

Результативність контрольованої стимуляції овуляції у жінок зі зниженим оваріальним резервом

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

Медичний центр «Мати та дитина», м. Київ

Мета дослідження: вивчення результативності контрольованої стимуляції овуляції (КСО) у жінок зі зниженим оваріальним резервом різної етіології.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети було проведено проспективний аналіз результатів КСО у 60 пацієнток зі зниженим оваріальним резервом. Усі пацієнтки були розподілені на дві групи: у 1-у групу увійшли пацієнтки зі зниженим оваріальним резервом у зв'язку з наявністю оперативних втручань на яєчниках у минулому (n=30), у 2-у групу – без таких у минулому (n=30). У межах дослідження оцінювали тривалість стимуляції, кількість отриманих фолікулів та яйцеклітин.

Результати. Кількість отриманих фолікулів була вірогідно (майже у 2 рази) вищою у пацієнток 1-ї групи (p<0,05). У жінок з оперованим яєчником було отримано у середньому 8–9 фолікулів та 2–3 яйцеклітини, тоді як за зниженого оваріального резерву без оперативних втручань – лише 4–5 фолікулів та 1–2 яйцеклітини.

Заключення. У проведеному проспективному дослідженні встановлено, що у жінок зі зниженим оваріальним резервом ефективність КСО залежить у першу чергу від етіологічного чинника зменшення кількості антральних фолікулів.

Ключові слова: оваріальний резерв, оперовані яєчники, контрольована стимуляція овуляції.

Одна з актуальних медико-соціальних проблем сьогодні – безплідний шлюб. В останні десятиліття у розвинутих країнах світу зростає кількість подружніх пар, які зіткнулися з цією проблемою [1]. Згідно з медичною статистикою, 20% всіх подружніх пар не мають природної здатності до народження дитини. Це означає, що сьогодні кожна п'ята сім'я в Україні безплідна. У той самий час проблема безплідності зараз здебільшого вирішується завдяки успіхам репродуктивної медицини і розвитку допоміжних репродуктивних технологій [2, 3].

Основним і невід'ємним етапом екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) є контрольована оваріальна стимуляція (КОС). У результаті проведення терапії гонадотропінами існують варіанти негативних наслідків: синдром гіперстимуляції яєчників і недостатня відповідь яєчників (НВЯ) [4]. Частота припинення циклу, де причиною є НВЯ, становить від 11 до 24%, а при повторних циклах – більше 45%. У разі досягнення етапу ембріотрансферу частота вагітності коливається від 3 до 16% і іноді досягає 21% [4,5]. Дані огляду літератури щодо прогнозу оваріальної відповіді свідчать про те, що пропонувані сьогодні скринінгові тести не мають специфічності [6]. Очевидно, що ідеальним тестом є відповідь яєчників при терапії гонадотропінами, а НВЯ – це нездатність тканин яєчника відповідно реагувати на будь-яке стимулювання незалежно від потужності індукції [7]. Етіологія НВЯ досконально не вивчена [5, 8]. Вважається, що основним фізіологічним субстратом цього феномена є зменшення яєчникового резерву [1]. Відомими факторами, які негативно впливають на яєчни-

ковий резерв, є пізній репродуктивний вік жінки і оперативні втручання на яєчниках і маткових трубах [1,9]. Залишаються нез'ясованими багато аспектів лікувальної тактики у жінок з НВЯ. Практично єдиним методом корекції НВЯ вважається модифікація протоколів проведення КОС [1]. Для поліпшення яєчничкової відповіді у поганих відповідачів пропонують різні режими стимуляції: використання коротких протоколів стимуляції, зменшення дози агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (а-ГнРГ), використання антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (ант-ГнРГ) та інше [10].

Мета дослідження: вивчення результативності контрольованої стимуляції овуляції у жінок зі зниженим оваріальним резервом різної етіології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено проспективний аналіз результатів КОС у 60 пацієнток зі зниженим оваріальним резервом, які проходили лікування безплідності у медичному центрі «Мати та дитина». Критерієм включення у дослідження був рівень антимюллерова гормону нижче 1,0 нг/мл у жінок репродуктивного віку. Усі пацієнтки були розподілені на дві групи: у 1-у групу увійшли жінки зі зниженим оваріальним резервом у зв'язку з наявністю оперативних втручань на яєчниках у минулому (n=30), у 2-у групу – без таких у минулому (n=30). Критеріями виключення з дослідження були: наявність інших причин безплідності (чоловічий фактор, ендометріоз, запальні захворювання).

З метою проведення КОС пацієнткам обох груп призначали 1 ін'єкцію корифолітропіну альфа. Препарат застосовували у формі одноразової підшкірної ін'єкції у черевну стінку на початку фолікулярної фази менструального циклу у дозі 150 мкг. Починаючи з 6-го або 7-го дня стимуляції (залежно від реакції яєчників), жінкам обох груп починали введення ант-ГнРГ для запобігання передчасним викидам лютеїнізуючого гормону (ЛГ). У межах даного дослідження використовували ганіреліксу ацетат 0,25 мг (у перерахуванні на вільну основу) у 0,5 мл водного розчину підшкірно.

