

УДК 618.177-089.888.11-084-06:618.11-008.61

© Е. М. Айзятюлова, А. В. Чайка, О. М. Носенко, 2011.

## СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ НЕВДАЧ І СИНДРОМУ ГІПЕРСТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Е. М. Айзятюлова, А. В. Чайка, О. М. Носенко

Науково-дослідницький інститут медичних проблем сім'ї (директор – проф. А. В. Чайка),  
Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, м. Донецьк.

### MEANS OF PREVENTING OF FAILURES AND OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

A. V. Chaika, G. V. Rutinskaya, I. A. Kuznecova

#### SUMMARY

The article analyzes the effectiveness of the implementation of the developed ways of preventing failures and ovarian hyperstimulation syndrome during assisted reproductive technology. Implementation of the developed method allows significantly increase the number of births per transfer twice, and the number of cases of ovarian hyperstimulation syndrome mild to severe decrease of seven.

### СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ НЕУДАЧ И СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Е. М. Айзятюлова, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко

#### РЕЗЮМЕ

В статье проанализирована эффективность внедрения разработанного способа профилактики неудач и синдрома гиперстимуляции яичников при проведении вспомогательных репродуктивных технологий. Реализация разработанного способа позволяет достоверно увеличить число родов на перенос вдвое, а число случаев синдрома гиперстимуляции яичников умеренной и тяжелой степени уменьшить в семь раз.

**Ключові слова:** безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, невдачі, ускладнення, синдром гіперстимуляції яєчників, антагоністи гонадотропін-релізінг-гормону, терліпресін, квінаголід.

За даними ВООЗ, частота безплідного шлюбу складає 10-15% і не має тенденції до зниження. Частота безплідних шлюбів на території України коливається від 15 до 20% всіх подружніх пар, що перевищує критичний рівень 15%, вказаний групою експертів ВООЗ (1993), коли безпліддя виступає як фактор, що значно впливає на демографічні показники в країні та представляє собою державну проблему (Л.І. Іванюта, 2004). Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) відіграють провідну роль у лікуванні безпліддя. Проблема підвищення ефективності та безпечності ДРТ вирішується в різних напрямках: розвиваються нові й удосконалюються наявні мікротехнологічні процеси, змінюються методи культивування, модифікуються протоколи підготовки й ін. [1, 5-7].

Найбільш серйозним ускладненням стимуляції овуляції при ДРТ є синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) [3-6]. СГЯ легкого ступеня практично завжди супроводжує індукцію суперовуляції, але при важких ступенях може загрожувати життю жінки й потребує госпіталізації до відділень інтенсивної терапії, тому що супроводжується не тільки збільшенням яєчників, але й наявністю випоту в черевній і плевральній порожнині, дихальною недостатністю, олігу-

рією, гемоконцентрацією та розвитком тромбоемболічних ускладнень. Окрім безпеки, ДРТ повинні бути успішними у найбільшій кількості спроб. Частота настання вагітностей і народження живих дітей суттєво впливає на вибір метода контрольованої оваріальної стимуляції в програмах ДРТ.

Існує декілька протоколів проведення ДРТ. Найбільш розповсюджений довгий протокол з використанням антагоністів гонадотропін-релізінг-гормонів (ГнРГ). Але відомий спосіб профілактики невдач і СГЯ при проведенні ДРТ, який є найближчим до розробленого нами способу за сутністю та досягнутим результатом [2]. Він включає виконання, починаючи з 2-го дня менструального циклу (МЦ), курсу внутрішньом'язових ін'єкцій препарату ФСГ. Після виявлення фолікула розміром не менше 14 мм за результатами УЗД на 5-7-й день від початку введення ФСГ проводять курс підшкірних ін'єкцій антагоніста ГнРГ в дозі 0,25 мг щоденно протягом 4-5 днів до досягнення щонайменше трьох фолікулами розміру не менше 17 мм. Далі виконують внутрішньовенну ін'єкцію овуляторної дози препарату хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) й одночасно починають курс селективного агоніста β2-дофамінових

рецепторів Квінаголіду в дозі 0,025-0,6 мг перорально щоденно впродовж 8 днів. Через 34-36 годин після ін'єкції ХГЛ виконують трансвагінальну пункцію фолікулів для забору яйцеклітин.

Перевагою відомого способу-прототипу є зниження порівняно з іншими відомими профілактичними способами числа випадків розвитку тяжких і середньої тяжкості форм СГЯ та невдач ЕКЗ завдяки блокаді Квінаголідом  $\beta$ 2-дофамінових рецепторів і пригніченню фактора росту ендотелію судин у момент і після введення овуляторної дози ХГЛ.

