

# Особливості контрольованої стимуляції яєчників у поганих відповідачів

Г.В. Стрелко

Медичний центр «Айвімед», м. Київ

**Мета дослідження:** визначення оптимального протоколу стимуляції яєчників у жінок зі зниженою оваріальною відповіддю з дослідженням його ефективності за кількістю отриманих ооцитів, дроблення ембріонів, показниками вагітності та імплантації.

**Матеріали та методи.** Проведено дослідження ефективності схеми контрольованої стимуляції яєчників у жінок-поганих відповідачів з використанням пролонгованого фолікулостимулювального гормону (ФСГ) у протоколі із застосуванням антагоністів гонадотропін-рилізинг-гормону порівняно з модифікованим протоколом з поєднанням застосування інгібіторів ароматази (летрозол) та гонадотропінів.

**Результати.** Доведено, що стимуляція яєчників із використанням корифолітропіну- $\alpha$  та інгібітору ароматази є ефективною у лікуванні пацієнтів з поганою реакцією на стимуляцію. Сприйняття пацієнтами протоколів із застосуванням корифолітропіну- $\alpha$  доводить кращу переносимість порівняно з традиційними протоколами у зв'язку з меншою кількістю ін'єкцій, що знижує ймовірність дострокового припинення лікування. Модифіковані протоколи з використанням інгібіторів ароматази слід застосовувати у випадках оптимізації фінансових витрат під час проведення протоколу контрольованої стимуляції овуляції при схожому результаті.

**Заключення.** Представлені результати дослідження доводять ефективність застосованих схем з метою контрольованої стимуляції яєчників у поганих відповідачів. Використання корифолітропіну- $\alpha$  та інгібітору ароматази летрозолу у поєднанні з додатковими дозами ФСГ та антагоністами гонадотропін-рилізинг-гормону спрощує дизайн схеми стимуляції, мінімізує кількість ін'єкцій зі скороченням тривалості циклу та оптимізує фінансові витрати пацієнток.

**Ключові слова:** контрольована стимуляція яєчників, погані відповідачі, корифолітропін- $\alpha$ , інгібітори ароматази.

Низька відповідь яєчників (НВЯ) у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є важливою проблемою сучасної репродуктивної медицини через високу частоту і тенденцію зростання у міру збільшення частки поганих відповідачів серед жінок пізнього репродуктивного віку з безплідністю, що зумовлює зниження ефективності програм ДРТ [4, 5]. У літературі цей патологічний стан відомий також під назвою «бідна відповідь яєчників». Засіданням спеціальної проблемної групи Європейського співтовариства репродукції людини та ембріології ERSHE, що відбулося у м. Болонья (Італія) у 2011 р., було створено вперше затверджене до практичного застосування єдине визначення «поганих відповідачів» (Болонські критерії):

1) пізній репродуктивний вік матері ( $\geq 40$  років) або будь-який інший фактор ризику НВЯ (оперативні втручання на яєчниках, синдром полікістозних яєчників, перенесені запальні захворювання тощо);

2) НВЯ у попередньому циклі контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) ( $\leq 3$  ооцити у стандартному протоколі стимуляції);

3) низький тест оваріального резерву (ОРТ) (тобто кількість чистих антральних фолікулів (ЧАФ)  $< 5-7$  або рівень антимюллерова гормону (АМГ)  $< 0,5-1,1$  нг/мл).

Два з цих критеріїв дають змогу вживати термін «поганий відповідач» щодо пацієнтки. Два епізоди НВЯ після максимальної стимуляції більшість дослідників вважають достатніми для визначення поганого відповідача за відсутності пізнього репродуктивного віку матері або зниженого ОРТ. Прогностичні критерії, такі, як пізній репродуктивний вік пацієнтки або знижені показники ОРТ, відміна у попередньому циклі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), отримання менше чотирьох ооцитів у попередньому циклі, сьогодні найчастіше використовують для оцінювання ризику НВЯ [6, 7, 8].

Основною проблемою під час використання ДРТ є вибір оптимального протоколу стимуляції, адже існує велика кількість гонадотропінів, доз та схем їхнього застосування.

Найбільш широко використовувані протоколи контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) у поганих реципієнтів включають стимуляцію з високими дозами фолікулостимулювального гормону (ФСГ) – 300–450 МЕ/добу, щоб збільшити кількість фолікулів та ооцитів [1, 2]. Додавання лютеїнізуючого гормону (ЛГ) на ранній фолікулярній фазі може сприятливо впливати на якість ооцитів і, також, якість ембріона. Проте наявні докази щодо додавання рекомбінантного ЛГ до ФСГ не є остаточними [3]. Застосування низької дози людського менопаузального гонадотропіну (ЛМГ) або додавання чистого ЛМГ, де він є джерелом активності ЛГ, продемонструвало збільшення кількості та поліпшення якості ооцитів [1, 2, 3]. Початок стимуляції із застосуванням ЛГ одночасно з ФСГ з метою покращання рекрутингу фолікулів не виявило будь-якої клінічної користі [8].

