

# Донація ооцитів як метод лікування безплідності у поганих відповідачів у клініці допоміжних репродуктивних технологій

Г.В. Стрелко, В.В. Уланова, О.А. Фесай

Медичний центр «Родинне джерело», м. Київ

**Мета дослідження:** порівняння показників пацієнок–поганих відповідачів та донорів ооцитів з вивченням ефективності застосування у них корифолітропіну- $\alpha$  у схемах контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ).

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз основних клінічних характеристик пацієнок досліджуваних груп, а саме: віковий склад, соціальний статус, рівень освіти, структура мотивацій участі у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) тощо. Досліджено ефективність схеми КСЯ з використанням пролонгованого фолікулостимулювального гормону (ФСГ) у протоколи з антагоністами ГнРГ порівняно зі щоденним введенням рекомбінантного ФСГ у програмах КСЯ у донорів ооцитів.

**Результати.** Прослідковано статистично вірогідну різницю у віковому складі жінок досліджуваних груп, відмінності за соціальним статусом, рівнем освіти тощо. Доведено, що стимуляція яєчників з корифолітропіном- $\alpha$  є настільки ж ефективною, як і щоденна ін'єкція рекомбінантного ФСГ, для КСЯ у донорів ооцитів. Крім того, сприйняття пацієнтами протоколів із застосуванням корифолітропіну- $\alpha$  доводять кращу переносимість порівняно з традиційними протоколами у зв'язку з меншою кількістю ін'єкцій, що знижує ймовірність дострокового припинення лікування.

**Заключення.** Застосування ФСГ продовженої дії має таку саму ефективність, як і традиційні протоколи КСЯ щодо кількості отриманих ооцитів та ембріонів, а також частоти вагітності на цикл та на перенесення, однак у той самий час потребує статистично вірогідно меншої дози введення даного гормону.

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

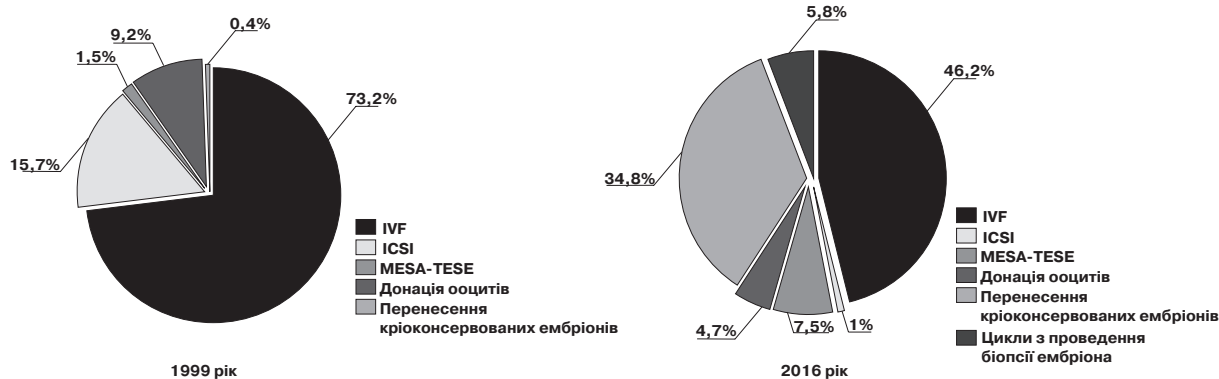
Донація ооцитів як метод лікування безплідності існує вже більше 30 років, та відповідні дослідження з'явилися майже одночасно з вивченням класичних методів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). На початку 80-х років минулого століття, коли лише небагато успішних вагітностей із застосуванням ДРТ було досягнуто, кілька груп почали свої експерименти. Це вважалося логічним методом досягнення вагітності у жінок з передчасною недостатністю яєчників, а також у тих, хто хотів уникнути передачі спадкових захворювань [8, 9, 10].

