

ЗАЛЕЖНІСТЬ ЧАСТОТИ ЗАПЛІДНЕННЯ ООЦИТІВ ВІД СТУПЕНЯ ДОЗРІВАННЯ ФОЛІКУЛІВ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Одним із найважливіших етапів програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є отримання достатньої кількості зрілих преовуляторних ооцитів, які здатні до запліднення *in vitro*. Тому індукція суперовуляції є невід'ємною частиною програми і включає використання препаратів, які мають пряму або опосередковану дію на яєчники і спричиняють зростання одночасно кількох фолікулів.

Сьогодні рішення про введення хоріонічного гонадотропіну (ХГ) приймається на підставі результатів гормонального й ультразвукового моніторингу. Загальновизнаним ультразвуковим критерієм призначення ХГ вважається розмір фолікула, що лідирує. Проте у літературі немає єдності поглядів на критичне значення цього параметра. Деякі автори [1] орієнтуються на розмір одного фолікула, що лідирує, інші [2] — на групу з 2–3 фолікулів. Рекомендується призначити тригерну дозу ХГ при досягненні фолікулом, що лідирує, діаметра від 14–15 до 20 мм і більше [3]. Вибір тих або інших значень цього критерію найчастіше обґрунтовується емпірично. Нам не вдалося знайти відомостей про необхідність диференційного підходу до призначення тригерного дозування ХГ залежно від величини при різних видах індукції суперовуляції.

Критерій адекватності індукції суперовуляції — це щоденний приріст рівня естрадіолу на 40–50 % порівняно з наступним днем і щоденне збільшення роз-

мірів фолікулів, що лідирують, на 2 мм [2; 6].

Показниками завершеності індукції суперовуляції є такі: товщина ендометрія (9 мм і більше) та його багаточарова структура [1; 2], адекватний кровотік у судинах матки, а також наявність у когорті не менше 59 % великих фолікулів (діаметром 17 мм і більше) [4]. При індукції суперовуляції без десенситизації гіпофіза ультразвуковими критеріями призначення ХГ є діаметр фолікула, що лідирує, — 18 мм [5].

Критерії завершення індукції суперовуляції та призначення ХГ такі: показниками завершеності індукції суперовуляції є діаметр фолікула, що лідирує, більше ніж 17 мм і товщина ендометрія 8 мм і більше. Додаткову інформацію щодо ступеня зрілості фолікулів надає також визначення активності стероїдогенезу (концентрація Е2 у плазмі крові). Для завершення дозрівання ооцитів вводиться ХГ (рекомендоване дозування 5 000–10 000 МО одноразово, внутрішньом'язово) [3; 5].

Метою цього дослідження було визначення оптимальних критеріїв дозрівання фолікулів для призначення тригерного дозування ХГ.

Матеріали та методи дослідження

З 1999 до 2006 рр. нами було проведено обстеження 513 жінок за програмою ДРТ.

Індукція овуляції проводилася за довгим і коротким протоколами.

Довгий протокол. Уведення препаратів а-ГнРГ (декапептил)

починалося з 21-го дня менструального циклу. Було використано депо-форми. Гонадотропна стимуляція починалася при досягненні десенситизації гіпофіза, яка зазвичай наступала через 14–16 днів від початку введення а-ГнРГ, виявлялася зниженням рівня естрадіолу у крові < 30 пг/мл. Добове дозування гонадотропінів залежало від багатьох факторів, визначалося лікарем індивідуально та становило у середньому для ФСГ 225 МО/добу.

Короткий протокол. Антагоністи ГнРГ вводилися щоденно з 5–6-го дня для індукції овуляції. Гонадотропна стимуляція починалася з 2–3-го дня менструального циклу.

