

УДК 618.177-06:618.11-002.191-085.256.5.036.8
DOI 10.11603/24116-4944.2019.2.10934

©М. С. Хміль, С. В. Хміль

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України

Медичний центр «Клініка професора Стефана Хміля»

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОНТРОЛЬОВАНОЇ ОВАРІАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ЗА ДОВГИМ ПРОТОКОЛОМ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ НА ФОНІ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Мета дослідження – проаналізувати ефективність контрольованої оваріальної стимуляції за довгим протоколом у жінок із безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були 130 пацієнток, з яких 100 жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) та 30 – із трубним фактором безпліддя. Хворі були поділені на три групи: першу склали 22 пацієнтки, яким проводили ембріотрансфер у порожнину матки на 5–6 добу після пункції; другу групу – 78 пацієнток, яким проводили перенос ембріонів у криоциклах; третю, контрольну групу, – 30 пацієнток із трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Розподіл жінок у перші дві групи здійснювали на основі ступеня ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ). Контрольовану оваріальну стимуляцію (КОС) здійснювали за довгим протоколом з 19–22 дня попереднього менструального циклу. Оцінку ефективності якості контрольованої оваріальної стимуляції за довгим протоколом проводили за показниками, які детально описані в розділі «Результати дослідження».

Результати дослідження та їх обговорення. При оцінці результатів індукції супероуляції встановлено, що тривалість стимуляції у пацієнток із безпліддям на тлі СПКЯ була вища, ніж у пацієнток із трубним фактором безпліддя, – 11,92 і 10,63 дня відповідно. Сумарна доза гонадотропінів у жінок з СПКЯ становила 1050,5 (725; 1250) Од і була вірогідно вищою стосовно контрольної групи – 845,0 (700; 900) Од. У жінок із безпліддям на фоні СПКЯ у результаті КОС за довгим протоколом середнє число фолікулів перевищувало у 2,7 раза показники контрольної групи. При аспірації отримували достовірно вищу кількість ооцитів (у 2,4 раза) стосовно контрольної групи, а кількість зрілих яйцеклітин у жінок із СПКЯ, які отримували довгий протокол з а-ГнРГ, отримали достовірно більшу (у 2,1 раза), ніж у пацієнток контрольної групи. Вихід бластоцист у жінок із СПКЯ у 1,7 раза перевищував даний показник у контролі. Встановлено, що у пацієнток із безпліддям на тлі СПКЯ, у яких розвинувся СГЯ 1 ступеня, кількість фолікулів й ооцитів була найнижча. У жінок із СПКЯ, в яких діагностовано СГЯ 3 ступеня, кількість фолікулів була вірогідно вища від аналогічних даних в осіб з 1 ступенем СГЯ (на 19,5 %), відповідно, кількість ооцитів була вища на 22,2 %. Встановлено, що кількість досягнутих клінічних індукованих вагітностей у жінок із безпліддям на фоні СПКЯ, яким проводили свіжий перенос ембріона, становила 40,9 %.

Висновки. Проведення контрольованої оваріальної стимуляції за довгим протоколом з використанням агоніст-ГнРГ у жінок із безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників супроводжується у 92,0 % розвитком синдрому гіперстимуляції яєчників (з них у 49,0 % – середнього і важкого ступенів), що обмежує використання цієї схеми стимуляції.

Ключові слова: безпліддя; контрольована оваріальна стимуляція; СГЯ; СПКЯ; довгий протокол стимуляції.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛИРУЕМОЙ ОВАРИАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ПО ДЛИННОМУ ПРОТОКОЛУ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ НА ФОНЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Цель исследования – проанализировать эффективность контролируемой овариальной стимуляции с длинным протоколом у женщин с бесплодием на фоне синдрома поликистозных яичников.

Материалы и методы. Объектом исследования были 130 пациенток, из которых 100 женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и 30 – с трубным фактором бесплодия. Больные были разделены на три группы: первую составили 22 пациентки, которым проводили эмбриотрансфер в полость матки на 5–6 сутки после пункции; вторую группу – 78 пациенток, которым проводили перенос эмбрионов в криоциклах; третью, контрольную группу, – 30 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. Распределение женщин в первые две группы осуществляли на основе степени риска развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). Контролируемую овариальную стимуляцию (КОС) осуществляли по длинному протоколу с 19–22 дня предыдущего менструального цикла. Оценку эффективности качества контролируемой овариальной стимуляции по длинному протоколу проводили по показателям, которые подробно описаны в разделе «Результаты исследования».

