

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВИКОРИСТАННЯ М'ЯКИХ СТИМУЛЯЦІЙ У ПОГАНІХ ТА НОРМАЛЬНИХ ВІДПОВІДАЧІВ

І.В. Бабенко, Т.М. Однокоз

Резюме. Проаналізовано результативність м'яких протоколів стимуляції у жінок з нормальнюю та поганою відповідлю яєчників у протоколах стимуляції. У дослідженні брали участь 89 неплідних жінок, що лікувалися методом ДРТ у клініці «Надія». Першу групу дослідження становили 59 жінок – нормальних відповідачів, у яких використовували протоколи м'яких стимуляцій. Другу групу дослідження становили 30 пацієнтів – поганих відповідачів, у яких використовувався один із протоколів м'яких стимуляцій. Ми застосовували два різновиди м'яких стимуляцій: з а-ГТРГ (M1) та ант-ГТРГ (M2).

Автори дійшли висновку, що м'які стимуляції можуть застосовуватися у пацієнтів із нормальним та зниженим яєчниковим резервом. Вони дають змогу отримати високу частоту настання вагітності, зокрема у поганих відповідачів. У протоколах із використанням м'яких стимуляцій спостерігається достатньо висока якість ембріонів як у нормальних, так і у поганих відповідачів.

Одним із основних етапів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є контрольована гіперстимуляція яєчників (КГЯ), в якому за допомогою гонадотропних гормонів викликається ріст всіх (або більшості) антраціальніх фолікулів [4]. Проведені дослідження показують, що найкращі результати ДРТ спостерігаються у тих випадках, коли внаслідок КСЯ отримують близько 13-15 яйцеклітин [1]. Інтенсивний розвиток допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) в кінці ХХ століття, а саме досягнення у сфері ембріології, винайдення нових препаратів для контролюваної стимуляції (КС), привів до суттевого зростання ефективності ДРТ [2].

Постало питання розроблення нових схем стимуляцій фолікулогенезу, які були б не надто агресивними і, одночасно, не зменшували шанси настання вагітності. Основна ідея м'яких стимуляцій полягає у зменшенні ризику ускладнень КС, таких як, бульовий синдром, синдром гіперстимуляції яєчників, кровотеча після пункциї яєчників, багатоплодовості, а також зменшення витрат в самій програмі ДРТ, впродовж вагітності та після її завершення[5]. Спочатку ці протоколи застосовувались переважно у пацієнтів із надмірним яєчниковим резервом з метою запобігання одному із найнебезпечніших усклад-

нень ДРТ – синдрому гіперстимуляції яєчників [6]. Наразі для таких пацієнтів вже винайдено оптимальну тактику: використання низькодозової стимуляції, агоніста ГТРГ (а-ГТРГ) для фінального дозрівання ооцитів, заморожування всіх ембріонів. А у пацієнтів із нормальним і зниженим яєчниковим резервом, як правило застосовуються стандартні протоколи стимуляції із великими дозами гонадотропінів[14]. Нашим завданням було визначення ефективності м'яких стимуляцій саме у цих категорій жінок: із нормальним і зниженим яєчниковим резервом.

Мета роботи – проаналізувати результативність м'яких протоколів стимуляції у жінок з нормальнюю та поганою відповідлю яєчників у протоколах стимуляції.

Матеріали і методи дослідження. У дослідженні брали участь 89 неплідних жінок, що лікувалися методом ДРТ у клініці «Надія». Першу групу дослідження (Г1) становили 59 жінок – нормальних відповідачів, у яких використовувалися протоколи м'яких стимуляцій. Середній вік жінок становив $31,9 \pm 4,8$ роки, коливаючись від 24 до 45 років.

Другу групу дослідження (Г2) становили 30 пацієнтів – поганих відповідачів, у яких використовувався один із протоколів м'яких

стимуляцій. Середній вік жінок становив $31,7 \pm 4,8$ роки, коливаючись від 23 до 40 років.

Ми застосовували два різновиди м'яких стимуляцій: з а-ГТРГ (M1) та ант-ГТРГ (M2).

Протокол M1. Для пригнічення гіпофізарної функції використовувався Диферелін в дозі 3,75мг, що призначався на 19-24 день менструального циклу. Стимуляція фолікулярного росту розпочиналася щонайменше за 16 днів від ін'екції а-ГТРГ, але не раніше третього дня від початку менструації з використанням препаратів гонадотропних гормонів (Гонал-Ф, Менопур) в денній дозі 75-150 МО.

