

Сучасний погляд на протоколи контрольованої стимуляції яєчників у жінок репродуктивного віку з різним оваріальним резервом

А.В. Камінський, О.О. Чайка, Н.В. Єсип

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

Репродуктологія – одна з галузей сучасної медичної науки, що найбільш динамічно розвивається. Її значення стає особливо важливим за умов змін останніх років у соціумі, головною з яких є відкладання парою планів щодо народження дитини на більш пізній порівняно з попередніми поколіннями вік. Окрім того, така важлива та мультифакторна проблема, як безплідний шлюб, спонукає науковців до пошуку різноманітних шляхів її вирішення, зважаючи на численні етіологічні чинники та різний вихідний репродуктивний потенціал кожного з членів пари.

Екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), або запліднення *in vitro* (ЗІВ), дозволяє комплексно вирішити наявну проблему, оскільки процедура передбачає відтворення під ретельним контролем репродуктолога основних моментів запліднення, «обминаючи» критичні точки, які найчастіше підпадають під вплив патологічних процесів в організмі чоловіка та жінки.

Одним з основних параметрів, який визначає перспективи використання даних допоміжних репродуктивних технологій та, власне, стратегію проведення циклів ЕКЗ, є величина оваріального резерву, що характеризує функціональну спроможність яєчника генерувати фолікул самостійно/у відповідь на екзогенний вплив. Протягом останніх десятиліть було запропоновано чимало методів для його оцінювання та для можливості передбачити так звану бідну, погану відповідь яєчників на стимуляцію. Це у першу чергу пов'язане з тим, що для пацієнок зі зниженим оваріальним резервом доцільним є використання адаптованих схем контрольованої стимуляції яєчників (КСЯ), які враховують основні патофізіологічні властивості фолікулогенезу у даної категорії жінок.

Численні дослідження демонструють різні результати щодо ефективності використання препаратів гонадотропних гормонів (гонадотропінів) різного походження у жінок з різним оваріальним резервом.

У статті узагальнені сучасні дані з питань контрольованої стимуляції яєчників з використанням препаратів гонадотропних гормонів різного походження, продемонстровані основні клінічні аспекти використання наявних маркерів зниженого оваріального резерву. Проаналізовано дані щодо ефективності використання гонадотропінів у пацієнок з різним оваріальним резервом та описані можливі заходи для підвищення ефективності циклів ЕКЗ у пацієнок зі зниженим оваріальним резервом.

Ключові слова: екстракорпоральне запліднення, контрольована стимуляція яєчників, оваріальний резерв, гонадотропіни.

Current view on protocols of controlled ovarian hyperstimulation in women of reproductive age with different ovarian reserve

A. V. Kaminskiy, O. O. Chayka, N. V. Yesyp

Reproductology is one of the most dynamically developing branches of modern medical science. It becomes especially important in the context of changes of recent years in society, the main of which is the postponement of childbirth compared to previous generations. In addition, such an important and multifactorial problem as infertility encourages scientists to find different ways to overcome it, taking into account the number of etiological factors and different initial reproductive potential of each member of the couple.

In vitro fertilization (IVF) can comprehensively solve the problem, as the procedure involves the reconstruction of the process of fertilization under the supervision of the specialist, «bypassing» the critical points that are often affected by pathological processes in male or female organism. One of the main parameters that determines the prospects of using of these assisted reproductive technologies and, in fact, the strategy of IVF cycles, is ovarian reserve, which characterizes the functional ability of the ovary to generate a follicle independently / in response to exogenous influences. In recent decades, many methods have been proposed to assess it and to predict the so-called poor, «bad» ovarian response to stimulation.

It goes in accordance with the fact that for patients with reduced ovarian reserve, it is advisable to use adapted schemes of controlled ovarian hyperstimulation (COH), which takes into account the main pathophysiological properties of folliculogenesis in this category of women. Numerous studies show different data on the effectiveness of gonadotropic hormones (gonadotropins, HT) of different origin in women with different ovarian reserve.

This article highlights modern ideas about controlled ovarian hyperstimulation using gonadotropic hormones of various origins, demonstrates the main clinical aspects of implementation of available markers of reduced ovarian reserve, analyzes data on the effectiveness of administration of gonadotropin of different origin in patients with different ovarian reserve and possible measures to increase the efficiency of IVF cycles in patients with reduced ovarian reserve.

Keywords: *in vitro* fertilization, controlled ovarian hyperstimulation, ovarian reserve, gonadotropins.

Современный взгляд на протоколы контролируемой стимуляции яичников у женщин репродуктивного возраста с разным оваріальным резервом

А.В. Каминский, О.А. Чайка, Н.В. Есип

Репродуктология – одна из отраслей современной медицинской науки, которая наиболее динамично развивается. Ее значение становится особенно важным в условиях изменений последних лет в социуме, главным из которых является откладывание парой планов по рождению ребенка на более поздний по сравнению с предыдущими поколениями возраст. Кроме того, такая важная и мультифакторная проблема, как бесплодный брак, побуждает ученых к поиску различных путей ее решения с учетом многочисленных этиологических факторов и разного выходного репродуктивного потенциала каждого из членов пары.

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), или оплодотворение *in vitro* (ОИВ), позволяет комплексно решить имеющуюся проблему, поскольку процедура предусматривает воссоздание под тщательным контролем репродуктолога основных моментов оплодотворения,

«в обход» критических точок, которые чаще всего подвергаются влиянию патологических процессов в организме мужчины и женщины. При этом одним из основных параметров, который определяет перспективы использования данных вспомогательных репродуктивных технологий и, собственно, стратегию проведения циклов ЭКО, является величина овариального резерва, характеризующая функциональную способность яичника генерировать фолликул самостоятельно/в ответ на экзогенное влияние. В течение последних десятилетий было предложено значительное количество методов для его оценки и для возможности предусмотреть так называемый бедный, плохой ответ яичников на стимуляцию. Это в первую очередь связано с тем, что для пациенток со сниженным овариальным резервом целесообразным является использование адаптированных схем контролируемой стимуляции яичников (КСЯ), которые учитывают основные патофизиологические свойства фолликулогенеза у данной категории женщин.

Многочисленные исследования показывают разные результаты относительно эффективности использования препаратов гонадотропных гормонов (гонадотропинов) различного происхождения у женщин с разным овариальным резервом.

В статье обобщены современные данные по контролируемой стимуляции яичников с использованием препаратов гонадотропных гормонов различного происхождения, продемонстрированы основные клинические аспекты использования имеющихся маркеров сниженного овариального резерва. Проанализированы данные об эффективности использования гонадотропинов у пациенток с различным овариальным резервом и описаны возможные меры для повышения эффективности циклов ЭКО у пациенток с пониженным овариальным резервом.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, контролируемая стимуляция яичников, овариальный резерв, гонадотропины.

Контрольована стимуляція яєчників (КСЯ) є одним з ключових моментів у такому складному процесі, як запліднення *in vitro* (ЗІВ) [1]. Її метою є отримання достатньої кількості ооцитів належної якості, що забезпечить можливість їхнього подальшого ретельного аналізу, відбору на передімплантаційному етапі, у тому числі з проведенням інвазивної передімплантаційної діагностики [2].

