

ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОЇ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ ТА ПРОТОКОЛІВ КОНТРОЛЬОВАНОЇ  
СТИМУЛЯЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ В ПАЦІЄНТОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ У ПРОГРАМАХ  
ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

**Резюме.** Безпліддя є однією із актуальних проблем сучасної вітчизняної та зарубіжної медицини, незважаючи на успіхи, досягнуті у репродуктивній медицині в останні десятиліття. Це питання має не тільки медичне, а й соціально-економічне значення, тому що призводить до погіршення демографічної ситуації у країні. Частота безпліддя в нашій країні складає 15–20 % від загальної популяції подружніх пар. При цьому необхідно відмітити, що у 40 % подружніх пар воно триває від 5 до 25 років, а 30–35 % потребують використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Причинами росту безпліддя є погіршення стану репродуктивного здоров'я населення, збільшення частоти ендометріозу, фіброміоми матки, кіст та кістом яєчників, ендокринних порушень, запальних захворювань органів малого таза, широке використання контрацептивів, відтермінування народження першої дитини, а також велику роль відіграє погіршення екологічної та економічної ситуації у країні. Необхідно відмітити, що синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) робить значний внесок у проблему безпліддя. Полісиндромне захворювання є однією з найпоширеніших ендокринологічних патологій у жінок репродуктивного віку. За даними літератури, СПКЯ діагностують майже у 50 % жінок із порушеннями менструальної та овуляторної функцій та більше ніж в 40 % є причиною ановуляторного безпліддя.

**Мета дослідження** – підвищити ефективність лікування безпліддя шляхом використання прегравідарної терапії у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників перед проведенням контрольованої стимуляції овуляції в протоколах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

**Матеріали і методи.** Під спостереженням перебувало 150 жінок із діагнозом СПКЯ. Пацієнток поділили на 2 групи. Першу групу склали 72 жінки, котрі щодня протягом 2–3 місяців перед стимуляцією овуляції, та за протоколом контрольованої овуляторної стимуляції (КОС), приймали фолієву кислоту (400 мкг). Другу групу склали 78 пацієнток із безпліддям при СПКЯ, які аналогічно отримували комбіновану терапію вітамінного комплексу “FT-500 plus” та препарат вітаміну D<sub>3</sub> “Аквадетрим”. В обох групах здійснювали стимуляцію суперовуляції за допомогою рекомбінантного гонадотропіну коріфолітропіну-альфа – “ЕЛОНВА”. На 5–7 дні протоколу призначали щоденно антагоніст-ГнРГ (ант-ГнРГ) “Оргалутран” по 0,25 мг. На 8 день від введення ЕЛОНВИ продовжили стимуляцію рекомбінантним фолікулоstimулюючим гормоном (р-ФСГ) “Пурегон” до кінцевого дозрівання ооцитів, у якості тригера використовували агоніст-ГнРГ (а-ГнРГ) “Диферелін”. За допомогою ультразвукового дослідження вимірювали розміри яєчників, діагностували наявність патологічних утворень, оцінювали стан фолікулярного апарату.

**Результати досліджень та їх обговорення.** На основі проведених досліджень було встановлено, що у пацієнток, яким застосовували комплексну прегравідарну підготовку перед протоколом контрольованої овуляторної стимуляції (КОС) із поєднанням препаратів “FT-500 plus” (“Інозитол”, “Фолієва кислота”, “Глутатіон”, “Лютеїн”, цинк, вітамін С, вітамін Е, селен) та вітамін D<sub>3</sub> “Аквадетрим” у програмах ДРТ, спостерігали істотно вищі показники якості отриманих ооцитів, нижчу частоту незрілих та дегенеративних клітин, вищий відсоток дроблення та вихід бластоцист. Застосування в якості тригера овуляції агоніста-ГнРГ знижує прояви синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ).

**Висновки.** Застосування у комбінації препаратів вітамінного комплексу в пацієнток із безпліддям при СПКЯ дозволяє отримати ооцити кращої якості, знизити відсоток незрілих та дегенеративних яйцеклітин, збільшити частоту настання вагітності. Використання короткого протоколу КОС з ант-ГнРГ та тригером овуляції а-ГнРГ у даній групі пацієнток є фізіологічним та знижує ризик розвитку ускладнень.

**Ключові слова:** синдром полікістозних яєчників; безпліддя; контрольована стимуляція овуляції; якість ооцитів; FT-500 plus, інозитол, вітамін D.

**ВСТУП** Безпліддя є однією із актуальних проблем сучасної вітчизняної та зарубіжної медицини, незважаючи на успіхи, досягнуті у репродуктивній медицині в останні десятиліття. Це питання має не тільки медичне, а й соціально-економічне значення, тому що призводить до погіршення демографічної ситуації в країні. За визначенням ВООЗ, безпліддя – це відсутність вагітності протягом 12 місяців активного статевого життя у пацієнток до 35 років і протягом 6 місяців у хворих після 35 років без застосування контрацепції [4, 25].

