

УДК 618.11-008.64-06:618.177-089.888.11:611-013

О.О. Чайка

Ефективність ембріологічного етапу екстракорпорального запліднення в пацієнток із прогнозованою слабкою відповіддю яєчників

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 1(158): 8-13; doi 10.15574/HW.2022.158.8

For citation: Chayka OO. (2022). Efficacy of embryological stage of in vitro fertilization in female patients with predicted poor ovarian response. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(158): 8-13; doi 10.15574/HW.2022.158.8**Мета** — показати ефективність ембріологічного етапу екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) у жінок із безплідністю з прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію різними гонадотропінами.**Матеріали та методи.** Проаналізовано ембріологічний етап ЕКЗ у 140 жінок із безплідністю з прогнозованою слабкою відповіддю яєчників. Основна клінічна I група — 75 жінок, у яких проведено контрольовану стимуляцію суперовуляції сечовими гонадотропінами в протоколі із застосуванням антагоністів гонадотропін-рилізінг-гормону. II група (порівняння) — 65 жінок, у яких проведено стимуляцію суперовуляції за аналогічною схемою рекомбінантними гонадотропінами. Отримання ооцитів, запліднення, культивування та ембріотрансфер виконано за стандартними методиками. Підтвердження або виключення біохімічної вагітності проведено шляхом визначення рівня загального хоріонічного гонадотропіну людини в сироватці крові через 14 днів після переносу ембріона. Під час підрахунку результатів застосовано методи, прийняті медико-біологічної статистикою, викладені в керівництві Гланц. Обробку даних проведено з використанням програмного пакету «Stat Soft Statistica 8.0».**Результати.** Серед пацієнток I та II груп, у яких тривалість стимуляції яєчників не перевищувала 10 днів, середня тривалість застосування гонадотропінів становила відповідно $8,4 \pm 1,3$ та $9,5 \pm 1,2$ доби ($p < 0,05$). У пацієнток за тривалішого застосування препаратів, що порівнювалися, середня тривалість стимуляції гонадотропінами виявилася достовірно вищою на тлі застосування рекомбінантних гонадотропінів — $12,8 \pm 2,0$ доби проти $10,4 \pm 1,4$ доби ($p < 0,05$). У результаті оцінки дози фолікулостимулювального гормону (ФСГ), що витрачається у складі порівнюваних препаратів гонадотропінів, встановлено: у пацієнток I та II груп, у яких тривалість стимуляції гонадотропіном не перевищувала 10 днів, курсова доза ФСГ у середньому становила відповідно 2700 ± 300 МО. У разі тривалості стимуляції гонадотропіном понад 10 днів доза ФСГ у I групі в середньому зростала до 3000 ± 300 МО, у II групі — до 3300 ± 300 МО ($p < 0,05$). Число життєздатних ембріонів на 5–6-ту добу культивування у групах порівняння становило в середньому $5,4 \pm 2,1$ і $4,3 \pm 2,3$ ($p = 0,014$), а їх частка від кількості отриманих зигот досягала $91,2 \pm 4,1\%$ та $90,0 \pm 5,6\%$ ($p = 0,041$). На 5-ту добу культивування життєздатних ембріонів у групах знижувалося до значень $4,2 \pm 1,5$ та $3,6 \pm 1,7$ ($p = 0,005$), а їх частка від кількості отриманих зигот скорочувалася до $77,2 \pm 3,5\%$ та $76,0 \pm 4,8\%$ ($p = 0,012$). При цитоморфологічному дослідженні ембріонів, що культивуються, встановлено, що питома вага ембріонів гарної якості в загальному пулі 5-добових ембріонів становила відповідно $60,4 \pm 13,6\%$ та $54,6 \pm 14,2\%$ ($p = 0,011$), а в загальному пулі 6-добових ембріонів — $72,6 \pm 14,7\%$ та $68,7 \pm 16,4\%$ ($p = 0,013$).**Висновки.** Проведене порівняльне дослідження ефектів людського менопаузального гонадотропіну і комбінації рекомбінантного ФСГ і рекомбінантного лютенізуєного гормону на дотрансферному етапі у всіх обстежених пацієнток з очікуваною слабкою відповіддю на гонадотропіни показало, що призначення цих препаратів супроводжується достовірними ($p < 0,05$) відмінностями за рядом параметрів стимульованих циклів, статистично значуще: скорочення періоду стимуляції в жінок із тривалістю застосування гонадотропінів менше 10 днів; зменшення середньої дози ФСГ за тривалості стимуляції гонадотропінами менше 10 днів і більше 10 днів; поліпшення показника виживання 5- та 6-добових ембріонів; збільшення частки ембріонів гарної якості серед 5- та 6-добових ембріонів.