Агоністи широко застосовуються у поганих респондентів, які проходять лікування за програмами ДРТ, щоб запобігти передчасному ендогенному збільшенню рівня ЛГ. Так званий довгий протокол із застосуванням агоністів гонадотропних рилізинг-гормонів збільшує як тривалість лікування, так і загальну дозу гонадотропінів, необхідних для розвитку фолікулів у поганих відповідачів. Дійсно, агоністи через їхній початковий ефект спалаху (збільшення рівнів гонадотропних гормонів) можуть допомогти у наборі фолікулів. Отже, короткий протокол із застосуванням агоністів гонадотропних рилізинг-гормонів, в якому розпочато введення агоніста на ранній фолікулярній фазі до введення гонадотропіну, є одним з найбільш широко використовуваних коротких протоколів з агоністами у поганих відповідачів [9]. Деякі клініцисти віддають перевагу застосуванню мікродоз агоністів гонадотропних рилізинг-гормонів та ультракоротким протоколам, прагнучи звести до мінімуму пригнічення функції гіпофізу, хоча вони і не продемонстрували достовірного поліпшення клінічних результатів [10].

Протоколи із застосуванням антагоністів гонадотропних рилізинг-гормонів все частіше застосовуються у протоколах контрольованої супервуляції у жінок зі зниженим оваріальним резервом, які пройшли лікування за програмами ДРТ протягом останнього десятиліття. Антагоністи забезпечують

ефективну профілактику передчасного збільшення рівня ЛГ, не продовжуючи тривалість лікування. Досягнуті показники вагітності аналогічні короткому протоколу із застосуванням агоністів гонадотропних рилізінг-гормонів. Два мета-аналізи не виявили різниці у частоті настання вагітності між протоколами з антагоністами та агоністами [1, 2].

Природний цикл ДРТ використовується як альтернатива схемам високих доз препаратів у поганих відповідачів для зменшення використання гонадотропінів, з можливим покращенням якості ооцитів та зменшенням фінансового навантаження, що притаманне схемам із використанням високих доз препаратів [3]. Модифікований натуральний цикл ДРТ з додаванням антагоністів і низьких доз ФСГ [6, 8] або мінімальної стимуляції, поєднуючи оральні антиестрогени (кломіфен, тамоксифен) або зворотні інгібітори ароматаз (летрозол) разом з невеликими дозами гонадотропінів [2] для збільшення кількості фолікулів та успішного отримання ооцитів, можуть вважатись альтернативою протоколам з високими дозами у жінок із зниженим оваріальним резервом. Зняття з програми у природних циклах може становити 50%. Установлено, що частота настання вагітності становить 8–18%, і ці протоколи можуть бути альтернативою для поганих відповідачів, коли найбільш часто використовували протоколи з високими дозами ФСГ не працюють [4].

У жінок зі значним зниженням оваріального резерву всі методи та підходи дають низьку результативність. Отже, інколи питання може полягати в оптимізації фінансових витрат під час проведення протоколу КОС при схожому результаті.

**Мета дослідження:** визначення оптимального протоколу стимуляції яєчників у жінок зі зниженою оваріальною відповіддю з дослідженням його ефективності за кількістю отриманих ооцитів, дроблення ембріонів, показниками вагітності та імплантації.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було проспективно обстежено 278 жінок з безплідністю та зниженою відповіддю на стимуляцію. Показаннями до включення пацієнток у дослідження була наявність мінімум двох з критеріїв бідної оваріальної відповіді згідно з Болонськими критеріями 2011 р. З дослідження були виключені жінки з:

- аномальним каріотипом,
- гострими запальними захворюваннями будь-якої локалізації на початок лікувальної програми ДРТ,
- вродженими вадами розвитку або набутими деформаціями порожнини матки, за яких неможлива імплантація ембріона(ів) та виношування вагітності,
- доброякісними пухлинами матки, що деформують порожнину матки та(або) вимагають оперативного лікування,
- злоякісними новоутвореннями будь-якої локалізації.

Клінічне обстеження пацієнток проводили за спеціально розробленою анкетною, яка включала перш за все детальний збір анамнестичних даних, стан менструальної та репродуктивної функції, гінекологічний та соматичний статус. Прогнозування відповіді яєчників на стимуляцію проводили шляхом визначення оваріального резерву, а саме – за допомогою оцінювання сонографічних та ендокринних показників на 2-й або 3-й день спонтанного менструального циклу до початку контрольованої стимуляції яєчників. Саме сироватковий рівень АМГ продемонстрував найкращу кореляцію з кількістю ооцитів порівняно з іншими предикторами оваріальної відповіді. Визначення рівня АМГ проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з тест-системами Beckman Coulter (США).

Ультразвукове сканування проводили на апаратах PHILIPS ATL-HDI 4000, PHILIPS HD 11-XE. Ехографічно визначали топографію, розміри, контури, ехоструктуру мат-

ки та її придатків з визначенням об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів: об'єм яєчника вираховували за формулою:

$$0,5236 \times L \times W \times T,$$

де L – повздовжній, W – передньозадній, T – поперечний розмір яєчника, кількість фолікулів діаметром 2–10 мм, середній діаметр найбільшого фолікула як половина придатку його двох перпендикулярних розмірів.