Частота безпліддя в нашій країні складає 15–20 % від загальної популяції подружніх пар. При цьому необхідно відмітити, що у 40 % подружніх пар воно триває від 5 до 25 років, а 30–35 % потребують використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [4, 8].

Причинами росту безпліддя є погіршення стану репродуктивного здоров'я населення, збільшення частоти ендометріозу, фіброміоми матки, кіст та кістом яєчників, ендокринних порушень, запальних захворювань органів

малого таза, широке використання контрацептивів, відтермінування народження першої дитини, а також велику роль відіграє погіршення екологічної та економічної ситуації в країні [25, 27].

Необхідно відмітити, що синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) робить значний внесок у проблему безпліддя. Це полісиндромне захворювання є однією із найпоширеніших ендокринологічних патологій у жінок репродуктивного віку [8, 24]. За даними літератури, СПКЯ діагностують майже у 50 % жінок із порушеннями менструальної та овуляторної функцій та більше ніж в 40 % є причиною ановуляторного безпліддя. У жінок із СПКЯ наявний високий ризик розвитку гіпертензії, серцево-судинних захворювань, порушення толерантності до глюкози, діабету 2 типу та дисліпідемії [11, 18].

Склерополікістоз яєчників на сьогодні є актуальною проблемою акушерства, гінекології та репродуктології [8, 11]. СПКЯ є не лише причиною ендокринного безпліддя у жінок, але й також серйозною загрозою здоров'я жінок

у цілому [21, 26]. У зв'язку з цим основним завданням клініцистів є оптимізація методів лікування СПКЯ, що дозволить швидко та ефективно нормалізувати гормональні порушення, відновити морфологію яєчників та репродуктивну функцію жінок, попередити ускладнення, пов'язані з даною ендокринопатією. Лікування жінок із синдромом полікістозних яєчників є комплексним підходом, що включає зміну способу життя, харчового раціону, нормалізацію маси тіла та медикаментозне лікування. Прегравідарна підготовка дозволяє виявити фактори ризику репродуктивних втрат та забезпечити їх ліквідацію до початку лікування безпліддя [12, 24].

Вельми актуальним питанням на сьогодні залишається роль вітаміну D у патогенезі СПКЯ. Встановлено, що дефіцит вітаміну D – поширене явище у жінок із СПКЯ, особливо в тих, які мають надмірну масу тіла чи ожиріння [1, 9, 19]. Доведено, що дефіцит вітаміну D посилює прояви склерополікістозу [5, 20, 28]. Дослідження показують, що низький рівень цього вітаміну в організмі асоціюється з інсулінорезистентністю, порушенням менструального циклу, гірсутизмом, ожирінням, гіперандрогенією, підвищенням ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи. При достатній його кількості в організмі визначають позитивний ефект на результати запліднення при застосуванні ДРТ та на регуляцію функцій репродуктивної системи жінки в цілому [5, 22]. Рецептори вітаміну D містяться в тканинах яєчника та ендометрії. Похідні вітаміну D модулюють синтез естрадіолу, прогестерону та антимюлерового гормону. Його застосування підвищує чутливість тканин до інсуліну, забезпечує зниження маси тіла пацієнтки, нормалізує та підтримує порушений мінеральний обмін [22, 23].

Перспективним у лікуванні СПКЯ є використання комплексу FT-500 plus. Це дієтична добавка на основі інозитолу, вітамінів С і Е, цинку, селену, фолієвої кислоти, що сприяють захисту клітин від окисного стресу, нормалізації жіночої фертильності та репродуктивної функції, у тому числі при підготовленні до екстракорпорального запліднення. Згідно з даними сучасних дослідників, вагомим методом лікування СПКЯ є використання інозитолу [2, 15, 29]. Доведено позитивний вплив даного препарату на результати програм ДРТ у жінок із безпліддям на СПКЯ [16, 29]. Інозитол необхідний для підтримки фізіологічного функціонування яєчників, його використання є перспективним для корекції інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, гіперандрогенії. Інозитол збільшує кількість зрілих ооцитів, покращує якість яйцеклітин та ембріонів у жінок в програмах допоміжних репродуктивних технологій [3, 12].

**Метою дослідження** було підвищити ефективність лікування безпліддя шляхом використання прегравідарної терапії у пацієнок із синдромом полікістозних яєчників перед проведенням контрольованої стимуляції овуляції в протоколах допоміжних репродуктивних технологій.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Під спостереженням перебувало 150 жінок із верифікованим діагнозом СПКЯ. Діагноз було встановлено на основі критеріїв Роттердамського консенсусу: менструальна дисфункція, ановуляція, клінічні і/або біохімічні ознаки гіперандрогенії та наявність полікістозних яєчників за допомогою УЗД. Наявність хоча б двох із трьох критеріїв дозволяє верифікувати діагноз СПКЯ [8, 26].