Протокол M2. Для стимуляції фолікулярного росту з 3 дня менструального циклу призначалися гонадотропіни (Гонал-Ф, Менопур) в денній дозі 75-150 МО. При досягненні домінуючими фолікулами розміру 12 мм (зазвичай це збігалося із 6 (5-7) днем стимуляції) додатково призначався Цетротид в денній дозі 0,25 мг, ін'екції якого тривали до дня призначення хоріонічного гонадотропіну (ХГ).

В обох протоколах стимуляція гонадотропінами продовжувалася до дня призначення ХГ. ХГ (Овітрел) в дозі 250 мг як тригер фінального дозрівання яйцеклітин призначався на етапі, коли розміри домінантних фолікул були 18-22 мм. Забір яйцеклітин проводився протягом 34-35 годин від часу введення ХГ. У всіх випадках запліднення яйцеклітин здійснювалося методом інтрацито-плазматичного введення сперматозоїдів (ICSI). Перенесення зародків в порожнину матки відбувалося на 2-5 добу їх розвитку.

Всі жінки були обстежені за загальновизнаною методикою, яка складається з вивчення анамнезу життя, анамнезу хвороби, результатів клінічних, лабораторних і інструментальних методів дослідження.

Кількість фолікулів оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження. Кількість яйцеклітин визначали в день пункциї фолікулів. Кількість ембріонів визначали на 2-5 добу після забору яйцеклітини в день перенесення ембріонів в порожнину матки.

Якість ембріонів оцінювалася залежно від ступеню фрагментації, характеристиці бластомерів та наявність або відсутності мультинуклеації. В нашому дослідженні ембріони розподілено на 3 групи: середньої, гарної та відмінної якості.

Діагностику клінічної вагітності проводили за допомогою УЗД на 4-му тижні після перенесення ембріонів.

Ультразвукове дослідження Medison X8 з трансвагінальним багаточастотним датчиком. Пункция фолікулів та аспірація фолікулярної рідини (забір ооцитів) відбувалася в умовах малої операційної під контролем трансвагінальної ехографії на апаратах SONOACE PICO. Кількість яйцеклітин, кількість та якість ембріонів оцінювалися в умовах ембріологічної лабораторії за допомогою мікроскопів NIKON ECLIPSE TE 2000-U (Японія).

Результати дослідження опрацьовано за допомогою пакету програм Stata12, STATISTICA. Дані наведено у вигляді середніх арифметичних значень та стандартних відхилень. Під час порівнянні варіаційних рядів враховувалися достовірність розходження ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. У пацієнток досліджуваних груп не виявилося достовірних відмінностей за віком. Середній вік жінок Г1 та Г2 групи становив $31,9 \pm 4,8$ та $31,7 \pm 4,8$ роки. За типом неплідності обидві групи також статистично не відрізнялася (табл.1).

Таблиця 1

Характеристика порівнюваних груп за типом беспліддя

Параметри		Г1 N=59	Г2 N=30	Оцінка р
Вік	X±σ	$31,9 \pm 4,8$	$31,7 \pm 4,8$	0,850*
	min-max	24-45	23-40	
Тип беспліддя 1	n (%)	39 (66,1)	17 (56,7)	0,762**
	n (%)	20 (33,9)	13 (43,3)	

де * – оцінка р між групами за Т-тестом з попередньою оцінкою нормальності розподілу за критерієм Шапіро-Уілка; ** – оцінка р за критерієм хі-квадрат (χ^2).

Групи зіставні за віком та типами неплідності ($p>0,05$). Під час порівнянні груп за кількістю проведених циклів (табл.2) було виявлено суттєву різниця за кількістю про-

грам: досліджуваний цикл ДРТ був першим у більшості пацієнтів першої групи (у 45 пацієнток Г1 - 76,3%) і лише у третини пацієнтів Г2 (11 жінок - 36,7 %).

Таблиця 2

Характеристика порівнюваних груп за проведеними циклами

Параметри		Г1 N=59	Г2 N=30	Оцінка p
Кількість програм (номер програм)	X±σ	1,4±0,9	3,2±1,5	0,0001
	min-max	1-5	1-5	
В тому числі:				
Перша	n (%)	45 (76,3)	11 (36,7)	0,002
Друга	n (%)	8 (13,6)	12 (40,0)	
Третя і більше	n (%)	6 (10,1)	7 (23,3)	

Як і очікувалось, існує статистично значима різниця у порівнюваних групах за кількістю отриманих яйцеклітин (табл. 3). У Г1 середня кількість отриманих яйцеклітин становила $31,9\pm4,8$, коливаючись в межах від 1 до 46, тоді як у Г2 цей показник становив в

середньому $3,1\pm1,8$, коливаючись у межах 1-6. При цьому в Г1 кількість жінок, у яких вдалося отримати більше 20 ооцитів – 9 (15,3%), 11-20 – 33 (55,9%), тоді як у Г2 чисельність таких пацієнток дорівнювала 0, ($p<0,05$).