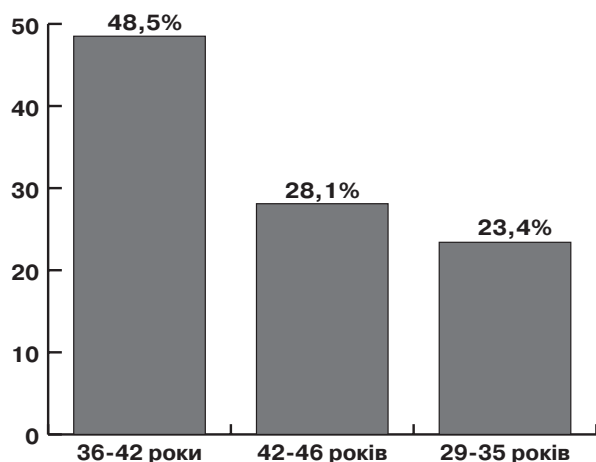
Ехографію під час первинного обстеження проводили у ранню фолікулярну фазу циклу, у процесі подальшого спостереження – за показаннями. У процесі стимуляції супер-овуляції проводили ультразвуковий моніторинг для динамічного оцінювання зростання та дозрівання фолікулів у яєчниках (функціонально зрілий фолікул розмірами 18–20 мм), приросту ендометрія. Ультразвукову діагностику вагітності виконували на 21-й день після перенесення ембріона з контролем серцебиття у терміні 4–5 тиж.

Для вибору оптимального протоколу стимуляції яєчників всі обстежені жінки із поганою відповіддю на стимуляцію були розподілені на групи.

До основної групи увійшли 118 пацієнток, які з метою КСЯ отримували новий гормональний препарат для лікування безплідності, що належить до нового класу рекомбінантних гонадотропінів пролонгованої дії – корифолітропін- $\alpha$ . Особливістю цієї молекули є вдвічі більший період напіввиведення порівняно зі стандартним рекомбінантним ФСГ. Ця властивість дозволяє ініціювати та підтримувати мультифолікулярний ріст протягом 7 днів після одноразової підшкірної ін'єкції. Згідно з даними літератури, корифолітропін- $\alpha$  у дозі 150 мкг ініціює у середньому трохи сильнішу відповідь яєчників порівняно з добовою щоденною дозою ФСГ 200 МЕ. Це дозволило використовувати препарат з метою КСЯ у поганих відповідачів у поєднанні з додатковими дозами ФСГ та антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) для спрощення дизайну схеми стимуляції, мінімізації кількості ін'єкцій та скорочення тривалості циклу.

До групи порівняння увійшли 86 жінок, у яких для КСЯ був використаний так званий модифікований протокол стимуляції з поєднанням застосування інгібіторів ароматаз (летрозол) та гонадотропінів. Летрозол вводили з 3-го дня менструального циклу протягом 5 днів з додатковим використанням рекомбінантного ФСГ у дозі 150–300 МО з останнього дня використання летрозолу. На локальному рівні інгібітори ароматаз приводять до транзиторної гіперандрогенії за рахунок гальмування конверсії андрогенів в естрогени та стимулюють генну експресію рецепторів ФСГ, що сприяє зменшенню кількості доз ФСГ для контрольованої стимуляції яєчників. Крім того, летрозол не має антиестрогенового ефекту, на центральному рівні знижує концентрацію сироваткових естрогенів і, таким чином, стимулює викід ФСГ з подальшим ростом фолікулів. Фолікулярний ріст та дозрівання ооцитів при використанні даного препарату є наслідком збільшення внутрішньофолікулярного рівня андрогенів, які посилюють ефект ФСГ. Для попередження овуляторного піку ЛГ підшкірно вводили антагоніст ГнРГ – генірелікс у дозі 0,25 мг з моменту досягнення фолікулом діаметра 14 мм або приблизно з 6-го дня стимуляції, включаючи день введення тригера. Тривалість стимуляції, кратність та дозу введених препаратів визначали за даними гормонального та ультразвукового моніторингу до дня введення тригера фінального дозрівання ооцитів. У якості тригера фінального дозрівання ооцитів у жінок-поганих відповідачів даної групи також використовували поєднаний тригер ЛХГ + а-ГнРГ (ЛХГ у дозі 10 000 ОД та 0,2 мг агоніста ГнРГ).

Під час проведення дослідження у 74 жінок діагностовано вкрай низький оваріальний резерв як за анамнестичними даними, так і за основними його маркерами – рівнем АМГ та кількістю антральних фолікулів. Цю категорію жінок вважа-



Мал. 1. Розподіл обстежених жінок за віком (n=278), %

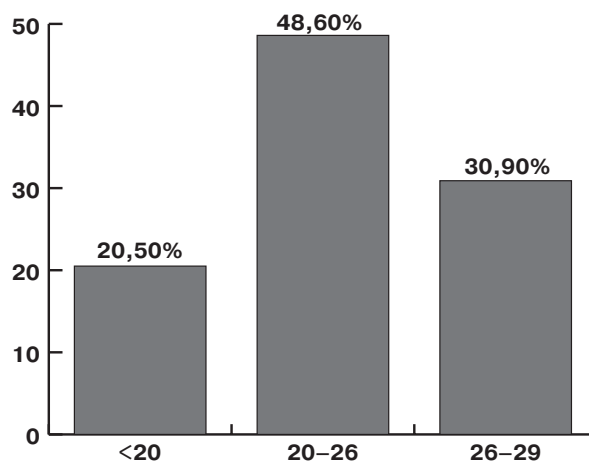
ли як неперспективну для отримання власного ооцита у програмі ЕКЗ, що було пояснено пацієнткам та запропоновано досягнення вагітності з використанням ооцитів донора (з виключенням із проведеного дослідження).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отже, середній вік пацієнок, що лікувалися з приводу безплідності, становив  $38,6 \pm 3,9$  року, а саме – віком 29–35 років було 65 (23,4%) жінок, 36–42 роки – 135 (48,5%) та віком понад 42 роки – 78 (28,1%) пацієнок (мал. 1).