Результаты исследования и их обсуждение. При оценке результатов индукции супероуляции установлено, что продолжительность стимуляции у пациенток с бесплодием на фоне СПКЯ была выше, чем у пациенток с трубным фактором бесплодия, – 11,92 и 10,63 дня соответственно. Суммарная доза гонадотропинов у женщин с СПКЯ составила 1050,5 (725; 1250) ЕД и была достоверно выше относительно контрольной группы – 845,0 (700; 900) ЕД. У женщин с бесплодием на фоне СПКЯ в результате КОС по длинному протоколу среднее число фолликулов превышало в 2,7 раза показатели контрольной группы. При аспирации получали достоверно большее количество ооцитов (в 2,4 раза) относительно контрольной группы, а количество зрелых яйцеклеток у женщин с СПКЯ, которые получали длинный протокол с а-ГнРГ, получили достоверно больше (в 2,1 раза), чем у пациенток контрольной группы. Выход бластоцист у женщин с СПКЯ в 1,7 раза превышал данный показатель в контроле. Установлено, что у пациенток с бесплодием на фоне СПКЯ, у которых развился СГЯ 1 степени, количество фолликулов и ооцитов было самым низким. У женщин с СПКЯ, у которых диагностировано СГЯ 3 степени,

количество фолликулов было достоверно выше аналогичных данных у лиц с 1 степенью СГЯ (на 19,5 %), соответственно, количество ооцитов было выше на 22,2 %. Установлено, что количество достигнутых клинических индуцированных беременностей у женщин с бесплодием на фоне СПКЯ, которым проводили свежий перенос эмбриона, составило 40,9 %.

Выводы. Проведение контролируемой овариальной стимуляции по длинному протоколу с использованием агонист-ГнРГ у женщин с бесплодием на фоне синдрома поликистозных яичников сопровождается в 92,0 % развитием синдрома гиперстимуляции яичников (из них в 49,0 % – средней и тяжелой степеней), что ограничивает использование этой схемы стимуляции.

Ключевые слова: бесплодие; контролируемая овариальная стимуляция; СГЯ; СПКЯ; длинный протокол стимуляции.

EVALUATION OF EFFICIENCY ACCORDING TO CONTROLLED LONG PROTOCOL OVARIAN STIMULATION IN INFERTILITY WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS)

The aim of the study – to analyze the effectiveness of controlled long protocol ovarian stimulation in women with polycystic ovary syndrome.

Materials and Methods. The study included 130 patients, of whom 100 were women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and 30 were women with tubal factor infertility. The patients were divided into three groups: group 1 consisted of 22 patients who were embryo transferred on the 5-6th day after puncture; group 2 consisted of 78 patients who went to the cryocycle protocols; group 3 control group consisted of 30 patients with tubal-peritoneal infertility factor. The division of women into the first two groups was based on the degree of risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). Controlled ovarian stimulation was performed according to a long protocol from 19–22 days of the previous menstrual cycle. Evaluation of the effectiveness of quality of controlled ovarian stimulation under the long protocol was performed according to the indicators, which are described in detail in the section "study results".

Results and Discussion. When evaluating the results of the induction of superovulation, it was found that the duration of stimulation in patients with PCOS was higher than in patients with tubal factor infertility – 11.92 days and 10.63 days, respectively. The total dose of gonadotropins in women with PCOS was 1050.5 (725; 1250) IU and was significantly higher relative to the control group – 845.0 (700; 900) IU. In women with infertility due to PCOS and the onset of OHSS as a result of long protocol, the average number of follicles exceeded 2.7 times the control group. During the aspirations we received significantly higher number of oocytes (2.4-fold) relative to the control group, and the number of mature eggs in PCOS women went under the "long" α -GnRH protocol were significantly higher (2.1 fold) than in control group. Blastocyst output in women with PCOS was 1.7 times higher than in control. It was found that in patients with PCOS, and OHSS grade 1, the number of follicles and oocytes was the lowest. In women with PCOS who were diagnosed with OHSS grade 3, the number of follicles was significantly higher than those with grade 1 OHSS (19.5 %), respectively, and the oocyte count was 22.2 % higher. It was found that the number of clinically induced pregnancies achieved in women with PCOS with fresh embryo transfer was 40.9 %.

