

Результати контрольованої стимуляції овуляції у програмах донації ооцитів

Т.О. Продан, Н.О. Данкович, О.М. Бабенко

Медичний центр «Мати та дитина», м. Київ

Мета дослідження: вивчення ефективності контрольованої стимуляції овуляції у донорів ооцитів залежно від протоколу стимуляції.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети було проаналізовано медичну документацію 120 донорів ооцитів, яким проводили стимуляцію суперовуляції у медичному центрі «Мати та дитина» у 2012–2015 рр. Усі картки були розділені на дві групи: у першу групу увійшли жінки, у яких у циклі стимуляції для попередження передчасних піків лютеїнізуючого гормону використовували агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ) (n=70), а у другу – жінки, у яких використовували антагоніст ГнРГ (n=50).

Результати. Середня тривалість стимуляції при використанні а-ГнРГ була у середньому на 2 дні довше. Загальна кількість витраченого рекомбінантного фолікулостимулювального гормону була також достовірно (у середньому на 500 МО) більше, а отриманих фолікулів та яйцеклітин – менше.

Заключення. Отже, проведене дослідження встановило, що оптимальним у програмах отримання донорських ооцитів є протокол стимуляції суперовуляції з використанням щодобових доз антагоніста гонадотропін-рилізінг-гормонів для попередження передчасних піків лютеїнізуючого гормону. Подальший пошук з метою оптимізації схем стимуляції суперовуляції у донорів доцільно проводити у межах саме даного протоколу.

Ключові слова: екстракорпоральне запліднення, стимуляція суперовуляції, донорство ооцитів.

Проблема інфертильності подружніх пар набуває сьогодні не тільки медичного, а й великого соціально-демографічного та економічного значення [1]. За даними ВООЗ (2009), більше 100 млн подружніх пар безплідні, і їхня кількість з кожним роком збільшується [1]. Частота безплідних шлюбів серед подружніх пар репродуктивного віку коливається від 20% до 30% [2, 3]. Причиною безплідного шлюбу у 40–50% випадків є патологія репродуктивної системи у одного з партнерів, рідше – у 25–30% – в обох [4]. Методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є найбільш ефективними у подоланні різних форм чоловічої і жіночої безплідності. Вони розвиваються і удосконалюються, з їхньою допомогою у світі народилося більше 2 млн дітей. Однак, незважаючи на всі досягнення, частота настання вагітності все ще залишається порівняно низькою і становить 25–30% на цикл лікування, причому за останні 10 років цей показник істотно не змінився [1]. Можливо, це пов'язано з великою кількістю різних чинників, що впливають на репродуктивний процес.

Дуже важливе питання можливості настання вагітності у жінок з тяжкими або некурабельними (незворотними) змінами в яєчниках. При цьому функція яєчників, хоча і частково, може бути збережена або бути відсутньою. Для лікування безплідності, зумовленої наведеними вище факторами, широко застосовується програма донації ооцитів. Показання до донації ооцитів: дисперсний випадання функції яєчників через агенезію і/або дисгенезію гонад; передчасне випадання функції яєчників – гіпергонадотропна аменорея у жінок молодше

35 років; передчасне ятрогенне випадання функції яєчників – гіпергонадотропна аменорея у жінок внаслідок хірургічного втручання чи радіаційного або хіміотерапевтичного ураження гонад; синдром резистентних яєчників; пізній репродуктивний вік жінки; носійство автосомно-рецесивних хвороб; менопауза [4].

Згідно з Наказом МОЗ України № 787 проведення запліднення *in vitro* (ЗІВ) з використанням донорських ооцитів можливо у наступних випадках: відсутність ооцитів – набута чи вроджена, зумовлена природною менопаузою; ризик передачі спадкових захворювань; невдалі повторні спроби ЗІВ за низької якості ембріонів та незадовільного реагування яєчників на контрольовану стимуляцію і неодноразового отримання ооцитів та ембріонів низької якості [5]. У літературі не існує єдиного погляду щодо протоколів стимуляції у донорів ооцитів. Також не було знайдено даних щодо їхньої ефективності.

Мета дослідження: вивчення ефективності контрольованої стимуляції овуляції у донорів ооцитів залежно від протоколу стимуляції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проаналізовано медичну документацію 120 донорів ооцитів, яким проводили стимуляцію суперовуляції у медичному центрі «Мати та дитина» у 2012–2015 рр. Усі картки були розділені на дві групи. У першу групу увійшли жінки, у яких в циклі стимуляції для попередження передчасних піків лютеїнізуючого гормону (ЛГ) використовували агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ; n=70), а в другу – жінки, у яких використовували антагоніст ГнРГ (ант-ГнРГ; n=50).