Щодо індексу маси тіла (ІМТ), то середній його показник в обстежених жінок становив  $23,8 \pm 1,4$ . Тобто переважна більшість жінок мала його нормальні показники, а саме – у 135 (48,6%) пацієнок ІМТ становив 20–26, у 86 (30,9%) спостерігалися дещо підвищені показники – 26–29 та у 57 (20,5%) жінок – <20 (мал. 2).

Серед соматичної патології у жінок з безплідністю, у яких застосовували програму КСЯ, у значній кількості випадків діагностували захворювання серцево-судинної системи (ССС) – 86 (30,9%), а саме: гіпертонічна хвороба – у 69 (24,8%), вегетосудинна дистонія – у 17 (6,1%). Крім того, у пацієнок спостерігалась значна кількість випадків захворювань трав-



Мал. 2. Розподіл обстежених жінок за індексом маси тіла, %

ного тракту – ТТ (40,6%), а саме: хронічний гастродуоденіт – у 19 (6,8%) випадках, хронічний холецистит – у 25 (8,9%), хронічний панкреатит – у 24 (8,6%). Привертає на себе увагу велика кількість випадків захворювань внутрішніх органів запального генезу, а саме: у 28 (10,1%) жінок з безплідністю діагностовано хронічний пієлонефрит, хронічний тонзиліт спостерігався у 18 (6,5%) пацієнок, а також виявили значну кількість випадків аутоімунної патології – 68 (24,5%) (табл. 1).

Отже, кожна друга пацієнтка має екстрагенітальну патологію, яка може впливати на репродуктивний потенціал, однак ця патологія була у стадії компенсації та не була протипоказанням та причиною відмови від лікування з приводу безплідності.

Аналіз менструальної функції засвідчив, що більшість жінок з безплідністю мали регулярний менструальний цикл (МЦ) – 176 (63,3%), при цьому регулярний менструальний цикл спостерігався переважно у жінок у віці до 42 років – 154 (55,4%) з тривалістю 28–30 діб. У групі жінок віком 42–46 років – у 63 (22,6%) пацієнок – спостерігалися порушення МЦ з перевагою його скорочення до 22–24 діб, при цьому у даній віковій групі значно частіше виявляли олігоменорею – у 34 (12,2%) та аномальні маткові кровотечі – у 16 (5,7%) пацієнок (табл. 2).

Таблиця 1

Структура соматичної патології у жінок досліджуваних груп, n=278

Показник	Абс. число	%
Захворювання ССС:	86	30,9
гіпертонічна хвороба	69	24,8
вегетосудинна дистонія	17	6,1
Захворювання ТТ:	113	40,6
хронічний холецистит	25	8,9
хронічний гастродуоденіт	19	6,8
хронічний панкреатит	24	8,6
виразкова хвороба	4	1,4
жовчнокам'яна хвороба	26	9,3
дискінезія ЖВШ	15	5,6
Захворювання сечовивідної системи:	40	14,4
хронічний пієлонефрит	28	10,1
сечокам'яна хвороба	6	2,2
хронічний цистит	6	2,2
Захворювання дихальних шляхів:	23	8,3
хронічний бронхіт	5	1,8
хронічний тонзиліт	18	6,5
Аутоімунні захворювання	68	24,5

Характеристика менструальної функції жінок з безплідністю, абс. число/%

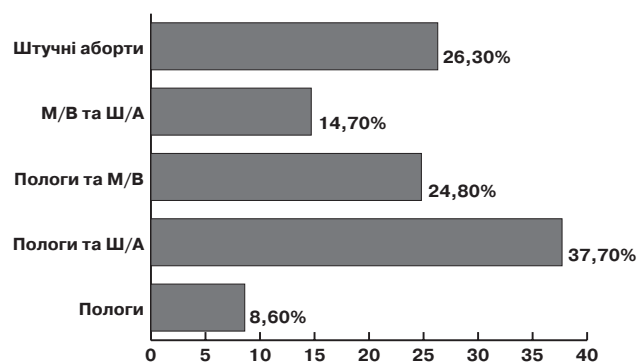
Характеристика	29–35 років, n=65	36–42 років, n=135	42–46 років, n=78
Тривалість менструації:			
– менше 3 діб	1/0,4	11/3,9	31/11,2
– 3–6 діб	58/20,8	112/40,3	24/8,6
– більше 6 діб	6/2,1	12/4,3	23/8,2
Крововтрата:			
– незначна	3/1,1	9/3,2	34/12,2
– помірна	57/20,5	106/38,1	23/8,2
– значна	5/1,8	20/7,2	21/7,5
Тривалість циклу:			
– тривалий (30–35 діб)	5/1,8	22/7,9	9/3,2
– короткий (21–24 доби)	4/1,4	16/5,7	61/21,9
– звичайний (27–28 діб)	56/20,1	97/34,8	8/2,8
Ациклічні кровотечі	5/1,8	11/3,9	16/5,7
Нерегулярний МЦ	16/58	30/10,8	63/22,6
Регулярний МЦ	49/17,6	105/37,7	15/5,5