Жінкам основної групи через 7 днів після ін'єкції препарату корифолітропіну альфа за необхідності (2–3 дні) продовжували стимуляцію щоденними ін'єкціями рФСГ у дозі 150 МО до досягнення критеріїв ініціації остаточного дозрівання ооцитів (діаметр фолікулів ≥ 17 мм). У разі досягнення щонайменше 3 фолікулів розміром 17 мм пацієнтці вводили препарат хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) 5000 МО внутрішньом'язово. Через 36 год після уведення ХГЛ під контролем ультразвуку в умовах операційної проводили трансвагінальну пункцію фолікулів за стандартною методикою.

У межах дослідження оцінювали тривалість стимуляції, кількість отриманих фолікулів та яйцеклітин.

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

Результаты контрольной стимуляции яичников в обстеженных жінок

Показник	1-а группа, n=30	2-а группа, n=30
Період стимуляції, дб	10,75±0,04	11,03±0,03
Кількість фолікулів	8,15±0,77	4,39±0,65*
Кількість зрілих ооцитів	1,75±0,12	2,87±0,19*

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених пацієнток був вище у 2-й групі – він становив $29,48 \pm 1,14$ і $32,89 \pm 1,75$ року відповідно у 1-й та 2-й групах, але зазначена різниця не була статистично вірогідною ($p > 0,05$). Зареєстрована тенденція, можливо, пов'язана з тим, що зниження оваріального резерву фізіологічно відбувається з віком за відсутності додаткових факторів впливу на фолікулярний запас яєчників [11].

Між групами не зареєстровано статистично значущих відмінностей за соціальним станом та соматичним анамнезом ($p > 0,05$). У той самий час обстежені групи мали відмінності у структурі захворювань репродуктивного тракту, що було зумовлено критеріями відбору пацієнток. Усі жінки 1-ї групи мали оперативні втручання на яєчниках, а саме: однобічна цистектомія виконана у 22 (73,33%), резекція яєчників – у 6 (20,0%) та однобічна аднексектомія – у 2 (6,67%) пацієнток.

Аналіз репродуктивного анамнезу виявив вірогідні відмінності між пацієнтками: майже половина обстежених з операціями на яєчниках мала вагітності у минулому (14 жінок – 46,67%), тоді як при зниженому оваріальному резерві таких було вірогідно менше (5 – 16,67; $p < 0,05$).

Основні показники гормонального статусу у всіх обстежених були у межах норми й не відрізнялись між групами ($p > 0,05$) за виключенням рівнів фолікулостимулювального гормону (ФСГ). Його концентрація у жінок 1-ї групи була достовірнішою вище за такий показник у жінок 2-ї групи ($7,15 \pm 0,49$ порівняно з $11,32 \pm 0,76$ відповідно; $p < 0,05$).

Ультразвукове дослідження не виявило патологічних утворень органів малого таза. Кількість антральних фолікулів

(КАФ) у групах відрізнялась і становила 8–10 на один неоперований яєчник у 1-й групі ($8,45 \pm 0,76$), тоді як у оперованому яєчнику вона становила $5,32 \pm 0,48$, а у 2-й групі була ще нижче ($3,84 \pm 0,37$). Отже, у середньому КАФ у жінок з оперованими яєчниками була майже у 2 рази більше ($p < 0,05$).

Усім жінкам після повного клініко-лабораторного обстеження на 2–3-й день менструального циклу виконували УЗД органів малого таза й за відсутності патологічних утворень у яєчниках, структурних змін ендометрія та його товщини не більше 3,5 мм починали стимуляцію суперовуляції. Середня тривалість стимуляції (таблиця) в обох групах суттєво не відрізнялась й становила $10,75 \pm 0,04$ доби та $11,03 \pm 0,03$ доби відповідно ($p > 0,05$).

Кількість фолікулів перед трансвагінальною пункцією була вірогідно (майже у 2 рази) вищою у пацієнток 1-ї групи ($p < 0,05$). Так, якщо у жінок з оперованими яєчником було у результаті КОС отримано у середньому 8–9 фолікулів та 2–3 зрілих ооцити, то за зниженого оваріального резерву без оперативних втручань – лише 4–5 фолікулів та 1–2 зрілих ооцити.

Отже, проведене проспективне дослідження встановило, що у жінок зі зниженим оваріальним резервом ефективність КОС залежить у першу чергу від етіологічного чинника зменшення кількості антральних фолікулів.

ВИСНОВКИ

Подальший пошук з метою підвищення результативності лікування безплідності у жінок зі зниженим оваріальним резервом доцільно проводити у напрямку використання донорських ооцитів та підвищення частоти імплантації.