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, контрольована стимуляція яєчників, сечові гонадотропіни, рекомбінантні гонадотропіни.

Efficacy of embryological stage of in vitro fertilization in female patients with predicted poor ovarian response

O.O. Chayka

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to show the efficacy of the embryological stage of in vitro fertilisation (IVF) in women with infertility and predicted poor ovarian response to stimulation with various gonadotropins.**Materials and methods.** This article analyzes the embryological stage of IVF in 140 women with infertility and predicted poor ovarian response. The main clinical group included 75 women who underwent controlled ovarian superstimulation with urinary gonadotropins in the protocol along with gonadotropin-releasing hormone antagonist. Group II (comparison) included 65 women who underwent stimulation of superovulation as per the similar scheme with recombinant gonadotropins. Oocyte pickups, fertilization, cultivation, and embryo transfer were carried out as per standard techniques. Confirmation or exclusion of biochemical pregnancy was carried out by determining the level of total chorionic gonadotropin in the blood serum 14 days after embryo transfer. When calculating the results, the analysis applied methods that were adopted in medical and biological statistics and described in the Glantz Manual. Data were processed by means of StatSoft Statistica 8.0 software package.**Results.** Among female patients of Groups I and II — where duration of ovarian stimulation did not exceed 10 days — the average duration of using gonadotropins estimated 8.4 ± 1.3 and 9.5 ± 1.2 days respectively ($p < 0.05$). In patients with a longer administration of drugs compared, the average duration of gonadotropin stimulation was definitely higher when using recombinant gonadotropins, i.e. 12.8 ± 2.0 days versus 10.4 ± 1.4 days ($p < 0.05$). When evaluating the follicle-stimulating hormone (FSH) dose used as part of gonadotropin products compared, it was found that in female patients of Groups I and II — where duration of gonadotropin stimulation did not exceed 10 days — the FSH course dose averaged $2,700 \pm 300$ IU respectively. With the gonadotropin stimulation lasting for more than 10 days, the FSH dose in Group I increased on average up to $3,000 \pm 300$ IU; in Group II, it increased on average up to $3,300 \pm 300$ IU ($p < 0.05$). The number of viable embryos on Day 5–6 of cultivation — in the groups compared — averaged to 5.4 ± 2.1 , whereas 4.3 ± 2.3 ($p = 0.014$), and their percentage of the number of obtained zygotes reached $91.2 \pm 4.1\%$ and $90.0 \pm 5.6\%$ ($p = 0.041$). On Day 5, the process of cultivating viable embryos in the groups decreased down to 4.2 ± 1.5 and 3.6 ± 1.7 ($p = 0.005$), whereas their percentage of the number of obtained zygotes decreased down to $77.2 \pm 3.5\%$ and $76.0 \pm 4.8\%$ ($p = 0.012$). When conducting the cytomorphological examination of embryos under cultivation, it was found that percentage of good quality embryos in the total pool of embryos aged 5 days was $60.4 \pm 13.6\%$ and $54.6 \pm 14.2\%$ ($p = 0.011$) respectively, whereas in the total pool of embryos aged 6 days, the percentage was $72.6 \pm 14.7\%$ and $68.7 \pm 16.4\%$ ($p = 0.013$).**Conclusions.** The conducted comparative study of the effects of human menopausal gonadotropin and the combination of recombinant FSH + recombinant luteinizing hormone at the pre-transfer stage in all examined female patients with expected poor response to gonadotropins

showed that the administration of these drugs was accompanied by definitive differences within a number of parameters of stimulated cycles; in terms of statistics, significant are the conclusions as follows: reducing the stimulation period in women who had duration of gonadotropin for less than 10 days; decreasing the average dose of FSH if the gonadotropin stimulation period lasted less than and more than 10 days; improving the survival rate of embryos aged 5 and 6 days; increasing the percentage of good quality embryos among embryos aged 5 and 6 days.

