



УКРАЇНА

(19) UA (11) 55869 (13) U  
(51) МПК (2009)  
A61B 17/42  
A61K 38/24

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ У ЦИКЛІ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ**

1

(21) u201008021

(22) 29.06.2010

(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл.№ 24, 2010 р.

(72) ЧАЙКА АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ, НОСЕНКО ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА, ЯКОВЕЦЬ ГАННА МИХАЙЛІВНА

(73) ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ГОРЬКОГО

(57) Спосіб лікування безпліддя у жінок із синдромом полікістозних яєчників у циклі екстракорпорального запліднення шляхом призначення комбінованого орального контрацептиву Регулон впродовж 21 доби для досягнення базального гормонального профілю, препарату гонадотропін-рилізінг-гормону, препарату рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону Пурегон внутрішньом'язово в дозі 150 МОд/день перші 5 днів з подальшим зниженням дози в залежності від ова-

2

ріальної відповіді, після зростання трьох фолікулів до 15-16 мм в діаметрі призначення внутрішньом'язової ін'єкції тригера овуляції препарату хоріонічного гонадотропіну людини Прегніл в дозі 5000 Од, трансвагінального пункційного забору овоцитів через 36 годин після ін'єкції Прегнілу, перенесення 3 ембріонів в матку через 72 години після пункції, який **відрізняється** тим, що як препарат гонадотропін-рилізінг-гормону застосовують його антагоніст Ганірелікс щоденно ін'єкційно підшкірно в дозі 0,25 мг, причому призначають його з дня, коли розмір фолікула досягає 14 мм, рівень естрадіолу перевищує 600 пг/мл, а рівень сироваткового лютеїнізуючого гормону стає нижчим за 10 Од/л, препарат рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону Пурегон призначають з другого дня циклу після відміни комбінованого орального контрацептиву Регулон.

Корисна модель належить до медицини, конкретно до гінекології, і може бути використана для лікування безпліддя у жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) у циклі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ).

СПКЯ спостерігається у 5-10 % жінок репродуктивного віку. Визнання суперечностей навколо лікування цього синдрому призвело до скликання другого міжнародного семінару, схваленого ESHRE й ASRM, що відбувся в Салоніках (Греція) в 2007 р., метою якого стало вирішення терапевтичних задач, що постають у жінок із безпліддям і СПКЯ, визначення ефективності та безпеки різних методів лікування цих жінок [Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome/The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group//Human Reproduction. - 2008. - Vol. 23, № 3. - Р. 462-477]. При підтвердженій клоніфен-резистентності доцільним методом лікування безпліддя є контрольована стимуляція овуляції (КСО) в циклі ЕКЗ, але у жінок із СПКЯ під час його проведення існує підвищений ризик передчасної лютеїнізації фолікулів, розвитку синд-

рому гіперстимуляції яєчників (ГСЯ), багатопліддя.

Відомий обраний за найближчий аналог спосіб лікування безпліддя у жінок із СПКЯ у циклі ЕКЗ [Кабанова Д. И., Краснополяская К. В., Калугина А. С., Белобородов С. М. Сравнение протоколов стимуляции суперовуляции рекомбинантным ФСГ с агонистами и антагонистами ГнРГ у пациенток с СПКЯ в зависимости от исходного состояния яичников / Проблемы репродукции 2004, № 3] шляхом застосування довгого знижуючого протоколу КСО. При його виконанні пацієнткам із СПКЯ перед початком циклу ЕКЗ призначають комбінований оральний контрацептив (КОК) Регулон, починаючи з другого дня спонтанного менструального циклу (МЦ), впродовж 21 доби. Шляхом гормонального дослідження периферичної крові підтверджують наявність базального гормонального профілю. Після чого пацієнткам призначають агоніст гонадотропін-рилізінг-гормону (ГнРГ) - препарат Трипторелін в дозі 0,1 мг щоденно, починаючи за 3 дні до відміни КОК. Коли десенситизація гіпофіза досягнута (10-15-й день від початку призначення агоніс-

(13) U

(11) 55869

(19) UA

та ГнРГ), рівень сироваткового естрадіолу (Е2) не перевищує 50 пг/мл, оваріальні фолікули відсутні, товщина ендометрія за даними трансвагінального УЗД не перевищує 6 мм, призначають рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон (рФСГ) - Пурегон по 150 МОД/день перші 5 днів з подальшим зниженням дози в залежності від оваріальної відповіді. Після зростання трьох фолікулів до 15-16 мм в діаметрі призначають ін'єкцію тригера овуляції хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) Прегнілу в дозі в дозі 5000 Од. Через 36 годин після ін'єкції Прегнілу виконують трансвагінальний пункційний забір овоцитів, а через 72 години після пункції переносять 3 ембріона в матку.