Показниками до лікування у пацієнок із СПКЯ за допомогою ДРТ було поєднання СПКЯ та трубно-перитон-

еального безпліддя, СПКЯ та порушення сперматогенезу в чоловіків, відсутність вагітності після 3–5 спроб стимуляції овуляції. Обстежувані пацієнти з безпліддям на тлі СПКЯ були у віці 24–38 років, середній вік становив  $(30,1 \pm 2,4)$  року, ІМТ –  $(26,92 \pm 4,7)$  кг/м<sup>2</sup>, АМГ – 6,4 ng/ml  $(4,0–11,8)$  ng/ml. Тривалість безпліддя була від 2 до 20 років, у середньому  $(6,9 \pm 0,6)$  року. Первинне безпліддя було у 103 пацієнок (68,7 %), а вторинне – в 47 жінок (31,3 %). Середній вік жінок, у якому починалось менархе, складав  $(14,3 \pm 0,4)$  року, в усіх пацієнок цикл був не регулярним, у 120 жінок (80,0 %) менструальний цикл тривав від 30 до 150 днів.

Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 787 від 09.09.2013 р. "Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні" [6] та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29.11.2013 р. № 1030/102 "Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні" проводили обстеження та лікування пацієнок [7].

Перед застосуванням методів ДРТ у подружніх пар провели збір даних щодо попереднього обстеження та лікування з наступним обов'язковим стандартним протоколом обстеження (ОСПО). Для пацієнок необхідними були: висновок терапевта про стан соматичного здоров'я та відсутність протипоказань для виношування вагітності, визначення групи крові та резус-фактора, клінічний аналіз крові, коагулограма, аналізи крові на сифіліс, ВІЛ, гепатити В і С, аналізи крові (IgM, IgG) на токсоплазмоз, хламідії, цитомегаловірус та корову краснуху, бактеріоскопічний аналіз виділень із трьох точок (вагіни, уретри і цервікального каналу), цитологічне обстеження мазків із шийки матки, загальне гінекологічне обстеження, ультразвукове обстеження органів малого таза, аналіз крові на антимюлерів гормон (АМГ), пролактин (Прл), фолітропін (ФСГ), лютропін (ЛГ), прогестерон (П), естрадіол (Е2). За показаннями пацієнткам проводили консультації лікар-генетик, мамолог, ендокринолог, а також обстеження на наявність антиспермальних та антифосфоліпідних антитіл, каріотипування. При необхідності використовували інвазивні лікувально-діагностичні заходи: гістероскопію, гістеросальпінгографію та ін.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза проводили усім пацієнткам апаратом "Voluson E8 Expert" при первинному і кожному наступному їх прийомі в процесі контрольованої оваріальної стимуляції суперовуляції. Усі виміри здійснювали при спорожненому сечовому міхурі у першій половині доби до 12<sup>00</sup> за допомогою трансвагінального датчика, на який наносили ехопрозорий гель та поміщали в презерватив. До початку протоколу стимуляції за допомогою ультразвукового дослідження в першу фазу попереднього менструального циклу вивчали структуру та розміри тіла матки: довжину, ширину та передньо-задній розмір. Звертали увагу на наявність міоматозних вузлів, аденоматоз, вади розвитку матки, стан едометрія, його товщину та структуру, вираховували яєчничково-матковий індекс за формулою:

$$YMI = 0,5 \times (0,5(ОлджОлтхОлш) + 0,5(ОпдхОптхОпш)) / Мт,$$

де Олд, Олт, Олш – довжина, ширина і товщина лівого яєчника;

Опд, Опт, Опш – довжина, ширина і товщина правого яєчника;

Мт – товщина матки.

Враховували структуру яєчників, розміри і розміщеність анехогенних фолікулів – дифузне чи периферичне відносно гіперехогенної строми. При цьому визначали об'єм яєчників за загальноприйнятною формулою:

$$0,5236 \times L \times W \times T \text{ см}^3,$$

де L – довжина, W – ширина, T – товщина яєчника. Капсулу яєчника розцінювали як гіперехогенне утворення товщиною більше 3–5 мм.

За допомогою ультразвукового дослідження вимірювали розміри яєчників, діагностували наявність патологічних утворень, оцінювали стан фолікулярного апарату. За кількістю антральних фолікулів оцінювали оваріальний резерв, при цьому в кожному яєчнику підраховували їх кількість розміром від 2-х до 10 мм. Трансвагінальне ультразвукове дослідження проводили пацієнткам на 19–22 дні менструального циклу перед десенситизацією гіпофіза а-ГнРГ у довгому протоколі контрольованої оваріальної стимуляції суперовуляції з подальшим моніторингом на 2–3, 5–6 дні менструального циклу, який в подальшому проводили за необхідністю через 1–2–3 дні до моменту введення тригера овуляції.