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.

Key words: infertility, assisted reproductive technologies, controlled ovarian stimulation, urinary gonadotropins, recombinant gonadotropins.

Вступ

У цей час при виконанні програм екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) широко використовується стимуляція яєчників шляхом монотерапії рекомбінантним фолікуло-стимулювальним гормоном (рФСГ) у схемах з антагоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (ант-ГнРГ). Негативна значущість ослабленої реакції на екзогенний фолікуло-стимулювальний гормон (ФСГ) полягає в зниженні ефективності ЕКЗ. Погіршення результатів лікування при цьому пов'язується з кількісним дефіцитом одержуваних ембріонів, що утруднює або навіть унеможливорює морфологічну селекцію кращих із них для подальшого перенесення. При субоптимальній / бідній відповіді ймовірно можуть мати місце і якісні зміни ембріонів, які отримуються, що знижують їх імплантаційний потенціал [4]. Крім того, у разі монотерапії чистим ФСГ часто доводиться збільшувати дозу препарату, що супроводжується надлишковим утворенням прогестерону, який без ефектів лютеїнізуючого гормону (ЛГ) менш інтенсивно перетворюється на андрогени [5]. Це призводить до зростання рівня прогестерону, що викликає порушення процесів прегравідарної перебудови в ендометрії, що також веде до зниження ймовірності успішної імплантації переносних ембріонів [1,2,9]. З урахуванням перелічених недоліків монотерапії чистим ФСГ жінкам із високою ймовірністю бідної відповіді, для її попередження, багато фахівців рекомендують призначати комбінацію екзогенних ФСГ і ЛГ [7,12–14]. Обґрунтуванням для додаткового застосування ЛГ у пацієнток з очікуваною ослабленою реакцією на ФСГ є існуючі уявлення про значення ЛГ для підтримки чутливості ФСГ-рецепторів та його позитивної ролі у процесах, що забезпечують остаточне дозрівання ооцитів та повноцінну прегравідарну трансформацію. У минулому всі застосовувані для стимуляції яєчників ЛГ-вмісні препарати являли собою комбінацію ФСГ і ЛГ гіпофізарного походження, що одержується з сечі менопаузальних жінок, що позначається як

людські менопаузальні гонадотропіни (ЛМГ) або менотропіни. Проте в цей час, крім них, для фолікулогенезу, що індукується, можна використовувати ще й комбінацію рекомбінантних (синтезованих генномодифікованими клітинами китайського хом'ячка) ФСГ і ЛГ [15,16]. У зв'язку з цим стає дуже актуальним вирішення питання про перевагу вибору натуральних гіпофізарних або синтетичних рекомбінантних гонадотропінів для їх застосування в пацієнток із підвищеним ризиком бідної відповіді, що має пряме відношення до вирішення проблеми підвищення ефективності ЕКЗ у жінок із прогнозованою ослабленою реакцією на ФСГ.

Мета дослідження — показати ефективність ембріологічного етапу ЕКЗ у жінок із безплідністю з прогнозованою слабкою відповіддю яєчників на стимуляцію різними гонадотропінами.

Матеріали та методи дослідження

Залежно від гормональної терапії в протоколі ЕКЗ (IVF/ICSI) у подальшому дослідженні, обстежених пацієнток розділили на такі групи. Основна клінічна I група — 75 жінок, у яких контрольовану стимуляцію суперовуляції проводили сечовими гонадотропінами в протоколі із застосуванням ант-ГнРГ. II група (порівняння) — 65 жінок, у яких стимуляцію суперовуляції проводили за аналогічною схемою рекомбінантними гонадотропінами. (табл. 1).