Таблиця 3

Характеристика порівнюваних груп за кількістю отриманих яйцеклітин

Параметри		Г1 N=59	Г2 N=30	Оцінка p
Отримано ооцитів	X±σ	15,5±8,3	3,1±1,8	0,0001
	min-max	1-46	1-6	
В тому числі:				
До 10	n (%)	17 (28,8)	20 (50,3)	0,0001
11-20	n (%)	33 (55,9)	7 (23,8)	
Більше 20	n (%)	9 (15,3)	3(25,9)	

Розподіл ембріонів за кількісними і якісними характеристиками в порівнюваних групах наведено у таблиці 4.

В Г1 середня кількість отриманих ембріонів становила $9,8\pm5,5$, коливаючись в межах від 1 до 20, тоді як у П2 цей показник становив в середньому $2,3\pm1,7$, коливаючись у межах 1-5. При цьому більш як 15 ембріонів отримано у 6 (11,5%) жінок Г1. Вищою є чисельність пацієнток Г1, у яких отримано 6-15 ембріонів – 29 (55,8%). У Г2 такі дані не отримано, ($p = 0,0001$).

Кількість пацієнток, у яких були ембріони найвищої якості, більша в Г1 – 14

(26,9%), у Г2 їх 8 (33,3%), ($p=0,002$). За кількістю отриманих ембріонів групи достовірно відрізняються. Статистично відрізняються показники і за кількістю пацієнток порівнюваних груп, у яких отримано ембріони високої якості: 34 (65,4%) в Г1 і 7 (29,2%) в Г2, ($p=0,002$). Отже, за кількістю і якістю отриманих ембріонів міжгрупова різниця статистично значуча, ($p<0,05$). Відповідно краща якість ембріонів в Г1 дала змогу перенести їх на стадії бластоцити, тобто на 5 добу, більшій кількості пацієнток – 34 (65,4%) порівняно з Г2, де цей показник становив 13 (54,2%) жінок.

Таблиця 4

Характеристика порівнюваних груп за кількістю, якістю і добою перенесення ембріонів

Параметри		Г1 N=59	Г2 N=30	Оцінка р
Отримано ембріонів	X±σ	9,8±5,5	2,3±1,7	0,0001
	min-max	1-20	1-5	
В тому числі:				
До 5	n (%)	17 (32,7)	16 (46,8)	
6 - 15	n (%)	29 (55,8)	8 (21,9)	0,0001
Більше 15	n (%)	6 (11,5)	6 (31,3)	
Якість ембріонів		N=52	N=24	
середня	n (%)	4 (7,7)	9 (37,5)	
гарна	n (%)	34 (65,4)	7 (29,2)	0,002
відмінна	n (%)	14 (26,9)	8 (33,3)	
Доба перенесення		N=52	N=24	
2	n (%)	0	0	0,394
3	n (%)	18 (34,6)	11 (45,8)	
5	n (%)	34 (65,4)	13 (54,2)	

Таблиця 5

Порівняльна характеристика груп за кількістю перенесених ембріонів та отриманих плідних яєць

Параметри	Г1 N=52	Г2 N=30	Оцінка р
Перенесено ембріонів	1,7±0,44	1,6±0,5	0,381
В тому числі:			
1	16 (30,8)	9 (30,0)	
2	36 (69,2)	15 (50,0)	0,600
3	0	0	
Не було перенесення	0	6 (20,0)	
Кількість плідних яєць	1,0±0,12	0,8±0,5	0,08
0*	18 (34,6)	11 (45,8)	
1	16(30,8)	7 (29,2)	0,596
2	18 (34,6)	6 (25,0)	

*вагітність після перенесення ембріонів не настала

З даних, наведених у таблиці 5, видно, що середня кількість перенесених ембріонів в порівнюваних групах достовірно не відрізняється (1,7±0,44 та 1,6±0,5) ($p=0,381$). У переважній більшості випадків перенесено по 2 ембріони – в Г1 (69,2%) та у Г2 (50,0%). Розподіл хворих в групах за

кількістю плідних яєць також не є статистично значимим ($p>0,05$).

