиваются в соответствии с возрастом.

Таким образом, проведение доплерометрического исследования кровотока в яичниках у пациенток с бесплодием позволяет с высокой степенью вероятности выявлять тех из них, у кого потенциально высок риск развития синдрома слабого ответа яичников на проводимую в стандартных дозах контролируемую стимуляцию яичников в общепринятых протоколах лечения бесплодия. Это позволяет применить у них с лечебной целью разработанный нами «модифицированный» протокол – вначале его предпротокольную часть и выявить пациенток, фолликулярный аппарат которых «откликнулся» на проводимую предпротокольную терапию, и затем им можно проводить второй этап лечения – собственно «модифицированный» протокол стимуляции яичников.

Сведения об авторах

Пітько Валерій Анатольєвич – ГУ «Український медичинський центр акушерства, гінекології та репродуктології МЗ України», 61020, г. Харків, ул. Тимирязєва, 10; тел.: (057) 376-21-49

Логінова Ольга Александровна – Харківський національний медичинський університет, 61020. Харків, ул. Тимирязєва, 10; тел.: (057) 376-21-49

Ткачев Алексей Игоревич – ГУ «Український медичинський центр акушерства, гінекології та репродуктології Міністерства здоров'я України», 61020, г. Харків, ул. Тимирязєва, 10; тел.: (057) 376-21-49

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бакун О.В. Концентрація гіпофізарних гормонів в крові жінок із безпліддям // Здоров'я жінчини. – 2007. – № 1 (29). – С. 186–188.
2. Іванюта Л.І., Іванюта С.О. Імунологічна регуляція репродуктивного процесу // Здоров'я жінчини. – 2006. – № 2 (26). – С. 140–145.
3. Маслій Ю.В., Судома І.О. Порівняльна характеристика ефективності короткого протоколу з використанням агоністів та антагоністів гонадотропін-релізінг-гормонів та довгого лютеїнового протоколу з агоністами гонадотропін-релізінг-гормонів в циклах екстракорпорального запліднення у пацієнток із слабкою відповіддю // Репродуктивне здоров'я жінчини. – 2006. – № 2 (26). – Ч. I. – С. 151–154.
4. Маслій Ю.В., Лівшиць Г.Б., Судома І.О. Етіопатогенетичні чинники синдрому слабкої відповіді яєчників в циклах допоміжних репродуктивних технологій // Здоров'я жінчини. – 2006. – № 4 (28). – С. 152–158.
5. Маслій Ю.В., Судома І.О. Запліднення in vitro у природних циклах як альтернатива лікувальна тактика у пацієнток із синдромом слабкої

На основе проведенных исследований мы рекомендуем рассматривать доплерометрическое исследование кровотока в яичниках как наиболее точный диагностический метод выявления высокой степени вероятности развития синдрома слабого ответа яичников в программах ВРТ, а разработанный «модифицированный» протокол – как альтернативу стандартным подходам в преодолении синдрома слабого ответа яичников.

Ефективність нових підходів у діагностиці та лікуванні синдрому слабкої відповіді яєчників

В.А. Пітько, О.О. Логінова, О.І. Ткачев

У діагностиці синдрому слабкої відповіді яєчників до теперішнього часу вирішальне значення мали ультразвукові та гормональні методи дослідження, які не завжди дозволяли відповісти на запитання: якою буде відповідь яєчникового апарату на проведення контрольованої стимуляції яєчників? Частіше діагноз синдрому слабкої відповіді яєчників встановлюється вже за фактом його розвитку, в процесі лікування. Відсутні раціональні підходи до лікування цього патологічного стану. Використане нами з діагностичною метою доплерометричне дослідження кровообігу в яєчниках дозволило виявляти контингент пацієнток з високим ризиком розвитку синдрому слабкої відповіді яєчників, а запропоновані лікувальні підходи у формі розробленого нами «модифікованого» протоколу добитися в 31,3% випадків настання вагітності.

Ключові слова: доплерометричне дослідження, «модифікований» протокол, синдром слабкої відповіді яєчників.

Effectiveness of new approaches in diagnostics and treatment of a weak ovarian response syndrome

V.A. Pitko, O.A. Loginova, A.I. Tkachev

Until recently in diagnostics of a weak ovarian response syndrome both ultrasonic and hormonal methods of research were decisive, but that are not always allowed to answer the question: what will be the response of ovarian apparatus carried out on a controlled ovarian stimulation? Commonly diagnosed of a weak ovarian response syndrome is already installed in the process of the treatment on the fact of its development. Rational approaches to the treatment of this pathological condition were absent. Doppler research of ovarian blood supply applied by us for diagnostic purposes has allowed to identify the contingent of patients at high risk for the development of a weak ovarian response syndrome, and proposed medical approaches developed in the form of a «modified» protocol achieved in 31,3% of pregnancies.

Key words: Doppler research, «modified» protocol, weak ovarian response syndrome.

6. Милутина М.А. Экстракорпоральное оплодотворение у пациенток со сниженным ответом яичников на стимуляцию суперовуляции // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 26–28.
7. Смольникова В.Ю. Опыт применения гонадолиберина диферелина в программе экстракорпорального оплодотворения // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 109–111.
8. Федорова Е.В., Липман А.Д. Применение цветового доплеровского картирования и доплерометрии в гинекологии. – М.: Видар, 2003. – С. 22–28, 60–70.
9. Keay S.D., Liversedge N.H., Mathur R.S., Jenkins J.M. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotropin stimulation // Hum. Reprod. – 2001. – V. 16. – P. 1861–1865.
10. Ng E.H.Y., Chui D.K.C., Tang O.S., Lau E.Y., Yeung W.S. and Chung H.P. In vitro fertilization and embryo transfer during natural Cycles // J. Reprod. Med. – 2001. – V. 46. – P. 95–99.

Статья поступила в редакцию 13.05.2013