Недоліком відомого способу-найближчого аналогу лікування безпліддя у жінок із СПКЯ у циклі ЕКЗ є його негативний вплив на організм пацієнтки.

Причинами негативного впливу лікування за відомим способом-найближчим аналогом є розвиток ускладнень через біологічний механізм дії агоніста ГнРГ, в результаті якого у значного відсотка хворих розвивається СГСЯ середнього та важкого ступенів (66,7 %), тривалість КСО продовжується до 11,6 дня, відбувається перевантаження гормональними препаратами - впродовж циклу ЕКЗ пацієнткам призначають велику загальну дозу рФСГ (1871 МОД), підвищений ризик передчасної лютеїзації.

В основу корисної моделі поставлено задачу у способі лікування безпліддя у жінок із СПКЯ у циклі ЕКЗ шляхом удосконалення гормонотерапії за рахунок застосування ГнРГ із принципово відмінним механізмом біологічної дії та добору доз, оптимальної схеми лікування («гнучкого» протоколу ЕКЗ) забезпечити проведення КСО на безпечному рівні. В порівнянні із найближчим аналогом тривалість КСО скорочується на 2,33 дня, частота розвитку СГСЯ середнього ступеня знижується на 26,67 %, а важкого - вдвічі, загальна доза вжитого рФСГ зменшується на 243 МОД, мінімізовано ризик передчасної лютеїзації. При цьому ефективність ЕКЗ не знижується.

Поставлена задача вирішується тим, що розроблено спосіб лікування безпліддя у жінок із СПКЯ у циклі ЕКЗ шляхом призначення КОК Регулон впродовж 21 доби для досягнення базального гормонального профілю, препарату ГнРГ, препарату рФСГ Пурегон внутрішньом'язово в дозі 150 МОД/день перші 5 днів з подальшим зниженням дози в залежності від оваріальної відповіді, після зростання трьох фолікулів до 15-16 мм в діаметрі призначення внутрішньом'язової ін'єкції тригера овуляції препарату ХГЛ Прегнілу в дозі 5000 Од, трансвагінального пункційного забору овоцитів через 36 годин після ін'єкції Прегнілу, перенесення 3 ембріонів в матку через 72 години після пункції.

Новим у способі є те, що в якості препарату ГнРГ застосовують його антагоніст Ганірелікс щоденно ін'єкційно підшкірно в дозі 0,25 мг, причому призначають його з дня, коли розмір фолікула досягає 14 мм, рівень Е2 перевищує 600 пг/мл, а рівень сироваткового лютеїзуючого гормону (ЛГ) стає нижчим за 10 Од/л, препарат рФСГ Пурегон

призначають з другого дня циклу після відміни КОК Регулон.

Між сукупністю ознак корисної моделі та результатом, якого досягають при її реалізації, існує причино-наслідковий зв'язок.

У рамках програми ЕКЗ пацієнтки із СПКЯ зустрічаються в 5-20 % випадків, і цей стан враховується при проведенні КСО. Особливості етапу КСО при полікістозних яєчниках визначаються заходами, спрямованими на мінімізацію відхилень у процесі індукованого фолікулогенезу. До таких відхилень належать: 1) високий ризик розвитку СГСЯ; 2) підвищений ризик передчасного (до введення тригера овуляції) викиду ЛГ і передчасної лютеїзації; 3) гормональними перевантаженнями жіночого організму. Нагальною є задача вибору оптимального протоколу КСО, який дозволить би, з одного боку, забезпечити адекватний фолікулогенез й отримання зрілих ембріонів, а з іншого - характеризуватися б мінімальною ймовірністю ускладнень у вигляді СГСЯ.