Під час вивчення репродуктивної функції встановлено, що первинна безплідність спостерігалася у 132 (47,4%) та вторинна – у 146 (52,6%) випадках. Аналізуючи репродуктивний анамнез пацієнток з вторинною безплідністю, виявлено, що лише 24 (8,6%) пацієнтки мали в анамнезі пологи, у 105 (37,7%) пацієнток були як пологи, так і штучні аборти, у 69 (24,8%) – пологи та мимовільні викидні, у 41 (14,7%) – мимовільні та штучні аборти. Привертає на себе увагу достатньо високий відсоток жінок, репродуктивний анамнез яких включав лише штучні аборти, – 73 (26,3%) (мал. 3).

Щодо гінекологічного анамнезу, то основні гінекологічні захворювання у жінок досліджуваних груп представлені у табл. 3.

Під час аналізу структури гінекологічних захворювань у жінок з безплідністю привертає на себе увагу значний відсоток патології, переважно пов'язаної з інфекційним чинником, а саме – хронічний сальпінгофорит виявили в анамнезі 154 (55,4%) жінок з безплідністю, вагініт, цервіцит – 76 (27,3%) пацієнток. Це дозволяє припустити, що одним з чинників порушень фолікулогенезу в активному репродуктивному віці можуть бути запальні захворювання статевих органів. Крім цього, значна кількість жінок з безплідністю скаржилася на наявність патології, пов'язаної з гормональним дисбалансом, а саме – аномальних маткових кровотеч в анамнезі – 32 (11,5%), кіст яєчників – 68 (25,5%). Міому матки діагностовано у 61 (21,9%) пацієнтки з безплідністю, генітальний ендометріоз (аденоміоз, ендометріодні кісти яєчників) – у 51 (18,3%) пацієнтки, апоплексію яєчника виявлено в анамнезі у 62 (22,3%) пацієнток та позаматкову вагітність – у 32 (11,5%).

Про оперативні втручання на внутрішніх статевих органах в анамнезі інформували 84 (30,2%) пацієнтки, яким було проведено у загальній кількості 134 оперативних втручання (табл. 4).



Мал. 3. Репродуктивний анамнез обстежених жінок (n=278), %

Отже, під час вивчення об'єму оперативних втручань встановлено, що найбільш часто у жінок з безплідністю виконували операції на яєчниках, загальна кількість яких становила 65 (23,4%). При цьому, оцінюючи обґрунтованість хірургічного втручання, тільки у кожному другому випадку шляхом гістологічного дослідження була підтверджена наявність у видаленій тканині яєчника ендометріодних кіст, тератом, серозних цистаденом. В інших випадках результати дослідження матеріалу свідчили про наявність функціональних кіст або були відсутні зовсім.

Отже, анамнестичні дані стосовно соматичної патології, репродуктивного, гінекологічного анамнезу у жінок з безплідністю свідчать про можливість прогнозування бідної оваріальної відповіді у циклах КОС лікування безплідності.

Таблиця 3

Структура гінекологічної патології жінок з безплідністю, n=278

Нозологія	Абс. число	%
Хронічний сальпінгофорит	154	55,4
Вагініт, цервіцит, ерозія шийки матки	76	27,3
Міома матки	61	21,9
Генітальний ендометріоз	51	18,3
Кісти яєчників	68	24,5
Аномальні маткові кровотечі	32	11,5
Апоплексія яєчника	62	22,3
Позаматкова вагітність	32	11,5

Таблиця 4

Об'єми оперативних втручань у пацієнок з безплідністю, n=278

Показник	Абс. число	%
Операції на маткових трубах:		
– сальпінгооваріолізис	24	8,6
– сальпінгонеостомія	14	5,0
– тубектомія	9	3,2
Операції на яєчниках:		
– резекція яєчників	23	8,3
– енуклеація кіст яєчників	33	11,9
– оваріоектомія (аднексектомія)	9	3,2
Операції на матці:		
– консервативна міомектомія	15	5,4
– Коагуляція вогнищ ендометріозу	7	2,5

Таблиця 5

Рівень антимюллера гормона в обстежених жінок, n=278

Показник АМГ	Абс. число	%
1,1–2,5 нг/мл	76	27,3
0,5–1,1 нг/мл	128	46,0
< 0,4 нг/мл	78	26,7

Таблиця 6

Рівень АМГ відповідно до віку обстежених жінок, абс. число/%

Показник АМГ, нг/мл	29–35 років, n=65	36–41 рік, n=135	42–46 років, n=78
1,1–2,5	36/12,9	36/12,9	4/1,4
0,5–1,1	28/10,1	84/30,2	16/5,7
< 0,4	1/0,4	15/5,4	58/20,8

Таблиця 7

Кількість антральних фолікулів (КАФ) в обстежених жінок залежно від віку

Показник	29–35 років, n=65	36–41 рік, n=135	42–46 років, n=78
КАФ	6,5±2,5	4,5±2,3	1,5±1,2

Таблиця 8

Кількість антральних фолікулів (КАФ) відповідно до віку обстежених жінок, абс. число/%

КАФ	29–35 років, n=65	36–41 рік, n=135	42–46 років, n=78
Більше 5	34/12,2	39/14,0	3/1,1
Менше 5	31/11,1	96/34,5	77/27,6

Це констатує наявність складного контингенту для реалізації репродуктивної функції.