Перша прогресуюча вагітність була досягнута наприкінці 1983 р. в Австралії у клініці Monash IVF та була дуже знаковою подією у царині ДРТ. У лютому 1984 р. народилася перша дитина у США. Процедура, яку було застосовано для цього та яка більше не застосовується, передбачала проведення внутрішньоматкової інсемінації спермою чоловіка пацієнтки, отримання заплідненої яйцеклітини від неї (вимивання з матки) та перенесення іншої жінці (пацієнтці), що виносила вагітність та народила дитину. Успіх цієї техніки продемонстрував кілька основних фізіологічних принципів. По-перше, виявилось, що немає імунної реакції з боку реципієнта на введення генетично чужорідного матеріалу (донорського ооцита). По-друге, матка реципієнта має бути підготовлена до перенесення шляхом призначення замісної гормональної терапії (естрогени та прогестини) відповідно до термінів та доз. Стало зрозуміло, що новий метод лікування безплідності може бути життєздатним варіантом для жінок, які з тих чи інших причин не мають або не можуть застосовувати власні ооцити [2, 3, 11].

На сьогодні донація ооцитів вважається рутинним методом лікування безплідності. Згідно зі статистичними даними Європейської Асоціації репродуктологів та ембріологів



Мал. 1 Кількість розпочатих лікувальних циклів (абсолютні числа) за видами процедур в Україні з 1999 р.



Мал. 2. Порівняльна структура лікувальних програм ДРТ за 1999 р. та 2016 р.

(ESHRE) за 2013 р., з 500 000 лікувальних циклів ДРТ, що були проведені у Європі за цей період, 39 000 було проведено шляхом донації яйцеклітин. Частота настання вагітності була дуже високою та становила 50%. Згідно з даними Українського національного реєстру ДРТ за 2018 р., кількість розпочатих лікувальних циклів ДРТ за 2015–2016 рр. становила близько 20 000, з яких донорські – близько 1500 (мал. 1).

Згідно з даними статистики, можна відзначити, що в Україні доля циклів із застосуванням ооцитів донора відповідає середньоєвропейській та становить близько 7–8% від усіх лікувальних програм ДРТ. Також привертає на себе увагу тенденція до збільшення долі донорських циклів майже у 5 разів у порівнянні з 1999 р. (мал. 2).

У клініці за період вересня 2014 р. до вересня 2018 р. нами було проведено 351 пункцію донорів ооцитів та 425 циклів із застосуванням донорських ооцитів. За останній рік доля донорських циклів збільшилась з 11% у 2015 р. до 25,5% у 2017 р. (мал. 3).

Збільшення кількості донорських циклів у світі та зокрема в Україні пов'язано насамперед зі збільшенням випадків безплідності у жінок на тлі зниженого оваріального резерву у результаті як вікових змін, так і передчасного виснаження, різноманітних тяжких некурабельних та незворотних змін гонад.

**Мета дослідження:** порівняння показників пацієнкопоганих відповідачів та донорів ооцитів з вивченням ефективності застосування у них корифолітропіну-α у схемах контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ) з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ).

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було проспективно обстежено 278 жінок з безплідністю та зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників (основна група). З них у процесі проведеного клініко-лабораторного дослідження було виділено 74 пацієнтки,

у яких діагностовано вкрай низький оваріальний резерв як за анамнестичними даними, так і за основними його маркерами – рівнем антимюллерова гормону (АМГ) та кількістю антральних фолікулів була застосована програма донації ооцитів. Показаннями включення жінок до дослідження були наявність мінімум двох з критеріїв бідної оваріальної відповіді згідно з Болонськими критеріями 2011 р. З дослідження були виключені жінки:

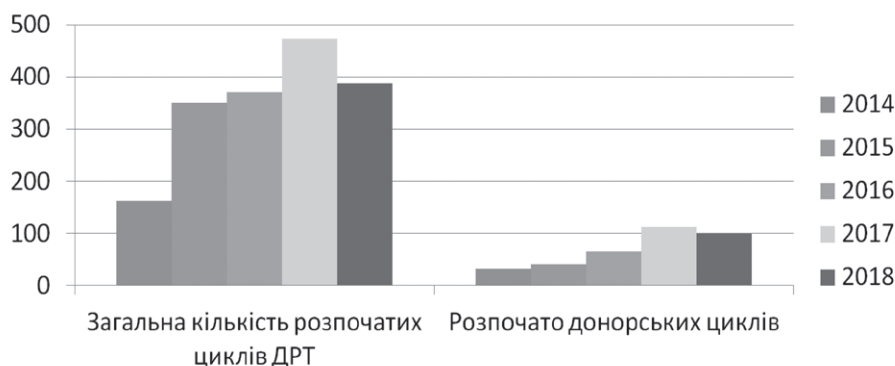
- з аномальним каріотипом,
- гострими запальними захворюваннями будь-якої локалізації на початок лікувальної програми ДРТ,
- уродженими вадами розвитку або набутими деформаціями порожнини матки, за яких неможлива імплантація ембріона(ів) та виношування вагітності,
- доброякісними пухлинами матки, що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

До групи порівняння увійшли 140 жінок – донорів ооцитів, які були обстежені у клініці у 2015–2018 рр.