Для цього існує низка фармакотерапевтичних підходів, що забезпечують належне дозрівання більшої, порівняно зі звичайним природним циклом, кількості ооцитів. Зокрема вважається, що за звичайних умов пороговий рівень ендогенного ФСГ є достатнім для забезпечення росту до передовуляторної стадії одного фолікула. Причому підвищення концентрації ендогенного ФСГ розпочинається ще в кінці лютеїнової фази попереднього циклу, приводячи до формування когорти антральних фолікулів, що ростуть. Період часу, протягом якого рівень ФСГ перевищує пороговий, необхідний для селекції та росту домінантного фолікула, називається ФСГ-вікном [3].

В умовах ЗІВ, коли необхідним є отримання суттєво більшої кількості фолікулів, необхідно збільшити час дії надпорогового рівня ФСГ на фолікулогенез, що досягається введенням даної речовини екзогенно. Таким чином досягають розширення так званого ФСГ-вікна [4].

З огляду на тривалу історію вивчення питання, існує цілий спектр лікарських засобів – препаратів гонадотропних гормонів, які використовували і використовують для досягнення даної мети [5, 6].

Першими були препарати, отримані із сечі жінок у менопаузі, – так звані людські менопаузальні гонадотропіни (ЛМГ), або ментропіни. З'явившись у 70-х роках минулого століття, вони містили ФСГ та ЛГ у співвідношенні 1:1 [7]. Розвиток медичної науки дозволив вдосконалити процес оброблення біоматеріалу, результатом чого стало отримання так званого очищеного сечового ФСГ (сФСГ). Його основною принциповою відмінністю як препарату другого покоління від попередника була наявність ЛГ у концентрації менше однієї міжнародної одиниці (МО) на 75 МО ФСГ. Третє покоління аналогічно відрізнялося ще більшою однорідністю хімічного складу препарату. Концентрація ЛГ становила менше 0,1 МО на 75 МО ФСГ. Назва для препаратів даного покоління – високоочищений сФСГ [7].

Принципово іншими за походженням були препарати четвертого покоління. Дослідження їхнього впливу передувала імплементація технік генної інженерії, які дозволили на клітинній лінії, отриманій з яєчників китайського хом'яка, ізолювати гени, які кодують субодиниці гонадотропних гормонів [8]. Отримання чистого рекомбінантного ФСГ (рФСГ) наразі дозволяє виготовити препарат високого ступеня чистоти, позбавленого не лише сполук гормональної природи, а

й інших білкових речовин, які наявні, зокрема, у сечі людини. Низька імуногенність препарату забезпечує можливість його підшкірного введення [9].

На сьогодні відсутні жорсткі критерії підбору препаратів гонадотропнів для КГЯ [10]. Кокранівський огляд, датований 2011 роком, постулює про відсутність різниці у показниках ефективності застосування різних препаратів гонадотропних гормонів. Зазначається, що клініцисту у процесі вибору препарату слід аналізувати доступність, зручність та вартість препаратів [11]. Однак проведені рандомізовані контрольовані дослідження часто свідчать про суперечливість отриманих даних. Ця проблема потребує більш детального розгляду та подальшого вивчення.

Мета роботи – теоретичний аналіз сучасної наукової літератури з питань ефективності використання препаратів гонадотропних гормонів різного походження у пациенток з різним овариальним резервом та методів підвищення ефективності циклів ЕКЗ у пациенток зі зниженим овариальним резервом.

Значення оцінювання овариального резерву у циклах ЕКЗ. Існуючі алгоритми проведення ЗІВ передбачають ретельний аналіз репродуктивного здоров'я жінки з метою підбору найбільш ефективного протоколу та оптимальних доз 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, зумовлюють потребу в індивідуалізованому підході до лікування. Проте більшість з означених факторів впливають на такий інтегральний показник, як овариальний резерв. Він характеризується як функціональний резерв яєчника, що визначає здатність останнього до розвитку здорового фолікула з повноцінною яйцеклітиною, у тому числі і у відповідь на стимуляцію [11].

На думку деяких учених, доцільно розглядати питання проведення циклів ЕКЗ у пацієнок із нормальним та низьким овариальним резервом [3]. Клінічне значення даного поділу виявляється у тому, що очікувано часто пацієнтки з низьким овариальним резервом, або, як його називають у літературі, «бідним», «зниженим», характеризуються недостатньою реакцією на КСЯ. Тобто у ході проведення маніпуляції отримують меншу кількість ооцитів або ж узагалі визначають неефективність стимуляції, а у разі отримання ембріонів – їхню незадовільну якість [12]. Підхід до ведення таких пацієнок інший: можливе використання модифікованих протоколів КСЯ, призначення гормональних препаратів різного типу (андрогенів, КОК) до початку застосування протоколу. Це дозволяє підвищити показники клінічної ефективності ЕКЗ [3].

Методи оцінювання овариального резерву та можливість прогнозування наслідків ЕКЗ. Питання прогнозування харак-

теристик оваріального резерву у кожної конкретної жінки базується на комплексному аналізі численних параметрів. На роль кандидатів маркерів претендували як різні дані анамнезу, так і численні клініко-лабораторні показники. Однак логічно припустити, що повне оцінювання максимально можливої кількості критеріїв є критичним саме у даному аспекті, оскільки часові рамки репродуктивного періоду життя жінки досить часто обмежують спеціалістів у праві емпіричного підходу до визначення максимально доцільної схеми проведення ЕКЗ [13].

Зокрема, за даними Т.А. Назаренко (2008), для оцінювання оваріального резерву слід ураховувати [14]:

1. Клінічні дані – вік, перенесені оперативні втручання на яєчниках, характер і тривалість менструального циклу, наявність гінекологічних захворювань (запальних, ендометріозу, кіст яєчників та ін.), соматичних захворювань (захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет та ін.), пошкоджувальних факторів зовнішнього середовища (променева і хіміотерапія, паління та ін.).

2. Гормональні тести – базальний рівень ФСГ; співвідношення ФСГ та лютеїнізуючого гормону (ЛГ); базальний рівень естрадіолу (E_2); базальний рівень інгібіну В; рівень антимюллерова гормону (АМГ).

3. Гормональні тести з навантаженням (тест з кломіфену цитратом; тест з навантаженням екзогенним ФСГ; тест з навантаженням агоністами гонадотропін-релізінг-гормону (аГнРГ)).

4. Ультразвукові тести – вимірювання об'єму яєчників; визначення кількості антральних фолікулів; доплерометричне дослідження кровотоку у яєчниках.

5. Підрахунок кількості фолікулів у біоптатах яєчника.

Якщо оцінка впливу першої категорії факторів переважно констатує наявність якогось патологічного чинника, то власне кількісний аналіз дозволить оцінити решту факторів. Проте запальні захворювання органів малого таза, а також генітальний ендометріоз, паління, токсини різного походження, радіаційне випромінювання чинять негативний вплив на наявний пул фолікулів у яєчниках жінки [15].

Як видно із наведеного переліку параметрів, одними із методів дослідження оваріального резерву розглядалося проведення функціональних тестів (тест з навантаженням кломіфену цитратом, стимулювальний тест з використанням агоністів ГнРГ, екзогенний тест з ФСГ) [16]. Однак, за даними систематичного огляду, проведеного у 2009 році, недостатньо даних для підтвердження доцільності їхнього використання у клінічній практиці [17].

Щодо оцінювання рівня гормонів без екзогенного впливу, то загальноприйнятим є визначення рівня АМГ, який належить до родини білків трансформінового фактора росту β [18]. Ключова роль даного гормону – регресія органів мюллерової протоки (маткових труб, матки і верхньої частини піхви) у ембріонів чоловічої статі [19]. Біологічна роль АМГ у жіночому організмі не до кінця з'ясована [20]. Вважається, що АМГ гальмує розвиток фолікулів на прегонадотрофному та гонадотропінчутливому етапах розвитку, знижує експресію рецепторів ЛГ та чутливість антральних фолікулів до ФСГ [3].

