

УДК 618.177-089.888.11

«КОРОТКИЕ» СХЕМЫ ОВАРИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ (ВРТ) У ЖЕНЩИН СТАРШЕ 40 ЛЕТ© Кулешова Д.А.^{1,2}, Мелехова Н.Ю.², Густоварова Т.А.¹, Иванян А.Н.¹,
Чернякова А.Л.², Крюковский С.Б.¹¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²ООО «Медицинский центр «Гинейя», Россия, 214000, Смоленск, ул. Пржевальского, 6/25

Резюме: целью исследования явилась оценка клинических исходов, эмбриологических характеристик стимуляции овуляции по протоколу с антагонистами и короткому протоколу с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), проведенных у пациенток старше 40 лет за счет средств ОМС (обязательного медицинского страхования). Проведено проспективное исследование 40 программ ВРТ пациенток старше 40 лет за счет средств ОМС (20 пациенток, для контролируемой овариальной стимуляции которых использовался короткий протокол с агонистами, 20 исследуемых, у которых был применен протокол с антагонистами). Анализировались данные анамнеза, клинического и гинекологического обследования, гормонального статуса, ультразвукового исследования, параметры фолликулогенеза в протоколе стимуляции, число и качество полученных ооцитов, эмбрионов. Выявлено, что использование протокола с агонистами позволяет получить большее число зрелых ооцитов.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, возраст, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона обязательное медицинское страхование

SHORT PROTOCOLS OF THE OVARIAN STIMULATION IN THE ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY (ART) PROGRAMS IN WOMEN OVER 40 YEARSKuleshova D.A.^{1,2}, Melechova N.Yu.², Gustovarova T.A.¹, Ivanyan A.N.¹, Chernyakova A.L.²,
Kryukovsky S.B.¹¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28²LLC Medical Center "Guinea", Russia, 214000, Smolensk, Przhevsky St., 6/25

Summary: the aim of the study was to evaluate clinical outcomes, embryological characteristics of the ovulation stimulation protocol with antagonists and a short protocol with gonadotropin-releasing hormone agonists in ART programs, conducted in patients older than 40 years at the expense of the OMS (Compulsary medical insurance). A prospective study of 40 ART programs in patients older than 40 years at the expense of the OMS (in 20 patients a controlled ovarian stimulation with a short protocol with agonist was applied, and in 20 patients – a protocol with antagonists) was undertaken. Anamnesis, clinical and gynecological examinations, hormonal status, data of ultrasound scans, folliculogenesis parameters in the stimulation protocol, number and quality of oocytes and embryos were analyzed. It was found out that when using the protocol with agonists the number of mature oocytes was higher.

Key words: assisted reproductive technology, age, compulsory health insurance, GnRH antagonists, GnRH agonists

Введение

В настоящее время наиболее прогрессивным методом лечения бесплодия являются программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), позволяющие эффективно преодолевать практически любые формы данного патологического состояния. Особенностью проведения программы ЭКО у женщин старшего репродуктивного возраста является необходимость выбора определенного протокола стимуляции с учетом риска «бедного» ответа яичников и «возрастного» ухудшения качества ооцитов. Наиболее остро стоит проблема выбора между наиболее эффективными протоколами – с использованием препаратов агонистов или антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [2]. Использование агонистов ГнРГ (аГнРГ) в длинном

протоколе наряду с хорошей управляемостью цикла, возможностью получения большого числа ооцитов высокого качества увеличивает продолжительность стимуляции овуляции (СО), частоту развития синдрома гиперстимуляции овуляции (СГЯ), повышает общую стоимость лечения. [1]. В связи с чем, у пациенток старшей возрастной группы отдают предпочтение «коротким» схемам – протоколам с антагонистами ГнРГ (антГнРГ) и короткому протоколу с аГнРГ. Расширение показаний для проведения программ ВРТ за счет средств системы ОМС (обязательного медицинского страхования) согласно приказу № 107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», с одной стороны, дает шанс на желанную беременность для большего числа женщин, в том числе и для пациенток старшей возрастной группы, с другой, требует оптимизации затрат на лечение таких пациенток. Экономия финансовых средств, рациональное расходование и перераспределение бюджета позволит обеспечить квалифицированной медицинской помощью большее число нуждающихся пациенток.

Целью исследования явилась оценка клинических исходов, эмбриологических характеристик стимуляции овуляции по протоколу с антагонистами и короткому протоколу с агонистами ГнРГ в программах ВРТ, проведенных у пациенток старше 40 лет в рамках территориальной программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам РФ.

Методика

В проспективное исследование были включены 40 пациенток старше 40 лет, прошедших программу ВРТ за счет средств системы ОМС. В I группу вошли 20 пациенток, стимуляция овуляции которым проводилась с применением фоллитропина альфа в дозе 300 МЕ и трипторелина в дозе 0,1 мг ежедневно. Ко II группе были отнесены 20 исследуемых, для СО которых использовались фоллитропин альфа в дозе 300 МЕ ежедневно и, при достижении одним и более фолликулов диаметра 13-14 мм, цетрореликс в дозе 0,25 мг ежедневно. У всех пациенток обеих групп дополнительно с 8-го дня стимуляции до дня введения триггера назначали менотропины (Менопур Мультидоза) в дозе 75 и 150 МЕ ежедневно.