Недоліком відомого способу-прототипу є недостатня ефективність профілактики СГЯ та число вагітностей після ДРТ. Чинники невдач лежать в недосягненні повноцінної синхронізації трансформації ендометрія та дозрівання яйцеклітин й ембріонів і зменшення кровотоку в гладком'язових органах.

Тому метою роботи стало підвищення числа успішних спроб ДРТ та зниження числа випадків середніх та тяжких форм СГЯ шляхом розробки «гнучкого» протоколу контрольованої оваріальної стимуляції та введення судинозвужувального препарату під час трансвагінальної пункції фолікулів, забезпечення синхронізації трансформації ендометрія та дозрівання яйцеклітин й ембріонів і зменшення кровотоку в гладком'язових органах.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Порівняльну ефективність розробленого та відомого (прототипу) способів профілактики невдач і СГЯ при проведенні ДРТ було вивчено на 240 безплідних пацієнтках, включених до програми ДРТ, з яких 120 пацієток групи I на 2-й день МЦ мали рівень прогестерону нижче за 1,5 нг/мл, і 120 жінок групи II – вище за 1,5 нг/мл. У групах I і II виділено по 2 групи – основну (ІО і ІПО) і порівняння (ІП і ІПП). Пацієнткам основної групи (ІО і ІПО – 120 жінок) проводили профілактику за розробленим способом, що заявляється, а групи порівняння (ІП і ІПП – 120 жінок) – за відомим способом-прототипом. Усі цикли запліднення були проведені за коротким протоколом стимуляції овуляції із застосуванням антагоністу ГнРГ (міжнародна назва препарату Ганірелікс, торгівельна – Оргалутран®, «Шеринг Плау», частина «MSD»). В якості рекомбінантного ФСГ застосовували препарат Пурегон («Шеринг Плау», частина «MSD»), в якості ХГЛ – хорагон (Ferring Pharmaceuticals), в якості селективного агоніста  $\beta$ 2-дофамінових рецепторів – Квінаголід (препарат Норпролак, Ferring Pharmaceuticals.), в якості терліпресину – препарат Реместип (Ferring Pharmaceuticals). ДРТ здійснювали за допомогою протоколів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) та інтрацитоплазматичного ведення сперматозоїдів (ICSI).

Розроблений спосіб профілактики невдач і СГЯ при проведенні ДРТ здійснювали наступним чином. Безплідним пацієнткам, включеним до програми ДРТ, на 2-й день МЦ, крім тестування в сироватці крові рівнів

естрадіолу, ЛГ, ФСГ, досліджували рівень прогестерону. З 2-го дня МЦ починали курс внутрішньом'язових ін'єкцій препарату ФСГ (наприклад, Пурегон) в тому випадку, якщо протестований рівень прогестерону в цей день нижчий за 1,5 нг/мл. Причому препарат вводили в дозі 150-200 МО. Якщо ж рівень прогестерону на 2-й день МЦ досягав значення, вищого за 1,5 нг/мл, то протягом трьох днів (2, 3, 4-й дні МЦ) пацієнтці вводять антагоніст ГнРГ (Ганірелікс) по 0,25 мг підшкірно щоденно. На 5-й день МЦ цим пацієнткам проводили динамічний контроль рівня прогестерону в сироватці крові. Якщо він був нижчий за 1,5 нг/мл, то з 5-го дня МЦ починали введення препарату ФСГ в дозі 150-200 МО. На 5-6-7-й день від початку введення препарату ФСГ виконували УЗД. Коли виявляли фолікул розміром не менше 14 мм, призначали курс підшкірних ін'єкцій антагоніста ГнРГ в дозі 0,25 мг щоденно протягом 4-5 днів до досягнення щонайменше трьох фолікулами розміру не менше 17 мм. Потім внутрішньом'язово повільно вводили ХГЛ (наприклад, Хорагон) в овуляторній дозі 10000 ОД й одночасно починали пероральний прийом Квінаголіду – селективного агоніста  $\beta$ 2-дофамінових рецепторів (Норпролак) в дозі 0,025-0,6 мг щоденно протягом 8 днів. Через 34-36 годин після введення ХГЛ виконували трансвагінальну пункцію фолікулів і забір яйцеклітин для передачі ембріологам для подальшого запліднення. Під час пункції вводили препарат Реместип у дозі 2 мл (0,2 мг Терліпресину), виконуючи одну внутрішньовенну ін'єкцію.

