

УДК 618.177-089.888.11-06:618.11-008.64-036.8

О.О. Чайка

## Ефективність програм екстракорпорального запліднення (IVF/ICSI) у пацієнток із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 4(161): 27-31; doi 10.15574/HW.2022.161.27

**For citation:** Chayka OO. (2022). Effectiveness of in vitro fertilization (IVF/ICSI) programs in patients with a predicted poor ovarian response. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(161): 27-31; doi 10.15574/HW.2022.161.27

**Мета** — показати ефективність програм екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) у жінок із безпліддям з прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію різними гонадотропінами; дослідити перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених у них.

**Матеріали та методи.** I група — 75 жінок, у яких контролювану стимуляцію супероуляції проведено сечовими гонадотропінами в протоколі із застосуванням антагоністів гонадотропін-рилізінг гормону. II група (порівняння) — 65 жінок, у яких стимуляцію супероуляції проведено за аналогічною схемою рекомбінантними гонадотропінами. Підтвердження або виключення біохімічної вагітності здійснено шляхом визначення рівня загального хоріонічного гонадотропіну людини в сироватці крові за 14 днів після перенесення ембріона. Обробку даних виконано з використанням програмного пакету «Stat Soft Statistica 8.0».

**Результати.** Частота скасування циклу ЕКЗ (IVF/ICSI) у жінок I групи була достовірно нижчою порівняно з пацієнтками II групи: у I групі вона становила 2 (2,7%) випадки проти 8 (12,3%) випадків у II групі ( $p < 0,05$ ). Частота відміни циклу ЕКЗ серед пацієнток I групи була достовірно нижчою, ніж серед пацієнток II групи (ВШ=0,205; 95% ДІ: 0,048–0,87;  $p < 0,05$ ). Процедуру перенесення ембріонів проводили 73 жінкам I групи та 57 пацієнткам II групи. Частота настання вагітності на протокол ЕКЗ і на перенесення ембріонів становила 41,1% (30/73) і 36,8% (21/57) відповідно. Відсутність подальшого розвитку ембріона після імплантації (біохімічна вагітність) відмічали в 1 (3,3%) жінки I групи та в 1 (4,8%) пацієнтки II групи. Вагітність, що не розвивається, у терміні до 12 тижнів діагностували у 2 (6,6%) жінок I групи та в 3 (14,2%) пацієнток II групи. Вагітність, що настала після програми ЕКЗ (IVF/ICSI), завершилася пологами у 24 (32,9%) із 73 жінок I групи та в 13 (22,8%) із 57 жінок II групи.

**Висновки.** У жінок, у яких контролювану стимуляцію супероуляції проведено сечовими гонадотропінами в протоколі із застосуванням антагоністів гонадотропін-рилізінг гормону, порівняно з жінками, у яких стимуляцію супероуляції проведено за аналогічною схемою рекомбінантними гонадотропінами, частота настання вагітності та завершення її пологами була достовірно вищою.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, стимуляція яєчників, сечові та рекомбінантні гонадотропіни, ефективність настання вагітності.

### Effectiveness of in vitro fertilization (IVF/ICSI) programs in patients with a predicted poor ovarian response

O. O. Chayka

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

**Purpose** — to show the effectiveness of in vitro fertilization (IVF) programs in infertile women with a predicted poor ovarian response to stimulation with various gonadotropins and to study the course of pregnancy, childbirth and the condition of their newborns.

**Materials and methods.** The Group I is 75 women, the controlled stimulation of superovulation in which by urinary gonadotropins was performed in the protocol with the use of gonadotropin-releasing hormone antagonist. The Group II (comparison) is 65 women, the stimulation of superovulation in which was carried out according to an analogical scheme with recombinant gonadotropins. Confirmation or exclusion of biochemical pregnancy was carried out by determining the level of total human chorionic gonadotropin in blood serum 14 days after embryo transfer. Data processing was carried out using the Stat Soft Statistica 8.0 software package.