Синтез АМГ у жінок здійснюється гранульозними клітинами преантральних та малих антральних фолікулів (тобто фолікулів, розмір яких менше 4 мм) з 36-го тижня внутрішньоутробного розвитку [14, 21]. У фолікулах більшого розміру вироблення гормону суттєво зменшується і вже майже не визначається для фолікулів розміром більше 8 мм [14]. З огляду на це вчені і розглядають рівень даного глікопептиду як один з ключових показників оваріального резерву. Окрім того, доведено, що коливання даного показника у межах циклу та між циклами не є суттєвим, тобто показник можна за

наявності певного оваріального резерву вважати константним [22]. Також, на відміну від низки інших маркерів, на які вплив здійснюють естрогени, гормони гіпофіза та гіпоталамуса, його можна оцінювати у пацієток, які, наприклад, проходили попереднє лікування агоністами ГнРГ [23].

Також відомо, що АМГ швидше порівняно з іншими показниками реагує на вікову зміну оваріального резерву [24]. Концентрація гормону сягає максимального рівня з настанням періоду пубертату, поступово прогресивно знижується, сягаючи показників, що лабораторно не визначаються з настанням менопаузи [25].

Особливо важливим є те, що вченими виявлена чітка кореляція між рівнем АМГ та кількістю ооцитів, отриманих при КСЯ [26]. У ході дослідження також було встановлено, що у пацієток зі зниженим показником АМГ була достовірно нижчою частка життєздатних триденних ембріонів та частота встановленої клінічної вагітності. Окрім того, у дослідженні А.Р. Yates et al. (2011) було встановлено, що використання у клінічній практиці протоколів стимуляції, у яких обов'язково враховувався рівень АМГ, дозволило підвищити ефективність лікування безпліддя, знизити частоту виникнення ускладнень та вартість процедури ЕКЗ [27].

Існують також інші показники гормонограми, які дозволяють провести певне оцінювання оваріального резерву. Зокрема, визначення базального рівня ФСГ на 3-й день менструального циклу відображає вираженість негативного зворотного зв'язку між гіпофізом та інгібіном В та естрадіолом, що продукуються у яєчнику [24]. Підвищення рівня ФСГ, отже, свідчить про низький оваріальний резерв. Однак відсутність встановлених порогових значень поряд з істотними добовими та міжцикловими коливаннями отриманих даних роблять цей маркер непривабливим з погляду прогностичної цінності.

Окрім того, дослідники відзначають, що часто виснаження оваріального резерву передують підвищенню рівня ФСГ, а виміряні значення, що вкладаються в нормативні, не виключають наявності «бідного» оваріального резерву [28]. Вважається, що лише реєстрація високих значень даного показника у пацієток з регулярним менструальним циклом має високу прогностичну цінність щодо наявності зниженого оваріального резерву [29].

Можливим методом покращення предикативних можливостей результатів вимірювання рівня ФСГ є включення до аналізу рівня естрадіолу, однак наявні дані свідчать лише про більш високу прогностичну цінність порівняно з кожним із зазначених тестів окремо [30]. Саме ж зниження рівня естрадіолу не корелювало зі зміною частоти настання вагітності, хоча асоціювалося зі зниженою відповіддю яєчників на стимуляцію [31].

Ще одним біохімічним маркером, зниження рівня якого асоційоване зі зниженою відповіддю на КСЯ, є інгібін В – глікопротеїн, який продукується клітинами гранульози фолікула [32]. При цьому дане зниження рівня інгібіну В передують зниженню базального рівня ФСГ, однак все ж за барком даних, підтверджених у якісних дослідженнях, тест визнали таким, що не має прогностичної цінності [33].

Цінним для визначення оваріального резерву є також метод ультразвукової діагностики, зокрема, визначення кількості антральних фолікулів (КАФ) – показника, який отримують за умов проведення трансвагінального ультразвукового дослідження на 2–3-й день менструального циклу у результаті підрахунку візуалізованих фолікулів. Низький оваріальний резерв діагностують за умов наявності менше чотирьох антральних фолікулів разом в обох яєчниках. Результати аналізу КАФ в одному з найновіших досліджень демонструють сильну кореляцію з кількістю ооцитів, отриманих у ході циклів ЕКЗ [34].

Однак проблемою методу є відсутність стандартизованого підходу до розмірів фолікулів, які включаються у розрахунок [35, 36]. Також відзначають, що попри високу прогностичну цінність щодо визначення фактичної відповіді яєчника на стимуляцію, тест має не таку високу чутливість і специфічність щодо показників, пов'язаних з настанням вагітності у ході циклів ЕКЗ [37].

Під час ультразвукового обстеження можна отримати ще один показник, який може відображати статус оваріального резерву у жінки, – об'єм яєчників. Його вираховують як суму об'ємів обох яєчників, визначених за формулою об'єму еліпсоїда після вимірювання трьох взаємоперпендикулярних параметрів органа [38]. Однак суттєва залежність показника від віку не дозволяє об'єктивно оцінити оваріальний резерв, тому перевагу віддають саме визначенню кількості антральних фолікулів [39].

Проте вчені погоджуються з тим, що ізолюване оцінювання будь-якого із зазначених параметрів суттєво програє комплексному аналізу показників [40–42]. Зокрема, висловлювалися положення, що для визначення ймовірності не лише настання вагітності, а й народження здорової дитини, слід оцінювати також такі параметри, як вік, рівень АМГ та КАФ, комбіновано.

Оцінка цих параметрів є основою так званої класифікації POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualize D Oocyte Number) [43].

Відповідно до критеріїв POSEIDON, пацієнтки належать до груп 1 та 3, якщо вони молодші за 35 років, і до груп 2 та 4, якщо вони старші за 35 років. Жіночий вік є критично важливим елементом у класифікації POSEIDON, оскільки вік вирішально пов'язаний з плоідністю отриманих ембріонів і, що важливіше, результатами показника живонароджень. Тому остання категорія жінок визнається як така, що має підвищений ризик виявлення аномалій різного роду у ембріонів.

Наступний аспект розподілу – знижені показники рівнів АМГ та/або КАФ. Якщо вони менші за нормативні, що становлять для КАФ ≥ 5 , для АМГ $\geq 1,2$ нг/мл, пацієнтки належать до груп 1 або 3 і 2 або 4 відповідно. Група 1 і 3 тут – жінки віком менше 35 років, групи 2 і 4 – віком понад 35 років.

Відмінності між групами 1 і 3, як і між групами 2 і 4, полягають у тому, що до другої з названих в парі входять пацієнтки, які не мали в анамнезі попередніх циклів КСЯ. До перших груп із зазначених (1 і 3) належать пацієнтки, які проходили процедуру КСЯ. Якщо у результаті даної маніпуляції отримано менше 4 ооцитів, жінку відносять до підгрупи *a*, від 4 до 9 ооцитів – до підгрупи *b* (рисунок).