Процедуру ЕКЗ (IVF/ICSI) виконували за загальноприйнятою методикою з використанням короткого протоколу стимуляції з ант-ГнРГ. З 2–3-ї доби менструального циклу до за рекомбінантного людського ФСГ (р-лФСГ) становила 225–300 МО. У такій дозі препарат використовували протягом 9–11 діб. На 5–6-ту добу контрольованої стимуляції яєчників проводили першу ультразвукову оцінку індукованого фолікулогенезу. За наявності фолікулів у діаметрі ≥ 14 мм у стимуляцію підключався ант-ГнРГ. Антагоніст пригнічує вивільнення гонадотропінів із гіпофізу шляхом конкурентного зв'язування рецепторів, запобігає передчасному вивільненню ЛГ. Вводити антагоніст рекомендовано через 12 годин після гонадо-

Таблиця 1

Приклад контрольованої стимуляції суперовуляції

| Гормон | Доба | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------|------|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| р-лФСГ або лМГ | - | - | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | | | |
| ант-ГнРГ | | | | | | | | + | + | + | + | + | | | |
| ХГЛ або ант-ГнРГ | | | | | | | | | | | | | + | | |
| Пункція фолікулів (ПФ) | | | | | | | | | | | | | | | + |

тропіну підшкірно. Після досягнення більшості фолікулів діаметру ≥ 18 мм введення гонадотропінів припиняли та призначали тригер овуляції, в якості якого використовували препарат хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) у дозі 6500–10000 МО.

Отримання ооцитів, запліднення, культивування та ембріотрансфер виконували за стандартними методиками. Після переносу ембріона в порожнину матки пацієнткам призначали підтримувальну терапію препаратами прогестерону (натуральний мікронізований прогестерон). Підтвердження або виключення біохімічної вагітності проводили шляхом визначення рівня загального ХГЛ у сироватці крові через 14 діб після переносу ембріона. У післятрансферному періоді передбачене також застосування фолієвої кислоти та виконання індивідуальних призначень ендокринолога, гематолога та інших профільних спеціалістів. Після констатації біохімічної вагітності використання всіх препаратів продовжували до моменту ультразвукової оцінки результатів ЕКЗ. У разі ультразвукового підтвердження клінічної вагітності підтримувальну терапію коригували індивіду-

ально, залежно від наявності / відсутності ознак загрози переривання вагітності. Для підрахунку результатів застосовували методи, прийняті медико-біологічною статистикою, викладені в керівництві Гланц [6]. Обробку даних проводили з використанням програмного пакету «Stat Soft Statistica 8.0».

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

Під час оцінювання терміну стимуляції гонадотропінами в жінок із вихідним рівнем ослабленої реакції яєчників на ФСГ встановлено, що кількість пацієток, яким знадобилося призначення препаратів гонадотропінів >10 діб, у I та II групах становила відповідно 18 (24,0%) і 21 (32,3%), а ≤ 10 діб — відповідно 57 (76%) і 44 (67,7%) пацієтки (рис.).

Відмінність між цими показниками не була статистично значущою ($p > 0,05$), хоча отримані результати все ж таки вказують на певну тен-