З 1999 до 2005 рр. критерієм дозрівання фолікулів для призначення ХГ була візуалізація при ультразвуковому моніторингу не менше ніж 3 фолікулів розміром 17 мм. Вказані жінки увійшли в першу групу. У день проведення пункції фолікулів застосовувалося спеціальне промивне середовище, урівноважене CO₂ при температурі 37 °С. Кожний фолікул, який піддавався пункції, омивався 3–10 мл середовища; аспірат у пробірці доставлявся ембріологу, який досліджував його щодо наявності ооцитів. У 2006 р. критерієм дозрівання фолікулів для призначення ХГ була візуалізація при ультразвуковому моніторингу не менше ніж 2 фолікулів розмірами не менше ніж 19 мм (друга група пацієнток). Фолікули аспірували безпромивним методом.

У свою чергу, кожна група складалася з 3 підгруп, що були

виділені за віковою ознакою. Підгрупа а — до 24 років, підгрупа б — 24–37 років, підгрупа с — більше 37 років.

Результати дослідження та їх обговорення

При підготовці до процедури IVF стан ендометрія у всіх пацієнток був задовільним.

У жінок кожної підгрупи I групи спостерігалася візуалізація при ультразвуковому моніторингу не менше ніж 3 фолікулів розміром 17 мм. Підгрупа Ia складалася з 48 пацієнток від 19 до 24 років. Середня кількість ооцитів становила $10 \pm 2,3$. З них $(65,0 \pm 4,1)$ % ооцитів ступеня зрілості МІІ, $(28,0 \pm 2,2)$ % — МІ. Кількість незрілих ооцитів становила $(7,0 \pm 1,7)$ %. Середня кількість зигот становила $5,0 \pm 0,9$, настання вагітності спостерігали у $(26,0 \pm 3,2)$ % (таблиця).

До підгрупи Ib увійшли 173 жінки (24–37 років). Середня кількість ооцитів була меншою,

ніж у групі Ia ($8,0 \pm 1,4$), та спостерігалася тенденція до зниження зрілості ооцитів ($(58,0 \pm 2,7)$ % МІІ, $(34,0 \pm 3,4)$ % МІ, $(8,0 \pm 0,8)$ % незрілих), середня кількість зигот була також меншою — $3,0 \pm 1,1$. Частота настання вагітності у пацієнток вказаної групи становила $(22,0 \pm 2,9)$ %.

Підгрупу Ic утворили 92 жінки віком більше ніж 37 років. Середня кількість ооцитів була менша, ніж у групах Ia та Ib ($7,0 \pm 2,3$), та також спостерігалася тенденція до зниження зрілості ооцитів, з яких $(46,0 \pm 3,7)$ % ооцитів мали ступінь зрілості МІІ, а $(41,0 \pm 4,7)$ % — МІ. Кількість незрілих ооцитів становила $(13,0 \pm 2,4)$ %. Кількість зигот у жінок вказаної групи становила $3,0 \pm 1,8$, настання вагітності — $(16,0 \pm 3,3)$ %.

У вказаній групі пацієнток спостерігалася зниження кількості та якості ооцитів зі збільшенням віку жінки, що, у свою чергу, призводило до зменшен-

ня кількості зигот і зниження процента настання вагітності.

За результатами проведеної роботи з 1999 до 2005 рр. спостерігалася тенденція до отримання незрілих ооцитів (GV, MI), а тому з'явилася необхідність у придбанні спеціального середовища для культивування ооцитів до стадії МІІ. У вищезазначеній підгрупі жінок процент запліднення ооцитів знижувався, а також уповільнювався процес розвитку ембріонів і знижувалася частота імплантації.

Наведені вище результати вимагали змін у тактиці ведення пацієнтів. У 2006 р. критерієм призначення ХГ стало досягнення двома фолікулами розмірів не менше 19 мм. У момент пункції фолікули не промивалися середовищем, аспірувалася лише чиста фолікулярна рідина. У результаті були отримані лише переважно зрілі ооцити (стадія МІІ), підвищилася частота запліднення.