СГСЯ - це досить великий комплекс патологічних змін в організмі, що виникає в ході проведення програми ЕКЗ. При цьому відбувається значне збільшення розмірів яєчників з можливим розривом кіст, в черевній порожнині накопичується специфічна рідина (асцит), рідше такий же випіт утворюється в легенях, може бути тромбоз кровоносних судин і деякі інші прояви. Причини СГСЯ до цих пір точно не визначені, хоча вважається, що первинний механізм захворювання запущається підвищенням рівнем рідини у фолікулах, а також Е2, прогестерону, гістаміну, простагландину. Враховуючи, що КСО в програмі ЕКЗ спрямована на підвищення рівня статевих гормонів, можна сказати, що вся процедура ЕКЗ - це балансування на межі "нормальної" гіперстимуляції та гіперстимуляції в рамках СГСЯ. Симптоми СГСЯ частіше проявляються через 5-8 днів після введення препаратів ХГЛ. Розрізняють 3 ступеня СГСЯ: легкий, середній і тяжкий (за Шенкером і Вейнштейном). СГСЯ легкого ступеня не потребує лікування, а розвиток СГСЯ середнього та важкого ступенів необхідно звести до мінімуму, оскільки тяжка форма СГСЯ є загрозою здоров'ю та життю жінки [Бенюк В. А., Усевич І. А., Дындар Е. А., Синдром гіперстимуляції яєчників / Здоров'я України. - 2008. - № 3 (12)].

Під час КСО гонадотропінами в циклі ЕКЗ відбувається мобілізація значно більшого числа фолікулів, ніж в природному МЦ, в результаті концентрація Е2 значно перевищує фізіологічний рівень і може викликати передчасний ("паразитарний") пік ЛГ. Такий передчасний пік ЛГ спостерігається приблизно в 20 % випадків КСО гонадотропінами та призводить до передчасної овуляції, що несприятливо впливає на якість овоцитів або призводить до їх втрати для ЕКЗ (овуляції). Для попередження "паразитарного" піку ЛГ застосовують аналоги ГнРГ. На основі хімічної структури природного ГнРГ було створено багато препаратів, в тому числі виділяють два класи аналогів ГнРГ - агоністи й антагоністи. За відомим способом- найближчим аналогом застосовують агоніст ГнРГ (Трипторе-

лін), за способом, що заявляється, - антагоніст (Ганірелікс).

Аналоги ГнРГ відрізняються вищою спорідненістю до рецепторів ГнРГ. При зв'язуванні з рецепторами ГнРГ у гіпофізі агоністи активують їх і, таким чином, підвищують секрецію ЛГ та ФСГ, але при повторному призначенні або при застосуванні депо-препаратів настає фаза виснаження гонадотрофів гіпофіза (десенситизація), пов'язана зі зменшенням числа рецепторів до ГнРГ [River J., Jiang J. C., Lahrachi S. L. et al. Dose relationship between GnRH antagonists and pituitary suppression - GnRH analogues and Reproductive Medicine / Hum. Reprod. - 1996. - № 11 (Suppl 3). - P. 133-147]. Для надійної десенситизації гіпофіза потрібне тривале застосування агоністів ГнРГ. При використанні агоністів ГнРГ виникає дефіцит ендогенного ФСГ, що для досягнення адекватної КСО вимагає застосування вищих доз гонадотропних препаратів. Агоніст ГнРГ за відомим способом-прототипом застосовують за так званим "довгим" протоколом, коли КОС гонадотропінами починається тільки після того, як настане фаза десенситизації гіпофіза та знизиться вироблення ендогенних ФСГ і ЛГ, що призводить до подовження терміну лікування.