У короткому протоколі контрольованої стимуляції суперовуляції ультразвукове дослідження проводили на 2–3 дні менструального циклу. Оцінювали структуру та розмір ендометрія, кількість і розмір антральних фолікулів перед початком протоколу. Це давало нам можливість визначити початкову дозу гонадотропінів у протоколах екстракорпорального запліднення. При подальшому ультразвуковому дослідженні в динаміці на 5–6 дні менструального циклу та в подальшому з інтервалом в 1–3 дні оцінювали кількість фолікулів, а також реакцію яєчників на стимуляцію за допомогою вимірювання двох розмірів у кожному фолікулі, проведених перпендикулярно один до одного, на підставі цього вираховували середній діаметр кожного фолікула. Досягнення його розміру 18 мм слугувало критерієм зрілості фолікула та підставою для призначення тригера овуляції.

В умовах малої операційної під контролем трансвагінального датчика проводили пункцію фолікулів та аспірацію фолікулярної рідини голками "COOK" (США) через 35–36 год після введення тригера овуляції.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнок дослідної вибірки додатково поділили на 2 групи. Першу групу склали 72 жінки, котрі щодня протягом 2–3 місяців перед стимуляцією овуляції та в протоколі контрольованої овуляторної стимуляції до пункції фолікулів приймали фолієву кислоту (400 мкг).

Другу групу складали 78 пацієнок із безпліддям при СПКЯ, які перед проведенням контрольованої стимуляції овуляції отримували комбіновану терапію вітамінного комплексу "FT-500 plus" (інозитом–2000 мг (вітамін B<sub>6</sub>), вітамін С – 160 мг, вітамін Е – 12 мг, фолієва кислота – 400 мкг, селен – 55 мкг, глутатіон – 50 мг, цинк – 10 мг, лютеїн – 3 мг) 1 пакетик 1 раз на добу впродовж 2–3 місяців та препарат вітаміну D<sub>3</sub> "Аквадетрим" в середньотерапевтичних дозах по 2 краплі 2–3 рази на добу, залежно від концентрації 25 (ОН) D у сироватці крові протягом 2–3 місяців.

Вітамін С має виражені антиоксидантні, протизапальні та протиалергічні властивості, регулює обмін речовин. Вітамін Е покращує споживання кисню тканинами, бере участь в оптимізації менструального циклу, має ангіопротекторну дію. Фолієва кислота необхідна для створення "здорових" нових клітин, бере участь у процесі реплікації

ДНК [10]. Селен в організмі взаємодіє із вітамінами, ферментами і біологічними мембранами, бере участь у регуляції обміну речовин, в обміні жирів, білків і вуглеводів, а також в окисно-відновних процесах, є складовим компонентом більше 30 життєво важливих біологічно активних сполук організму. Глутатіон є ключовим елементом антиоксидантного захисту, він відновлює інші антиоксиданти (вітамін С, Е), що окиснюються під час боротьби з вільними радикалами і стають небезпечними для організму. Цинк входить до складу ферментів та бере участь в утворенні, рості та метаболізмі клітин, необхідний для синтезу білка [14]. Таким чином, застосування комбінації препаратів "Аквадетрим" та "FT-500 plus" в консервативній терапії синдрому полікістозних яєчників забезпечує не тільки відновлення фізіологічних параметрів усього організму жінки, але й безпосередньо відновлення та нормалізацію фізіологічної діяльності репродуктивної системи, покращує якість яйцеклітин та відсоток настання вагітності в протоколах екстракорпорального запліднення.

В обох групах здійснювали стимуляцію суперовуляції за допомогою рекомбінантного гонадотропіну коріфолітропіну-альфа – "ЕЛОНВА". Препарат має пролонговану дію за рахунок модифікації карбоксикінцевого пептиду субодиниці бета-ланцюга людського ФСГ. На 5–7 дні протоколу залежно від реакції яєчників, коли розмір фолікула досягав 14–15 мм, призначали щоденно антагоніст гонадотропін-релізінг гормон (ГнРГ) "Оргалутран" по 0,25 мг. На 8 день після введення ЕЛОНВИ продовжили стимуляцію рекомбінантним ФСГ "Пурегон" до кінцевого дозрівання ооцитів (3 фолікули >17 мм), в якості тригера використовували агоніст-релізінг гормон "Диферелін".

Через 36 год після введення тригера овуляції проводили аспірацію ооцитів. Запліднення яйцеклітин та культивування ембріонів із подальшою вітрифікацією на 5–6 доби (стадія бластоцисти) здійснювали в умовах IVF-лабораторії. Оцінку ооцитів проводили після денудациї, перед процедурою ICSI. Оцінювали мейотичний стан ооцитів (GV, MI, MII). В циклах IVF/ICSI характеристики здійснювали за морфологічними параметрами: оцінки прозорої оболонки (*zona pellucida*), зміни у величині та формі самого ооцита, якості, характеристики перивітелінового простору, стану полярного тіла [17]. Результати запліднення оцінювали через 16–19 год після процедури ICSI, показники дроблення та вихід бластоцист на 3 та 5–6 дні. Якісну характеристику ембріонів на стадії бластоцисти проводили за системою Gardner [13].