Таблиця

Підсумок вагітності у пацієнток I, II груп

| Параметр | Підгрупа | | | | | | Вірогідність, P |
|----------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--|
| | Ia | Ib | Ic | IIa | IIb | IIc | |
| Вік пацієнток | До 24 років | 24–37 років | Старше 37 років | До 24 років | 24–37 років | Старше 37 років | |
| Кількість пацієнток | 48 | 173 | 92 | 12 | 130 | 58 | |
| Діаметр фолікулів, мм | Не менше 3 17 | Не менше 3 17 | Не менше 3 17 | Не менше 2 19 | Не менше 2 19 | Не менше 2 19 | |
| Середня кількість ооцитів | $10,0 \pm 2,3$ | $8,0 \pm 1,4$ | $7,0 \pm 2,3$ | $11,0 \pm 2,2$ | $8,0 \pm 1,6$ | $7,0 \pm 1,8$ | |
| Середня кількість ооцитів МІІ, % | $65,0 \pm 4,1$ | $58,0 \pm 2,7$ | $46,0 \pm 3,7$ | $78,0 \pm 2,4$ | $71,0 \pm 3,1$ | $69,0 \pm 1,9$ | $P_{Ia:Ic} > 0,01$ |
| Середня кількість ооцитів МІ, % | $28,0 \pm 2,2$ | $34,0 \pm 3,4$ | $41,0 \pm 4,7$ | $29,0 \pm 4,5$ | $34,0 \pm 2,2$ | $48,0 \pm 3,1$ | $P_{Ia:Ic} > 0,05$ |
| Кількість зигот | $5,0 \pm 0,9$ | $3,0 \pm 1,1$ | $3,0 \pm 1,8$ | $9,0 \pm 0,5$ | $6,0 \pm 0,9$ | $5,0 \pm 1,4$ | |
| Настання вагітності, % | $26,0 \pm 3,2$ | $22,0 \pm 2,9$ | $16,0 \pm 3,3$ | $42,0 \pm 5,2$ | $33,0 \pm 4,4$ | $27,0 \pm 3,1$ | $P_{Ia:Ic} > 0,05$ $P_{IIa:IIc} > 0,01$ |

У жінок кожної з підгруп спостерігалася візуалізація при ультразвуковому моніторингу не менше ніж 2 фолікулів розміром 19 мм. Підгрупа Па складалася з 12 пацієнток віком від 19 до 24 років. Середня кількість ооцитів становила $11,0 \pm 2,2$. З них ($78,0 \pm 2,4$) % ооцитів ступеня зрілості МІІ, ($22,0 \pm 4,5$) % — МІ. Незрілих ооцитів не спостерігалось. Середня кількість зигот становила $9,0 \pm 0,5$, настання вагітності спостерігали у ($42,0 \pm 5,2$) %.

Підгрупу Пб утворили 130 жінок (24–37 років). Середня кількість ооцитів була меншою, ніж у підгрупі Па ($8,0 \pm 1,6$), та спостерігалася тенденція до зниження зрілості ооцитів ($(71,0 \pm 3,1)$ % МІІ, ($26,0 \pm 2,2$) % МІ, ($3,0 \pm 1,9$) % незрілих), середня кількість зигот була також меншою ($6,0 \pm 0,9$). Частота настання вагітності у пацієнток вказаної підгрупи становила ($33,0 \pm 4,4$) %.

До підгрупи Пс увійшли 58 жінок віком більше ніж 37 років. Середня кількість ооцитів була меншою, ніж у групах Па та Пб ($7,0 \pm 1,8$), а також спостерігалася тенденція до зниження зрілості ооцитів, з яких ($64,0 \pm 1,9$) % ооцитів мали ступінь зрілості МІІ, а ($27,0 \pm 3,1$) % — МІ. Кількість незрілих ооцитів становила 9 %. Кількість зигот у жінок

вказаної підгрупи становила $5,0 \pm 1,4$, настання вагітності — ($27,0 \pm 3,1$) %.