За способом, що заявляється, застосовують новий прямий конкурентний антагоніст ГнРГ - препарат Ганірелікс (Оргалутран), за хімічною формулою: N-ацетил-3-(2-нафтил)-D-аланіл-р-хлор-D-фенілаланіл-3-(3-придиніл)-D-аланіл-L-серил-L-тирозил-N<sub>6</sub>-[(етиламіно)(етиліміно)метил]-D-лізил-L-лейцил-N<sub>6</sub>-[(етиламіно)(етиліміно)метил]-L-лізил-L-пролін-D-аланінамід у вигляді діацетату. Ганірелікс володіє швидким ефектом пригнічення секреції ЛГ і швидким відновленням активності гіпофіза після припинення введення препарату. Як показали дослідження авторів корисної моделі, у пацієнток із СПКЯ найефективнішим і найбезпечнішим виявилось проведення КСО в циклі ЕКЗ із антагоністом ГнРГ за «гнучким» протоколом. «Гнучкий» протокол передбачає нефіксований день початку КОС гонадотропінами, тобто, в індивідуальному режимі. Відрізняється «гнучкий» протокол від протоколу в фіксованому режимі призначенням Ганіреліксу після досягнення фолікулом-лідером діаметра 14 мм, рівня Е2, що перевищує 600 пг/мл і рівня сироваткового ЛГ нижче 10 Од/л. А значить, для кожної пацієнтки цей термін обирають індивідуально. Застосування Ганіреліксу в програмах КСО у циклі ЕКЗ за «гнучким» протоколом в порівнянні з «довгим» протоколом для агоністів дозволяє істотно скоротити терміни лікування, знизити витрату гонадотропнів, зменшити число випадків СГСЯ. При цьому ефективність Ганіреліксу не поступається жодному з агоністів ГнРГ. Механізм дії антагоністів ГнРГ практично протилежний дії агоністів (Hsueh A. J., Jones P. B. Extrapituitary actions of gonadotropin-releasing hormone / Endocrinol. Rev. - 1981. - № 2. - P. 437-61). Після введення антагоніст ГнРГ безпосередньо конкурентно блокує рецептори ГнРГ у гіпофізі. Активації рецепторів при цьому не відбувається, кількість рецепторів ГнРГ у гіпофізі не знижується. На відміну від агоністів антагоніст ГнРГ діє негайно (зниження рівня ЛГ спостерігається вже через кілька годин) і міцно зв'язу-

ється з рецептором ГнРГ, не викликаючи його активації. Завдяки вдалій хімічній формулі рецептор, який зв'язує активність Ганіреліксу, перевершує активність природного ГнРГ в 9 разів при мінімальній з усіх антагоністів ГнРГ здатності зв'язуватися з рецепторами гістаміну. Пригнічення гіпофіза стає більш контрольованим. Ступінь пригнічення секреції гонадотропнів безпосередньо залежить від дози антагоніста. За способом, що заявляється, доза та протокол введення Ганіреліксу обрані шляхом клінічних досліджень. При використанні вищих доз знижується частота імплантації, при нижчих дозах Ганіреліксу різко зростає ризик передчасного викиду ЛГ. Потреба в призначенні антагоніста ГнРГ впродовж КСО виникає лише в той короткий термін, коли фолікули вступили у завершальну фазу росту й існує ризик передчасного викиду ЛГ (зазвичай з 6-го дня КСО). Ендогенний ФСГ пригнічується тільки в пізню фолікулінової фазу, з цієї причини для циклу КСО потрібна менша доза ФСГ. Дія антагоністів оборотна. Після відміни Ганіреліксу функція гіпофіза відновлюється протягом 2-х діб.

Для порівняння ефективності заявленого та відомого (найближчого аналога) способів було обстежено та проліковано 60 безплідних жінок із СПКЯ у віці від 23 до 35 років, з яких 30 пацієнток основної групи отримали лікування безпліддя за способом, що заявляється, а інші 30 жінок групи порівняння - за відомим способом-прототипом. Обстежені групи були гомогенні за віком, зростом, масовим індексом, тривалістю безпліддя, кількістю попередніх спроб ЕКЗ, вихідним рівнем гормонів. Всі пацієнтки мали неоперовані яєчники та діагноз СПКЯ (відповідно до The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004a). Критеріями включення в дослідження були відсутність цукрового діабету, захворювань нирок і шлунка, генітального ендометріозу, кістом яєчників, патології сперми у чоловіка, базальний рівень ФСГ в ранню фолікулярну фазу МЦ не вище 10 МОд/мл. Пацієнтки з бідною оваріальною відповіддю були виключені з дослідження.