Зважаючи на ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників, у пацієнок в наступні дні після пункції фолікулів проводили ультразвуковий моніторинг для визначення кількості рідини у черевній порожнині та розмірів яєчників.

За допомогою конвексного датчика при повному сечовому міхурі проводили ембріотрансфер на 3–5 дні або в криюциклах у зв'язку з високою ймовірністю розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ). Після перенесення ембріонів у порожнину матки пацієнтки отримували підтримувальну терапію до отримання результату на β-ХГЛ. При позитивному результаті на вагітність підтримку продовжували до 10–12 тижнів. Через 28 днів після перенесення ембріонів у порожнину матки робили ультразвукове дослідження органів малого таза з метою візуалізації плідного яйця в порожнині матки та наявності серцебиття плода.

Проводили оцінку ефективності якості лікування за такими показниками: коефіцієнт пунктованих фолікулів без промивання до числа отриманих ооцитів; сумарний коефіцієнт ефективності отриманих ооцитів, ступінь зрілості ооцитів, частота запліднення, дроблення ембріонів, вихід бластоцист та відсоток настання вагітності. Коефіцієнт пунктованих фолікулів без промивання до числа отриманих ооцитів у першій групі – 0,72 %, а в другій – 0,78 %. Сумарний коефіцієнт ефективності отримання ооцитів, включаючи ооцити після промивання фолікулів у першій групі, – 0,76 %, а в другій – 0,81 %. Частка незрілих ооцитів у першій групі становила 21 %, в другій – 17 %. Частота запліднення у першій групі – 78,2 % в другій – 82,4 %; частота дроблення ембріонів у першій групі – 70,2 %, а в другій групі – 75,1 %, вихід бластоцист у першій групі – 40,6 %, а в другій – 41,8 %. Частота клінічних вагітностей у першій групі була 42,7 %, відсоток викиднів – 16,8 %; у другій групі відповідно 44,4 і 15,7 %. У всіх пацієнток було перенесено 1–2 ембріони, в середньому – 1,7 ембріона на перенесення.

Результати УЗД пацієнток із СПКЯ показали, що розміри матки та об'єм яєчників в обох групах статистично не відрізнялися між собою (рис.). А також не було виявлено достовірної різниці між клінічними групами при оцінці товщини ендометрія. Проте було виявлено достовірне збільшення об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів у них. Об'єм лівого яєчника у першій групі склав  $(31,4 \pm 3,8)$  см<sup>3</sup>, у другій –  $(32,5 \pm 3,9)$  см<sup>3</sup>.

Об'єм правого яєчника у першій групі склав  $(30,9 \pm 3,2)$  см<sup>3</sup>, у другій –  $(31,1 \pm 3,6)$  см<sup>3</sup>. Число антральних фолікулів у лівому яєчнику в першій групі становило  $(19,4 \pm 2,2)$  см<sup>3</sup>, у другій –  $(20,1 \pm 2,4)$  см<sup>3</sup>. Число антральних фолікулів в правому яєчнику в першій групі становило  $(19,8 \pm 2,5)$  см<sup>3</sup>, у другій –  $(20,9 \pm 2,9)$  см<sup>3</sup>.

Допоміжні репродуктивні технології – це основний метод лікування безпліддя у пацієнток із СПКЯ, мета яких – настання вагітності у конкретному циклі стимуляції овуляції. Усі жінки з даною ендокринопатією належать до групи ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) – ускладнення, що найчастіше бувають у протоколах КОС. Профілактика СГЯ є одним із ключових питань програм ДРТ. Використання коротких протоколів з антагоністами ГнРГ та тригером агоністом ГнРГ дає можливість уникнути розвитку СГЯ [30]. В 150 обстежуваних

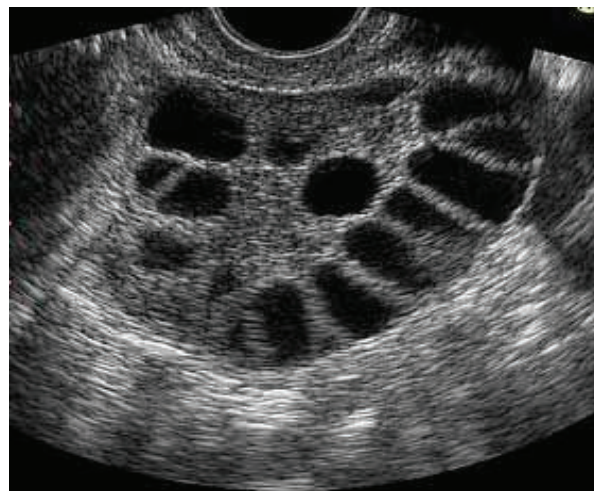


Рис. Ультразвукові прояви синдрому полікістозних яєчників.

жінок із синдромом полікістозних яєчників було виявлено легкий ступінь СГЯ у 6 жінок, що склало 4,0 %. Враховуючи великий фактор ризику, проводили вітрифікацію ембріонів та ембріотрансфер у кріоциклі, що підвищило шанси настання вагітності.