Conclusions. Controlled ovarian stimulation over a long protocol using agonist-GnRH in women with polycystic ovary syndrome is accompanied in 92.0 % by the development of ovarian hyperstimulation syndrome (49.0 %), which limits the use of this scheme.

Key words: infertility; controlled ovarian stimulation; OHSS; PCOS; long protocol of stimulation.

ВСТУП. Застосування гонадотропіну для стимуляції яєчників відіграє центральну роль у лікуванні безпліддя [1]. На сьогодні найчастіше в протоколах контрольованої овариальної стимуляції (КОС) застосовують такі гонадотропіни: високоочищений людський менопаузальний гонадотропін, який складається з поєднання фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів у співвідношенні 1:1, та рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон (рФСГ) [2]. Введення екзогенних гонадотропінів підтримує рівень ФСГ та ЛГ вище критичного порогу, необхідного для стимулювання розвитку великої кількості фолікулів, що дозволяє, таким чином, отримувати множинні ооцити за один цикл екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) [2]. Звичайні протоколи КОС мають на меті збільшити кількість забраних яйцеклітин для отримання більшої кількості ембріонів. У результаті створюється можливість для відбору ембріонів найкращої якості для перенесення, а також для криоконсервування з метою використання їх у додаткових, нестимульованих циклах [3, 19]. Багато років довгий протокол стимуляції овуляції з використанням агоністів гонадотропін-релізінг-гормону вважали «золотим стандартом» індукції овуляції в циклах ЕКЗ [4]. Останні п'ять років проводяться дебати щодо переваг та недоліків підходу «більше – краще» (звичайний довгий протокол КОС) та «менше є найкращим» (короткий протокол КОС) [1, 5].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – проаналізувати ефективність контрольованої овариальної стимуляції за довгим

протоколом у жінок з безпліддям на фоні синдрому полікістозних яєчників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Відповідно до мети проведено ретроспективний аналіз історій хвороби лікування безпліддя у 130 пацієнок, з яких 100 жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) та 30 – із трубним фактором. Всім їм проводили ЕКЗ. Тривалість ретроспективного пошуку становить три роки. Аналізуючи медичну документацію, ми звертали увагу на певні аспекти. Підбір пацієнок проводили за певними критеріями, зокрема, вік жінок від 25–39 років, діагноз СПКЯ, що встановлений на основі критеріїв Роттердамського консенсусу (2003): менструальна дисфункція – наявність ановуляції, порушення менструального циклу за типом аменореї, олігоменореї, опсоменореї, клінічні і/або біохімічні ознаки гіперандрогенії та наявність полікістозних яєчників за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД). Наявність хоча б двох із трьох критеріїв дозволяє верифікувати діагноз СПКЯ. У групу ретроспективного аналізу не включали пацієнтів із аденоміозом, генітальним ендометріозом, фіброміомою матки (субмукозною, субсерозною, інтрамуральною формами).

Хворих було поділено на три групи: першу склали 22 пацієнтки, яким проводили ембріотрансфер у порожнину матки на 5–6 добу після пункції; другу групу – 78 пацієнок, яким проводили перенос ембріонів у криоциклах; третю, контрольну групу, – 30 пацієнок із трубно-перитонеальним

фактором безпліддя, який був підтверджений за допомогою гістросальпінгографії або лапароскопії. Розподіл жінок у перші дві групи здійснювали на основі ступеня ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ).

Показаннями до лікування безпліддя у пацієнток обох груп за допомогою екстракорпорального запліднення були: тривалість безпліддя у подружньої пари більше трьох років, неефективність хірургічного лікування та 4–6 спроб стимуляції овуляції препаратами кломіфен цитрату в поєднанні з трубно-перитонеальним безпліддям (непрохідність маткових труб, виражений злуковий процес органів малого таза, білатеральна тубектомія).

В усіх обстежених визначали антропометричні показники: зріст за стандартним ростоміром, масу тіла на стандартних вагах. Розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}$. Інтерпретацію даних проводили згідно з рекомендаціями ВООЗ: норма – 20,0–24,9 кг/м², надмірна маса тіла (передожиріння) – 25,0–29,9 кг/м², ожиріння I ступеня – 30,0–34,9 кг/м², ожиріння II ступеня – 35,0–39,9 кг/м², ожиріння III ступеня – > 40 кг/м² [6].