Всі пацієнтки отримували КОК Регулон (етиілестрадіол - 0,03 мг, дезогестрел - 0,15 мг) виробництва «Gedeon Richter» (Угорщина), препарат рФСГ Пурегон і тригер овуляції ХГЛ Прегніл («Органон», Нідерланди). В групі порівняння застосовували агоніст ГнРГ Трипторелін («Ipsen», Франція), в основній групі - антагоніст ГнРГ Ганірелікс (Оргалутран), виробник - «Органон» (Нідерланди).

При оцінці СГСЯ використовували класифікацію E. Rabau (1967) в модифікації A. Golan (1982), D. Navot (1992), J. Schenker (1995). Визначення в сироватці периферичної крові рівнів ЛГ, ФСГ, Е2, прогестерону здійснювали за допомогою наборів для імунорадіометричного дослідження AutoDELFIA™ фірми "PerkinElmer™ life sciences" (Фінляндія), IMMUNOTECH фірми "A coulter company" (Чехія) і "Хозрасчетного опытного производства Института биохимической химии НАН Беларуси" (Республіка Беларусь).

Первинні клінічні результати включали підрахунок біохімічних, клінічних вагітностей. Клінічну вагітність визначали після реєстрації гестаційного

«мішка» за даними УЗД із наявністю серцебиття ембріона. Вторинні клінічні результати були представлені частотою реєстрації СГСЯ, тривалістю

КСО, загальною дозою вжитого в циклі рФСГ, кількістю мимовільних абортів і пологів (Табл.).

Таблиця

Порівняння результатів ЕКЗ в обстежених групах

Показник	Групи		p<
	Основна n=30	Порівняння n=30	
Тривалість КСО, дні	9,27±0,10	11,60±0,11	0,001
Загальна доза вжитого рФСГ, МОд.	1628±54	1871±50	0,002
Кількість відпунктованих фолікулів	29,60±1,49	26,57±1,13	0,11
Кількість отриманих овоцитів	22,33±1,50	20,53±0,96	0,31
Рівень Е2 при введенні ХГЛ, пг/мл	2843±64	2156±62	0,004
Рівень прогестерону в день введення ХГЛ, нг/мл	1,11±0,06	1,13±0,03	0,96
СГСЯ легкого ступеня, n (%)	17 (56,67)	8 (26,67)	0,02
СГСЯ середнього ступеня, n (%)	12 (40,00)	20 (66,67)	0,04
СГСЯ важкого ступеня, n (%)	1 (3,33)	2 (6,67)	0,55
Біохімічна вагітність, n (%)	18 (60,00)	20 (66,67)	0,59
Клінічна вагітність, n (%)	14 (53,33)	17 (56,67)	0,44
Мимовільний аборт, n (%)	1 (3,33)	3 (10,00)	0,30
Пологи, n (%)	13 (43,33)	14 (53,33)	0,80

Як показав аналіз проведеного ЕКЗ в обстежених групах (Табл.), тривалість КСО в циклах із агоністами ГнРГ (група порівняння) вірогідно перевищувала таку в циклах з антагоністами (основна група) в 1,25 разу (на 2,33 дня), загальна доза витраченого рФСГ - в 1,15, рівень Е2 в день введення тригерної дози ХГЛ - в 1,32. В циклах із «гнучким» протоколом з антагоністами порівняно з циклами з «довгим» протоколом з агоністами в 2,12 разу частіше спостерігали СГСЯ легкого ступеня (p<0,02), але в 1,67 разу рідше - СГСЯ середнього ступеня (p<0,04) і вдвічі - СГСЯ важкого ступеня (p>0,05). Завдяки вдалому вибору препарату антагоніста ГнРГ, його дози та типу протоколу КСО відсутня передчасна лютеїнізація фолікулів. В той же час, обстежені групи статистично вірогідно не відрізнялися за середньою кількістю відпунктованих фолікулів, отриманих овоцитів, за рівнем прогестерону в день введення тригерної дози ХГЛ, кількістю отриманих біохімічних, клінічних вагітностей, мимовільних абортів і пологів.

Спосіб лікування безпліддя у жінок із СПКЯ у циклі ЕКЗ, що заявляється, здійснюють таким чином.