**ВИСНОВКИ 1.** Прегравідарна підготовка перед протоколом КОС з поєднанням препаратів “ФТ-500 plus” (“Інозитол”, “Фолієва кислота”, “Глутатіон”, “Лютеїн”, цинк, вітамін С, вітамін Е, селен) та вітамін D<sub>3</sub> “Аквадетрин” у пацієнток із безпліддям при СПКЯ підвищує відсоток ооцитів доброї якості, вихід бластоцист та, як наслідок, збільшує частоту настання вагітності.

2. Застосування короткого протоколу КОС з ант-ГнРГ та тригером аг-ГнРГ у пацієнток із синдромом полікістозних яєчників є фізіологічним та знижує ризик розвитку ускладнень, таких як СГЯ. Перенос ембріонів у кріопротоколах підвищує результативність циклів ДРТ.

**Перспективи подальших досліджень** Для підвищення результатів ДРТ та уникнення ризиків ускладнень у пацієнток із безпліддям на тлі СПКЯ необхідно розробити комплексний підхід з урахуванням усіх ланок патогенезу даної проблеми, а саме, застосувати диференційовані схеми стимуляції овуляції, оптимізувати підготовку пацієнток до перенесення в кріопротоколах.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гродницкая Е. Э. Дефицит витамина D у женщин с синдромом поликистозных яичников / Е. Э. Гродницкая, М. А. Курцер // Проблемы репродукции. – 2015. – № 21 (5). – С. 38–42.
2. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола – данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, О. А. Лиманова [и др.] // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2013. – № 8. – С. 37–43.
3. Индукция овуляции мио-инозитолом, отдельно и в сочетании с цитратом кломифена при синдроме поликистозных яичников с инсулино резистентностью / З. Каменов, Г. Коларов, А. Гатва [и др.] // Гинекологическая эндокринология. – 2015. – Т. 31, № 2. – С. 131–138.
4. Лесовська С. Г. Стан впровадження допоміжних репродуктивних технологій в Україні / С. Г. Лесовська // Слово о здоровье. – 2017. – Вып. 8.
5. Возможности использования витамина D<sub>3</sub> в лечении бесплодия, обусловленного синдромом поликистозных яичников / Ю. В. Можинская, С. Н. Белик, И. В. Подгорный, Е. Г. Евдокимова // Молодой ученый. – 2016. – № 18. – С. 58–60.
6. Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 09.09.2013 р.
7. Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29.11.2013 р. № 1030/102.
8. Подзолкова Н. М. Современные представления о синдроме поликистозных яичников / Н. М. Подзолкова, Ю. А. Колода // Фарматека. – 2016. – № 3. – С. 8–15.
9. Недостатність вітаміну D в генезі порушень репродуктивного здоров'я / Т. Ф. Татарчук, О. В. Булаченко, І. М. Капшук, В. О. Тарнопольська // Український медичний часопис. – 2015. – № 5 (109). – С. 56–60.