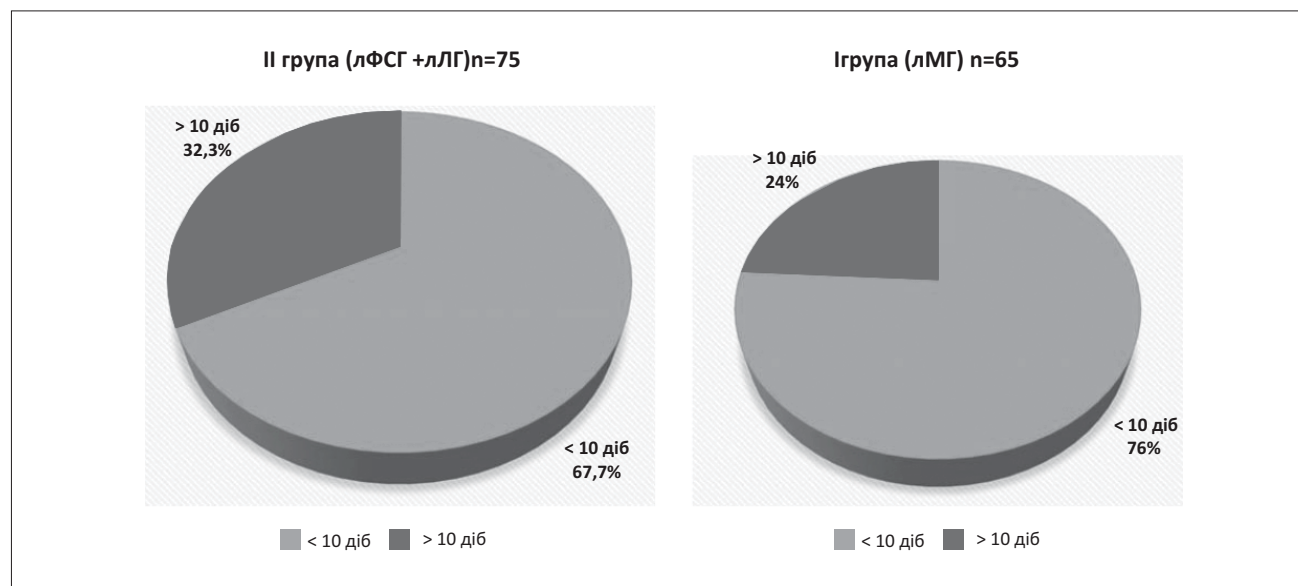


Рис. Тривалість стимуляції гонадотропінами в обстежених пацієток ≤ 10 діб і > 10 діб (%)

Таблиця 2

Середня тривалість стимуляції гонадотропінами в обстежених жінок (M±m)

| Показник | Група дослідження | | p |
|---|-------------------|-----------------|--------|
| | I (n=75) | II (n=65) | |
| Середня тривалість стимуляції гонадотропінами ≤10 діб | 8,4±1,3 (n=57) | 9,5±1,2 (n=44) | 0,068* |
| Середня тривалість стимуляції гонадотропінами >10 діб | 10,4±1,4 (n=18) | 12,8±2,0 (n=21) | 0,016* |

Примітка: *p<0,05 — значущість відмінностей між I та II групами.

Таблиця 3

Середня тривалість стимуляції гонадотропінами в обстежених жінок (M±m)

| Тривалість стимуляції | Препарат | Курсова доза ФСГ (мг) | p |
|-----------------------|------------|-----------------------|---------|
| ≤10 діб | лМГ, n=57 | 2700±300 | <0,001* |
| | рФСГ, n=44 | 2700±300 | |
| >10 діб | лМГ, n=18 | 3000±300 | <0,001* |
| | рФСГ, n=21 | 3300±300 | |

Примітка: *p<0,05 — значущість відмінностей між I та II групами.

денцію до збільшення відсотка жінок, які потребують більш тривалого (>10 діб) призначення гонадотропінів, у разі застосування комбінації рекомбінантних ФСГ і ЛГ (II група) замість лМГ (I група).

Серед пацієнток I та II груп, у яких тривалість стимуляції яєчників не перевищувала 10 діб, середня тривалість застосування гонадотропінів дорівнювала відповідно 8,4±1,3 доби та 9,5±1,2 доби (табл. 2). Відмінність між цими показниками була статистично значущою (p<0,05). Однак серед хворих, які потребували тривалішого призначення препаратів, які порівнювалися, середня тривалість стимуляції гонадотропінами виявилася достовірно вищою в разі застосування рекомбінантних гонадотропінів — 12,8±2,0 доби у II групі проти 10,4±1,4 доби у I групі (p<0,05).

Під час оцінювання дози ФСГ, що витрачається у складі порівнюваних препаратів гонадотропінів, встановлено (табл. 3): у пацієнток I та II груп, у яких тривалість стимуляції гонадотропіном дорівнювала ≤10 діб, курсова доза ФСГ у середньому становила відповідно 2700±300 МО. За тривалості стимуляції гонадотропіном >10 діб доза ФСГ у I групі в середньому зростала до 3000±300 МО, у II групі — до 3300±300 МО. Виявлена різниця між кількістю

ФСГ у I та II групах була достовірною в групах пацієнток із тривалістю стимуляції гонадотропіном ≤10 діб і >10 діб.