Поняття «бідної» відповіді на стимуляцію тісно перегукується з поняттям низького оваріального резерву. Згідно із визначеними ESHRE на початку минулого десятиліття Болонськими критеріями, до пацієнток з очікувано низькою відповіддю яєчників на стимуляцію належать жінки, у яких наявні 2 із 3 зазначених критеріїв [44]:

- вік жінки 40 років та більше або інші фактори ризику передбачувано низької відповіді;
- отримання ≤ 3 ооцитів у попередньому протоколі при стандартному режимі стимуляції яєчників;
- аномально низькі показники оваріального резерву (КАФ менше 5–7, рівень АМГ менше 0,5–1,1).

Два епізоди «бідної» відповіді на стимуляцію в анамнезі після максимальної стимуляції є достатніми для визначення пацієнтки як такої, що має «бідну» відповідь, навіть за відсутності першого та третього факторів. Окрім того, для визначення пацієнтки з «бідною» відповіддю необхідною умовою є наявність в анамнезі хоча б одного циклу стимуляції. За наявності поєднання параметрів першого та третього пунктів слід класифікувати пацієнток як жінок з очікувано поганою відповіддю [44].

На жаль, саме пацієнтки з передбачувано поганою відповіддю становлять основну частку тих, кому виконують ЗІВ [3]. Підходи до їхнього ведення відрізняються порівняно із загальною когортою жінок з некомпрометованим оваріальним резервом, зокрема, з позицій визначення препарату та доз гонадотропінів, що потребує детальнішого розгляду.

Передумовою для дослідження порівняльної ефективності використання препаратів гонадотропінів принципово різного походження (отриманих із сечі жінок у менопаузі та рекомбінантних) стали різний ступінь їхньої чистоти, однорідності складу, а також незначні відмінності у будові мо-

Молоді пацієнтки віком < 35 років, з нормальними показниками оваріального резерву (АМГ/КАФ) та "бідною" або субоптимальною відповіддю на КСЯ
1a – отримано <4 ооцитів
1b – 4–9 ооцитів

Старші пацієнтки віком ≥ 35 років, з нормальними показниками оваріального резерву (АМГ/КАФ) та "бідною" або субоптимальною відповіддю на КСЯ
1a – отримано <4 ооцитів
1b – 4–9 ооцитів

Молоді пацієнтки віком < 35 років, зі зниженими показниками оваріального резерву (АМГ < 1,2 нг/мл, КАФ < 5) без КСЯ в анамнезі

Старші пацієнтки віком ≥ 35 років, зі зниженими показниками оваріального резерву (АМГ < 1,2 нг/мл, КАФ < 5) без КСЯ в анамнезі

Класифікація пацієнток зі зниженим оваріальним резервом [43]

лекули, зокрема її вуглеводневих компонентів, які є більш близькими до ендогенних за умов використання препаратів лМГ [45].

Вважається, що очищений сФСГ має численні переваги порівняно зі своїми попередниками, серед яких: нижчі необхідні дози, можливість введення підшкірно, менша варіабельність концентрації залежно від партії препарату, можливість індивідуалізації протоколів відповідно до потреб пацієнтки, кращий контроль розвитку фолікулів, менший ризик багатоплідної вагітності та розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників [46].

З огляду на це, наявність на ринку препаратів обох груп здається чітко обґрунтованим. Важливим моментом, який свідчить на користь використання препаратів, отриманих з біологічних рідин, є порівняно менша вартість лікування [47]. Проте численні дослідження, що оцінювалися авторами систематичних оглядів, присвячені питанню порівняння клінічної ефективності застосування лМГ та їхніх похідних порівняно з рекомбінантними гонадотропінами [48–50].

Один з більш ранніх мета-аналізів (2003 р.) постулював, що суттєвої різниці у частоті клінічної вагітності у перерахунку на розпочатий цикл між пацієнтками, яким вводили ФСГ у складі менотропінів, та рекомбінантним ФСГ немає (ВШ = 1,07; 95% ДІ: 0,94–1,22). Аналогічно частота клінічної вагітності у перерахунку на розпочатий цикл достовірно не відрізнялася у випадку використання рФСГ порівняно з кожним з наступних препаратів менотропінів: лМГ, очищеним сФСГ та високоочищеним сФСГ [51].

Систематичний огляд (2008 р.) 12 рандомізованих досліджень продемонстрував значно вищий рівень народжуваності у групі жінок, яким вводили лМГ, порівняно з рФСГ (ВШ = 1,20; 95% ДІ: 1,01–1,42). Суттєвої різниці у показниках виникнення синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) між двома групами не спостерігалось (ВШ = 1,21; 95% ДІ: 0,78–1,86). Рівень частоти клінічної вагітності був також значуще вищий при використанні лМГ [52]. Проте масштабний Кокранівський огляд 2011 року, який включав аналіз даних 42 досліджень програм ЕКЗ/ ICSI (intracytoplasmic sperm injection) групою вчених van Wely et al., продемонстрував наступні результати [53].

Проводили порівняння ефективності використання рФСГ з трьома основними типами менотропінів (лМГ, очищеним сФСГ та високоочищеним сФСГ) для стимуляції яєчників у жінок, які проходили цикли ЕКЗ/ICSI. Як зазначалося, не було отримано жодних доказів різниці у результатах стосовно рівнів клінічної вагітності між групами пацієнток, яким вводили рФСГ та менотропіни. Проте порівняння ефективності використання рФСГ та лМГ продемонструвало статистично нижчий рівень живонароджень, хоча відмінності є невеликими. Статистично значущої різниці не було виявлено у ході порівняння застосування рФСГ та очищеного сФСГ чи високоочищеного сФСГ [53]. Не було виявлено при цьому відмінностей у результатах досліджень за умов аналізу диференційовано досліджень з/без етапу вітрифікації. Також одним з важливих висновків було те, що частота виникнення СГЯ також статистично не відрізнялася при використанні препаратів різного походження [53].

Іншим аспектом вивчення даної проблеми було порівняння якості ембріонів та ооцитів у пацієнток, які отримували препарати рекомбінантного походження або ж менотропіни. У низці досліджень на межі ХХ–ХХІ століть у безплідних жінок, які перенесли ЕКО та ICSI, не спостерігалось статистично значущої різниці у якості ооцитів та ембріонів між означеними групами дослідження [54–56]. Однак у низці новіших публікацій були висвітлені наступні моменти. Рандомізоване сліпе дослідження 2006 року продемонструвало, що викорис-

тання лМГ при КСЯ приводило до отримання меншої кількості ооцитів порівняно з групою, де використовували рФСГ, однак, разом з тим, – до отримання більшої частки ембріонів високої якості [57].

Сельман та співавтори порівнювали використання високоочищеного сФСГ HP uFSH та рФСГ у ході циклів ЕКЗ/ ICSI [58]. Їхні результати продемонстрували значно більшу кількість ембріонів максимального ступеня якості у групі, де призначали сФСГ, порівняно з рФСГ, тоді як Balasch та співавтори [59] зареєстрували більшу кількість якісних зигот і ембріонів у групі рФСГ порівняно з лМГ у пацієнток, які перенесли ЕКЗ з ICSI.

Чеон та співавтори порівнювали рФСГ з високоочищеним сФСГ у жінок, які проходили контрольовану гіперстимуляцію яєчників при ЗІВ, і засвідчили більшу кількість доброякісних ооцитів у групі рФСГ ($p = 0,024$), але не було різниці між двома групами у якості перенесених ембріонів [60]. В іншому ретроспективному дослідженні було виявлено, що якість ооцитів, продукованих за умов призначення високоочищеного сФСГ, є вищою, ніж тих, що отримані при використанні рФСГ у схемах КСЯ [61].