Наступним етапом дослідження стало вивчення оваріального резерву обстежених жінок шляхом дослідження рівня АМГ та кількості антральних фолікулів за даними ультразвукового обстеження. Так, за результатами дослідження рівня АМГ 76 (27,3%) пацієнок мали нормальний показник антимюллера гормона, а саме – середній показник становив 1,9±0,49 нг/мл, знижений рівень гормону виявили у 128 (46,0%) пацієнок – середній показник становив 0,9±0,18 нг/мл та у 78 (26,7%) пацієнок з безплідністю діагностували виснаження яєчників з середнім показником АМГ 0,2±0,16 нг/мл (табл. 5).

При цьому більшість пацієнок з виснаженням яєчників знаходилася у віковій групі від 42 до 46 років, а саме – у 58 (20,8%) випадків у пацієнок даної вікової групи фіксували виснаження яєчників, у 16 (5,7%) випадках – знижений оваріальний резерв та у 4 (1,4%) рівень АМГ був на нижній межі норми. У групі жінок віком 36–41 рік у 84 (30,2%) випадках діагностований знижений показник АМГ, у 15 (5,4%) – виснаження яєчників та у 36 (12,9%) – нормальний рівень АМГ. У групі жінок з безплідністю більш молодшого віку

36 (12,9%) пацієнок мали нормальні показники АМГ та 28 (10,1%) – знижені (табл. 6).

Щодо кількості антральних фолікулів (КАФ), то вона корелювала з показником АМГ та з віком пацієнок. Отже, у віці 29–35 років середня КАФ становила 6,5±2,5, причому КАФ більше 5 мали 34 (12,2%) пацієнтки; у віці 36–41 рік середня кількість фолікулів була 4,5±2,3 у 96 (34,5%) – менше 5 та у віковій групі 42–46 років середня кількість фолікулів становила 1,5±1,2 у 77 (27,%) випадках (табл. 7, 8).

Отже, у результаті проведеного дослідження у 74 (26,6%) жінок діагностовано вкрай низький оваріальний резерв як за анамнестичними даними, так і за основними його маркерами – рівнем АМГ та КАФ. Ці жінки мали порушення менструального циклу за типом скорочення або олігоменореєю, з рівнем АМГ менше 0,4 нг/мл та КАФ 0,9±0,8, причому 58 (20,8%) пацієнок були старшої вікової групи та 16 (5,8%) – віком до 42 років. Дану категорію жінок вважали як неперспективну для отримання власного ооцита у програмі ЕКЗ, що було пояснено пацієнткам та запропоновано досягнення вагітності з використанням ооцитів донора.

Жінки з нормальним оваріальним резервом та іншими факторами прогнозування бідної оваріальної відповіді на

Протокол контрольованої стимуляції яєчників корифолітропіном- $\alpha$  (n=118)

Призначення	Корифолітропін- $\alpha$ , мкг	Додатковий ФСГ, МО	Антагоніст ГнРГ
Погані відповідачі з низьким оваріальним резервом (АМГ <1,1 нг/мл)	150	300	Стандартний – з 6-го дня стимуляції або за наявності фолікула >14 мм

Таблиця 10

Модифікований протокол контрольованої стимуляції яєчників (n=86)

Призначення	Летрозол, мг	Додатковий ФСГ, МО	Антагоніст ГнРГ
Погані відповідачі зі зниженим рівнем АМГ (<1,1 нг/мл)	5	150–300	Стандартний – з 6-го дня стимуляції або за наявності фолікула >14 мм

Таблиця 11

Ефективність запропонованих схем КСЯ у жінок досліджуваних груп, абс. число/%

Показник	Основна група, n=118	Група порівняння, n=86
Кількість ооцитів	3,0 $\pm$ 0,8*	2,7 $\pm$ 0,7
Кількість ембріонів	1,8 $\pm$ 0,6*	1,7 $\pm$ 0,7
Вагітність на цикл	23/19,4*	14/16,3
Вагітність на перенесення	25/21,2*	15/17,4
Частота імплантації	17/14,4*	12/13,9
Частота викиднів	15/12,7*	12/13,9

Примітка. \* – Основна група щодо групи порівняння ( $p > 0,05$ ).

контрольовану стимуляцію та пацієнтки зі зниженим оваріальним резервом віком до 42 років (204 хворі) були залучені до програми КСЯ.

Пацієнтки були проспективно рандомізовані на дві групи на підставі режиму стимуляції яєчників: основна група – 118 пацієнток, у яких обрано протокол з використанням корифолітропіну- $\alpha$  протягом перших 7 днів стимуляції, а потім рекомбінантний ФСГ у протоколі з антагоністами ГнРГ (табл. 9); група порівняння – 86 пацієнток, які отримували модифікований протокол з використанням інгібіторів ароматази (летрозол) з додатковим використанням рекомбінантного ФСГ у дозі 150–300 МО з останнього дня застосування летрозолу (табл. 10).