Клінічне обстеження пацієнток проводили за спеціально розробленою анкетною, яка включала перш за все детальний збір анамнестичних даних, стан менструальної та репродуктивної функцій, 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 КСЯ. Саме сироватковий рівень АМГ засвідчив найкращу кореляцію з кількістю ооцитів порівняно з іншими предикторами оваріальної відповіді.

Так, 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



Мал. 3. Частка донорських циклів у клініці «Родинне джерело» за 2014–2018 рр.

визначали топографію, розміри, контури, ехоструктуру матки 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 додатку його двох перпендикулярних розмірів. Ехографію під час первинного обстеження проводили у ранню фолікулярну фазу циклу, у процесі подальшого спостереження – за показаннями. Для оцінювання росту фолікулів проводили ультразвукову діагностику (УЗД), необхідність та кратність якого визначали залежно від кількості та швидкості росту фолікулів. Критерієм завершення КСЯ було досягнення 30% фолікулів середнього діаметра – 18–20 мм. УЗД вагітності виконували на 21-й день після перенесення ембріона з контролем серцебиття у терміні гестації 4–5 тиж.

Донацію ооцитів виконували згідно з вимогами Наказу МОЗ № 787 від 09.09.2013 р. лише після отримання письмової добровільної і інформованої згоди реципієнта та донора ооцитів на проведення КСЯ і пункції фолікулів.

У рамках даного дослідження брали участь тільки анонімні добровільні донори ооцитів, що відповідали вимогам, зазначеним у Наказі МОЗ № 787, а саме:

- жінка віком від 20 до 32 років;
- наявність народженої здорової дитини;
- відсутність негативних фенотипічних проявів;
- задовільне соматичне здоров'я;
- відсутність протипоказань для участі у програмі донації ооцитів;

– відсутність спадкових захворювань;

– відсутність шкідливих звичок: наркоманії, алкоголізму, токсикоманії.

Критерії вибору донорів ооцитів для участі у програмі у клініці «Айвімед» базувалися на визначенні рівнів АМГ та підрахунку антральних фолікулів. Згідно з численними дослідженнями, критерієм хорошої відповіді на стимуляцію, тобто більше 20 ооцитів, є рівень АМГ 2,1 нг/мл або вище. За даними інших авторів, про потенційно високу відповідь на стимуляцію може свідчити рівень АМГ більше 3,03±2,6 нг/мл. Відповідно до наведених вище даних у клініці критерієм вибору донорів ооцитів є рівень АМГ більше 2,1 нг/мл.

Перед початком підготовки до донації ооцитів проводили консультацію з детальним роз'ясненням процедури та з'ясуванням психологічної готовності пацієнтки до проведення ДР із застосуванням донорських ооцитів. Обстеження жінок перед проведенням програми ДРТ із застосуванням донорських ооцитів було таким самим, як і у жінок інших клінічних груп згідно з Наказом МОЗ України № 787 від 09.09.2013 р.

Крім цього, для донорів ооцитів проводили додаткові обстеження стосовно носійства генетичної патології, що може бути пов'язано з мутаціями певних генів. До панелі входять найбільш поширені у європейській популяції спадкові захворювання: фенілкетонурія, муковісцидоз, спинально-м'язова атрофія, ламка X-хромосома, спадкова туговухість, каріотип.

Генетичний склад отриманих ембріонів аналізували методом NGS на базі лабораторії клініки «Надія» та лабораторії «Доктор Редігер». Матеріал отримували за допомогою біопсії 5–10 клітин трофктодерми на 5-й або 6-й день після лазерного хетчінгу на 3-й день, який створює отвір діаметром 25–30 мкм у променистій оболонці (zona pellucida), що дає можливість частині цих клітин вийти на зовні. Клітини розтягують під час біопсії та піпетують і відокремлюють лазером. Оскільки під час такої біопсії видаляють тільки клітини тропотктодерми, вважається, що біопсія бластоцисти менше шкодить ембріону, ніж біопсія на 3-ю добу культивування

(біопсія бластомера). Трофктодермальна біопсія має переваги у тому числі і тому, що дає змогу отримати декілька клітин. Це може бути корисним для встановлення рівнів мозаїцизму або коли генетичний аналіз виконують методом ПЛР з метою виявлення мутацій певних генів. Метод дозволяє візуалізувати усі 46 метафазні хромосоми. У весь зразок геному ампліфікують за допомогою випадкових праймерів і маркують одним кольором, а звичайний еталонний зразок посилюють та маркують іншим кольором. Ці зразки потім використовують як зонди для гібридизації на звичайних метастазових хромосомних пластинах. За допомогою програмного забезпечення для оброблення зображень може бути виявлено дублювання або видалення, а також незбалансовані структурні відмінності між звичайним еталонним і тестовими зразками.