Починаючи з другого дня спонтанного МЦ, перед початком циклу ЕКЗ пацієнтці з діагностованим СПКЯ призначають пероральний прийом КОК Регулон впродовж 21 доби. Після чого дослідженням периферичної крові підтверджують наявність базального гормонального профілю (настання овуляції). Для КСО з другого дня циклу після відміни КОК призначають внутрішньом'язову ін'єкції рФСГ Пурегон в дозі 150 МОд/день перші 5 днів з подальшим зниженням дози в залежності від оваріальної відповіді на підставі даних про рівень Е2 й УЗД. Коли розмір фолікула сягає 14 мм, рівень Е2 перевищує 600 пг/мл, а сироваткового ЛГ менше

10 Од/л (у «гнучкому» протоколі), призначають щоденно ін'єкційно підшкірно антагоніст ГнРГ Гані-релікс по 0,25 мг. Лікування з рФСГ і антагоністом ГнРГ продовжують включно до дня введення тригера овуляції. Коли три фолікули сягають максимального діаметра 15-16 мм, вводять внутрішньом'язово тригер овуляції ХГЛ Прегніл в дозі 5000 Од. Забір овоцитів здійснюють через 36 годин після ін'єкції ХГЛ пункційною голкою під моніторингом трансвагінального УЗД. Перенесення 3 ембріонів здійснюють через 72 години.

Конкретний приклад реалізації способу, що заявляється.

Приклад. Пацієнтка Н., 30 років, звернулася в клініку з приводу лікування за допомогою ЕКЗ первинного безпліддя на тлі СПКЯ. Безпліддя 10 років, менструації з 14 років, нерегулярні, безболісні, помірні. Затримки менструацій до 6 місяців. Кількість МЦ в середньому 3 на рік. Зріст 1,62 м. Вага - 85 кг. МЗІ -32,4 кг/м<sup>2</sup>. Гірсутне число за шкалою Фермана-Галвея 14 балів. За даними УЗД спостерігали полікістозні яєчники. Рівень ФСГ на 2-й день МЦ 5,8 МОд/л, ЛГ -10,2 МОд/л, Е2 - 44,2 пг/мл, прогестерону - 0,56 нг/мл. В анамнезі проведені КСО з кломіфен-цитратом 3 цикли без ефекту. Спроба ЕКЗ з використанням агоністів ГнРГ 2 роки тому закінчилася СГСЯ важкого ступеня та відмовою від перенесення ембріонів. У чоловіка нормоспермія.

Починаючи з другого дня спонтанного МЦ перед початком циклу ЕКЗ протягом 21 доби пацієнтка отримувала КОК Регулон, після чого дослідження периферичної крові підтвердило наявність базального гормонального профілю. Внутрішньом'язові ін'єкції рФСГ Пурегон почали з другого дня після відміни КОК зі стартової дози 150 МОд/день з подальшим зниженням дози в залежності від

оваріальної відповіді на підставі даних про рівень Е2 й УЗД. Коли розмір фолікула став 14 мм, рівень Е2 перевищив 600 пг/мл, а сироватковий ЛГ був менше за 10 МОд/л (з 6-го дня від початку КСО), призначили щоденно ін'єкційно підшкірно Ганіре-лікс в дозі 0,25 мг. Лікування з рФСГ і антагоністом ГнРГ продовжували включно до дня введення тригера овуляції. Коли три фолікули досягли діаметра 15-16 мм ввели внутрішньом'язово тригер овуляції ХГЛ Прегніл в дозі 5000 Од. Забір овоцитів здійснили через 36 годин після ін'єкції ХГЛ пункційною голкою за допомогою трансвагінального УЗД. Пе-

ренесення 3 ембріонів в матку зробили через 72 години.

Тривалість стимуляції склала 9 днів. Було вжито 1450 МОд рФСГ, відпунктовано 16 фолікулів, отримано 14 овоцитів. Рівень Е2 в день введення ХГЛ складав 1735 пг/мл, прогестерону - 1,21 нг/мл. У пацієнтки спостерігали ознаки СГСЯ легкого ступеня. У результаті проведеного ЕКЗ на-стала одноплідна вагітність, яка закінчилася терміновими пологами шляхом кесаревого розтину. Народилася жива доношена дівчинка масою 2850 г, за шкалою Апгар 7-8 балів.