Результативність контролюваної стимуляції овуляції у жінок со зниженим оваріальним резервом

T.A. Prodan, N.A. Dankovich, O.M. Babenko

Цель исследования: изучение результативности контролируемой стимуляции овуляции (КСО) у женщин со сниженным овариальным резервом различной этиологии.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели был проведен проспективный анализ результатов КСО у 60 пациенток со сниженным овариальным резервом. Все пациентки были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли пациентки со сниженным овариальным резервом в связи с наличием оперативных вмешательств на яичниках в прошлом ($n=30$), во 2-ю группу – без таковых в прошлом ($n=30$). В рамках исследования оценивали длительность стимуляции, количество полученных фолликулов и яйцеклеток.

Результаты. Количество полученных фолликулов было достоверно (почти в 2 раза) выше у пациенток 1-й группы ($p < 0,05$). У женщин с оперированными яичниками было получено в среднем 8–9 фолликулов и 2–3 яйцеклетки, тогда как при сниженном овариальном резерве без оперативных вмешательств – лишь 4–5 фолликулов и 1–2 яйцеклетки.

Заключение. В проведенном проспективном исследовании установлено, что у женщин со сниженным овариальным резервом эффективность КСО зависит в первую очередь от этиологического фактора уменьшения количества антральных фолликулов.

Ключевые слова: овариальный резерв, оперированные яичники, контролируемая стимуляция овуляции.

Effectiveness of controlled ovulation stimulation in women with low ovarian reserve

T.A. Prodan, N.O. Dankovich, O.M. Babenko

The objective: of the investigation was to study the effectiveness of controlled ovulation stimulation (COS) in women with low ovarian reserve of various etiologies.

Materials and methods. To achieve this goal, a prospective analysis of the results of COS in 60 patients with a reduced ovarian reserve was carried out. All patients were divided into 2 groups: the first group included patients with ovarian reserve reduction due to the presence of surgical interventions on the ovaries ($n=30$), the second group - without operation on reproductive organs in the past ($n=30$). Within the framework of the study, the duration of stimulation, the number of follicles and oocytes obtained were estimated.

Results. The number of follicles obtained was significantly (almost 2 times) higher in patients of the 1-st group ($p < 0,05$). Namely: in women with operated ovaries it were an average 8–9 follicles and 2–3 oocytes was obtained, whereas in patients with low ovarian reserve without surgery – only 4–5 follicles and 1–2 oocytes.

Conclusions. A prospective study showed that in women with a reduced ovarian reserve the effectiveness of COS depends primarily on the etiologic factor of reducing the number of antral follicles.

Key words: ovarian reserve, operated ovaries, controlled ovulation stimulation.

Сведения об авторах

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авраменко Н.В. Аспекты репродуктивного здоровья Украины / Н.В. Авраменко, Д.Е. Барковский // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 71–73.
2. Чайка В.К. Опыт лечения бесплодия методом ЭКО и ПЭ по абсолютным показаниям за бюджетные средства / В.К. Чайка, В.В. Луцки, И.К. Акимова, М.В. Попова // Жіночий лікар. – 2007. – № 3. – С. 13.
3. Пиріг Л. Здоров'я населення України та його охорона / Пиріг Л. // Матеріали XI Конгресу світової федерації лікарських товариств 28–30.08.2006 р. – Полтава: Друкар, 2006. – С. 5–13.
4. Щербина Н.А. Оценка возрастных изменений овариального резерва у женщин с бесплодием / Н.А. Щербина, О.Г. Градиль // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 2 (62). – С. 140–144.
5. An initial low response predicts poor outcome in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection despite improved ovarian response in consecutive cycles / Z. Veleva, Ilkka Y. Järvelä, Sinikka Nuojua-Huttunen [et al.] // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 83. – P. 1384–1390.
6. Боярский К.Ю. Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция (обзор литературы) / К.Ю. Боярский // Проблемы репродукции. – 2002. – № 1. – С. 36–43.
7. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome / F.J. Broekmans, J. Kwee, D.J. Hendriks [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2006. – Vol. 12. – P. 685–718.
8. Outcome of in vitro fertilization / embryo transfer according to age in poor responders with elevated baseline serum follicle stimulation hormone using minimal or no gonadotropin stimulation / M.L. Check, J.H. Check, C. Wilson [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 31 (3). – P. 183–184.
9. Куприянова И.И., Петров И.А., Тихоновская О.А., Фатеева А.С., Логвинов С.В. Состояние овариального резерва после операций на маточных трубах // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23954>
10. Outcome of in vitro fertilization / embryo transfer according to age in poor responders with elevated baseline serum follicle stimulation hormone using minimal or no gonadotropin stimulation / M.L. Check, J.H. Check, C. Wilson [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 31 (3). – P. 183–184.
11. Reprod Med Biol. 2017 Sep 18;16(4):364-373. Age-specific serum anti-Müllerian hormone concentration in Japanese women and its usefulness as a predictor of the ovarian response. Asada Y, Morimoto Y, Nakaoka Y, Yamasaki T, Suehiro Y, Sugimoto H, Yoshida M, Irahara M.

Статья поступила в редакцию 05.06.2018

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