Для стимуляції донорів ооцитів застосовували короткий протокол з антагоністами гонадотропних рилізінг-гормонів. Для контрольованої стимуляції яєчників використовували новий гормональний препарат для лікування безплідності, що належить до нового класу рекомбінантних гонадотропнів пролонгованої дії – корифолітропін-α. 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-α у дозі 150 мкг ініціює у середньому трохи сильнішу відповідь яєчників порівняно з добовою щоденною дозою ФСГ 200 МО, що дозволило використовувати препарат з метою КСЯ у поганих відповідачів у поєднанні з додатковими дозами ФСГ та антагоністами ГнРГ для спрощення дизайну схеми стимуляції, мінімізації кількості ін'єкцій та скорочення тривалості циклу. В окремих випадках було застосовано щоденні ін'єкції рекомбінантного ФСГ у дозі 200 МО з подальшою корекцією дози залежно від реакції на стимуляцію. Уведення антагоністів ГнРГ починали на 5-й або 6-й день циклу оваріальної стимуляції (приблизно через 96–120 год після початку стимуляції) або з моменту досягнення фолікулом/фолікулами розміру 14 мм. Уведення антагоністів ГнРГ продовжували протягом усього періоду введення рекомбінантного ФСГ, включаючи день індукції фінального дозрівання яйцеклітин. Тригер фінального дозрівання ооцитів вводили через 24–48 год після останньої ін'єкції рФСГ або рФСГ та рЛГ та за 34–38 год до отримання яйцеклітин (пункції). КСЯ з антагоністами ГнРГ можна розглядати як протокол первинної профілактики синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) у пацієнток з групи ризику розвитку СГЯ, до якої належать донори ооцитів. Як тригер овуляції було застосовано а-ГнРГ у дозі 0,2 мг підшкірно.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отже, у результаті проведеного дослідження встановлено, що у донорів ооцитів всього виявлено генетичних відхилень у 2015 р. 0%, у 2016 р. – 12,9%, у 2017 р. – 10,29%, у 2018 р. (з січня до вересня) – 5,71%; усього у період з 2015 до 2018 р. у середньому 8,97%. У даному випадку частота носійства мутації серед донорів ооцитів клініки «Айвімед» за 2015–2018 рр. становила 3,45%, що збігається із загальнопопуляційною частотою. Синдром носійства аделів із зони ризику і премутації ламкої X-хромосоми (синдром Мартіна–Белла) у донорів ооцитів становив 1,38%. Частота гетерозиготних носіїв гена муковісцидозу у донорів клініки «Айвімед» становила 2,76%, що корелює з популяційними частотами. В одному випадку спостерігалось гетерозиготне носійство як гена муковісцидозу, так і спинально-м'язової атрофії. На сьогодні не виявлено носіїв фенілкетонурії серед донорів ооцитів. Також не було виявлено носіїв мутації нейросенсорної туговухості у досліджуваній популяції жінок. Хромосомні аномалії під час до-

Виявлення мутацій генів та аномалій каріотипу в популяції донорів ооцитів клініки «Айвімед» за 2014–2018 рр.

Кількість пацієнтів	СМА	FRAX	МВ	ФКУ	Нейросенсорна туговухість	Каріотип
2015 р.						
6	N	N	N	N	N	N
2016 р.						
31	2 (6,45%)	N	2 (6,45%)	N	N	N
2017 р.						
68	3 (4,41%)	N	2 (2,94%)	N	N	2 (2,94%)
2018 р. (01-07)						
35	N	2 (5,7%)	N	N	N	N
2015–2018 рр.						
140	5 (3,45%)	2 (1,38%)	4 (2,76%)	N	N	2 (1,38%)

слідження каріотипу (числа і структури хромосом) у донорів ооцитів були виявлені в 1,38% (табл. 1).