До групи донорів ооцитів включали жінок з наступними характеристиками: вік у межах від 20 до 30 років, відсутність шкідливих звичок, будь-якої соматичної патології, наявність нормального каріотипу, наявність хоча б одних положів в анамнезі. Пацієнтки обох груп отримували з 2–3-го дня менструації у межах протоколу контрольованої стимуляції овуляції щодобові ін'єкції фолітропину бета по 150–200 МО залежно від ІМТ та кількості антральних фолікулів (КАФ) у формі підшкірних ін'єкцій протягом 6–12 днів. У разі досягнення щонайменше 3 фолікулів розміром 17 мм пацієнткам вводили хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) 5000 МО внутрішньом'язово. Через 36 год після введення ХГЛ проводили трансвагінальну пункцію фолікулів. У першій групі а-ГнРГ (триптореліну ацетат 3,75 мг) використовували з 21-го дня попереднього до стимуляції циклу у формі щодобових ін'єкцій, а у другій групі – ант-ГнРГ (ганіреліксу ацетат 0,5 мг/мл) – з 6-го або 7-го дня стимуляції у формі щодобових ін'єкцій. Зазначені препарати вводили до дня, який передував введенню ХГЛ.

Оцінювали тривалість стимуляції, кількість витрачених препаратів, отриманих фолікулів, яйцеклітин та їхню якість.

Оброблення даних проводили з використанням методів варіаційної статистики, рангового критерію Манна-Уїтні, χ^2 -критерію і точного критерію Фішера.

Результаты контролируемой стимуляции яичников доноров ооцитов

Показник	Перша група, n=70	Друга група, n=50
Період стимуляції, доба	13,03±0,04	11,25±0,05*
Кількість рФСГ, МО	2450,19±121,43	1960,67±117,26*
Кількість отриманих фолікулів	25,15±0,77	32,41±0,83*
Кількість отриманих ооцитів	21,07±0,38	20,59±0,42
Кількість зрілих ооцитів	16,53±0,17	19,12±0,21*

Примітка. * – Різниця між групами статистично вірогідна, p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежені донори ооцитів були у віці від 20 до 30 років, середній вік достовірно не відрізнявся по групах і становив 26,15±0,35 року і 25,73±0,68 року відповідно у першій та другій групах (p>0,05). Між групами не зареєстровано статистично значущих відмінностей за соціальним станом, соматичним, гінекологічним та репродуктивним анамнезом (p>0,05).

Усі жінки мали щонайменше 1 пологу в анамнезі, позаяк це було одним з обов'язкових критеріїв відбору до програм донорства ооцитів. Середня кількість вагітностей (1,85±0,16 та 1,92±0,18 відповідно по групах) та пологів (1,34±0,12 та 1,27±0,09 відповідно по групах) в обох групах дослідження була подібна (p>0,05).

Вивчення клінічних даних продемонструвало відсутність ожиріння в усіх обстежених: ІМТ у жінок обох груп істотно не відрізнявся та становив 21,84±1,28 та 22,27±1,63 кг/м² відповідно. Основні показники гормонального статусу у всіх обстежених донорів ооцитів були у межах норми (p>0,05) та не відрізнялися від таких у здорових жінок [6].

Ультразвукове дослідження (УЗД) не виявило патологічних утворень органів малого таза. КАФ у донорів обох груп становила 8–10 на один яєчник: 8,45±0,76 й 9,12±0,68 відповідно по групах (p>0,05).

Усім жінкам після повного клініко-лабораторного обстеження на 2–3-й день менструального циклу виконували УЗД органів малого таза і за відсутності патологічних утворень у яєчниках, структурних змін ендометрія та його товщини не більше 3,5 мм починали стимуляцію суперовуляції. Середня тривалість стимуляції (таблиця) у пацієток першої групи становила у середньому 13,03±0,04 доби порівняно з 11,25±0,05

доби (p<0,05) у другій групі. Тобто стимуляція суперовуляції при використанні а-ГнРГ тривала на 2 дні довше, ніж при використанні ант-ГнРГ. Загальна кількість витраченого рФСГ була також достовірно більшою – на 500 МО (2450,19±121,43 МО порівняно з 1960,67±117,26 МО; p<0,05).

Кількість отриманих фолікулів при використанні ант-ГнРГ була вірогідно більшою (32,41±0,83 порівняно з 25,15±0,77 при використанні а-ГнРГ; p<0,05). Тоді як кількість отриманих ооцитів вірогідно не відрізнялась і становила близько 20 яйцеклітин (21,07±0,38 та 20,59±0,42 відповідно по групах; p>0,05). У той самий час кількість якісних (зрілих) ооцитів у першій групі була вірогідно меншою (16,53±0,17 та 19,12±0,21 відповідно по групах; p<0,05).

Вивчення ускладнень перебігу контролюваної стимуляції яєчників засвідчило, що у 23 (32,85%) жінок першої групи та у 7 (14,00%) жінок другої групи розвинувся синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) 1-го ступеня (p<0,05), а ще у 2 (2,86%) жінок, у яких використовували а-ГнРГ, – СГЯ 3-го ступеня.

Отже, проведене ретроспективне дослідження встановило, що у донорів ооцитів використання а-ГнРГ збільшує тривалість стимуляції, кількість використання препарату ФСГ з паралельним зменшенням кількості отриманих яйцеклітин та зниженням їхньої якості.