Але слід зазначити, що критерії якості отриманих ембріонів у ході ЗІВ наразі є досить дискусійним поняттям [3]. Аналіз означених даних спільною науковцями Європейською товариством репродукції людини і ембріології привів до формування наступних постулатів, висвітлених у гайдлайні, присвяченому стимуляції яєчників у циклах ЕКЗ [62]:

- використання рФСГ та лМГ для КСЯ рекомендується рівною мірою;
- використання рФСГ та очищеного сФСГ для КСЯ у протоколі з агоністами ГнРГ рекомендується рівною мірою;
- використання рФСГ або високоочищеного сФСГ для КСЯ в протоколі з агоністами ГнРГ однаково рекомендується;
- використання високоочищеного сФСГ та лМГ для КСЯ у протоколі з агоністами ГнРГ однаково рекомендується.

Однак, як зазначалося раніше, тенденція до відкладання часу народження дитини зумовлює пізню діагностику безпліддя та його причин, і, як наслідок, репродуктологи часто мають справу з пацієнтками зі зниженим оваріальним резервом. Відомо, що дана категорія пацієнток вимагає принципово іншого підходу щодо власне підбору протоколу ЕКЗ [12]. Значна частка модифікованих протоколів сформувалася для отримання максимальної ефективності КСЯ у даної категорії пацієнток [63].

Очікувано, що принципові відмінності між препаратами гонадотропних гормонів різних поколінь також впливатимуть на ефективність програм ЕКЗ. Зокрема, вважається, що використання препаратів лМГ, які містять у своєму складі ЛГ, може надавати переваги у пацієнток з низьким овуляторним резервом [64]. На думку вчених, додаткова стимуляція продукування андрогенів під впливом ЛГ, яке є зниженим у пацієнток з низьким оваріальним резервом, нормалізує стероїдогенез у яєчниках та сприяє фолікулогенезу [65]. На користь цього також свідчать дослідження, у яких встановлено погіршення показників ефективності ЕКЗ за умов значної супресії синтезу ЛГ агоністами/антагоністами гонадоліберинів [66].

Неодноразово проводилися конкретні дослідження з питань порівняльної ефективності використання неопазуальних гонадотропінів та їхніх рекомбінантних аналогів. Зокрема, проспективне порівняльне дослідження 2004 року, яке проаналізувало дані 150 пацієнток з поганою відповіддю при попередньому циклі ЕКЗ з використанням лМГ, постулювало відсутність статистично достовірної різниці між показниками кількості отриманих ооцитів та рівнями настання вагітності між групами жінок, яким у ході КСЯ вводили або лМГ, або рФСГ [67].

Однак дослідження останніх років продемонструвало, що альтернативне використання ЛМГ або рФСГ у пацієнок з поганою відповіддю на КСЯ не приводить до статистично значущої різниці у показниках ефективності ЕКЗ у протоколах з антагоністами ГнРГ у цих двох групах. В обох групах спостерігалися зіставні показники рівнів клінічної вагітності (30,8% проти 29,4%), показники імплантації на один перенесений ембріон (62,3% проти 61,7%) та частоти викиднів на одну вагітність (33,3% проти 30,0%). І хоча число перенесених ембріонів на один ооцит розміром > 14 мм становило 54,0% проти 44,8%, а коефіцієнт пологів на вагітність – 16,7% проти 10%, жоден з даних показників статистично достовірно не відрізнявся [68].

Проте значущо вищі рівні інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) у сироватці крові та нижчі, хоча і не статистично значуще, рівні інсуліноподібного фактора росту – зв'язувального протеїну-1 у день забору ооцитів у групі пацієнок, яким вводили мГТ, можуть свідчити на користь більш сприятливого гормонального балансу за умови застосування даного препарату [68]. Логічно, що вченими були проведені спроби відтворити позитивний вплив наявного у складі ЛМГ ЛГ за допомогою додавання до схем КСЯ рекомбінантного ЛГ (рЛГ). Зазначається, що як ретроспективні, так і проспективні дослідження продемонстрували відсутність ефекту щодо збільшення числа ооцитів чи покращення інших показників ефективності ЕКЗ при використанні комбінації рЛГ та рФСГ [69].

Однак більш нові дослідження наводять інші дані. Зокрема, мета-аналіз 2014 року відзначає значно вищі показники клінічної вагітності, які спостерігалися при застосуванні комбінації рФСГ та рЛГ порівняно з використанням рФСГ самотійно у загальній популяції жінок, проаналізований у цьому огляді (ВР 1,09; 95% ДІ: 1,01–1,18), та у пацієнок з поганою відповіддю (ВР 1,30; 95% ДІ: 1,01–1,67) [70]. Отже, спостерігається відносно збільшення показника клінічної вагітності на 9% у загальній популяції та на 30% у пацієнок з поганою відповіддю, що дозволяє припустити положення про можливу користь додаткового застосування рЛГ у жінок з поганою відповіддю на стимуляцію яєчників [70].

Щодо порівняння ефективності застосування комбінації рекомбінантних препаратів (рФСГ+рЛГ) та ЛМГ у пацієнок зі зниженим оваріальним резервом, то такі дослідження також наявні. Їхній аналіз групою вчених Wang Y et al. (2020) продемонстрував, що результати також відрізняються у різних вікових категоріях пацієнок. Це можна пов'язати з різними параметрами овуляторного резерву у даних категорій пацієнок.

Зокрема, для жінок вікової групи >30 років отримані вищі показники клінічної вагітності на пацієнта (ВР = 4,48; 95% СІ: 1,15 to 17,46) та кількості живонароджень на початий цикл (ВР = 1,69; 95% СІ: 1,96 to 2,71) у групі пацієнок, яким вводили рФСГ+рЛГ, порівняно з ЛМГ. У пацієнок вікової групи до 30 років комбінація препаратів рФСГ та рЛГ дозволяла отримати більшу кількість ооцитів, однак меншу кількість високоякісних ембріонів. Тому дослідники роблять висновок про можливу більш високу ефективність використання схеми з рФСГ та рЛГ порівняно з ЛМГ у жінок віком понад 30 років. Однак вчені також зазначають, що зважаючи на невелику кількість досліджень, питання потребує подальшого вивчення [71].

Також було підняте питання безпеки використання препаратів. У пацієнок, яким вводили комбінацію рЛГ та рФСГ у ході протоколу КСЯ з агоністами ГнРГ, спостерігалася зростання частоти виникнення СГЯ, що призвело до підвищення частоти відміни циклу. На підставі цього Європейське товариство репродукції людини та ембріології не рекомендує видавати перевагу цій комбінації порівняно з ЛМГ з позицій

безпеки, визнаючи, однак, дуже низьку якість досліджень на підтримку цих даних, а також позначаючи цю настанову як «умовну» на протипагу суворій [62].

Окрім вивчення питання доцільності використання препарату того чи іншого походження, вчені також аналізували можливість індивідуалізованого підходу до визначення дози призначеного ФСГ. На жаль, частота живонароджень не відрізнялася за умов стандартизованого та індивідуалізованого підходів, причому останній був більш дорогавартісним. Тому науковці зробили висновок про недоцільність індивідуального визначення дози ФСГ [72]. Аналогічно статистично значущої різниці не було продемонстровано і під час порівняння протоколів з використанням агоністів ГнРГ на протипагу антагоністам ГнРГ, хоча вважається, що призначення агоністів ГнРГ дає можливість провести додатковий рекрутинг фолікулів [73, 74].