У разі виявлення будь-яких генетичних відхилень у жінок, які були кандидатами на участь у програмах донорії ооцитів, пацієнток було поінформовано про виявлену патологію, надано рекомендації щодо обстеження їхніх партнерів або чоловіків та дітей. Таких жінок виключали з подальшої участі у програмі.

Проведено медико-соціальне обстеження жінок, які звернулись з приводу участі у програмі донорії ооцитів. Проведено визначення сімейного статусу, освіти, а також дослідження репродуктивної функції: кількість вагітностей та пологів тощо.

Отже, середній вік донорів ооцитів становив  $26,7 \pm 5,2$  року, а саме: віком 20–25 років – 29 (20,7%) осіб; 26–30 років – 96 (68,6%), 30–32 роки – 15 (10,7%). Тобто, переважна більшість донорів ооцитів перебувала у віковій категорії 26–30 років. Щодо основної групи жінок, то переважна більшість була віком 40–46 років, а саме: 58 (20,8%) пацієнток належали до старшої вікової групи та 16 (5,8%) були віком до 42 років, тобто середній вік пацієнток, що лікувалися з приводу безплідності, становив  $38,6 \pm 3,9$  року.

Під час вивчення показника місця проживання встановлено, що переважна більшість донорів ооцитів була представлена жителями села – 81 (57,86%) випадок, тоді як кількість міських жительок становила 59 (42,14%) жінок. Це суттєво відрізняється від ситуації з пацієнтками основної групи (поганими відповідачами), де переважну більшість становили жительки міста – 78,4%.

Рівень освіти донорів ооцитів також відрізнявся від такого у пацієнток – поганих відповідачів. Вищу освіту донори ооцитів мали у 26 (18,57%) випадках. Переважна більшість мала середню спеціальну освіту – 74 (52,86%) жінки. У 24 (17,14%) випадках фіксували тільки середню освіту. Така структура освітнього рівня також суттєво відрізняється від рівня та структури освіти у жінок досліджуваної популяції. Привертає увагу, що більшість жінок основної групи були достатньо освічені – 221 (79,4%) пацієнтка мала вищу освіту, з них 74 (26,5%) – другу вищу освіту та 16 (5,8%) навіть учений ступінь; лише у 57 (20,6%) пацієнток рівень освіти не перевищив середню спеціальну. У досліджуваній групі донорів ооцитів працює переважна більшість жінок – 128 (91,43%). За структурою зайнятості – 40 (28,57%) жінок працювали за робочими спеціальностями, вчителями, медичними працівниками; економістами – 61 (43,57%) жінка та 27 (19,29%) жінок працювали у сфері обслуговування. Доля жінок, які були домогосподарками, становила 8,57% (12 жінок).

Порівнюючи структуру зайнятості донорів ооцитів зі структурою зайнятості пацієнток основної групи, можна помітити суттєву різницю, що пов'язана насамперед з різною структурою освіти. Більшість жінок основної групи працюють, а саме – 225 (80,9%) пацієнток, при цьому переважна їхня кількість є службовцями – 184 (66,2%) пацієнтки, а місця їхньої праці достатньо різноманітні та відповідають тра-

диційній структурі жіночої зайнятості (медичні працівники, педагоги, економісти, інженери тощо), у 41 (14,7%) випадку пацієнтки працювали за робочими спеціальностями та лише 53 (19,1%) жінки були домогосподарками.

Серед донорів ооцитів у шлюбі перебували 42,14% жінок. Більшість були або розлучені, або ніколи не були одружені. За кількістю дітей у середньому на одну жінку припадало 1,5 дитини. Переважна більшість мала одну дитину – 87 (62,14%) жінок; 39 (27,86%) жінок мали 2 дитини та лише 14 (10%) пацієнток мали 3 або більше дітей. Така демографічна ситуація є дещо кращою, ніж середньостатистична, але ця різниця є штучною, адже брати участь у програмах донорії ооцитів згідно з нормативними документами МОЗ України можуть тільки жінки, які мають щонайменше одну здорову дитину.

Під час проведення анкетування з приводу причин участі донорів ооцитів у програмі було визначено, що структура мотивації дещо відрізнялась: 59% – альтруїзм + фінанси; 28% – фінанси; 7% – основна мотивація – бажання допомогти (альтруїзм); 4% – альтруїзм, допомога родичам, друзям; можливість обстеження та лікування – 2%. З емоційного погляду, більшість донорів ооцитів оцінювали себе як позитивних, альтруїстичних людей. Переважна більшість донорів ооцитів щиро бажала реципієнтам досягти успіху у лікувальних програмах.