ВИСНОВКИ

Оптимальним у програмах отримання донорських ооцитів є протокол стимуляції суперовуляції з використанням щодобових доз антагоніста гонадотропін-рилізинг-гормонів для попередження передчасних піків ЛГ. Подальший пошук з метою оптимізації схем стимуляції суперовуляції у донорів доцільно проводити у межах саме даного протоколу.

Результаты контролируемой стимуляции овуляции в программах донации ооцитов
Т.А. Продан, Н.А. Данкович, О.М. Бабенко

Цель исследования: изучение эффективности контролируемой стимуляции овуляции у доноров ооцитов в зависимости от протокола стимуляции.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели была проанализирована медицинская документация 120 доноров ооцитов, которым проводили стимуляцию суперовуляции в медицинском центре «Мать и ребенок» в 2012–2015 гг. Все карточки были разделены на две группы: в первую группу вошли женщины, у которых в цикле стимуляции для предупреждения преждевременных пиков лютеинизирующего гормона использовался агонист гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ) (n=70), а во вторую – женщины, у которых использовали антагонист ГнРГ (n=50).

Результаты. Средняя продолжительность стимуляции при использовании а-ГнРГ была в среднем на 2 дня дольше. Общее количество затраченного рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона было также достоверно (в среднем на 500 МЕ) больше, а полученных фолликулов и яйцеклеток – меньше.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование установило, что оптимальным в программах получения донорских ооцитов является протокол стимуляции суперовуляции с использованием ежедневных доз антагониста гонадотропин-рилизинг-гормонов для предупреждения преждевременных пиков лютеинизирующего гормона. Дальнейший поиск с целью оптимизации схем стимуляции суперовуляции у доноров целесообразно проводить в рамках именно данного протокола.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, стимуляция суперовуляции, донорство ооцитов.

Results of controlled ovarian stimulation in programs of oocyte donation
T.A. Prodan, N.O. Dankovich, O.M. Babenk

The objective: of the study was to study the effectiveness of controlled ovarian stimulation in oocyte donors depending on the stimulation protocol.

Materials and methods. To achieve this goal, the medical documentation of 120 oocyte donors was analyzed, which was stimulated in the Medical Center «Mother and Child» in 2012–2015. All medical cards were divided into two groups: the first group included women in which was used a gonadotropin-releasing hormone agonist (n=70) in the stimulation cycle to prevent premature luteinizing hormone peaks (n=70), and the second group used an antagonist (n=50).

Results. The average duration of stimulation in case of usage of gonadotropin-releasing hormone agonists was on average 2 days longer. The total amount of recombinant follicle-stimulating hormone was also significantly (on average 500 IU) more, and the resulting follicle and oocytes – less.

Conclusion. Thus, the study showed that optimal protocol for obtaining donor oocytes is a protocol with usage daily doses of a gonadotropin-releasing hormone antagonist to prevent premature luteinizing hormone peaks. Further search for the purpose of optimizing the schemes of stimulation of superovulation in donors is to be carried out within the framework of this particular protocol.

Key words: in vitro fertilization, stimulation of superovulation, donation of oocytes.

Сведения об авторах

Продан Татьяна Анатольевна – Медицинский центр «Мать и ребенок», 04114, г. Киев, ул. Макеевская, 8; тел.: (044) 251-32-51, (067) 465-97-65. E-mail: t.prodan@mdclinics.com.ua

Данкович Наталия Александровна – Медицинский центр «Мать и ребенок», 04114, г. Киев, ул. Макеевская, 8; тел.: (044) 251-32-51. E-mail: n.dankovich@mdclinics.com.ua

Бабенко Оксана Михайловна – Медицинский центр «Мать и ребенок», 04114, г. Киев, ул. Макеевская, 8; тел.: (044) 251-32-51. E-mail: o.babenko@mdclinics.com.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Палыга И.Е. Клинический анализ неудачных попыток использования вспомогательных репродуктивных технологий/И.Е. Палыга //Здоровье женщины. – 2013. – № 8 (84). – С. 164–166.
 2. Гюдайс Л.С. Имплантирующаяся оплодотворенная яйцеклетка и материнский организм // Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 5. – С. 30–32.
 3. Баскаков В.П. Состояние репродуктивной системы женщины при эндометриозе // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С. 15–18.
 4. Авраменко Н. В. Вспомогательные репродуктивные технологии// Запорожский медицинский журнал. – 2014. – № 3 (84). – С. 95–100.
 5. Наказ МОЗ від 09.09.2013 р. № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні».
 6. Лабораторный справочник СИНЭВО/Под ред. Небыльцовой О.В. – К.: ООО «Доктор5Медиа», 2011. – 420 с.
- Статья поступила в редакцию 18.01.2018

СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»
ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ

**УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА
DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI)
СИСТЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК CROSSREF**

CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие 20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем 2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования ученых Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и дает возможность авторам быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для авторов заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги и другой печатной продукции без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

Адрес для переписки: ООО «Группа компаний Мед Эксперт», Украина, 04211, г.Киев-211, а/я 80;

Контактный телефон редакции +38 044 498-08-80

Сайт www.med-expert.com.ua

e-mail: pediatr@med-expert.com.ua

Контактное лицо: Шейко Ирина Александровна