

УДК 618.177-089.888.11:618.11-008.6-085-035

© В. А. Питько, О. А. Логинова, А. И. Ткачёв, 2013.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ «МОДИФИЦИРОВАННОГО» ПРОТОКОЛА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОК С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА СЛАБОГО ОТВЕТА ЯИЧНИКОВ

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

Государственное учреждение «Украинский медицинский центр акушерства, гинекологии и репродуктологии Министерства здравоохранения Украины» (директор – профессор В. А. Питько); 61020, Украина, г. Харьков, ул. Тимирязева, 10; E-mail: center_agr@mail.ru
Кафедра акушерства, гинекологии и детской гинекологии (зав. – профессор И. А. Тучкина), Харьковский национальный медицинский университет; 61022, Украина, г. Харьков, пр. Ленина 4.

THE EFFECTIVENESS OF «MODIFIED» PROTOCOL IN TREATMENT OF PATIENTS WITH A RISK OF DEVELOPING THE WEAK OVARIAN RESPONSE SYNDROME

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

SUMMARY

We have performed the color Doppler mapping in candidates for treatment of infertility by methods of assisted reproductive technology. This analysis has allowed us to identify the group of women with a high probability of developing the syndrome of weak ovarian response to stimulation by preparations containing a follicle-stimulating hormone. For these patients we have applied a “modified” protocol that we have developed. This has resulted into transformation of the afollicular type of the ovary structure into the follicular type, reducing the vascular resistance index (given by color Doppler mapping) and eventually into the high quality of embryos, that of A class (90,4%), their quantity being sufficient for performing full-fledged embryo transfers.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ «МОДИФІКОВАНОГО» ПРОТОКОЛУ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТОК З РИЗИКОМ РОЗВИТКУ СИНДРОМУ СЛАБКОЇ ВІДПОВІДІ ЯЄЧНИКІВ

В. А. Питько, О. О. Логинова, О. І. Ткачов

РЕЗЮМЕ

Проведене нами колірне доплерівське картування у пацієнток – кандидаток на проведення лікування безпліддя методами допоміжних репродуктивних технологій – дозволило нам виділити групу жінок з високою вірогідністю ризику розвитку синдрому слабкої відповіді яєчників на стимуляцію препаратами, що містять фолікулостимулюючий гормон. По відношенню до них було застосовано розроблений нами «модифікований» протокол, результатами його застосування став перехід афолікулярного типу будови яєчників в фолікулярний, зниження індексів судинного опору (за даними колірною доплерівського картування) та, в кінцевому рахунку, отримання ембріонів високої якості – А класу (90,4%), достатньої їх кількості для проведення повноцінних ембріотрансферів.

Ключевые слова: синдром слабого ответа яичников, «модифицированный» протокол, цветное доплерометрическое сканирование, бластоцисты, эмбриотрансфер.

С быстрым развитием вспомогательных репродуктивных технологий оказалось, что далеко не все женщины одинаково, то есть адекватно, реагируют на стандартные дозы вводимых фолликулостимулирующих гормонов в процессе проведения протоколов контролируемой стимуляции яичников. В клиниках вспомогательных репродуктивных технологий количество пациенток со слабым ответом яичников на проводимую стимуляцию и развитием синдрома слабого ответа яичников достигает 24,0% [5]. Чётко сформулированного понятия синдрома слабого ответа яичников до настоящего времени нет, количественный показатель функционирования яичников, который предлагается рассматривать как граничный для определения понятия синдрома слабого ответа яичников, колеблется у разных авторов от 3 до 5 фолликулов из расчёта на

день назначения триггерной дозы хорионического гонадотропина [3, 4, 6-8] и от 3-х до 5-ти ооцитов, полученных в результате прицельной пункции фолликулов [1, 2]. Таким образом, в процессе проведения программ оплодотворения in vitro удаётся вырастить до стадии преовуляторного единичные фолликулы и в условиях эмбриологической лаборатории получить единичные эмбрионы для проведения эмбриотрансфера (переноса эмбрионов в полость матки), нередко без селекции эмбрионов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 36 пациенток, у которых вероятность развития синдрома слабого ответа яичников была установлена на основании выявленных в процессе обследования количественных критериев цветного доплеро-