Контрольовану оваріальну стимуляцію здійснювали за довгим протоколом з 19–22 дня попереднього менструального циклу, вводили агоніст гонадотропін-рилізинг гормону (ГнРГ) препарат «Декапентил-Депо» (діюча речовина: триптореліну ацетат) в дозі, що еквівалентна триптореліну 3,75 мг («Десарептул», Ferring, Німеччина). Під час підготовчого лікування моніторинг стану яєчників проводили двічі: перед початком введення препарату «Декапентил-Депо» та перед початком введення гонадотропінів. Після досягнення необхідної супресії гіпофіза, що визначали за допомогою ультразвукового та гормонального моніторингу, починали контрольовану оваріальну стимуляцію. В обох підгрупах здійснювали стимуляцію суперовуляції за допомогою рекомбінантного гонадотропіну корифолітропіну-альфа – «ЕЛОНВА». Препарат має пролонговану дію за рахунок модифікації карбоксикінцевого пептиду субоддиниці бета-ланцюга людського ФСГ. На 8-й день після введення ЕЛОНВИ продовжили стимуляцію рекомбінантним ФСГ «Пурегон» до кінцевого дозрівання ооцитів. Дозу препаратів призначали строго індивідуально, враховуючи особливості організму кожної пацієнтки та відповідь яєчників на стимуляцію під контролем гормонального та УЗД моніторингу. Як тригер овуляції призначали лише препарати хоріонічного гонадотропіну («Прегніл», «Хоріомон» у дозі 10 тис. ОД).

В умовах малої операційної під контролем трансвагінального датчика проводили пункцію фолікулів та аспірацію фолікулярної рідини голками «СООК» (США) через 35–36 год після введення тригера овуляції. Запліднення яйцеклітин та культивування ембріонів із подальшою вітрифікацією на 5–6 доби (стадія бластоцисти) здійснювали в умовах IVF- лабораторії. Оцінку ооцитів проводили після денудації, перед процедурою ICSI. Оцінювали мейотичний стан ооцитів (GV, MI, MII). У циклах IVF/ICSI характеристики здійснювали за морфологічними параметрами: оцінки прозорої оболонки (zona pellucida), зміни у величині та формі самого ооцита, якості, характеристики перивітелінового простору, стану полярного тіла [7–10]. Результати запліднення оцінювали через 16–19 год після процедури ICSI, показники дроблення та вихід бластоцист на 3-й та 5–6-й дні. Якісну характеристику ембріонів на

стадії бластоцисти проводили за системою Gardner [11].

Зважаючи на ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників, у пацієнток під час контрольованої оваріальної стимуляції і в наступні дні після пункції фолікулів проводили ультразвуковий моніторинг для визначення кількості рідини у черевній порожнині та розмірів яєчників. Враховували також клінічну картину пацієнток.

Ультразвуковий контроль використовували при всіх переносах ембріонів. За допомогою катетера Cook перенесли 1 або 2 ембріони в порожнину матки. Ембріони, які залишались, були криоконсервовані. Після ембріотрансферу в порожнину матки пацієнтки отримували підтримувальну терапію препаратами прогестеронового ряду до отримання результату на β -ХГЛ. При позитивному результаті на вагітність підтримку продовжували до 10–12 тижнів. Через 28 днів після перенесення ембріонів у порожнину матки робили ультразвукове дослідження органів малого таза з метою візуалізації плідного яйця в порожнині матки та спостереження сецебиття плода.

У випадку ризику СГЯ через 1–3 місяці після завершення програм ЕКЗ пацієнткам виконували перенос криоконсервованих ембріонів за стандартною методикою.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за допомогою комп'ютерного забезпечення з використанням програм «Microsoft Office Excell» та «Statistica».