10. Shenkin A. Micronutrients in health and disease / A. Shenkin // *Postgrad. Med. J.* – 2006. – Vol. 82. – P. 559–567. doi: 10.1136/pgmj.2006.047670
11. Angioni S. Correlation of ovarian stromal hypertrophy to hyperandrogenism and insulin resistance in young women with PCOS / S. Angioni // Presented at the 11-th World Congress of Gynecological Endocrinology Florence. – 2004. – Vol. 18, No. 1. – P. 163–164
12. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women / R. D'Anna, V. DiBenedetto, P. Rizzo [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 28, No. 6. – P. 440–442.
13. Blastocysts coreaffects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer / D. K. Gardner, M. Lane, J. Stevens [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2000. – Vol. 6. – P. 1155–1158.
14. David Thomas R. Vitamins in aging, health, and longevity / R. David Thomas // *Clinical Interventions in Aging.* – 2006. – Vol. 1 (1). – P. 81–91
15. Deepika Garg. Inositol treatment and ART outcomes in women with PCOS / Deepika Garg, Reshef Tal // *International Journal of Endocrinology.* – Vol. 2016. – P. 9.
16. DeLeo V. Evaluation of the treatment with D-chiro-inositol on levels of oxidative stress in pcos patients / V. DeLeo, A. LaMarca, Cappelli V. Etal // *Minerva Ginecol.* – 2012. – Vol. 64, No. 6. – P. 531–538.
17. Emanuela Lazzaroni-Tealdi. Oocyte scoring enhances embryo-scoring in predicting pregnancy chances with IVF where it counts most / Emanuela Lazzaroni-Tealdi, David H. Barad // *PLOS ONE.* 2015. – Vol. 2. – P. 1–13. DOI:10.1371.
18. Erin Barthelmess K. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective / K. Erin Barthelmess, Rajesh K. Naz // *Front Biosci. (Elite Ed).* Author manuscript. – 2015. – P. 1–23.
19. Emphasizing the health benefits of vitamin D for those with neuro developmental disorders and intellectual disabilities / W. B. Grant, S. J. Wimalawansa, M. F. Holick [et al.] // *Nutrients.* – 2015. – No. 7. – P.1538–1564.
20. Irani M. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review / M. Irani, Z. Merhi // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 102 (2). – P. 460–468.
21. Современные подходы в лечении синдрома Штейна-Левенталя. / А. И. Ищенко, Э. С. Агаджанян, А. А. Ищенко, О. Ю. Горбенко // *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева.* – 2015. – № 2 (4). – С. 20–25.
22. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide / J. Hilger, A. Friedel, R. Herr [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2014. – Vol. 14; 111 (1). – P. 23–45.
23. Vitamin D deficiency in women with polycystic ovary syndrome / J. J. Kim, Y. M. Choi, S. J. Chae [et al.] // *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2014. – Vol. 41 (2). – P. 80–85.
24. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome / D. Lizneva, W. Walker, S. Brakta [et al.] // *Fertil. Steril.* – Vol. 106 (6). – P. 1510–1520.
25. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion // *Fertility and Sterility.* – 2012. – Vol. 99 (1). – P. 63–63. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.09.023.
26. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 19 (1). – P. 41–47.
27. Roupia Z. Causes of infertility in women at reproductive age / Z. Roupia, M. Polikandrioti, P. Sotiropoulou // *Health Science Journal.* – 2009. – Vol. 3, Issue 2. – P. 80–87.
28. Tehrani H. The effect of calcium and Vitamin D supplementation on menstrual cycle, body mass index and hyperandrogenism state of women with polycystic ovarian syndrome: A clinical trial study / H. Tehrani, F. Mostajeran, S. Shahsavari // *J. Res. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 19. – P. 875–880.
29. Unfer V. Effects of myoinositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials / V. Unfer, G. Carlomagno, Dante G. Etal // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 28, No. 7. – P. 509–515.
30. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology / M. A. Youssef, F. Vander Veen, H. G. Al-Inany [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2014. – Issue 10. – P 1–73.

Отримано 22.01.19

Електронна адреса для листування: hmil@tdmu.edu.ua

©S. V. Khmil, M. S. Khmil

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University  
Medical Center "Professor S. Khmil Clinics", Ternopil

## OPTIMIZATION OF INFERTILITY PRE-TREATMENT AND PROTOCOLS OF CONTROLLED OVULATION INDUCTION IN FEMALE PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN IVF PROGRAMS

**Summary.** Infertility is one of the pressing issues of modern worldwide medicine, despite of the success achieved in reproductive medicine in recent decades. This issue has not only medical but also socio-economic importance, as it leads to a deterioration of the demographic situation in the country. The level of infertility in our country is 1–20 % of the total number of couples. It should be noted that 40 % of infertility pairs are seeking to solve the problem from 5 to 25 years, and 30–35 % require assisted reproductive technologies (ART). The causes of infertility growth are the deterioration of reproductive health of the population, an increase in the incidence of endometriosis, uterine fibroids, ovarian cysts, endocrine disorders, inflammatory diseases of the pelvic organs, widespread use of contraceptives, late first pregnancy, as well as an important role is played by the deterioration of the ecological and economic situation in the country. It should be noted that polycystic ovary syndrome (PCOS) greatly contributes to the problem of infertility. This polycystic syndrome disease is one of the most common endocrinological pathologies in women of reproductive age. According to the literature, PCOS is diagnosed in almost 50 % of women with disorders of menstrual and ovulatory functions, and more than in 40 % is the cause of anovulatory infertility.

**The aim of the study** – to increase the effectiveness of infertility treatment by using integration pre-treatment in patients with PCOS before controlled ovulation induction in IVF protocols.

**Materials and Methods.** 150 women were diagnosed with PCOS. Patients were divided into 2 groups. In the group 1 there were 72 women who took folic acid (400 micrograms) daily for 2–3 months before ovulation induction, and in the IVF protocol. The group 2 consisted of 78 patients with PCOS, who received combined therapy of vitamin complex FT 500-Plus and vitamin D3 supplement Aquadetrim. In both groups, superovulation induction with recombinant gonadotropin corifollitropin-alfa – ELONVA was performed. On the 5–7th day of the protocol, antagonist-GnRH (ant-GnRH) Orgalutran (0.25 mg/daily) was administered. On the 8th day since ELONVA was administrated, recombinant-FSH (r-FSH) Puregon was used until the maturation of the oocytes, and as a trigger agonist-

GnRH (a-GnRH) Dyferelin was used. The size of the ovaries and the state of the follicular apparatus was evaluated by the ultrasound examination, as well as the presence of pathological lesions.

**Results and Discussion.** According to our own research, it was found out that in patients who used the preconception FT-500 Plus (inositol, folic acid, glutathione, lutein, zinc, vitamin C, vitamin E, selenium) and Vit.D3 pre-treatment and during all of the IVF protocol period there were significantly higher oocyte quality indices, a lower incidence of immature and degenerate cells and a higher percentage of blastocyst cleavage. The use of an agonist-GnRH as an ovulation trigger reduces the manifestations of OHSS.