Проведення ЕКЗ у природному циклі також розглядається як альтернативний метод, за якого у пацієнок зі зниженим оваріальним резервом вдавалося досягнути отримання ооцитів вищої якості. Однак, на жаль, для даної категорії жінок високою є частота переривання циклу ЕКЗ (сягає 50%) і досить низькою – частота успішних пологів (6,8 – 7,9%, варіює у різних вікових групах) [75]. Модифікований протокол ЕКЗ у природному циклі із додаванням антагоністів ГнРГ, малих доз ФСГ, а також мінімальна стимуляція з використанням летрозолу або кломіфену цитрату у поєднанні з низькими дозами ФСГ також використовують у жінок зі зниженим оваріальним резервом. Цікаво, що при цьому використання кломіфену цитрату асоційоване з отриманням меншої кількості ооцитів, однак частота настання вагітності статистично не відрізняється від такої для протоколів з аГнРГ [76, 77].

Летрозол також досить широко застосовується у клінічній практиці, зокрема, за умови кломіфенрезистентності [78]. Однак наразі відзначають відсутність даних, які б свідчили про статистичні відмінності показників ефективності ЕКЗ при використанні даного інгібітора ароматази та інших препаратів для КСЯ. Проте достовірно відомий позитивний вплив на ендометрій змушує науковців продовжувати вивчення питання використання летрозолу для КСЯ [79].

Важливим поняттям є так званий фолікулярний праймінг. Він полягає у введенні на етапі підготовки до проведення КСЯ та під час самої процедури препаратів стероїдних гормонів, які сприяють формуванню гомогенного пулу антральних фолікулів, синхронізації відповіді яєчників на стимуляцію [80]. Призначення препаратів естрогенів (зокрема естрадіолу валерату) у лютеїнову фазу циклу, що передуює стимуляції, дозволило збільшити кількість вилучених ооцитів порівняно з протоколом без використання естрадіолу ($4,5 \pm 2,9$ проти $3,2 \pm 1,9$; $p < 0,01$). Відзначали також тенденцію до збільшення кількості нормально запліднених ембріонів ($2,9 \pm 2,1$ проти $2,3 \pm 1,9$; $p = 0,043$) та збільшення частки доброякісних ембріонів (51,2% проти 25%; $p = 0,047$) [81].

Більш пізні рандомізоване контрольоване моноцентрове дослідження аналізувало наступні стратегії праймінгу: трансдермальний тестостерон (20 мкг/кг на добу), трансдермальний естрадіол (200 мкг/добу) або естрогени у комбінації з КОК (30 мкг етинілестрадіолу плюс 150 мкг дезогестрелу, введеного протягом лютеїнової фази двох послідовних циклів, та 4 мг/добу естрадіолу валерату під час фолікулярної фази між циклами, у ході яких призначали КОК). Порівняно з КСЯ без праймінгу призначення естрадіолу асоційовалося з отриманням більшої кількості ооцитів МП ($2,7 \pm 1,7$ проти $1,6 \pm 1,2$ (без праймінгу); $p = 0,029$), хоча частота настання клінічної вагітності була вищою у пацієнок, які отримували тестостерон ($p = 0,003$) [82]. Однак це питання потребує подальшого вивчення для обґрунтованого більш широкого впровадження методів у рутинну клінічну практику.

Існують суперечливі дані щодо призначення соматотропного гормону з метою покращення показників ефективності ЕКЗ. Установлено достовірне підвищення частоти настання вагітності у пацієнок зі зниженим оваріальним резервом, які отримували даний препарат перед КСЯ. Однак висока вартість такої терапії разом зі слабкою доказовою базою ставить під сумнів широке впровадження його у клінічну практику [83].

ВИСНОВКИ

Сучасний етап розвитку репродуктології дозволяє клініцистам оперувати різними фармакологічними засобами для досягнення цільових показників ефективності ЕКЗ у жінок репродуктивного віку з різним оваріальним резервом. Даний аспект є особливо важливим за умов наявних у країні соціально-економічних та демографічних процесів, що змінюють структуру популяції жінок, які планують народження дитини.

Виявлено, що визначення оваріального резерву є одним з основних факторів успішності програм ЕКЗ і вимагає комплексного оцінювання різноманітних клініко-лабораторних параметрів. У клінічній практиці найперспективнішими визнані показники рівнів АМГ та КАФ.

Установлено, що для загальної популяції жінок, які беруть участь у програмах ЗІВ, не доведено наявності статистично зна-

вучої різниці у показниках ефективності проведеної маніпуляції між групами пацієнок, яким вводили препарати, отримані з біоматеріалів людини (сечі), та рекомбінантними гонадотропінами. Отримані результати і визначили формулювання нових рекомендацій ESHRE з приводу КСЯ у циклах ЕКЗ.

У жінок з низьким оваріальним резервом доцільним є вивчення питання щодо використання ЛГ-вмісних препаратів. Згідно з новими дослідженнями, високоефективними є саме поєднання рекомбінантних препаратів рФСГ та рЛГ, хоча їхня порівняльна ефективність із ЛМГ та очищеним сФСГ, високоочищеним сФСГ досі обговорюється.

Підхід до проведення КСЯ у жінок зі зниженим оваріальним резервом повинен відрізнятися від такого для загальної популяції пацієнок у програмах ЕКЗ і може передбачати використання низькодозованих режимів КСЯ, призначення КОК, андрогенів, естрогенів перед проведенням стимуляції.

Отже, наявність на ринку препаратів як нового покоління, так і їхніх попередників свідчить про важливість комплексного оцінювання різних аспектів репродуктивного здоров'я жінки, зокрема показників оваріального резерву, з метою індивідуалізованого підходу до лікування безпліддя у рамках програм допоміжних репродуктивних технологій.

Відомості про авторів

Камінський Анатолій Вячеславович – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

Чайка Оксана Олександрівна – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (095) 210-07-23. E-mail: Sorokinaksenia1307@gmail.com

Єсин Наталія Володимирівна – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9

Information about the author

Kaminskyi Anatolii V'iacheslavovych – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, 04112, Kyiv, Dorogozhytska St., 9

Chayka Oksana Oleksandrivna – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, 04112, Kyiv, Dorogozhytska St., 9; tel.: (095) 210-07-23. E-mail: Sorokinaksenia1307@gmail.com

Yesyp Nataliia Volodymyrivna – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, 04112, Kyiv, Dorogozhytska St., 9

Сведения об авторах

Каминский Анатолий Вячеславович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Чайка Оксана Александровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (095) 210-07-23. E-mail: Sorokinaksenia1307@gmail.com