У I та II групах показники індукованого фолікулогенезу, що характеризують кількість зростаючих фолікулів (9,2±3,7 проти 8,4±4,6) та отриманих із них ооцитів (7,1±3,4 проти 6,7±4,4), достовірно не різнилися (p>0,05), (табл. 4). Також у I та II групах не мали статистично значущих відмінностей (p>0,05) за показниками середньої кількості отриманих зрілих ооцитів (6,2±3,2 проти 5,6±3,6) та їх відсоткового змісту в загальному пулі отриманих ооцитів (85,3±6,8% проти 80,1±7,7%).

При порівняльній оцінці запліднення ооцитів у пацієнток I та II груп (табл. 5) не виявлено достовірних відмінностей за показниками середньої кількості отриманих зигот, тобто ембріонів на стадії 2 рп (5,6±2,5 проти 5,2±3,1; p=0,055), частоти запліднення яйцеклітин від усіх отриманих ооцитів (78,2±11,2% проти 75,9±12,3%, p=0,102) та від числа зрілих ооцитів на стадії ВІ (94,4±3,8% і 91,4±4,2%, p=0,08). Очевидно, що ці дані вказують на сумісність фертилізації ооцитів, отриманих при використанні в контрольованих циклах стимуляції лМГ і гонадотропінів, що містять ФСГ і ЛГ.

Таблиця 4

Показники фолікулогенезу в обстежених пацієнток (M±m)

| Показник | Група дослідження | | p |
|---|-------------------|-----------|-------|
| | I (n=75) | II (n=65) | |
| Кількість зрілих фолікулів | 9,2±3,7 | 8,4±4,6 | 0,166 |
| Кількість отриманих ооцитів | 7,1±3,4 | 6,7±4,4 | 0,125 |
| Кількість отриманих зрілих ооцитів (стадія МІІІ) | 6,2±3,2 | 5,6±3,6 | 0,099 |
| Відсоток зрілих ооцитів у загальному пулі отриманих ооцитів | 85,3±6,8 | 80,1±7,7 | 0,061 |

Таблиця 5

Запліднення ооцитів в обстежених пацієнток ($M \pm m$)

| Показник | Група дослідження | | p |
|--|-------------------|-----------------|-------|
| | I (n=75) | II (n=65) | |
| Число отриманих зигот (ембріонів на ст. 2 рп) | 5,6 \pm 2,5 | 5,2 \pm 3,1 | 0,055 |
| Відсоток запліднення яйцеклітин від числа всіх отриманих ооцитів | 78,2 \pm 11,2 | 75,9 \pm 12,3 | 0,102 |
| Відсоток запліднення яйцеклітин від числа отриманих бластоцист | 94,4 \pm 3,8 | 91,4 \pm 4,4 | 0,08 |

Таблиця 6

Вживання ембріонів на 5-ту добу культивування в обстежених пацієнток ($M \pm m$)

| Показник | Група дослідження | | p |
|---|-------------------------------|-------------------------------|---------------|
| | I (n=75) | II (n=65) | |
| Кількість життєздатних ембріонів | 5,4\pm2,1 | 4,3\pm2,3 | 0,014* |
| Відсоток життєздатних ембріонів від кількості всіх отриманих ооцитів | 72,4 \pm 12,2 | 68,2 \pm 12,6 | 0,091 |
| Відсоток життєздатних 5-добових ембріонів від кількості отриманих зрілих (стадія MII) ооцитів | 86,2 \pm 7,2 | 81,3 \pm 8,6 | 0,078 |
| Відсоток життєздатних 5-добових ембріонів від кількості отриманих зигот | 91,2 \pm 4,1 | 90,0 \pm 5,6 | 0,041* |

Примітка: * $p < 0,05$ — значущість відмінностей між I та II групами.