Отже, аналіз результатів медико-соціального анкетування дозволив виявити відмінності у показниках соціально-економічного, сімейного положення жінок досліджуваних груп та донорів ооцитів, продемонстрував суттєву різницю у рівнях освіти та відповідно зайнятості жінок.

Під час вивчення менструальної функції встановлено, що середній вік настання менархе у жінок-донорів становив  $12,8 \pm 1,3$  року, що статистично не відрізнялось від початку менструальної функції у досліджуваній популяції (поганих відповідачів). При цьому раннє менархе у віці 11–12 років відзначили 15,71% (n=22) жінок, у віці 13–14 років – 65% (n=91), пізнє менархе у віці 15–16 років визначено у 19,29% (n=27) пацієнток основної групи. Аналіз менструальної функції засвідчив, що більшість пацієнток з безплідністю основної групи мали регулярний менструальний цикл – 46 (62,1%), при цьому регулярний менструальний цикл фіксували переважно у жінок віком до 42 років з тривалістю 28–30 днів – 39 (52,7%), у групі жінок віком 42–46 років у 28 (37,9%) пацієнток спостерігалися порушення менструального циклу з перевагою його скорочення до 22–24 днів, при цьому у даній віковій групі значно частіше діагностували олігоменорею – у 9 (12,1%) та аномальні маткові кровотечі – у 4 (5,4%) жінок.

У подальшому пацієнтки-донори ооцитів були проспективно рандомізовані на дві групи на підставі режиму стимуляції яєчників: 1-а група – 106 пацієнток, у яких обрано протокол з використанням корифолітропіну- $\alpha$  протягом перших

Схема призначення корифолітропін- $\alpha$  у донорів ооцитів

Призначення	Корифолітропін- $\alpha$ , мкг	Додатковий ФСГ, МО	Антагоніст ГнРГ
Донори ооцитів (АМГ > 2,1 нг/мл)	150	200	Стандартна – з 6-го дня стимуляції або за наявності фолікула >14 мм

Порівняльна характеристика запропонованих схем КСЯ у жінок-донорів ооцитів

Показник	1-а група (корифолітропін- $\alpha$ ), n=106	2-а група (щоденний рекомбінантний ФСГ), n=34	P
Середній вік	26,6 $\pm$ 5,2	26,7 $\pm$ 4,2	>0,05
Середній індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	21,2 $\pm$ 3,9	21,5 $\pm$ 4,1	>0,05
Середній АМГ	2,34 $\pm$ 0,75	2,28 $\pm$ 0,65	>0,05
Середня тривалість стимуляції	9,5 $\pm$ 0,04	9,7 $\pm$ 0,05	>0,05
Середня додаткова доза ФСГ після 7-го дня, МО	625 $\pm$ 65,7	875 $\pm$ 90,2	<0,05
Середня кількість ооцитів	26,93 $\pm$ 0,38	24,78 $\pm$ 0,42	>0,05
Середня кількість МП	21,93 $\pm$ 0,17	19,85 $\pm$ 0,21	>0,05

Порівняльна характеристика ембріологічних показників у жінок-донорів ооцитів залежно від схем КСЯ

Показник	1-а група (корифолітропін- $\alpha$ ), n=106	2-а група (щоденний рекомбінантний ФСГ), n=34	P
Запліднення, % (2рп)	18,13 (82,67%)	16,49 (83,12%)	>0,05
Дроблення, %	17,40 (96,01%)	16,04 (97,3%)	>0,05
Кількість бластоцист, %	9,52 (52%)	8,67 (52,5%)	>0,05
Бластоцист відмінної якості	6,4 (35,3%)	6,2 (37,5%)	>0,05
Кількість ембріонів на перенесення	1,4 (7,7%)	1,4 (8,4%)	>0,05
Частота настання вагітності, %	62	63,1	>0,05

7 днів стимуляції, а потім рекомбінантного ФСГ у протокол з антагоністами ГнРГ; 2-а група – 34 пацієнтки, які отримували щоденні ін'єкції ФСГ у протокол з антагоністами ГнРГ.

Схеми раціонального використання корифолітропін- $\alpha$  представлені у табл. 2.