**Results.** The frequency of cancellation of IVF cycle (IVF/ICSI) in the patients of the Group I was reliably lower than among the patients of the Group II: in the Group I it was 2 (2.7%) cases against 8 (12.3%) cases in the Group II ( $p < 0.05$ ). IVF cycle cancellations among the patients of the Group I was reliably lower than among the women of the Group II (OR=0.205; 95% CI: 0.048–0.87;  $p < 0.05$ ). Embryo transfer procedure was performed for 73 women of the Group I and 57 patients of the Group II. The frequency of pregnancy on the IVF protocol and embryo transfer was 41.1% (30/73) and 36.8% (21/57), respectively. Absence of the further embryo development after implantation (biochemical pregnancy) was registered in 1 (3.3%) woman of the Group I and 1 (4.8%) patient of the Group II. Non-developing pregnancy up to 12 weeks was diagnosed in 2 (6.6%) women of the Group I and 3 (14.2%) patients of the Group II. Pregnancy that occurred after the IVF/ICSI program resulted in childbirth in 24 (32.9%) women out of 73 of the Group I and 13 patients out of 57 (22.8%) of the Group II.

**Conclusions.** In women who underwent the controlled stimulation of superovulation by urinary gonadotropins in the protocol using gonadotropin-releasing hormone antagonist compared to women who underwent the stimulation of superovulation with recombinant gonadotropins according to an analogical scheme, the frequency of pregnancy and completion of pregnancy by childbirth was reliably higher.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

**Keywords:** infertility, assisted reproductive technologies, ovarian stimulation, urinary and recombinant gonadotropins, effectiveness of pregnancy onset.

## Вступ

Існуючі алгоритми проведення програм екстракорпорального запліднення (IVF/ICSI) передбачають ретельний аналіз репродуктивного здоров'я жінки з метою підбору найбільш ефективного протоколу та оптимального дозування препаратів. Численні фактори, такі як вік та інші соціально-демографічні показники, дані анамнезу щодо наявності гінекологічних захворювань та екстрагенітальної патології, а також історія лікування безпліддя кожної пацієнтки обумовлюють потребу в індивідуалізованому підході до лікування. Однак більшість з означених факторів впливають на такий інтегральний показник, як оваріальний резерв, тобто на функціональний резерв яєчника, що визначає здатність останнього до розвитку здорового фолікула з повноцінною яйцеклітиною, у тому числі у відповідь на стимуляцію [3,9,20,21,26].

На думку багатьох вчених, доцільно розглядати питання проведення циклів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) у пацієнок із нормальним і низьким оваріальним резервом [6,7,11]. Клінічне значення цього поділу виявляється в тому, що очікувано часто пацієнтки з низьким оваріальним резервом або ж, як його називають, «бідним», «зниженим», характеризуються недостатньою реакцією на контрольовану стимуляцію яєчників, тобто в ході проведення маніпуляції отримують меншу кількість ооцитів або взагалі неефективність стимуляції, а в разі отримання ембріонів — їхню незадовільну якість [3]. Підхід до ведення таких пацієнок є іншим: можливе використання модифікованих протоколів контрольованої стимуляції яєчників, призначення гормональних препаратів різного типу (андрогенів, комбінованих оральних контрацептивів) до початку протоколу. Це дає змогу підвищити показники клінічної ефективності ЕКЗ [11]. На жаль, саме пацієнтки з передбачувано поганою відповіддю становлять валову частку тих, хто звертається до методики (IVF/ICSI) [9]. Підходи до їхнього ведення відрізняються порівняно із загальною когортою жінок із нескомпрометованим оваріальним резервом, зокрема, з позицій визначення препарату та дозування гонадотропінів, що потребує детальнішого розгляду. Передумовою для дослідження порівняльної ефективності використання препаратів гонадотропінів принципово різного походження (отриманих із сечі жінок

у менопаузі та рекомбінантних) є різний ступінь їхньої чистоти, однорідності складу, а також незначні відмінності в будові молекули, зокрема її вуглеводневих компонентів, які є більш близькими до ендогенних за умов використання препаратів людського менопаузального гонадотропіну (лМГ) [6,14,16,18]. Зокрема, вважається, що очищений сечовий *фолікулостимулюючий гормон* (сФСГ) має порівняно з попередниками численні переваги, зокрема, нижчі необхідні дози, здатність вводитися підшкірно, меншу варіабельність концентрації залежно від партії препарату, можливість індивідуалізації протоколів відповідно до потреб пацієнта, кращий контроль розвитку фолікулів, менший ризик багатоплідної вагітності та розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників [1,2,4,12].