Критериями включения в исследование явились возраст 40 лет и старше, отсутствие противопоказаний к ВРТ, проведение программы за счет ОМС. Критерии исключения – возраст меньше 40 лет, использование донорских ооцитов в изучаемом цикле, проведение программы за счет личных средств. Всем исследуемым проводили клиническое и гинекологическое обследование в соответствии со стандартами и порядками оказания медицинской помощи, исследовали концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (Е2), антимюллерова гормона (АМГ) на 2-3 день менструального цикла (м.ц.), определяли ультразвуковые параметры яичников – объем яичников и количество антральных фолликулов в них.

После проведения СО при наличии более 2х фолликулов диаметром 17 мм и более вводился триггер овуляции – ХГЧ (10000 МЕ). Через 36 ч. после инъекции ХГЧ проводилась пункция фолликулов. При проведении оплодотворения «in vitro» эмбриологом проводилась морфологическая оценка ооцитов. После денудации при наличии двух пронуклеусов в цитоплазме ооцита фиксировалось нормальное оплодотворение. На 3 сут. культивирования проводилась оценка морфологических параметров эмбрионов: симметрия, фрагментация бластомеров, скорость дробления. Перенос эмбрионов (ПЭ) в полость матки производился на 3 или 5 сут. На 14 сут. после ПЭ определяли уровень бета-субъединицы ХГЧ в сыворотке крови, при наличии подъема – фиксировали биохимическую беременность. При визуализации плодного яйца в полости матки на 21 сут. после эмбриотрансфера регистрировали клиническую беременность. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью методик, принятых в медицинской статистике. Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднюю (М) и ошибку средней арифметической (m). Оценку достоверности различий результатов исследования проводили по критерию Манна-Уитни, критерию χ^2 . Разницу считали достоверной, если величина p не превышала 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст женщин I группы составил $40,80 \pm 0,31$ лет, II группы – $40,85 \pm 0,17$ лет ($p > 0,05$). Возраст супругов пациенток I группы от 26 до 57 лет и в среднем составил $40,20 \pm 1,49$. У супругов исследуемых II выборки возраст от 32 до 43 лет, $37,7 \pm 0,91$ в среднем ($p > 0,05$). Основные клинико-anamnestические данные пациенток обеих групп отражены в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики пациенток исследования

	I группа, n=20	II группа, n=20	
ИМТ (кг/м ²)	23,3±0,6	25, 5±1,01	
Возраст начала менструации (годы)	13,6±0,3	14,2±0,2	
Длительность менструации (дни)	4,7±0,2	4,9±0,2	
Длительность менструального цикла (дни)	27,6±0,4	27±0,2	
Анамнез бесплодия			
Длительность бесплодия (годы)	9,07±1,3	10,38±1,4	
Фактор бесплодия (число пациенток)	Трубно-перитонеальный	14 (70%)	16(80%)
	Мужской	3 (15%)	1(5%)
	Эндокринный	2(10%)	1(5%)
	Сочетанный	1(5%)	2(10%)
Предшествующие циклы ЭКО/ИКСИ в анамнезе (число пациенток)	7(35%)	5(25%)	
Параметры овариального резерва			
Число антральных фолликулов	4,35±0,51	4,17±0,21	
Объем яичников	5,3±0,92	5,2±0,19	
ФСГ (мМЕ/мл)	7,58±0,56	8,13±0,67	
АМГ (нг/мл)	1,10±0,37	1,0±0,15	

Примечание. Достоверность различий не установлена, $p>0,05$

Как представлено в табл. 1, пациентки I и II групп не имеют статистически значимых различий по описанным признакам ($p>0,05$), следовательно, представляется возможным анализ цикла индукции овуляции и эмбриологических характеристик применения схем стимуляции овуляции с аГнРГ и антГнРГ в исследуемых когортах (табл. 2). Оценка длительности цикла стимуляции у пациенток исследования не выявила статистически значимых межгрупповых различий. Длительность цикла СО в I группе составила $11,95±0,3$, во II группе – $11,7±0,3$ ($p>0,05$). Сравнение суммарных доз гонадотропинов в цикле овариальной стимуляции также было сопоставимо между исследуемыми когортами. Дозы рФСГ составили $2841,31±87,5$ и $2527,52±44,1$ МЕ для I и II групп соответственно ($p>0,05$).