Статистична обробка даних проводилася з використанням комп'ютерного програмного пакету Microsoft Office Excel 2007.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У пацієток обидвох груп не виявлено достовірних відмінностей за віком, показниками менструального циклу, оваріального резерву, тривалістю та причинами безпліддя, соматичного, гінекологічного та інфектологічного анамнезу.

За результатами клінічних досліджень (табл. 1), застосування розробленого способу привело до зниження частоти розвитку СГЯ в групі з рівнем прогестерону на 2-й день МЦ нижче за 1,5 нг/мл в 5,99 рази ( $p < 0,05$ ), а в групі з рівнем прогестерону на 2-й день МЦ вище за 1,5 нг/мл – в 6,01 рази ( $p < 0,05$ ). У трьох пацієток групи порівняння розвинувся СГЯ важкого ступеню – у однієї групи ІП (1,67%) і 2 (3,33%) групи ІПП. Взагалі застосування розробленого способу привело до зниження частоти розвитку СГЯ середнього та важкого ступеня при проведенні ДРТ з 17,50% до 2,50 %, тобто в 7,00 рази ( $p < 0,05$ ).

Як видно з таблиці, частота наставання біохімічної, клінічної вагітності, мимовільних абортів та пологів на перенос в групах з рівнем прогестерону менше за 1,5 нг/мл на 2-й день МЦ після ДРТ за розробленим способом та за прототипом вірогідно не розрізнялися. У групі з рівнем прогестерону вище за 1,5 нг/мл на 2-й день МЦ після ДРТ за розробле-

ним способом порівняно з прототипом частота біохімічних вагітностей на перенос була в 2,88 рази більше (38,33% проти 18,33%,  $p < 0,05$ ), клінічних вагітностей на перенос – в 2,50 рази (33,33% проти 13,33%,  $p < 0,05$ ), пологів на перенос – в 4,50 рази (30,00%

проти 6, 67%,  $p < 0,05$ ). Взагалі застосування розробленого способу при проведенні ДРТ привело до підвищення частоти народження живих дітей порівняно з прототипом з 33,33% до 16,67%, тобто в 2,00 рази ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1

**Результати проведення ДРТ за розробленим способом та прототипом в залежності від рівня прогестерону (П) на 2-й день МЦ**

Показник	Група I з рівнем П менше за 1,5 нг/мл на 2-й день МЦ (n=60)		Група II з рівнем П більше за 1,5 нг/мл на 2-й день МЦ (n=60)	
	Основна група IO (n=60)	Група порівняння IP (n=60)	Основна група IO (n=60)	Група порівняння IIP (n=60)
СГЯ середнього ступеня	1 (1,67%)*	6 (10,00%)	2 (3,33%)*	12 (20,00%)
СГЯ важкого ступеня	0 (0,00%)	1 (1,67%)	0 (0,00%)	2 (3,33%)
Біохімічна вагітність на перенос	25 (41,67%)	20 (33,33%)	23 (38,33%)*	11 (18,33%)
Клінічна вагітність на перенос	22 (36,67%)	18 (30,00%)	20 (33,33%)*	8 (13,33%)
Мимовільний аборт на перенос	0 (0,00%)	2 (3,33%)	2 (3,33%)	4 (6,67%)
Пологи на перенос	22 (36,67%)	16 (26,67%)	18 (30,00%)*	4 (6,67%)

Примітка: \* – різниця статистично вірогідна відносно відповідного показника групи порівняння.

Зниження частоти невдач і розвитку СГЯ за розробленим способом профілактики настає внаслідок поєднання трьох суттєвих ознак: контрольованої оваріальної стимуляції із «гнучким» введенням антагоністів ГнРГ і ФСГ в залежності від рівня прогестерону у сироватці крові, призначення Квінаголіду – селективного агоніста  $\beta 2$ -дофамінових рецепторів, введення судинозвужувального препарату Терліпресину під час трансвагінальної пункції фолікулів.

Механізм поєданого впливу трьох згаданих факторів можна пояснити наступним чином.

Зниження частоти СГЯ настає внаслідок відсутності етапу стимуляції гіпофіза та зменшення внаслідок цього кількості дозріваючих фолікулів; блокади Квінаголідом  $\beta 2$ -дофамінових рецепторів і пригнічення фактора росту ендотелію судин у момент і після введення овуляторної дози ХГЛ, оскільки ХГЛ активує вазоактивні речовини; введення препарату Терліпресину під час пункції фолікулів і забору яйцеклітин, бо останній має виражену судинозвужувальну дію за рахунок підвищення тонуусу гладких м'язів судинної стінки, викликає звуження артеріол, вен і венул, особливо в черевній порожнині, що призводить до зменшення кровотоку в гладком'язових органах, а також у печінці і до зниження тиску в портальній системі.