Досліджуючи ефективність запропонованих схем для донорів ооцитів, було проаналізовано результат стимуляції, кількість отриманих ооцитів, дроблення ембріонів, а також показники вагітності та імплантації. Так, середній вік, ІМТ та рівень АМГ не відрізнялись в обох групах донорів ооцитів. Аналізуючи схеми введення рекомбінантного ФСГ, можна помітити достовірну різницю загальної дози ФСГ, що була нижчою у випадку застосування корифолітропін- $\alpha$  порівняно зі щоденними ін'єкціями рФСГ. Інші показники, хоча і були дещо вищими, достовірно не відрізнялись в обох групах (табл. 3).

Зіставлення ембріологічних показників в обох групах донорів ооцитів також не встановило достовірної різниці між двома режими застосування ФСГ (табл. 4).

Окремо хотілося б зупинитись на результатах дослідження ембріонів, що було отримано у рамках проведення донації ооцитів, на наявність анеуплоїдії. Відсоток еуплоїдних ембріонів становив 52,31%. Найчастіше спостерігались аномалії за такими хромосомами: 13, 15, 16, 18, 19, 21, 22-й та статевими. Частота хромосомно аномальних ембріонів підвищувалась також зі збільшенням віку батька понад 50 років. Так, середній відсоток генетично аномальних ембріонів, у яких середній вік батька становив 56,72 $\pm$ 4,37 року, був вищий – 71,45%. Зважаючи на невелику кількість таких випадків (n=14), різниця не була статистично достовірною. Під час вивчення частоти настання вагітності серед жінок, що проходили ліку-

вання за програмою донації ооцитів, то у пацієток, у яких застосовували генетично тестовані ооцити, результативність виявилась на 10% кращою, ніж у групі жінок, де перенесення відбувалося без застосування ПГД.

## ВИСНОВКИ

Отже, підсумовуючи результати проведеного дослідження, встановлено, що середній вік донорів ооцитів статистично вірогідно менший (26,7 $\pm$ 5,2 року проти 38,6 $\pm$ 3,9 року у пацієток-поганих відповідачів). Це дозволяє їм брати участь у програмах ДРТ у зв'язку із задовільним оваріальним резервом та оптимальною відповіддю на КСЯ.

Пацієнтки-донори ооцитів в основному представлені жителями села – 57,86% із середньою спеціальною освітою – 52,86% та переважно тими, хто працює, – 91,43%, що статистично вірогідно відрізняється за представленими показниками від показників жінок основної групи.

Щодо використаних протоколів, то результати проведення порівняльної характеристики застосування різних схем КСЯ демонструють, що стимуляція яєчників з корифолітропін- $\alpha$  є настільки ж ефективною, як щоденна ін'єкція рекомбінантного ФСГ у пацієток-донорів ооцитів. Стосовно сприйняття пацієнтками протоколів із застосуванням корифолітропін- $\alpha$ , дослідження доводять кращу переносимість порівняно з традиційними протоколами.

Застосування ФСГ пролонгованої дії має таку саму ефективність, як і традиційні протоколи КСО, а саме – щодо кількості отриманих ооцитів та ембріонів у результаті контрольованої стимуляції яєчників, а також частоти вагітності на цикл та на перенесення, однак у той самий час потребує статистично вірогідно меншої дози введення додаткового ФСГ.

**Донация ооцитов как метод лечения бесплодия у плохих ответчиков в клинике вспомогательных репродуктивных технологий****Г.В. Стрелко, В.В. Уланова, О.А. Фесай**

**Цель исследования:** сравнение показателей пациенток—плохих ответчиков и доноров ооцитов с изучением эффективности использования у них корифоллитропина- $\alpha$  в схемах контролируемой стимуляции яичников (КСЯ) с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ).

**Материалы и методы.** Проведен анализ основных клинических характеристик пациенток выделенных групп, а именно: возрастная категория, социальный статус, уровень образования, структура мотиваций участия в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и т.д. Проанализирована эффективность схемы КСЯ с использованием пролонгированного фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в протоколе с антагонистами ГнРГ в сравнении с ежедневным введением рекомбинантного ФСГ в программах КСЯ у доноров ооцитов.

**Результаты.** Выявлено статистически вероятную разницу в возрастном составе пациенток выделенных групп, отличия социального статуса, уровня образования и т.д. Доказано, что стимуляция яичников с корифоллитропином- $\alpha$  является столь же эффективной, как и ежедневная инъекция рекомбинантного ФСГ, для КСЯ у доноров ооцитов. Кроме того, восприятие пациентами протоколов с использованием корифоллитропина- $\alpha$  доказывает лучшую переносимость по сравнению с традиционными протоколами и в связи с меньшим количеством инъекций, что снижает вероятность досрочного прекращения лечения.