У дослідженні ефективності запропонованих схем для поганих відповідачів проаналізовано результат стимуляції, кількість отриманих ооцитів, дроблення ембріонів, а також показники вагітності та імплантації.

У табл. 11 представлені дані щодо кількості отриманих ооцитів та ембріонів у результаті КСЯ у жінок досліджуваних груп, а також частоти вагітності на цикл, вагітності на перенесення, імплантації та викиднів.

Отже, статистично вірогідних відмінностей між основною групою та групою порівняння не виявлено щодо кількості отриманих ооцитів (3,0 $\pm$ 0,8 та 2,7 $\pm$ 0,7 відповідно) та кількості ембріонів (1,8 $\pm$ 0,6 та 1,7 $\pm$ 0,7 відповідно). Вищі, хоч і не статистично значущі, результати спостерігалися на користь основної групи проти групи порівняння за частотою вагітності за цикл (відповідно 19% та 16,3%), частотою настання вагітності на перенесення (21,6% та 17,9% відповідно) і частотою імплантації (відповідно 14,7% та 13,4%). Також частота викиднів була зіставною між пацієнтами, які отримували корифолітропін- $\alpha$ , та тими, хто отримував модифікований протокол стимуляції з використанням інгібітору ароматазу та гонадотропінів (12,5% та 14,2% відповідно).

## ВИСНОВКИ

Результати дослідження демонструють, що стимуляція яєчників із застосуванням корифолітропіну- $\alpha$  або з використанням модифікованого протоколу із застосуванням інгібіторів ароматази (летрозол) є ефективною для лікування пацієнток з поганою відповіддю щодо кількості отриманих ооцитів та ембріонів у результаті КСЯ, а також частоти вагітності на цикл та на перенесення, частоти імплантації та викиднів. Стосовно сприйняття пацієнтами, то протоколи із застосуванням корифолітропіну- $\alpha$  доводять кращу переносимість порівняно з традиційними протоколами за рахунок зменшення кількості ін'єкцій, що знижує ймовірність дострокового припинення лікування. Модифіковані протоколи з використанням інгібіторів ароматази слід застосовувати у випадках оптимізації фінансових витрат під час проведення протоколу КОС при схожому результаті.

Щодо проблеми збільшення кількості частки жінок із безплідністю та зниженою відповіддю на стимуляцію взагалі, то слід зробити висновки, що жінок віком 20–30 років необхідно інформувати про невідворотне зниження фертильності з віком (після 37–40 років), у тому числі і в разі застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Єдина методика ДРТ, успішність якої не зменшується, – це лікування із застосуванням яйцеклітин донора.

Щодо проблеми збільшення кількості частки жінок із безплідністю та зниженою відповіддю на стимуляцію взагалі, то слід зробити висновки, що жінок віком 20–30 років необхідно інформувати про невідворотне зниження фертильності з віком (після 37–40 років), у тому числі і в разі застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Єдина методика ДРТ, успішність якої не зменшується, – це лікування із застосуванням яйцеклітин донора.

Зважаючи на зниження фертильності після 35 років та збільшення часу, необхідного для настання вагітності у даному віці, жінок старшого віку необхідно направити на обстеження з приводу безплідності у разі відсутності вагітності через 6 міс намагань завагітнити.

Визначення оваріального резерву має бути запропоноване жінкам віком  $\geq 35$  років або жінкам віком < 35 років у разі наявності факторів ризику зменшеного оваріального резерву, таких, як, наприклад, єдиний яєчник, попередні хірургічні втручання на яєчниках, бідна відповідь на стимуляцію, попередня хімотерапія, або опромінення, або безплідність нез'ясованого генезу. Визначення оваріального резерву перед проведенням циклів ДРТ може бути корисним, але не дозволяє чітко передбачати вірогідність настання вагітності у разі знижених показників. Частота настання вагітності при проведенні стимулювальної терапії є низькою у жінок віком понад 40 років. У разі відсутності вагітності після декількох циклів гормональної стимуляції яєчників необхідно запропонувати ЕКЗ, адже на сьогодні цей метод лікування безплідності дає найкращі результати за найкоротший термін.

## Особенности контролируемой стимуляции яичников у плохих ответчиков

Г.В. Стрелко

**Цель исследования:** определение оптимального протокола стимуляции яичников у женщин со сниженным овариальным ответом с исследованием его эффективности по количеству полученных ооцитов, дробления эмбрионов, показателям беременности и имплантации.

**Материалы и методы.** Проведено исследование эффективности схемы контролируемой стимуляции яичников у женщин – плохих ответчиков с использованием пролонгированного фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) в протоколе с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в сравнении с модифицированным протоколом с сочетанным применением ингибиторов ароматазы (летрозол) и гонадотропинов.