Кількість життєздатних ембріонів на 5–6-ту добу культивування (табл. 6) у I та II групах становила в середньому 5,4 \pm 2,1 та 4,3 \pm 2,3 ($p=0,014$), а їх частка від кількості отриманих зигот досягала 91,2 \pm 4,1% та 90,0 \pm 5,6% ($p=0,041$). На 6-ту добу культивування (табл. 7) кількість життєздатних ембріонів у групах знижувалася до значень 4,2 \pm 1,5 та 3,6 \pm 1,7 ($p=0,005$), а їх частка від кількості отриманих зигот скорочувалася до 77,2 \pm 3,5% та 76,0 \pm 4,8% ($p=0,012$). Ці дані вказують на те, що подовження культивування ембріонів з 5 до 6 діб супроводжується зменшенням кількості ембріонів, що розвиваються незалежно від того, які саме типи гонадотропінів (сечові або рекомбінантні) використовуються в контрольованих циклах.

Однак ці дані дають зробити висновок, що застосування лМГ замість комбінації реком-

бінантних ФСГ і ЛГ забезпечує поліпшення розвитку ембріонів як при їх 5-, так і при 6-добовому культивуванні. Також слід зазначити, що порівняно з рекомбінантними ФСГ і ЛГ, що забезпечується лМГ, поліпшення показників розвитку ембріонів мало достовірний характер.

При цитоморфологічному дослідженні ембріонів, що культивуються, встановлено (табл. 8), що в I та II групах частка ембріонів гарної якості в загальному пулі 5-добових ембріонів становили відповідно 60,4 \pm 13,6% та 54,6 \pm 14,2% ($p=0,011$), а в загальному пулі 6-добових ембріонів — 72,6 \pm 14,7% та 68,7 \pm 16,4% ($p=0,013$).

Отже, застосування лМГ замість рекомбінантних ФСГ і ЛГ асоціюється з достовірним (хоча і незначним в абсолютному вираженні) зростанням частки життєздатних ембріонів гар-

Таблиця 7

Вживання ембріонів на 6-ту добу культивування в обстежених пацієнток ($M \pm m$)

| Показник | Група дослідження | | p |
|---|-------------------|-----------------|--------|
| | I (n=75) | II (n=65) | |
| Кількість життєздатних ембріонів | 4,2 \pm 1,5 | 3,6 \pm 1,7 | 0,005* |
| Відсоток життєздатних ембріонів від кількості всіх отриманих ооцитів | 62,1 \pm 12,6 | 56,7 \pm 12,6 | 0,123 |
| Відсоток життєздатних 6-добових ембріонів від кількості отриманих зрілих (стадія MII) ооцитів | 72,1 \pm 7,7 | 70,4 \pm 9,2 | 0,085 |
| Відсоток життєздатних 6-добових ембріонів від кількості отриманих зигот | 77,2 \pm 3,5 | 76,0 \pm 4,8 | 0,012* |

Примітка: * $p < 0,05$ — значущість відмінностей між I та II групами.

Таблиця 8

Відсоток гарних ембріонів на 5 та 6-ту добу культивування в обстежених пацієнток (%)

| Показник | Група дослідження | | p |
|--|-------------------|-----------------|--------|
| | I (n=75) | II (n=65) | |
| Частка гарних ембріонів у пулі 5-добових ембріонів | 60,4 \pm 13,6 | 54,6 \pm 14,2 | 0,011* |
| Частка гарних ембріонів у пулі 6-добових ембріонів | 72,6 \pm 14,7 | 68,7 \pm 16,4 | 0,013* |

Примітка: * $p < 0,05$ — значущість відмінностей між I та II групами.

ної якості як при 5-, так і при 6-денному культивуванні.

Висновки

Проведене порівняльне дослідження ефектів ЛМГ та комбінації рекомбінантних ФСГ і ЛГ на дотрансферному етапі у всіх обстежених пацієнток з очікуваною слабкою відповіддю на гонадотропіни показало, що призначення цих препаратів супроводжується достовірними ($p < 0,05$) відмінностями за рядом параметрів стимульованих циклів, статистично значуще: скорочення періоду стимуляції гонадотропінами в жінок із тривалістю використання гонадотропінів ≤ 10 діб; зменшення середньої дози ФСГ за тривалості періоду гонадотропінової стимуляції ≤ 10 діб і > 10 діб; поліпшення показника виживання 5- та 6-добових ембріонів; збільшення частки ембріонів гарної якості серед 5- та 6-денних ембріонів.