**Заключение.** Применение ФСГ пролонгированного действия имеет такую же эффективность, как и традиционные протоколы КСЯ, по количеству полученных ооцитов и эмбрионов, а также частоте беременности на цикл и на перенос, однако в то же время требует статистически вероятно меньшей дозы введения данного гормона.

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

**Egg donation as a method of the treatment of infertility of poor responder's in art clinic****G. V. Strelko, V. V. Ulanova, O. A. Fesay**

**The objective:** comparative characteristics of patients – poor responders and egg donors with the study of the effectiveness of corypholotropin- $\alpha$  in the schemes of controlled ovarian stimulation with GnRH antagonists protocols.

**Materials and methods.** The analysis of the main clinical characteristics of the patients in the selected groups, age category, social status, level of education, structure of motivations for participation in ART programs, etc., was carried out. The effectiveness of the scheme of controlled ovarian stimulation using prolonged FSH in the protocol with antGnRH was analyzed in comparison with the daily injections of recombinant FSH into the controlled ovarian stimulation programs in egg donors.

**Results.** A statistically significant difference was found in the age of the patients in the selected groups, differences in social status, level of education, etc. It has been proven that ovarian stimulation with corypholotropin- $\alpha$  is as effective as daily injection of recombinant FSH for controlled ovarian stimulation from egg donors. In addition, patient perception of protocols using corifollitropina- $\alpha$  proves better tolerability compared to traditional protocols, due to fewer injections, which reduces the likelihood of early termination of treatment.

**Conclusion.** The use of prolonged-action FSH has the same efficacy as the traditional protocols of controlled ovarian stimulation in terms of the number of oocytes and embryos obtained, as well as the frequency of pregnancy per cycle and transfer, but at the same time demonstrates a statistically lower dose of FSH.

**Key words:** poor responders, egg donors, controlled ovarian stimulation, corypholotropin- $\alpha$ .

**Сведения об авторах**

**Стрелко Галина Владимировна** – Медицинский центр «Айвимед», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2-Б; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 547-66-65. E-mail: [gstrelko@gmail.com](mailto:gstrelko@gmail.com)

**Уланова Вероника Валерьевна** – Медицинский центр «Айвимед», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2-Б; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 324-25-42. E-mail: [ulanova.v@ukr.net](mailto:ulanova.v@ukr.net)

**Фесай Ольга Анатольевна** – Медицинский центр «Айвимед», 03186, г. Киев, ул. Авиаконструктора Антонова, 2-Б; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 324-25-42. E-mail: [olga\\_fesay@ukr.net](mailto:olga_fesay@ukr.net)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Веропотвелян Н.П., Погуляй Ю.С., Нетребко Т.А. и др. Новые возможности неонатального скрининга: диагностика моногенных причин нейросенсорной глухоты у новорожденных детей с использованием сухих пятен / Н.П. Веропотвелян / Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2013. – Т. III, № 4 (10). – С. 100–105.
2. Гюдас Л.С. Имплантирующаяся оплодотворенная яйцеклетка и материнский организм/ Л.С. Гюдас/ Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 5. – С. 30–32.
3. Пальга И.Е. Клинический анализ неудачных попыток использования вспомогательных репродуктивных технологий/ И.Е. Пальга/ Здоровье женщины. – 2013. – № 8 (84). – С. 164–166.
4. Соловьев А.А., Грищенко Н.В., Лившиц Л.А. Частота гетерозиготного носительства спинальной мышечной атрофии в Украине / А.А. Соловьев // Генетика. – 2013. – Т. 49, № 9. – С. 1126–1128.
5. Муковисцидоз в Україні: проблема, що потребує негайних дій // ISSN 19925913. Современная педиатрия. – 2014. – № 3 (59). – С. 23–27.
6. Castellani C., Cuppens N., Macek Jr.M. et al. Консенсус по использованию и интерпретации анализа мутаций при муковисцидозе в клинической практике // Европейское общество муковисцидоза. Материал опубликован Elsevier B.V., 2008. – 28 с.
7. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems // National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. February 2013.
8. 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 buserelin/ 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
9. 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
10. 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
11. 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 15.10.2018