**Результаты.** Доказано, что стимуляция яичников с использованием корифоллитропина- $\alpha$  и ингибитора ароматазы является эффективной в лечении пациенток с плохой реакцией на стимуляцию. Восприятие пациентами протоколов с использованием корифоллитропина- $\alpha$  доказывает лучшую переносимость по сравнению с традиционными протоколами в связи с меньшим количеством инъекций, что снижает вероятность досрочного прекращения лечения. Модифицированные протоколы с использованием ингибиторов ароматазы необходимо выбирать в случаях оптимизации финансовых затрат во время проведения протокола контролируемой стимуляции овуляции при идентичном результате.

**Заключение.** Представленные результаты исследования доказывают эффективность применяемых схем с целью контролируемой стимуляции яичников у плохих ответчиков. Использование корифоллитропина- $\alpha$  и ингибитора ароматазы летрозола в сочетании с дополнительными дозами ФСГ и антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона упрощает дизайн схемы стимуляции, минимизирует количество инъекций с укорочением длительности цикла и оптимизирует финансовые затраты пациенток.

**Ключевые слова:** контролируемая стимуляция яичников, корифоллитропин- $\alpha$ , плохие ответчики, ингибиторы ароматазы.

## Features of controlled ovarian stimulation in poor responders patients

G.V. Strelko

**The objective:** search for an optimal protocol for ovarian stimulation in women with a reduced ovarian response with investigation of its effectiveness by studying the number of oocytes obtained, embryo quality, as well as pregnancy and implantation rate.

**Materials and methods.** The study of the effectiveness of the controlled ovarian stimulation regimen in poor responders women using long acting FSH in the protocol with GnRH antagonists compared with the modified protocol combining the use of aromatase inhibitors (letrozole) and gonadotropins was conducted.

**Results.** The stimulation of the ovaries with Coriophylotropin alfa and the aromatase inhibitor has been shown to be effective in the treatment of patients with a poor response to stimulation. Patient perceptions of corifolotropin-alpha protocols show better tolerability than traditional protocols due to fewer injections, which reduces the likelihood of early termination of treatment. Modified protocols with the use of aromatase inhibitors should be used in cases of optimization of financial expenses during the CSR protocol with a similar result.

**Conclusion.** The results of the study prove the effectiveness of the stimulation regimens used in controlled ovarian stimulation for poor responders. The use of coriophylotropin alfa and aromatase inhibitor letrozole in combination with additional FSH doses and gonadotropin-releasing hormone antagonists simplifies the design of the stimulation regimen, minimizes the number of injections with shorter stimulation and optimizes patient financial costs.

**Key words:** controlled ovarian stimulation, poor responders, coriophylotropin alpha, aromatase inhibitors.

### Сведения об авторе

Стрелко Галина Владимировна – Медицинский центр «Айвimed», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2-Б; тел.: (050) 547-66-65. E-mail: galina911@i.ua  
ORCID 360006896894

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N.P. Polyzos and P. Devroey, "A systematic review of randomized trials for the treatment of poor ovarian responders: is there any light at the end of the tunnel?" *Fertility and Sterility*, vol. 96, no. 5, pp. 1058.e7–1061.e7, 2011. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
2. S.D. Keay, N.H. Liversedge, R.S. Mathur, and J.M. Jenkins, "Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation," *The British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 104, no. 5, pp. 521–527, 1997. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
3. Z. Ben-Rafael, D. Bider, U. Dan, M. Zolti, D. Levran, and S. Mashiach, "Combined gonadotropin releasing hormone agonist/human menopausal gonadotropin therapy (GnRH-a/hMG) in normal, high, and poor responders to hMG," *Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*, vol. 8, no. 1, pp. 33–36, 1991. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
4. J.M. Jenkins, D.W. Davies, H. Devonport, F.W. Anthony, S.C. Gadd, and R.H.G.M. Watson Masson, "Comparison of "poor" responders with "good" responders using a standard buserelein/human menopausal gonadotrophin regime for in-vitro fertilization," *Human Reproduction*, vol. 6, no. 7, pp. 918–921, 1991. View at Google Scholar · View at Scopus
5. E.S. Surrey and W.B. Schoolcraft, "Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques," *Fertility and Sterility*, vol. 73, no. 4, pp. 667–676, 2000. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
6. E.M. Kolibianakis, C.A. Venetis, K. Diedrich, B.C. Tarlatzis, and G. Griesinger, "Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis," *Human Reproduction Update*, vol. 15, no. 6, pp. 613–622, 2009. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
7. A.P. Ferraretti, A. La Marca, B.C.J.M. Fauser, B. Tarlatzis, G. Nargund, and L. Gianaroli, "ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria," *Human Reproduction*, vol. 26, no. 7, pp. 1616–1624, 2011. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
8. M.J. Faddy, R.G. Gosden, A. Gougeon, S.J. Richardson, and J.F. Nelson, "Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause," *Human Reproduction*, vol. 7, no. 10, pp. 1342–1346, 1992. View at Google Scholar · View at Scopus
9. D. de Ziegler, B. Borghese, and C. Chapron, "Endometriosis and infertility: pathophysiology and management," *The Lancet*, vol. 376, no. 9742, pp. 730–738, 2010. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus
10. L. Benaglia, E. Somigliana, V. Vighi, G. Ragni, P. Vercellini, and L. Fedele, "Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas," *Human Reproduction*, vol. 25, no. 3, pp. 678–682, 2010. View at Publisher · View at Google Scholar · View at Scopus

Статья поступила в редакцию 18.04.2019