З огляду на це наявність на ринку препаратів обох груп здається чітко обґрунтованою. Важливим моментом, який свідчить на користь використання препаратів, отриманих із біологічних рідин, є порівняно нижча вартість лікування ними. Однак численні дослідження, що оцінювалися авторами систематичних оглядів, присвячені питанню порівняння клінічної ефективності застосування лМГ та їхніх похідних порівняно з рекомбінантними гонадотропінами [5,8,10,17,23]. Неодноразово проводилися конкретні дослідження з питань порівняльної ефективності застосування менопаузальних гонадотропінів та їхніх рекомбінантних аналогів [15].

Однак дослідження останніх років показали, що альтернативне використання лМГ або рекомбінантного *фолікулостимулюючого гормону* (рФСГ) пацієнтами з поганою відповіддю на контрольовану стимуляцію яєчників не призводить до статистично значущої різниці в показниках ефективності (IVF/ICSI) у протоколах з антагоністами *гонадотропін-релізинг гормону* в цих двох групах. В обох групах спостерігалися порівнянні показники рівнів клінічної вагітності (30,8% проти 29,4%), показники імплантації на один перенесений ембріон (62,3% проти 61,7%) і частоти викиднів на одну вагітність (33,3% проти 30,0%). І хоча число перенесених ембріонів на один ооцит розміром понад 14 мм становило 54,0% проти 44,8%, а коефіцієнт пологів на вагітність — 16,7% проти 10%, жоден із цих показників статистично достовірно не відрізнявся [22]. Однак у новіших дослідженнях наводяться інші дані. Зокрема, метааналіз 2014 року відзначає значно вищі показники

клінічної вагітності, які спостерігаються на тлі застосування комбінації рФСГ та рекомбінантного лютеїнізуючого гормону (рЛГ) порівняно з використанням рФСГ самостійно в загальній популяції жінок, проаналізованій у цьому огляді (ВР=1,09; 95% ДІ: 1,01–1,18) та в пацієнток із поганою відповіддю (ВР=1,30; 95% ДІ: 1,01–1,67) [12]. Отже, спостерігається відносно збільшення показника клінічної вагітності на 9% у загальній популяції та на 30% у пацієнток із поганою відповіддю, що дає змогу припустити можливу користь додаткового застосування рЛГ у жінок із поганою відповіддю на стимуляцію яєчників [22,24]. Щодо порівняння ефективності застосування комбінації рекомбінантних препаратів (рФСГ+рЛГ) та лМГ у пацієнток зі знизеним оваріальним резервом, то такі дослідження також існують. Y. Wang та співавт. (2020) виявили результати, що різняться в різних вікових категоріях пацієнток, а це можна пов'язати з різними параметрами овуляторного резерву в таких категорій пацієнток. Зокрема, для жінок вікової групи від 30 років отримано вищі показники клінічної вагітності на пацієнта (ВР=4,48; 95% ДІ: 1,15–17,46) та кількості живонароджень на початий цикл (ВР=1,69; 95% ДІ: 1,96–2,71) у групі жінок, яким вводили рФСГ+рЛГ порівняно з лМГ. Для пацієнток вікової групи до 30 років комбінація препаратів рФСГ та рЛГ дає змогу отримати більшу кількість ооцитів, однак меншу кількість високоякісних ембріонів. Тому дослідники роблять висновок про можливу вищу ефективність схеми з рФСГ+рЛГ порівняно з лМГ у жінок віком від 30 років. Однак вчені зазначають, що, зважаючи на низьку кількість досліджень, питання потребує подальшого вивчення [25]. Тому ми вирішили дослідити клінічну ефективність програм ЕКЗ у жінок із безпліддям з прогнозованою слабкою відповіддю яєчників залежно від стимуляції різними гормональними препаратами в протоколі ЕКЗ (IVF/ICSI).