Есип Наталья Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Arslan M, Bocca S, Mirkin S, Barroso G, Stadtmayer L, Oehninger S. Controlled ovarian hyperstimulation protocols for in vitro fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. *Fertility and Sterility* 2005;84(3):555-69.
- Денисенко С.В. Генетика репродукції / С.В. Денисенко, А.С. Дарий, М.І. Кононенко, Т.Є. Зерова-Любимова. – К.: Ферзь-ТА, 2008. – 650 с.
- Коган И.Ю. Протоколы стимуляции яичников в циклах ЭКО: руководство для врачей / И.Ю. Коган, А.М. Гэгзян, Е.А. Лесик. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 160 с.
- Pepling ME. Follicular assembly: mechanisms of action. *Reproduction*. 2012 Feb;143(2):139-49.
- Khalaf Y, El-Toukhy T, Taylor A, Braude P. Increasing the gonadotrophin dose in the course of an in vitro fertilization cycle does not rectify an initial poor response. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002;103(2):146-9.
- Balasz J, Vidal E, Penarrubia J, Casamitjana R, Carmona F, Creus M, et al. Suppression of LH during ovarian stimulation: analysing threshold values and effects on ovarian response and the outcome of assisted reproduction in down-regulated women stimulated with recombinant FSH. *Human Reproduction* 2001;16(8):163-46.
- Lunenfeld B, Bilger W, Longobardi S, Alam V, D'Hooghe T, Sunkara SK. The Development of Gonadotropins for Clinical Use in the Treatment of Infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:429.
- Kim DJ, Seok SH, Baek MW, Lee HY, Juhn JH, Lee S, Yun M, Park JH. Highly expressed recombinant human follicle-stimulating hormone from Chinese hamster ovary cells grown in serum-free medium and its effect on induction of folliculogenesis and ovulation. *Fertil Steril*. 2010 May 15;93(8):2652-60.
- Berger E, Chabloz P, Quay N, Sann A, Walton S, Germond M, Birkhauser M. An open, randomized, group-comparative bi-centre study comparing recombinant FSH Follitropin beta 150 IU and highly purified urinary FSH 225 IU as a fixed dose regimen in IVF/ICSI treatment. *Human Reproduction*. 1999; Vol. 14 suppl 1:61-62.
- Beall SA, DeCherney A. History and challenges surrounding ovarian stimulation in the treatment of infertility. *Fertil Steril*. 2012;97(4):785-801.
- Youssef MA, Al-Inany HG, Aboughar M, Mansour R, Abou-Setta AM. Recombinant versus urinary human chorionic gonadotrophin for final oocyte maturation triggering in IVF and ICSI cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13;(4):CD003719.
- Амирова А.А., Назаренко Т.А., Колесниченко Т.В., Мишинева Н.Г. Анализ взаимосвязи между клинико-анамнестическими, клинико-лабораторными данными, особенностями индукции суперовуляции и исходами ЭКО и ЭКО/ИКСИ // Проблемы репродукции. – 2011. – №1. – С.73-77.
- Jirge PR. Poor ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci*. 2016;9(2):63-69.
- Назаренко Т.А. Стимуляція функції яичників / Т.А. Назаренко. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
- Назаренко Т. А. «Бедный ответ». Тактика ведения пациенток со сниженной реакцией на стимуляцию гонадотропинами в программах ЭКО / Т. А. Назаренко, К. В. Краснополянская. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 80 с.
- Квашенко В. П. Анализ сучасних підходів до оцінки оваріального резерву у світі / В. П. Квашенко, В. В. Вустенко // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 104–108.
- Dynamic tests of ovarian reserve: a systematic review of diagnostic accuracy / A. Maheshwari, A. Gibreel, S. Bhattacharya, N.P. Johnson // *Reproductive Biomedicine Online*. – 2009. – Vol. 18, № 5. – P. 717–734.