Установлено, що виявлені відмінності в ефектах ЛМГ і комбінації рекомбінантних ФСГ

і ЛГ на дотрансферному етапі програм ЕКЗ свідчать на користь положення про більш позитивний вплив на параметри циклів, що стимулюються, у пацієнток із прогнозованою слабкою відповіддю на ФСГ саме сечових, а не гонадотропінів, що містять ФСГ і ЛГ.

У пацієнток, які отримували лікування ЛМГ, порівняно з пацієнтками, які застосовували комбінацію рекомбінантних ФСГ і ЛГ, спостерігалось статистично значуще зменшення дози ФСГ, яка виявляється меншою за будь-якої (≤ 10 діб і > 10 діб) тривалості стимуляції гонадотропінами. Виявлена закономірність має важливе практичне значення, оскільки можна стверджувати, що вибір для контрольованої стимуляції сечових (замість рекомбінантних) ФСГ і ЛГ — гонадотропінів дає змогу скоротити дозу ФСГ і за рахунок цього зменшити загальну вартість процедури ЕКЗ.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. 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.
2. Bosch E, Labarta E, Crespo J et al. (2010). Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum. Reprod.* 25: 2092–2100.
3. 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.
4. Ferraretti AP. (2014). Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. 82: 1521–1526.
5. Fleming R. (2012). Source and implications of progesterone in the follicular phase. *Hum. Reprod. Abstract Book.* 1: 81–82.
6. Glants S. (1999). *Mediko-biologicheskaya statistika.* Moskva: Praktika: 459. [Гланц С. (1999). Медико-биологическая статистика. Москва: Практика: 459].
7. Hill MJ, Levens ED, Levy G et al. (2012). Recombinant LH in patients of advanced reproductive age: systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 97 (2): 1108–1114.
8. Kett K Dzh. (1998). *Gonadotropnyie gormonyi adenogipofiza.* Reproktivnaya endokrinologiya. *Perevod s angl.* 1: 109–159. [Кэтт К. Дж. (1998). Гонадотропные гормоны аденогипофиза. Репродуктивная эндокринология. Перевод с англ. 1: 109–159].
9. Kilidag EB, Haydardedeoglu B, Cok T et al. (2010). Premature progesterone elevation impairs implantation and live birth rates in GnRH-agonist IVF/ICSI cycles. *Arch. Gynecol. Obstet.* 281 (4): 747–752.
10. 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.
11. Krasnopol'skaya KV, Kalugina AS. (2004). Fenomen bednogo otveta yaichnikov na stimulyatory ovulyatsii v programmah EKO. *Problemyi reproduksii.* 10 (1): 51–58. [Краснопол'sкая КВ, Калугина АС. (2004). Феномен бедного ответа яичников на стимуляторы овуляции в программах ЭКО. Проблемы репродукции. 10 (1): 51–58].
12. Krasnopol'skaya KV. (2013). *Klinicheskie aspektyi lecheniya besplodiya v brake.* Monografiya. M: GEOTAR-Media. [Краснопол'sкая КВ. (2013). Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Монография. М: ГЭОТАР-Медиа].
13. 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.
14. Nazarenko TA. (2012). «Bednyy otvet». Taktika vedeniya patsientok so snizhennoy reaktivnoy na stimulyatsiyu gonadotropinami v programmah EKO. *Monografiya.* MEDpress-inform: 80. [Назаренко ТА. (2012). «Бедный ответ». Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО. Монография. МЕДпресс-информ: 80].
15. Podzolkova NM. (2012). Preodolenie «bednogo» otveta v programmah VRT: novyye vozmozhnosti terapii. *Problemyi reproduksii.* 18 (2): 77–82. [Подзолкова НМ. (2012). Преодоление «бедного» ответа в программах ВРТ: новые возможности терапии. Проблемы репродукции. 18 (2): 77–82].
16. Ruiz Balda JA, 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.

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 16.11.2021 р.; прийнята до друку 05.03.2022 р.