З нашої точки зору, досягнення двома фолікулами розмірів не менше 19 мм є більш прийнятним для визначення ступеня зрілості ооцитів. Така зміна у тактиці ведення пацієнтів допомогла отримати більш зрілі ооцити, знизити кількість ооцитів GV і МІ, збільшити відсоток запліднення ооцитів, а також прискорити процес розвитку ембріонів і підвищити частоту їх імплантації.

Висновки

1. Призначення тригерної дози ХГ при досягненні фолікулами діаметра 17 мм є передчасним і призводить до отримання великої кількості незрілих ооцитів.

2. Призначення тригерної дози ХГ після досягнення двома та більше фолікулами діаметра 19 мм дозволяє підвищити кількість зрілих ооцитів у середньому на 20 % і підвищити частоту запліднення *in vitro* на 15 %.

3. При призначенні тригерної дози ХГ після досягнення двома фолікулами діаметра 19 мм немає необхідності у промиванні фолікулів після аспірації, що дозволяє скоротити час оперативного втручання у 1,5 рази.

4. При використанні нових критеріїв зменшується час, необхідний на культивування ембріонів *in vitro* до перенесення у порожнину матки, підвищується ефективність процедур ДРТ.

5. Підвищення ефективності індукції суперовуляції у перспективі можливе при введенні до циклу індукції факторів, які збільшують кровопостачання тканин яєчників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агаджанова Л. Эндометриальные пиноподии как маркеры имплантации человека // Проблемы репродукции. — 2004. — Т. 10; № 3. — С. 6-10.
2. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова, Л. Н. Кузьмичева. — М: МИА, 2005. — 536 с.
3. Проблемы репродукции эмбрионов при множественной имплантации / Н. А. Каретникова, А. М. Стыгар, В. А. Бахарев и др. // Акуш. и гинекология. — 2005. — № 1. — С. 17-21.
4. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия / Под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова. — М: МИА, 2005. — 517 с.
5. Айзикович И. В. Экстракорпоральное оплодотворение: Пособие для врачей. — Новосибирск, 2006. — 15 с.
6. Zaporozhan V. N., Sobolev R. V. Genetic factors of female infertility. // Biotechnology of human reproduction. — The Parthenon publishing group, 2003. — P. 261-274.

УДК 618.177-089.888.11

Р. В. Соболев, О. Ю. Леонова, І. В. Валах

ЗАЛЕЖНІСТЬ ЧАСТОТИ ЗАПЛІДНЕННЯ ООЦИТІВ ВІД СТУПЕНЯ ДОЗРІВАННЯ ФОЛІКУЛІВ

Досліджували 2 групи жінок, яким здійснювали індукцію суперовуляції для циклів допоміжної репродуктивної терапії. Виявили, що досягнення двома фолікулами розмірів не менше 19 мм є доцільнішим для визначення ступеня зрілості ооцитів, ніж досягнення лідируючими фолікулами розмірів 17 мм. Рекомендовано застосування такої тактики ведення пацієнтів із метою отримання більш зрілих ооцитів, зниження кількості ооцитів GV і МІ, збільшення відсотка запліднення ооцитів і прискорення процесу розвитку ембріонів та збільшення частоти їх імплантації.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, індукція суперовуляції, ступінь дозрівання ооцитів.

UDC 618.177-089.888.11

R. V. Sobolev, O. Yu. Leonova, I. V. Valakh

DEPENDANCE OF OOCYTES FERTILIZATION INCIDENCE ON THE DEGREE OF OOCYTES RIPENESS

It have been researched two groups of women that got induction of superovulation for assisted reproductive therapy cycles. It has been discovered that for defining degree of oocytes' ripeness two or more 19 mm follicles should be used. That is why the usage of this policy is recommended for receiving ripe oocytes, reducing GV and MI oocytes quantity, increasing percentage of fertilized oocytes and process of embryos' acceleration development and increasing of their implantation frequency.

Key words: assisted reproductive technology, induction of superovulation, degree of oocytes' ripeness.