ского картирования. Ультразвуковое и цветное доплеровское картирование проводилось на аппарате Philips-HD 11. При проведении ультразвуковой диагностики у пациенток было установлено, что на момент начала обследования тип строения яичников был афолликулярным у 15 (41,7%) пациенток и фолликулярным – у 21 (58,3%), то есть 15 пациенток ещё до начала проведения лечения можно было условно отнести к категории пациенток, нуждающихся в проведении программ с донацией ооцитов. В лечении данных пациенток был применён разработанный нами «модифицированный» протокол, который включает в себя комплекс препаратов разных фармакологических групп, действующих на основные звенья патогенеза синдрома слабого ответа яичников. В результате проведенной предпротокольной терапии к моменту начала проведения стимуляции яичников пациенток с афолликулярным типом строения яичников стало 4 (11,1%), а с фолликулярным – 32 (89,9%).

При проведении цветного доплеровского картирования на начало обследования установлено, что в 19,0% случаев имело место полное отсутствие диастолического кровообращения (тип кривой 0). В 22,0% случаев выявлялось отсутствие раннего диастолического кровообращения. В 7,0% случаев выявлено отсутствие позднего диастолического кровотока (тип В), лишь в 4,0% наблюдений диастолический кровоток был зафиксирован на протяжении всего цикла (тип кривой С). При проведении цветного доплеровского картирования выявлено повышение индексов сосудистого сопротивления (пульсационного индекса и индекса резистентности), как в яичниковой артерии, так и в её стромальных ветвях. Выявленные показатели сосудистого сопротивления превышали таковые при нормальном ответе яичников на проведение стимуляции. Кровообращение в яичниковой артерии не визуализировалось в обеих сторонах, у 3 (8,3%) – справа и у 2 (5,6%) – слева. Таким образом, визуализировать кровообращение в строме яичников удалось у 30 (83,3%) пациенток справа и у 31 (86,1%) пациентки слева. После проведенной предпротокольной терапии пульсационный индекс яичниковой артерии снизился в 1,46 раза, индекс резистентности – в 1,60 раза, пульсационный индекс стромы яичника снизился в 1,70 раза, индекс резистентности стромы яичника снизился в 1,53 раза. Все показатели индексов сосудистого сопротивления снизились до верхних границ нормы, установленных при обследовании пациенток с нормальным ответом на стимуляцию.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя продолжительность стимуляции гонадотропинами после проведенной предпротокольной терапии по «модифицированному» протоколу до момента достижения фолликулами размеров, соответствующих размерам преовуляторных фолликулов (диаметр 18 и более мм), составила $9,1 \pm 0,7$ дня. Общее количество доз гонадотропинов, пошедших на стимуляцию пациенток группы, составила 1044 ампулы ФСГ, на пациентку в среднем было затрачено $29,0 \pm 0,8$ ампул фолликулостимулирующего гормона. Общее количество blastocyst, полученных от всех пациенток клинической группы, составило 57. При этом blastocyst А класса было 32 (56,1%) от общего количества blastocyst, В класса – 18 (31,6%) и blastocyst С класса – 7 (12,3%).

В результате проведенного лечения по «модифицированному» протоколу установлено, что общая частота оплодотворения полученных при пункции ооцитов составила 86,4%. Частота случаев, когда ооциты были неоплодотворёнными, составила 5,9%, что косвенно свидетельствует о положительном влиянии препаратов, входящих в состав «модифицированного» протокола, частота случаев возникновения полиспермии (одновременное оплодотворение несколькими сперматозоидами) составила 7,8% случаев наблюдений эмбриологического развития, частота наступления фрагментации эмбрионов – 7,8%. По окончании 5 полных суток культивирования количество эмбрионов составило $4,6 \pm 0,4$. Общее количество blastocyst в группе пациенток составило 147. При этом blastocyst А класса – 133 (90,4%), blastocyst В класса – 12 (8,2%), blastocyst С класса – 2 (1,4%). Процент сформировавшихся blastocyst хорошего качества (А класса) был высоким – 90,4%. Учитывая это, появилась возможность разделить эмбрионы на два эмбриотранфера (один – нативный и второй – в случае неудачи первого эмбриотранфера, как резервный с применением криозамороженных эмбрионов).