18. Kobayashi A, Behringer RR. Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. *Nat Rev Genet* 2003;4:969–80.
19. Moses MM, Behringer RR. A gene regulatory network for Müllerian duct regression. *Environ Epigenet*. 2019;5(3):dvz017.
20. Masse J, Watrin T, Laurent A, Deschamps S, Guerrier D, Pellerin I. The developing female genital tract: from genetics to epigenetics. *Int J Dev Biol* 2009;53:411–24.
21. Ovarian reserve evaluation: state of the art / B.R. de Carvalho, A.C.J.S. Rosa e Silva, J.C. Rosa e Silva [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2008. – Vol. 25. – P. 311–322.
22. Fanchin R, Taleb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod*. 2005 Apr;20(4):923-7.
23. Sills E.S. Ovarian reserve screening in infertility: Practical applications and theoretical directions for research / E.S. Sills, M.M. Alper, A.P.H. Walsh // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2009. – Vol. 146. – P. 30–36.
24. Amanvermez R, Tosun M. An Update on Ovarian Aging and Ovarian Reserve Tests. *Int J Fertil Steril*. 2016 Jan-Mar;9(4):411-5.
25. Fridén B, Sjöblom P, Menezes J. Using anti-Müllerian hormone to identify a good prognosis group in women of advanced reproductive age. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011 Oct;51(5):411-5.
26. Buyuk E, Seifer DB, Younger J, Grazi RV, Lieman H. Random anti-Müllerian hormone (AMH) is a predictor of ovarian response in women with elevated baseline early follicular follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril*. 2011 Jun;95(7):2369-72.
27. Anti-Müllerian hormone-tailored stimulation protocols improve outcomes whilst reducing adverse effects and costs of IVF / A.P. Yates, O. Rustamov, S.A. Roberts [et al.] // *Human Reproduction*. – 2011. – Vol. 26. – P. 2353–2362.
28. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB, Schoemaker J. Intercycle variability of ovarian reserve tests: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod*. 2004 Mar;19(3):590-5.
29. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec;12(6):685-718.
30. Saverna P, Nigam A. Testing ovarian reserve: an important measure of fertility. *INJMS*. 2012;3(2):165–169.
31. Frattarelli JL, Bergh PA, Drews MR, Sharara FI, Scott RT. Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2000 Sep;74(3):518-24.
32. Seifer DB, Lambert-Messerián G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*. 1997 Jan;67(1):110-4.
33. Wunder DM, Guibourdenche J, Birkhäuser MH, Bersinger NA. Anti-Müllerian hormone and inhibin B as predictors of pregnancy after treatment by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2008 Dec;90(6):2203-10.
34. Siddiqui QUA, Anjum S, Zahra F, Yousof SM. Ovarian reserve parameters and response to controlled ovarian stimulation in infertile patients. *Pak J Med Sci*. 2019 Jul-Aug;35(4):958-962.
35. Haadsma ML, Bukman A, Groen H, Roeloffzen EM, Groenewoud ER, Heineman MJ, Hoek A. The number of small antral follicles (2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Hum Reprod*. 2007 Jul;22(7):1925-31.
36. Christianson MS, Shoham G, Tobler KJ, et al. Measurement of antral follicle count in patients undergoing in vitro fertilization treatment: results of a worldwide web-based survey. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(10):1435-1440.
37. Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S, Johnson NP, Ultrasound tests of ovarian reserve; a systematic review of accuracy in predicting fertility outcomes. *Hum Fertil (Camb)*. 2009 Jun;12(2):95-106.
38. Lass A, Brinsden P. The role of ovarian volume in reproductive medicine. *Hum Reprod Update*. 1999 May-Jun;5(3):256-66.
39. Hendriks DJ, Kwee J, Mol BW, te Velde ER, Broekmans FJ. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril*. 2007 Apr;87(4):764-75.
40. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsbo S, Andersson AM, Andersen AN. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/CSI patients treated with recombinant FSH: a suggestion for a recombinant FSH dosage nomogram. *Hum Reprod*. 2003;18:781–787.
41. Moon KY, Kim H, Lee JY, Lee JR, Jee BC, Suh CS, et al. Nomogram to predict the number of oocytes retrieved in controlled ovarian stimulation. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43:112–8.
42. Lee D, Han SJ, Kim SK, Jee BC. A retrospective analysis of the follicle-stimulating hormone starting dose in expected normal responders undergoing their first in vitro fertilization cycle: proposed dose versus empiric dose. *Clin Exp Reprod Med*. 2018 Dec;45(4):183-188.
43. Esteves SC, Roque M, Bedoschi GM, Conforti A, Humaidan P, Aviggi C. Defining Low Prognosis Patients Undergoing Assisted Reproductive Technology: POSEIDON Criteria-The Why. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:461. Published 2018 Aug 17.
44. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011 Jul;26(7):1616-24.
45. Leão Rde B, Esteves SC. Gonadotropin therapy in assisted reproduction: an evolutionary perspective from biotics to biotech. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69(4):279-293.
46. Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotropin therapy. *Hum Reprod Update*. 2004 Nov-Dec;10(6):453-67.
47. Mennini FS, Marcellusi A, Viti R, et al. 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*. 2018;16(1):68. Published 2018 Jul 18.
48. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Efficacy and safety of human menopausal gonadotropins versus recombinant FSH: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2008;16:81-88.
49. Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, Veen F, Bossuyt PM, Wely M. 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* 2008;23:310-315.
50. Daya S. Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Fertility and Sterility* 2002;77(4):711-4.
51. Al-Inany H, Aboulghar M, Mansour R, Serour G. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod*. 2003 Feb;18(2):305-13.
52. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Efficacy and safety of human menopausal gonadotropins versus recombinant FSH: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2008 Jan;16(1):81-8.
53. van Wely M, Kwan I, Burt AL, et al. Recombinant versus urinary gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(2):CD005354. Published 2011 Feb 16. doi:10.1002/14651858.CD005354.pub2.
54. Hedon B, Out HJ, Hugues JN, Camier B, Cohen J, Lopes P, et al. Efficacy and safety of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) in infertile women pituitary-suppressed with triptorelin undergoing in vitro fertilization: A prospective, randomized, assessor-blind, multicentre trial. *Hum Reprod*. 1995;10:3102–6.
55. Ng EH, Lau EY, Yeung WS, Ho PC. HMG is as good as recombinant human FSH in terms of oocyte and embryo quality: A prospective randomized trial. *Hum Reprod*. 2001;16:319–25.
56. Strehler E, Abt M, El-Danasouri I, De Santo M, Sterzik K. Impact of recombinant follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropins on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 2001;75:332–6.
57. Andersen AN, Devroey P, Arce JC for the MERIT group. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessorblind controlled trial. *Hum Reprod*. 2006;21:3217–27.
58. Selman HA, De Santo M, Sterzik K, Coccia E, El-Danasouri I. Effect of highly purified urinary follicle-stimulating hormone on oocyte and embryo quality. *Fertil Steril*. 2002;78:1061–7.
59. Balasch J, Peñarrubia J, Fábregues F, Vidal E, Casamitjana R, Manau D, et al. Ovarian responses to recombinant FSH or HMG in normogonadotrophic women following pituitary desensitization by a depot GnRH agonist for assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2003;7:35–42.
60. Cheon KW, Byun HK, Yang KM, Song IO, Choi KH, Yoo KJ, et al. Efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in improving oocyte quality in assisted reproductive techniques. *J Reprod Med*. 2004;49:733–8.
61. Kemeter P, Stroh-Weigert M, Feichtinger W. Ovarian stimulation with Urofollitropin (uFSH) results in a lower yield of oocytes compared to recombinant FSH (rFSH), nevertheless, uFSH is at least as effective as rFSH in younger patients: Preliminary results of a retrospective study with antagonist protocols in an IVF/CSI Program. *Open Reprod Sci J*. 2013;5:1–16.
62. Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/CSI. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa009. Published 2020 May 1.
63. Yu R, Jin H, Huang X, Lin J, Wang P. Comparison of modified agonist, mild-stimulation and antagonist protocols for in vitro fertilization in patients with diminished ovarian reserve. *J Int Med Res*. 2018;46(6):2327-2337.
64. Xia X, Shi Y, Geng L, Liu D, Hou Z, Lin H, Li R, Wang H, Tao L, Meng F, Da J, Chen Y, Qiao J, Qian W, Li H. A cohort study of both human menopausal gonadotropin (HMG) and recombinant luteinizing hormone addition at early follicular stage in in vitro fertilization outcome: A STROBE-compliant study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(19):e15512.
65. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, D'angelo A, Farfalli V, Montanaro N. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproductive techniques. *Fertil Steril*. 2004 Dec;82(6):1521-6.
66. Meldrum DR, Scott RT Jr, Levy MJ, Alper MM, Noyes N. Oral contraceptive pretreatment in women undergoing controlled ovarian stimulation in ganirelix acetate cycles may, for a subset of patients, be associated with low serum luteinizing hormone levels, reduced ovarian response to gonadotropins, and early pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1963-5.
67. Eskandar M, Jaroudi K, Jambi A, Archibong EI, Coskun S, Sobande AA. Is recombinant follicle-stimulating hormone more effective in IVF poor responders than human menopausal gonadotrophins? *Med Sci Monit*. 2004 Jan;10(1):P16-9.
68. Ji Z, Qian X, Lan Y, Zhao M, Tian X, Yang X. Gonadotropin versus Follicle-Stimulating Hormone for Ovarian Response in Patients Undergoing in vitro Fertilization: A Retrospective Cohort Comparison. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2019;92:100572. Published 2019 Dec 2.
69. Revelli A, Pettinau G, Basso G, et al. 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*. 2015;13:77. Published 2015 Jul 25.
70. Lehert P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Ariagada P, Copt S, Tarlatzis B. 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*. 2014 Feb 20;12:17.
71. Wang Y, Li L, Deng K, Liu J, Liu Y, Zou K, Hao G, Sun X. 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*. 2020 Aug;13(3):215-226.
72. Ulug U, Ben-Shlomo I, Turan E, Erden HF, Akman MA, Bahceci M. Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles. *Reprod Biomed Online*. 2003 Jun;6(4):439-43.
73. Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod*. 2011 Oct;26(10):2742-9.
74. Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: is there anything new? *Biomed Res Int*. 2014;2014:352098.
75. Polyzos NP, Blockeel C, Verpoest W, De Vos M, Stoop D, Moeberghs V, Camus M, Devroey P, Tournaye H. Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2012 Dec;27(12):3481-6.
76. Ibrahim AE. The Minimal Stimulation Protocol for ICSI: An Alternative Protocol for Ovarian Stimulation. *NY Sci J*. 2014; 7: 19-23.
77. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Ann Transl Med*. 2015 Jun;3(10):137.
78. Kar S. Current evidence supporting "letrozole" for ovulation induction. *J Hum Reprod Sci*. 2013 Apr;6(2):93-8.
79. Bechtever TN, Nadai MN, Nastri CO, Martins WP. Clomiphene citrate and letrozole to reduce follicle-stimulating hormone consumption during ovarian stimulation: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Sep;50(3):315-323.
80. Sobotka V, Streda R, Mardesic T, Tosner J, Heracek J. Steroids pretreatment in assisted reproduction cycles. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jan;139:114-21.
81. Chang EM, Han JE, Won HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Effect of estrogen priming through luteal phase and stimulation phase in poor responders in in-vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Mar;29(3):225-30.
82. Escrivá AM, Díaz-García C, Monterde M, Rubio JM, Pellicer A. Antral Follicle Priming Before Intracytoplasmic Sperm Injection in Previously Diagnosed Low Responders: A Randomized Controlled Trial (FOLLPRIM). *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jul;100(7):2597-605.
83. Yeve JB, Bhandari HM. Effective treatment protocol for poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis. *J Hum Reprod Sci*. 2016 Apr-Jun;9(2):70-81.

Статья поступила в редакцию 16.11.2020