З таблиці 6 видно, що різниця за частотою отриманих ембріонів та настанням вагітності у вказаних групах суттєво не відрізняються, проте різниця за частотою імплантаций статистично значима: Г1 – 26,9%, Г2 – 48,7% ($p=0,02$).

Порівняльна характеристика груп за частотою настання вагітності та частотою імплантації

Параметри	Г1 N=45/52	Г2 N=30	Оцінка р
Отримано ембріонів	40/45 (88,9)	24/30 (80,0)	0,278
Частота імплантаций (ЧІ)	18/67 (26,9)	19/39 (48,7)	0,020
Частота вагітностей (ЧВ)	14/40 (35,0)	13/24 (54,2)	0,183

Результати дослідження, представлені у таблиці 6, свідчать, що в Г2 частота настання вагітності є вищою, але різниця за частотою настання вагітності в групах статистично не значима: група дослідження Г1 – 14/40 (35,0%), а Г2 – 13/24 (54,2), ($p=0,183$).

У світовій медицині використовуються різні підходи до стимуляції яєчників. Після впровадження в клінічну практику агоністів ГнРГ виник науковий інтерес до відновлення природного циклу і більш м'яких підходів до стимуляції яєчників під час ЕКЗ [13,14].

На думку деяких авторів, м'яке ЕКЗ спрямоване на отримання більш фізіологічної відповіді, відповідно, може покращити якість ембріонів (Baart, 2007). Наше дослідження показало, що чисельність пацієнток у групі м'яких стимуляцій гарних відповідачів, у яких отримано 6-15 ембріонів, – 29 (55,8%) є більшою порівняно з групою «поганих» відповідачів. Відсоток пацієнток, у яких були ембріони найвищої – відмінної – якості вищий в Г2 (в Г1 – 26,9%, в Г2 – 33,3%, $p=0,002$).

Результати дослідження свідчать, що використання м'яких стимуляцій у поганих та нормальніх відповідачів не зменшує шансі жінки завагітніти. Варто зазначити, що під час використання протоколів м'яких стимуляцій у поганих відповідачів спостерігався доволі високий рівень ЧВ, ЧІ була навіть вища, ніж у нормальніх відповідачів [7,8].

Поширена думка, що використання низьких доз ФСГ під час м'яких стимуляцій дозволяє отримувати яйцеклітини кращої якості, ніж під час використання стандартних протоколів [9]. Завдяки цьому частка висо-

коякісних ембріонів, як правило, вища порівняно зі звичайними протоколами стимуляції [10]. Припускають, що високі дози гормонів, які використовуються в стандартних протоколах стимуляції овуляції можуть призводити до виникнення анеуплойдій [11, 12].

Як показало дослідження, під час використання м'яких протоколів таких випадків не було виявлено. Отже, можна припустити, що м'які протоколи мінімізують ризик виникнення анеуплойдій в яйцеклітинах.

Більшість дослідників вважає, що серед пацієнтів, які проходять лікування в клініках, які застосовують програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), в 9-24% випадків трапляються жінки зі слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію – «погані відповідачі»[3]. Причинами розвитку синдрому слабкої відповіді яєчників можуть бути: зменшення яєчникового резерву, передчасне старіння яєчників. У таких пацієнтів рівень настання вагітності нижчий порівняно з «нормальними відповідачами». Проте проведене дослідження не підтверджує вищенаведене. Як свідчать отримані результати, ЧВ у поганих відповідачів є вищою.

Висновки

1. М'які стимуляції можуть застосовуватися у пацієнтів із нормальним та зниженим яєчниковим резервом. Вони дають змогу отримати високу частоту настання вагітності, зокрема і у поганих відповідачів.

2. У протоколах із використанням м'яких стимуляцій спостерігається достатньо висока якість ембріонів як у нормальніх, так і у поганих відповідачів, що передусім зумовлено меншим гормональним навантаженням в порівнянні зі стандартними протоколами.