Вибір методу аналізу одержаних даних базувався на кількості груп, які включались в обстеження, правильності розподілу величин у них, а також рівностях дисперсій. Опис кількісних характеристик, які підпорядковувались нормальному розподілу величин (відповідно до одержаних номограм та критеріїв нормальності Шапіро–Уїлка та Лілієфорса), здійснювали у вигляді $Mean \pm SD$ (standart deviation). При неправильному розподілі величин їх представляли у вигляді $Me (Lq; Uq)$ (медіани та нижнього і верхнього квартилів). Частотні характеристики досліджуваних показників описували як абсолютне значення (n), відсоткову кількість (%) та 95 % ДІ (довірчий інтервал).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Оцінку ефективності якості контрольованої оваріальної стимуляції за довгим протоколом проводили за такими показниками: тривалість кількості днів стимуляції, сумарна доза р-ФСГ, кількість отриманих ооцитів при трансвагінальній пункції та ембріонів без промивання фолікулів, а також включаючи ооцити після промивання стерильним культуральним розчином Aspiration, сумарний відсоток ефективності отриманих ооцитів, ступінь зрілості ооцитів, частота запліднення (співвідношення кількості 2PN до загальної кількості отриманих при трансвагінальній пункції яйцеклітин), дроблення ембріонів, вихід бластоцист на 5–6 день культивування, відсоток настання вагітності й розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників.

При оцінці результатів індукції суперовуляції у пацієнток дослідних і контрольної груп встановлено, що тривалість стимуляції у пацієнток із безпліддям на тлі СГКЯ була вища, ніж у пацієнток із трубним фактором безпліддя – 11,92 (11; 13) днів і 10,63 (10; 11) днів; ($p < 0,001$) відповідно. Сумарна доза гонадотропінів у жінок із СГКЯ становила 1050,5 (725; 1250) ОД і була вірогідно вищою стосовно контрольної групи – 845,0 (700; 900) ОД ($p < 0,001$).

Одним із найважливіших факторів успішного проведеного ЕКЗ є ефективна оваріальна стимуляція і отри-

мання достатньої кількості зрілих ооцитів. При цьому ефективність програми ЕКЗ підвищується з кількістю аспірованих преовуляторних ооцитів, отриманих на тлі індукції суперовуляції [12, 13]. При цьому частота настання вагітності зростає у тих випадках, коли при пункції фолікулів вдається отримати більше п'яти яйцеклітин. У цілому, в жінок із безпліддям на фоні СПКЯ у результаті КОС за довгим протоколом середнє число фолікулів перевищувало у 2,7 раза показники контрольної групи ($p < 0,001$). При аспірації отримували достовірно вищу кількість ооцитів (у 2,4 раза) стосовно контрольної групи, а кількість зрілих яйцеклітин у жінок із СПКЯ, які отримували довгий протокол з а-ГнРГ, отримали достовірно більшу (у 2,1 раза), ніж у пацієнток контрольної групи із трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Перенесення ембріонів проводили на стадії бластоцисти на 5–6 добу культивування, що свідчить про добру якість ембріонів, при цьому вихід бластоцист у жінок із СПКЯ у 1,7 раза перевищував даний показник у контролі (табл. 1).

Варто відмітити, що кількість ооцитів була високою, що може вплинути на якість отриманих яйцеклітин у контрольованій оваріальній стимуляції, кількість запліднених клітин нормальної форми та вихід бластоцист. Оцінювали

мейотичний стан ооцитів (GV, MI, MII); тільки ооцити на стадії профазі I другого мейотичного поділу (MII) придатні для запліднення методом інтрацитоплазматичної ін'єкції спермія. Аналіз отриманих результатів показав, що кількість зрілих ооцитів (MII) становила $16,19 \pm 4,08$.

Впровадження у клінічну практику допоміжних репродуктивних технологій, окрім вирішення проблеми безпліддя, має ще й негативні сторони, які стосуються ускладнень, найпоширенішим із яких є СГЯ [14–16]. Оскільки у 92,00 % жінок із СПКЯ, включених у дослідження, був діагностований СГЯ, ми проаналізували кількість фолікулів й ооцитів залежно від його ступеня. Встановлено, що у пацієнток із безпліддям на тлі СПКЯ, у яких розвинувся СГЯ 1 ступеня, кількість фолікулів й ооцитів була найнижча. У жінок із СПКЯ, в яких діагностовано СГЯ 3 ступеня, кількість фолікулів була вірогідно вища від аналогічних даних в осіб із 1 ступенем СГЯ (на 19,5 %), відповідно, кількість ооцитів була вища на 22,2 % ($p > 0,05$) (табл. 2). Враховуючи те, що головним показником визначення безпечної схеми КОС є менша частота розвитку СГЯ середнього і тяжкого ступенів, можна говорити про те, що у 49,0 % індукція яєчників за довгим протоколом не рекомендована.