Необхідність застосування «гнучкого» протоколу оваріального стимулювання, а саме: узгоджувати момент введення антагоністів ГнРГ і ФСГ з рівнем прогестерону в крові пацієнтки пояснюється наступними міркуваннями. Існує два джерела продукції прогестерону з холестеролу: в клітинах гранульози під дією ФСГ і в клітинах текальної оболонки під впливом ЛГ. ФСГ діє на клітини гранульози та сприяє перетворенню холестеролу в прогестерон, який надходить до клітин текальної оболонки та під дією ЛГ перетворюється на андрогени. Андрогени потім надходять знову до клітин гранульози, де конвертуються в естрогени. У яєчнику з кількома фолікулами, стимульованими високими концентраціями ФСГ, можна прогнозувати продукування більшої кількості прогестерону, ніж при наявності одного домінантного фолікула в нормальному циклі в середині фолікулярної фази. Окрім підвищеної стимуляції ФСГ при проведенні ДРТ і збільшеної кількості фолікулів, є інші чинники, що впливають на рівень прогестерону, в тому числі, придушення антагоністами ГнРГ продукції ЛГ, що не дозволяє йому сприяти конверсії прогестерону в естроген. Підвищення рівня прогестерону, яке виникає в результаті поєднання цих факторів, впливає на розвиток ендометрія, не впливаючи на ембріон. Це може призвести до стану асинхронності між

ембрионом й ендометрієм в період імплантації, що, в свою чергу, може призвести до ненастання імплантації і, отже, відсутності вагітності. За розробленим способом, синхронізація трансформації ендометрія та дозрівання яйцеклітин й ембріонів здійснюється за рахунок гнучкості проведення протоколу на основі врахування рівня сироваткового прогестерону.

Покращення психологічного стану пацієнок досягається за рахунок зменшення кількості ін'єкцій, скорочення тривалості лікування, зниження підвищеного гормонального впливу (відсутність приливів, набрякості, збільшення маси тіла, нагрудання молочних залоз, пітливість, зміни настрою, нудоти), а найголовніше – відсутності прецедентів скасування циклів ЕКЗ, відміни перенесення ембріонів в результаті виникнення СГЯ.

Зниження вартості процедури ДРТ відбувається за рахунок зменшення кількості ФСГ, що вводиться, а також препаратів і медикаментів, які використовуються для купування побічних ефектів.

#### ВИСНОВКИ

Реалізація розробленого способу профілактики невдач та СГЯ при ДРТ дозволяє вірогідно збільшити число пологів на перенос вдвічі, а число випадків СГЯ помірного та важкого ступеня зменшити всемеро.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Допоміжні репродуктивні технології в лікуванні безпліддя в Україні / О. М. Юзько, Т. А. Юзько, Н. Г. Руденко [та ін.] // Здоров'я жінки. – 2009. – № 3 (39). – С. 219.

2. Патент Португалії № 1874313, МПК АА61К3155F1. Способ лечения или профилактики синдрома гиперстимуляции яичников с использованием агонистов дофамина / Мартинес-Пельсер А., Арсе Д.-К., Симон-Вальес К., Гомес-Гальего Р. Патентоуластик: DARBY & DARBY PC Ferring International SA центр. – Оубл. 21.10.2010.

3. Щербакова Л. Н. Синдром гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения / Л. Н. Щербакова, О. Б. Панина, Е. Г. Лебедева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 29–34.

4. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT) / T. G. Lainas, I. A. Sfontouris, I. Z. Zorzovilis [et al.] // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 683–689.

5. Kovachev E. Protocol with GnRH-antagonist and ovulation trigger with GnRH-agonist in risk patients – a reliable method of prophylactic of OHSS / E. Kovachev // Akush. Ginekol. (Sofia). – 2008. – Vol. 47, № 4. – P. 16–19.

6. Rizk B. Classification, pathophysiology and management of ovarian hyperstimulation syndrome / B. Rizk, M. A. Abouglar, P. Brinder // Ed. A textbook of in Vitro Fertilization and Assisted Reproduction. 3d ed. Chapter 12. – London: Parthenon Publishing, 2005. – P. 217–258.

7. Van Santbrink E.J. Is there a future for ovulation induction in the current era of assisted reproduction? / E. J. van Santbrink, B. C. Fauser // Hum. Reprod. – 2003. – Vol. 18. – P. 2499–2502.