Література:

1. Кулаков В.И. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные ре-продуктивные технологии / В.И. Кулаков, Б.В. Леонов, Л.Н. Кузьмичев. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 592 с.
2. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников/ Т. А. Назаренко. –М.:МЕДпресс-информ, 2013.– 272 с.
3. Капустин Э.В. Повышение эффективно-сти протоколов контролируемой овариальной гиперстимуляции в циклах ЭКО у женщин с риском формирования слабого овариального от-вета / Э.В. Капустин // Здоровье женщины. – 2005. – №4 (24). – С. 113-118.
4. Кулаков В.И., Леонов Б.В. Экстракорпораль-ное оплодотворение и его новые направле-ния в лечении женского и мужского бесплодия. – М: МИА, 2004 – С.91-135.
5. Элдер К. Экстракорпоральное оплодотво-рение : пер. с англ / К. Элдер, Б. Дэйл. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 304 с.
6. Корнеева И.Е. Синдром гиперстимуляции яичников: практическое руководство для акушеров-гинекологов, репродуктологов, анестезиоло-гов, хирургов, врачей интенсивной терапии / И.Е. Корнеева, Н.А. Веряева, Т.Т. Сароян . – М, 2007.– 56 с.
7. Fauser B.C., Devroue P., Yen S.S et. al. Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. // Human Reprod.– 1999.
8. Verberg M. F., Eijkemans M. J., Macklon N. S. The clinical Significance of there trieval of a low number of oocytes following mild ovarian stimulation for IVF: a meta-analysis.// Hum. Reprod. Update.– 2009.– №15. – P.5-12.
9. Heijnen E.M., Baart E.B., Hohmann F.P., Fauser B.C.J.M.,and Broekmans F.J. The clinical significance of the retrieval of a low number of oocytes following mild ovaria nstimulation for IVF:a meta-analysis // Human Reproduction Update.– 2009.– Vol.15,No.1.– P. 6-10.
10. Olivennes F. Patien-frendly ovarian stimulation // Reprod Biomed Online.– 2003. – №7(1). – P. 30-34.
11. Tan S.L., Child T.J. In vitro maturation of oocytes from unstimulated polycystic ovaries // Reprod Biomed Online . – 2002. – №4:Suppl 1.– P.18-23.
12. Van Voorhis B.J.Clinica Lpractice. In vitro fertilization // N Engl. J Med.–2007.– № 356. – P.379-86.
13. Verberg M. F., Macklon N. S., Nargund G. Mild ovarian stimulation for IVF // Hum.Reprod.Update.– 2009. – №15. – P.13-29.
14. Sakkas D., Gardner D.K. Evalution of em-bryo quality : Sequential analysis of development with the aim of single embryo transfer. // Gardner D.K., Weissman A., Howles C.M., Shoham Z. – Textbook of assisted reproductive techniques. La-boratory and clinical perspectives. – 2004. – P. 235 – 240.

ДИФФЕРЕНЦІОВАННИЙ ПОДХОД К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЯГКОЙ СТИМУЛЯЦІЇ В ПЛОХИХ І НОРМАЛЬНИХ ОТВЕТЧИКОВ

І.В. Бабенко, Т.М. Однокоз (г. Київ)

Резюме. Проаналізирована результативность мягких протоколов стимуляции у жен-щин с нормальным и плохим ответом яичников в протоколах стимуляции. В исследовании принимали участие 89 бесплодных женщин, лечившихся методом ВРТ в клинике «Надия». Первую группу исследования составили 59 женщин – нормальных ответчиков, в которых использовали протоколы мягких стимуляций. Вторую группу исследования составили 30 пациентов – плохих ответчиков, в которых использовался один из протоколов мягких стимуляций. Мы применяли две разновидности мягкой стимуляции: с а-ГТРГ (M1) и ант-ГТРГ (M2).

Авторы пришли к выводу, что мягкие стимуляции могут применяться у пациентов с нормальным и сниженным яичниковым резервом. Они позволяют получить высокую частоту наступления беременности, в частности у плохих ответчиков. В протоколах с использованием мягких стимуляции наблюдается достаточно высокое качество эмбрионов как в нормальных, так и в плохих ответчиках.

DIFFERENTIAL APPROACH FOR MILD STIMULATION IN POOR AND NORMAL RESPONDERS

I.V. Babenko, T.N. Odnokoz (Kyiv)

Summary. The effectiveness of the mild stimulation for women with normal and poor response to ovarian stimulation protocols is analyzed. 89 infertile women treated by ivf at the clinic "Hope." were examined. The first group consists of 59 women – normal respondents who have used a mild stimulation protocols. The second group consists of 30 patients – poor responders who have used one of the mild stimulation protocols. We used two types of mild stimulation: with a-GnRH (M1) and ant-GnRH (M2).

The authors concluded that mild stimulation may be used in patients with normal and reduced ovarian reserve. It allows to get a high pregnancy rate, particularly in women with poor ovarian response. In mild stimulation protocols high enough quality embryos both in normal and in poor responders is observed.