Таблиця 1. Параметри індукції суперовуляції у жінок із безпліддям на фоні СПКЯ та трубно-перитонеального фактора (Mean±SD)

Показник	Безпліддя на фоні СПКЯ (n=100)	Трубно-перитонеальне безпліддя (n=30)	P
Кількість фолікулів	33,29±6,68	12,50±2,30	<0,001*
Кількість отриманих ооцитів	22,99±5,62	9,70±1,80	<0,001*
Кількість зрілих ооцитів	16,19±4,08	7,70±1,93	<0,001*
Вихід бластоцист	5,80±2,77	3,4±1,82	<0,001*

Примітка. * – статистично достовірні результати.

Таблиця 2. Характеристика кількості фолікулів та ооцитів залежно від СГЯ у жінок із СПКЯ (Mean±SD)

Показник	СГЯ			Тест Тьюкі при попарному порівнянні груп
	1 ступеня (n=43)	2 ступеня (n=34)	3 ступеня (n=15)	
Кількість фолікулів	32,24±10,80	34,74±10,05	40,07±10,14	$p_{1-2}=0,52$ $p_{1-3}=0,03^*$ $p_{2-3}=0,23$
Кількість ооцитів	21,46±7,86	23,20±6,94	27,60±6,77	$p_{1-2}=0,54$ $p_{1-3}=0,02^*$ $p_{2-3}=0,14$

Примітка. * – статистично значущі результати.

Одним із головних показників результативності методу ЕКЗ у жінок із діагностованим безпліддям є частота настання вагітності у стимульованих циклах. Встановлено, що кількість досягнутих клінічних індукованих вагітностей у жінок із безпліддям на фоні СПКЯ, яким проводили свіжий перенос ембріона, становила 40,9 %. При аналізі отриманих результатів, варто відмітити, що у дослідженні А. Д. Вітюк та З. А. Короп частота настання клінічної вагітності у групі зі СПКЯ становила 23,0 % [17]. Дослідники також зазначають, що при настанні вагітності СГЯ перебігає тяжче [18].

ВИСНОВКИ. Проведення контрольованої оваріальної стимуляції за довгим протоколом з використанням агоніст-ГнРГ у жінок з безпліддям на тлі синдрому полікістозних яєчників супроводжується у 92,0 % розвитком синдрому гіперстимуляції яєчників (з них у 49,0 % – середнього і тяжкого ступенів), що обмежує використання цієї схеми стимуляції. З іншого боку, відсоток зрілих ооцитів, кількість ембріонів та кількість бластоцист, а також кількість досягнутих клінічних індукованих вагітностей вказує на результативність контрольованої оваріальної стимуляції за довгим протоколом у жінок із безпліддям на тлі СПКЯ.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Необхідно розробити комплексний підхід із врахуванням всіх ланок патогенезу цієї проблеми. Оптимізувати протоколи контрольованої оваріальної стимуляції у пацієнок із синдромом полікістозних яєчників шляхом диференційованого підходу щодо стимуляції овуляції та вітрифікації

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Alper M. M. Ovarian stimulation protocols for IVF: is more better than less? / M. M. Alper, B. C. Fauser // *Reproductive BioMedicine*. – 2017. – Vol. 34, Issue 4. – P. 345–353.
2. Fatemi H. M. Ovarian stimulation: today and tomorrow / H. M. Fatemi, C. Blockeel, P. Devroey // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2012. – No. 13. – P. 392–397.
3. Порівняльна характеристика протоколів стимуляції овуляції з використанням агоністів та антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій (огляд літератури) / М. С. Хміль, С. В. Хміль, Н. Я. Чудійович, А. С. Хміль-Досвальд // *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. – 2018. – № 4 (78). – С. 90–96.
4. Sighinolfi G. New strategies of ovarian stimulation based on the concept of ovarian follicular waves: From conventional to random and double stimulation / G. Sighinolfi, S. K. Sunkara, A. La Marca // *Reproductive BioMedicine*. – 2018. – Vol. 37, Issue 4. – P. 489–497.
5. Body Mass Index: Considerations for Practitioners. [Electronic resource]. Available from : <https://www.cdc.gov/obesity/downloads/bmi4pracitioners.pdf>
6. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting // *Human Reproduction*. – 2011. – Vol. 26, N. 6. – P. 1270–1283.
7. Dokras A. Human blastocyst grading: an indicator of developmental potential? / A. Dokras, I. L. Sargent, D. H. Barlow // *Hum Reprod.* – 1993. – Vol. 8 (12). – P. 2119–2127.
8. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in-vitro fertilization / D. K. Gardner, W. B. Schoolcraft, L. Wagley [et al.] // *Hum Reprod.* – 1998. – Vol. 13 (12). – P. 3434–3440.
9. Veeck L. L. An Atlas of Human Blastocysts / L. L. Veeck, N. Zaninovic // *Encyclopedia of Visual Medicine Series*. Taylor & Francis, 2003. – 286 p.
10. Dagan G. F. Pasteurization of Beer by a Continuous Dense-phase CO₂ System / G. F. Dagan, M. O. Balaban // *J. of*