Таблица 2. Эмбриологические характеристики в исследуемых группах

	I группа, n=20	II группа, n=20	p
Число фолликулов	5,95±0,80	4,5±0,54	>0,05
Число ооцитов	5,10±0,67	4,05±0,5	>0,05
Число ооцитов/ число фолликулов	86%	90%	>0,05
Число ооцитов в метафазе II (МII)	4,35±0,64	2,7±0,60	>0,05
Число ооцитов МII/число ооцитов	80,3%	66,7%	<0,05

Как следует из табл. 2, у пациенток II выборки показатель соотношения числа зрелых ооцитов к общему числу ооцит-кумулюсных комплексов был достоверно меньше, в сравнении с женщинами, получавшими агонист ГнРГ, кроме того, у 2 (10%) исследуемых данной выборки вообще не было получено зрелых ооцитов. Полученные нами данные совпадают с мнением зарубежных коллег о том, что для пациенток старше 40 лет протоколы с агонистами являются предпочтительными, так как обеспечивают получение большего числа ооцитов хорошего качества и увеличивают вероятность наступления беременности [5]. Однако, окончательно не изучено является ли появление незрелых ооцитов следствием генетических особенностей женщины, отягощенного акушерско-гинекологического и соматического анамнезов или осложнением самой овариальной стимуляции. Кроме того, ряд авторов считают, что снижение числа зрелых ооцитов в настоящем цикле стимуляции может быть обусловлено большим числом попыток ЭКО в анамнезе женщины [4].

Доля зигот с нормальным оплодотворением (2PN2PB) в I группе составила 77,3%, во II группе – 75,2% ($p>0,05$). Доля эмбрионов различного качества также не имела статистически значимых различий. Число переносимых эмбрионов у пациенток I когорты составило – $1,90±0,07$, II – $1,6±0,17$ ($p>0,05$). Частота наступления беременности у изучаемых пациенток отражена на рис. 1.



Рис. 1. Исходы программ ЭКО у изучаемых пациенток

У 3-х (15%) пациенток I группы была зарегистрирована клиническая беременность, среди женщин II группы клиническая беременность также была получена в 3-х (15%) случаях ($p > 0,05$). Частота живорождения также не имела статистически значимых межгрупповых различий и составила 15% (3 из 20) для исследуемых I группы и 10% (2 из 20) во II группе.

Частота наступления беременности, как и число полученных ооцитов и эмбрионов в исследуемых группах достоверно ниже по сравнению с пациентками активного репродуктивного возраста, что подтверждает зависимость оогенеза при контролируемой овариальной стимуляции от исходного состояния овариального резерва [3].

В I когорте возраст 18 (90%) женщин составил 40-41 год, 2 (10%) – 44-45 лет. Среди пациенток II группы 16 (80%) женщин были в возрасте 40-41 года, 4 (20%) – в возрасте 42 лет. Беременность была получена у 4 пациенток 40-41 года и 1 исследуемой 42 лет. Полученные данные позволяют нам определить возраст 42 года как критический для пациенток, желающих проводить программу ВРТ с собственными ооцитами, что совпадает с данными Т.А. Назаренко и Н.Г. Мишиевой (2010).

Заключение

Таким образом, проведение стимуляции овуляции в программах ВРТ у женщин старше 40 лет требует учета параметров овариального резерва с целью определения репродуктивного потенциала и возможности получения беременности с использованием собственных ооцитов женщины. Использование «длинных» протоколов стимуляции в данной возрастной группе увеличивает стоимость лечения, что ограничивает возможность их применения в программах ВРТ за счет средств ОМС. Среди «коротких» схем протокол с агонистами позволяет получить большее число ооцитов хорошего качества. В программах ВРТ за счет средств системы ОМС выбор данной методики также позволит грамотно использовать средства бюджета и оказать квалифицированную медицинскую помощь большему числу пациенток.

Литература (References)

1. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников. – М: Медпресс-информ, 2009. – 271 с. [Nazarenko T.A. *Stimulyaciya funkcii yaichnikov*. Ovarion stimulation. – Moscow: Medpress-inform, – 2009. – 271 p. (In Russian)]
2. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст. – М: Медпресс-информ, 2010. – 207 с. [Nazarenko T.A., Mishieva N.G. *Besplodie i vozrast*. Infertility and age. – Moscow: Medpress-inform, –2010. – 207 p. (In Russian)]
3. Bukulmez O., Arici A. Assessment of ovarian reserve // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. – 2004. – V.16, N3. – P. 231-237.
4. Lee J.E., Kim S.D., Jee B.C. et al. Oocyte maturity in repeated ovarian stimulation // *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*. – 2011. – V.38, N4. – P. 234-237.
5. Madani T., Jahangiri N. Empty Follicle Syndrome: the Possible Cause of Occurrence // *Oman Medical Journal*. – 2015. – V.30, N6. –P. 417-420.
6. Schimberni M., Ciardo F., Schimberni M. et al. Short gonadotropin-releasing hormone agonist versus flexible antagonist versus clomiphene citrate regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2016. – V.20. – P. 4354-4361.

Информация об авторах

Кулешова Дарья Андреевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: darja-gruzdova@rambler.ru

Мелехова Наталья Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, проректор ЧУ ДПО «Институт последипломного медицинского образования», главный врач ООО МЦ «Гинея», г. Смоленск. E-mail: melechova@yandex.ru

Густоварова Татьяна Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tanya.prof@yandex.ru

Иванян Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ivanyan@bk.ru

Чернякова Анна Леонидовна – врач акушер-гинеколог, репродуктолог, ООО МЦ «Гинея», г. Смоленск. E-mail: chernyakova@yandex.ru

Крюковский Сергей Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: agpsf@smolgmu.ru