**Conclusions.** The use of a combination of vitamin complexes in patients with PCOS helps to obtain oocytes of better quality, reduces the percentage of immature and degenerate eggs, increases the incidence of pregnancy. The use of the short protocol with the GnRH antagonist and the GnRH agonist trigger in this group of patients is more physiological and reduces the risk of complications.

**Key words:** polycystic ovary syndrome; infertility; controlled ovulation induction; oocyte quality; FT-500 Plus; inositol; vitamin D.

©С. В. Хмиль, М. С. Хмиль

*ГВУЗ “Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского”  
Медицинский центр “Клиника профессора С. Хмиля”, г. Тернополь*

#### ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ И ПРОТОКОЛОВ КОНТРОЛИРУЕМОЙ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

**Резюме.** Бесплодие является одной из актуальных проблем современной отечественной и зарубежной медицины, несмотря на успехи, достигнуты в репродуктивной медицине в последние десятилетия. Этот вопрос имеет не только медицинское, а и социально-экономическое значение, так как приводит к ухудшению демографической ситуации в стране. Частота бесплодия в нашей стране составляет 15–20 % от общей популяции супружеских пар. При этом необходимо отметить, что у 40 % супружеских пар бесплодие длится от 5 до 25 лет, а 30–35 % нуждаются в использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Причинами роста бесплодия является ухудшение состояния репродуктивного здоровья населения, увеличение частоты эндометриоза, фибромиомы матки, кист и кистом яичников, эндокринных нарушений, воспалительных заболеваний органов малого таза, широкое использование контрацептивов, отсрочка рождения первого ребенка, а также большую роль играет ухудшение экологической и экономической ситуации в стране. Необходимо отметить, что синдром поликистозных яичников (СПКЯ) вносит значительный вклад в проблему бесплодия. Это полисиндромное заболевание является одной из самых распространенных эндокринологических патологий у женщин репродуктивного возраста. По данным литературы, СПКЯ диагностируют почти у 50 % женщин с нарушениями менструальной и овуляторной функций и больше чем в 40 % является причиной ановуляторного бесплодия.

**Цель исследования** – повысить эффективность лечения бесплодия путем использования прегравидарной терапии у пациенток с СПКЯ перед проведением контролируемой стимуляции овуляции в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 150 женщин с диагнозом СПКЯ. Пациенток разделили на 2 группы. Первую группу составили 72 женщины, ежедневно в течение 2–3 месяцев перед стимуляцией овуляции, и за протоколом контролируемой овуляторной стимуляции (КОС) принимали фолиевую кислоту (400 мкг). Вторую группу составляли 78 пациенток с бесплодием при СПКЯ, которые подобно тому, получавших комбинированную терапию витаминного комплекса “FT-500 plus” и препарат витамина D<sub>3</sub> “Аквадетрим”. В обеих группах осуществляли стимуляцию суперовуляции с помощью рекомбинантного гонадотропина корифолитропина-альфа – “ЕЛОНВА”. На 5–7 дни протокола назначали ежедневно антагонист-ГнРГ (ант-ГнРГ) “Оргалутран” по 0,25 мг. На 8 день от введения ЕЛОНВЫ продолжили стимуляцию рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (р-ФСГ) “Пурегон” до конечного созревания ооцитов, в качестве триггера использовали агонист-ГнРГ (а-ГнРГ) “Диферелин”. С помощью ультразвукового исследования измеряли размеры яичников, диагностировали наличие патологических образований, оценивали состояние фолликулярного аппарата.

**Результаты исследований и их обсуждение.** На основе проведенных исследований было установлено, что у пациенток, которым применяли комплексную прегравидарную подготовку перед протоколом контролируемой овуляторной стимуляции (КОС) с сочетанием препаратов “FT-500 plus” (“Инозитол”, “Фолиевая кислота”, “Глутатион”, “Лютеин”, цинк, витамин С, витамин Е, селен) и витамин D<sub>3</sub> “Аквадетрим” в программах ВРТ, наблюдались существенно более высокие показатели качества полученных ооцитов, ниже частота незрелых и дегенеративных клеток, высокий процент дробления и выход бластоцист. Применение в качестве триггера овуляции агониста-ГнРГ снижает проявления синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

**Выводы.** Применение в комбинации препаратов витаминного комплекса у пациенток с бесплодием при СПКЯ позволяет получить ооциты лучшего качества, снизить процент незрелых и дегенеративных яйцеклеток, увеличить частоту наступления беременности. Использование короткого протокола КОС с ант-ГнРГ та триггером овуляции а-ГнРГ у данной группы пациенток, является более физиологичным и снижает риск развития осложнений.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников; бесплодие; контролируемая стимуляция овуляции; качество ооцитов; “FT-500 plus”; инозитол; витамин D.