REFERENCES

1. Alper, M.M., & Fauser, B.C. (2017). Ovarian stimulation protocols for IVF: is more better than less? *Reproductive BioMedicine*, 34, 4, 345-353.
2. Fatemi, H.M., Blockeel, C., & Devroey, P. (2012). Ovarian stimulation: today and tomorrow. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 13, 392-397.
3. Khmil, M.S., Khmil, S.V., Chudiyovych, N.Ya., & Khmil-Doswald, A.S. (2018). Porivnialna kharakterystyka protokoliv stymulatsii ovuliatzii z vykorystanniam ahonistiv ta antahonistiv honadotropin-rylizin-hormoniv u prohramakh dopomizhnykh reproduktivnykh tekhnolohii (ohliad literatury) [Comparative characteristics of protocols of ovulation stimulation with using of agonists and antagonists of gonadotropin-releasing hormone in the programs of assisted reproductive technologies (literature review)]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy – Bulletin of Social Hygiene and Health Care*

ембріонів із переносом у кріоциклах для зменшення ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників. Та розробити методи прегравідарної підготовки для покращення якості яйцеклітин. Все це дасть змогу підвищити ефективність допоміжних репродуктивних технологій.

- Food Sci. – 2006. – Vol. 71, no. 3. – P. E164–E169.
11. Данкович Н. А. Причины и формы бесплодия. Современные возможности диагностики и лечения / Н. А. Данкович, В. Н. Воробей-Виховская // *Здоровье женщины*. – 2013. – № 3. – С. 192–197.
12. Cumulative live birth rate after three ovarian stimulation IVF cycles for poor ovarian responders according to the bologna criteria / H. Ke, X. Chen, Y. D. Liu [et al.] // *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 33 (3). – P. 418–422. doi: 10.1007/s11596-013-1134-7.
13. Щербина М. О. Оптимізація ведення вагітності після застосування екстракорпорального запліднення / М. О. Щербина, М. І. Антонян // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 1 (62). – С. 258–260.
14. Smith V. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: A review / V. Smith, T. Osianlis, B. Vollenhoven // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 514159.
15. Complications in multiple gestation pregnancy: A cross-sectional study of ten maternal-fetal medicine centers in China / J. Wei, Qi.-J. Wu, T.-N. Zhang [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, no. 21. – P. 30797–30803. doi: 10.18632/oncotarget.9000
16. In vitro fertilization in women under 35: counseling should differ by age / K. C. Humm, L. E. Dodge, L. H. Wu [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2015. – Vol. 32, no. 10. – P. 1449–1457.
17. Вітюк А. Д. Вплив ожиріння та гіперандрогенії на частоту настання вагітності у жінок з ановуляторним безпліддям / А. Д. Вітюк, З. А. Короп // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. – К., 2014. – Вип. 23, кн. 5 (ч. 2). – С. 172–177.
18. Strain-dependent differences in the efficiency of transgenic mouse production / A. B. Auerbach, R. Norinsky, W. Ho [et al.] // *Transgenic Res.* – 2003. – Vol. 12, no. 1. – P. 59–69.
19. Alper M. M. Ovarian stimulation protocols for IVF: is more better than less? / M. M. Alper, B. C. Fauser // *Reproductive BioMedicine Online*. – 2017. – Vol. 34, Issue 4. – P. 345–353. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.010>

Organization of Ukraine, 4 (78), 90-96 [in Ukrainian].