**Мета** дослідження — показати ефективність програм ЕКЗ у жінок із безпліддям з прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію різними гонадотропінами; дослідити перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених у них.

### Матеріали та методи дослідження

Залежно від гормональної терапії в протоколі ЕКЗ (IVF/ICSI) обстежених пацієнток поділено на групи. Основна (клінічна) I група — 75 жі-

нок, у яких контрольовану стимуляцію супер-овуляції проведено сечовими гонадотропінами в протоколі із застосуванням антагоністів *гонадотропін-рилізінг гормону*. II група (порівняння) — 65 жінок, у яких стимуляцію суперовуляції проведено за аналогічною схемою рекомбінантними гонадотропінами. Підтвердження або виключення біохімічної вагітності здійснено шляхом визначення рівня загального хоріонічного гонадотропіну людини в сироватці крові за 14 діб після перенесення ембріона. У подальшому проаналізовано перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених у цих пацієнток. При підрахунку результатів застосовано методи, прийняті медико-біологічної статистикою, викладені в керівництві Мінцера О.П. Обробку даних проведено з використанням програмного пакету «Stat Soft Statistica 8.0» [13,19].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

### Результати дослідження та їх обговорення

Частота скасування циклу ЕКЗ (IVF/ICSI) у жінок I групи була достовірно нижчою порівняно з пацієнтками II групи. Так, у I групі вона становила 2 (2,7%) випадки проти 8 (12,3%) випадків у II групі ( $p < 0,05$ ). Крім того, імовірність відміни циклу ЕКЗ у пацієнток I групи була достовірно нижчою, ніж серед жінок II групи (ВШ=0,205; 95% ДІ: 0,048–0,87;  $p < 0,05$ ).

Результативність програм ЕКЗ (IVF/ICSI) оцінювали за частотою настання вагітності на проведений цикл і перенесення ембріонів у порожнину матки, частотою пологів і частотою невдалих спроб. Процедуру перенесення ембріонів провели 73 жінкам I групи та 57 жінкам II групи. Частота настання вагітності на протокол ЕКЗ та на перенесення ембріонів становила 41,1% (30/73) та 36,8% (21/57) відповідно. Відсутність подальшого розвитку ембріона після імплантації (біохімічна вагітність) зареєстрували в 1 (3,3%) жінки I групи та в 1 (4,8%) пацієнтки II групи. Вагітність, що не розвивається, у терміні до 12 тижнів діагностували у 2 (6,6%) жінок I групи та в 3 (14,2%) жінок II групи. Вагітність, що настала після програми ЕКЗ (IVF/ICSI), завершилася пологами у 24 (32,9%) із 73 жінок I групи та в 13 (22,8%) із 57 пацієнток II групи.

Таблиця 1  
Перебіг першої половини вагітності, абс. (%)

Показник	Група жінок	
	I (n=27)	II (n=17)
Загроза переривання	19 (70,4)	12 (70,5)
Завмерла вагітність	2 (6,6)*	3 (14,2)
Самовільне переривання	1 (3,3)*	1 (7,1)
Гестаційна анемія	12 (44,4)	7 (41,2)

Примітка: \* — достовірність щодо II групи,  $p < 0,05$ .Таблиця 2  
Перебіг другої половини вагітності, абс. (%)

Показник	Група жінок	
	I (n=24)	II (n=13)
Загроза переривання	9 (37,5)	5 (38,4)
Анемія вагітних	10 (41,6)	6 (46,1)
Прееклампсія	3 (12,5)	2 (15,3)
Плацентарна дисфункція	8 (33,3)	4 (30,7)
Затримка росту плода	5 (20,8)	3 (23,1)

Слід зазначити, що ймовірність настання вагітності серед пацієнток I групи була достовірно вищою, ніж серед пацієнток II групи (ВШ=9,1; 95% ДІ: 1,034–80,093;  $p < 0,05$ ). Частота невдалих спроб ЕКЗ (IVF/ICSI) у жінок II групи зі слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію рекомбінантними гонадотропінами становила 63,2% (36/57).

Перебіг першої половини вагітності в обстежених пацієнток наведено в таблиці 1.