Катамнестически известно, что у 17 (53,1%) пациенток данной клинической группы зафиксирована биохимическая беременность на 15-е сутки от дня эмбриотранфера. В дальнейшем клинические беременности (подтверждённые результатами ультразвуковых методов исследования) наблюдались у 12 (37,5%) пациенток группы, в дальнейшем 2 (5,6%) беременности закончились самопроизвольным выкидышем в сроках гестации 4 и 7 недель соответственно. Таким образом, частота конечных положительных результатов лечения среди пациенток группы составила 31,3%, что соответствует 10 пациенткам с прогрессирующей маточной беременностью. В 7 случаях (19,4%) пациентки были родоразрешены путём операции кесарево сечение в нижнем маточном сегменте в плановом порядке. 1 (2,8%) пациентка изъявила желание рожать самостоятельно и родила

в сроке гестации 39 недель – роды физиологические. У двух (5,6%) пациенток роды протекали преждевременно, у 1 (2,8%) пациентки – роды в сроке гестации 33 недели и у 1 (2,8%) – в 35 недель гестации. Все родившиеся дети не имели признаков патологии и развиваются в соответствии с возрастом.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный нами «модифицированный» протокол позволяет улучшить ответ фолликулярного аппарата в программах оплодотворения *in vitro*, о чём свидетельствует переход афолликулярного типа строения яичников в фолликулярный в процессе проведения предпротокольной терапии, снизить показатели индексов сосудистого сопротивления и, в конечном счёте, получить эмбрионы высокого качества (90,4%) и достаточное их количество для проведения полноценных эмбриотрансферов.

2. Частота конечных положительных результатов лечения среди пациенток (31,3%) позволяет рассматривать разработанный «модифицированный» протокол, как альтернативу существующим методам проведения стимуляции, так как позволяет в ряде случаев избежать включения пациенток в программы по донации ооцитов и получить своё собственное потомство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольская К. В. Феномен «бедного» ответа яичников на стимуляторы суперовуляции в программах ЭКО (обзор литературы) / К. В. Краснопольская, А. С. Калугина // Проблемы репродукции. – 2003. – Т. 10, № 1. – С. 51–58.

2. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation / S. D. Keay, N. H. Liversedge, R. S. Mathur [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1997. – Vol. 104. – P. 521–527.

3. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization / J. Dor, L. Lerner-Geva, J. Rabinovici [et al.] // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 77, № 2. – P. 324–327.

4. Cycle-to-cycle variation in utero-ovarian hemodynamic indices in ovarian stimulation and natural cycles of the same women and its effect on the outcome of assisted reproduction treatment / G. S. Basir, T. P. Lam, M. T. Ng [et al.] // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 78, № 5. – P. 1055–1060.

5. Effects of in vivo prematuration and in vivo final maturation on developmental capacity and quality of preimplantation embryos / S.J. Dieleman, P.J. Hendriksen, D. Viuff [et al.] // Theriogenology. – 2002. – Vol. 57. – P. 5–20.

6. Endometrial integrin expression in the early luteal phase in natural and stimulated cycles for in vitro fertilization / A. Tavaniotou, C. Bourgain, C. Albano [et al.] // Eur J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2003. – Vol. 108, № 1. – P. 67–71.

7. Limited success using the «flare» protocol in poor responders in cycles with low basal follicle-stimulating hormone levels during in vitro fertilization / V. Karande, R. Morris, J. Rinehart [et al.] // Fertil. Steril. – 1997. – Vol. 67 (50). – P. 900–903.

8. Natural cycle in vitro fertilization-embryo transfer at the University of Ottawa: an inefficient therapy for tubal infertility / P. Claman, M. Domingo, P. Garner [et al.] // Fertil. Steril. – 1993. – Vol. 60. – P. 298–302.