4. Sighinolfi, G., Sunkara, S.K., & La Marca, A. (2018). New strategies of ovarian stimulation based on the concept of ovarian follicular waves: From conventional to random and double stimulation. *Reproductive BioMedicine*, 37, 4, 489-497.
5. Body Mass Index: Considerations for Practitioners. Retrieved from: <https://www.cdc.gov/obesity/downloads/bmi4pracitioners.pdf>
6. (2011). The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Human Reproduction*, 26, 6, 1270-1283.
7. Dokras, A., Sargent, I.L., & Barlow, D.H. (1993). Human blastocyst grading: an indicator of developmental potential? *Hum. Reprod.*, 8 (12), 2119-2127.
8. Gardner, D.K., Schoolcraft, W.B., Wagley, L., Schlenker, T., Stevens, J., & Hesla, J. (1998). A prospective randomized

trial of blastocyst culture and transfer in in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.*, 13 (12), 3434-3440.

9. Veeck, L.L., & Zaninovic, N. (2003). *An Atlas of Human Blastocysts. Encyclopedia of visual medicine series. Taylor & Francis*, 286 p.

10. Dagan, G.F., & Balaban, M.O. (2006). Pasteurization of Beer by a Continuous Dense-phase CO₂ System. *J. of Food Sci.*, 71, 3, E164-E169.

11. Dankovich, M.D., Vorobei-Vykchovsky, V.N. (2013). Prichyny i formy besplodiya. Sovremennyye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya [The course and forms of infertility. The opportunity of diagnostic and treatment today]. *Zdorovye zhen-shchiny – Women's Health*, 3, 192-197 [in Russian].

12. Ke, H., Chen, X., Liu, Y.D., Ye, D.S., He, Y.X., & Chen, S.L. (2013). Cumulative live birth rate after three ovarian stimulation IVF cycles for poor ovarian responders according to the bologna criteria. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.*, 33 (3), 418-422. doi: 10.1007/s11596-013-1134-7.

13. Shcherbyna, M.O., & Antonian, M.I. (2013). Optyimizatsiia vedennia vahitnosti pislia zastosuvannia ekstrakorporalnoho zaplidnennia [Optimization of pregnancies conduction after assisted in vitro fe]. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskyy vestnik – Tauride Medical and Biological Bulletin*, 16, 2, ch. 1 (62), 258-260 [in Ukrainian].

14. Smith, V., Osianlis, T., & Vollenhoven, B. (2015). Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: A review. *Obstet.*

Gynecol. Int., 2015, Article ID: 514159.

15. Wei, J., Wu, Q.-J., Zhang, T.-N., Shen, Z.-Q., Liu, H., Zheng, D.-M., ..., & Liu, C.-X. (2016). Complications in multiple gestation pregnancy: A cross-sectional study of ten maternal-fetal medicine centers in China. *Oncotarget*, 7, 21, 30797-30803. doi: 10.18632/oncotarget.9000

16. Humm, K.C., Dodge, L.E., Wu, L.H., Penzias, A.S., Malizia, B.A., Sakkas, D., & Hacker, M.R. (2015). In vitro fertilization in women under 35: counseling should differ by age. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 32, 10, 1449-1457.

17. Vityuk, A.D., & Korop, Z.A. (2014). Vplyv ozhyrinnia ta hiperandrohenii na chastotu nastannia vahitnosti u zhinok z anovuliatornym bezpliddiam [Influence of obesity and hyperandrogenia on the frequency of pregnancy in women with anovulatory infertility]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO imeni P.L. Shupyka – P.L. Shupyk NMAPE Collection of Scientific orks*, 23, 5 (ch. 2), 172-177 [in Ukrainian].

18. Auerbach, A.B., Norinsky, R., Ho, W., Losos, K., Guo, Q., Chatterjee, S., & Joyner, A.L. (2003). Strain-dependent differences in the efficiency of transgenic mouse production. *Transgenic Res.*, 12, 1, 59-69.

19. Alper, M.M., & Fauser, B.C. (2017). Ovarian stimulation protocols for IVF: is more better than less? *Reproductive Bio-Medicine Online*, 34, 4, 345-353. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.010>.

Отримано 20.11.19