За даними таблиці 1, частота основних ускладнень вагітності в обстежених пацієнток I групи була достовірно нижчою порівняно з пацієнтками II групи. Частота завмерлої вагітності та самовільного переривання вагітності спостерігалася достовірно менша в пацієнток I групи — 6,6% та 3,3% проти 14,2% і 7,1% у II групі;  $p < 0,05$ . Це, на нашу думку, можна

пояснити погіршенням показника виживання 5 і 6-денних ембріонів; зменшенням відсотка ембріонів гарної якості серед 5 та 6-денних ембріонів у пацієнток II групи на ембріональному етапі ЕКЗ.

Перебіг другої половини вагітності в обстежених вагітних наведено в таблиці 2.

Слід зазначити, що в обстежених пацієнток спостерігали загрозу переривання (37,5% проти 38,4%), гестаційну анемію (41,6% проти 46,1%), розвиток прееклампсії (12,5% проти 15,3%), плацентарну дисфункцію (33,3% проти 30,7%), яка проявлялася синдромом затримки розвитку плода (20,8% проти 23,1%). Достовірних відмінностей між групами дослідження не виявили. Пологи в термін наступили у 20 (83,3%) вагітних I групи та в 11 (84,6%) жінок II групи. Передчасні пологи становили 16,7% у I групі проти 15,4% у II групі. Частота кесаревого розтину склала 45,8% у I групі проти 46,1% у II групі. Народилося живими 24 дитини в I групі та 13 дітей у II групі. Перинатальної смертності не відмітили в жодній групі.

## Висновки

У жінок, у яких контрольовану стимуляцію супероуляції проведено сечовими гонадотропінами в протоколі із застосуванням антагоністів гонадотропін-рилізинг гормону, порівняно з жінками, у яких стимуляцію супероуляції проведено за аналогічною схемою рекомбінантними гонадотропінами, частота настання вагітності та завершення її пологами була достовірно вищою.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## References/Література

- Aboubakr M, Elnashar A. (2017). Progesterone rise on the day of HCG administration (premature luteinisation) in IVF: an overdue update. *J. Assist. Reprod. Genet.* 27 (4): 149–155.
- Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. (2008). Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 16: 81–88.
- Amirova AA, Nazarenko TA, Kolesnichenko TV, Mishieva NG. (2011). Analiz vzaimosyazi mezhdu kliniko-anamnesticheskim, kliniko-laboratornyimi dannymi, osobennostyami induktsii superovulyatsii i ishodami EKO i EKO/IKSI. *Problemy reproduktsii.* 1: 73–77. [Амирова АА, Назаренко ТА, Колесниченко ТВ, Мишиева НГ. (2011). Анализ взаимосвязи между клинико-анамнестическими, клинико-лабораторными данными, особенностями индукции супероуляции и исходами ЭКО и ЭКО/ИКСИ. *Проблемы репродукции.* 1: 73–77].
- Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, Veen F, Bossuyt PM, Wely M. (2008). Urinary HMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 23: 310–315.
- Eskandar M, Jaroudi K, Jambi A, Archibong EI, Coskun S, Sobande AA. (2004, Jan). Is recombinant follicle-stimulating hormone more effective in IVF poor responders than human menopausal gonadotrophins? *Med Sci Monit.* 10 (1): P16–9.
- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC et al. (2011). ESHRE consensus on definition of poor response|| to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum. Reprod.* 26 (7): 1616–1624.
- Ferraretti AP. (2014). Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. 82: 1521–1526.
- JiZ, QuanX, LanY, ZhaoM, TianX, YangX. (2019). Gonadotropin versus Follicle-Stimulating Hormone for Ovarian Response in Patients Undergoing in vitro Fertilization: A Retrospective Cohort Comparison. *Curr Ther Res Clin Exp.* 92.
- Jirge PR. (2016). Poor ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci.* 9 (2): 63–69.

10. Kett KDzh. (1998). Gonadotropnyie gormony adenogipofiza. Reproduktyvnaya endokrinologiya (perevod s angl.). 1: 109–159 [Кэтт КДж. (1998). Гонадотропные гормоны аденогипофиза. Репродуктивная эндокринология (перевод с англ.). 1: 109–159].
11. Kogan Iyu, Gzgzyan EA, Lesik. (2018). Protokolyi stimulyatsii yaichnikov v tsiklah EKO. Rukovodstvo dlya vrachey. GEOTAR-Media: 160. [Коган ИЮ, Гзгзян ЕА, Лесик. (2018). Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО. Руководство для врачей. ГЭОТАР-Медиа: 160].
12. Kolibianakis EM, Kalogeropoulou L, Griesinger G et al. (2017). Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 13: 445–452.
13. Lang TA, Sesik M. (2011). Как opisivivat statistiku v meditsine. Rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov. Moskva: Prakticheskaya Meditsina: 480. [Ланг ТА, Сесик М. (2011). Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Москва: Практическая Медицина: 480].
14. Leão RB, Esteves SC. (2014). Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biologics to biotech. Clinics (Sao Paulo). 69 (4): 279–293.
15. Lehert P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, Copt S, Tarlatzis B. (2014. Feb). Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 20 (12): 17.
16. Lunenfeld B. (2004). Historical perspectives in gonadotrophin therapy. Hum Reprod Update. 10 (6): 453–467.
17. Matorras R, Prieto B, Exposito A et al. (2019). Mid-follicular LH supplementation in women 35–39 years undergoing ICSI cycles: a randomized controlled study. Reprod. Biomed. Online. 19: 879–887.
18. Mennini FS, Marcellusi A, Viti R et al. (2018). Probabilistic cost-effectiveness analysis of controlled ovarian stimulation with recombinant FSH plus recombinant LH vs. human menopausal gonadotropin for women undergoing IVF. Reprod Biol Endocrinol. 16 (1): 68.
19. Mintser AP. (2010). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. Prakticheskaya meditsina. 3: 41–45. [Минцер АП. (2010). Статистические методы исследования в клинической медицине. Практическая медицина. 3: 41–45].
20. Nazarenko TA. (2008). Stimulyatsiya funktsii yaichnikov. MEDpress-inform: 272. [Назаренко ТА. (2008). Стимуляция функции яичников. МЕДпресс-информ: 272].
21. Nazarenko TA. (2013). «Bednyiy otvet». Taktika vedeniya patsientok so snizhennoy reaktsiey na stimulyatsiyu gonadotropinami v programmah EKO. MEDpress- inform: 80. [Назаренко ТА. (2013). «Бедный ответ». Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО. МЕДпресс-информ: 80].
22. Podzolkova NM. (2012). Preodolenie «bednogo» otveta v programmah VRT: novye vozmozhnosti terapii. Problemy reproduksii. 18 (2): 77–82. [Подзолкова НМ. (2012). Преодоление «бедного» ответа в программах ВРТ: новые возможности терапии. Проблемы репродукции. 18 (2): 77–82].
23. Revelli A, Pettinau G, Basso G et al. (2015). Controlled Ovarian Stimulation with recombinant-FSH plus recombinant-LH vs. human Menopausal Gonadotropin based on the number of retrieved oocytes: results from a routine clinical practice in a real-life population. Reprod Biol Endocrinol. 13: 77.
24. Ruiz BJA, Caballero JL, Roque A, Ezcurra D. (2009). Clinical experience with Pergoveris, a new formulation of rFSH and rLH in a 2:1 ratio, for treatment of suboptimal patient populations: Spanish preliminary results. Fertil. Steril. 92: S163.
25. Wang Y, Li L, Deng K, Liu J, Liu Y, Zou K, Hao G, Sun X. (2020, Aug). Comparison of the combination of recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone protocol versus human menopausal gonadotropin protocol in controlled ovarian stimulation: A systematic review and meta-analysis. J Evid Based Med. 13 (3): 215–226.
26. Youssef MA, Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R, Abou-Setta AM. (2011, Apr). Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. Cochrane Database Syst Rev. 13: 4.

**Відомості про авторів:**

**Чайка Оксана Олександрівна** — аспірант каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-0131-7256>.

Стаття надійшла до редакції 23.05.2022 р.; прийнята до друку 17.09.2022 р.