

УДК:618.2. 145

**ОСОБЕННОСТИ ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ У ЖЕНЩИН С  
СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ  
(Обзор литературы)**

**Агабабян Лариса Рубеновна,  
Усмонкулова Хабиба Мизробошна  
Самаркандский государственный медицинский университет**

**Резюме.** Поскольку СПКЯ представляет собой синдром хронической ановуляции, в данном обзоре мы провели попытку систематизировать научные сведения о методах индукции овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников. Женщины с СПКЯ подвергаются повышенному риску развития метаболического синдрома, а также бесплодия. Оптимальное лечение бесплодных женщин с СПКЯ до сих пор не определено.

**Ключевые слова:** Синдром поликистозных яичников, эмбрион, бесплодие, эндометрий, репродуктивная функция.

**FEATURES OF OVULATION INDUCTION IN WOMEN WITH  
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME  
(Literature review)**

**Agababyan Larisa Rubenovna,  
Usmonkulova Xabiba Mizrobovna  
Samarkand State Medical University**

**Abstrakt:** Since PCOS is a syndrome of chronic anovulation, in this review we have made an attempt to systematize scientific information about methods of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Women with PCOS are at increased risk of developing metabolic syndrome, as well as infertility. The optimal treatment for infertile women with PCOS has not yet been determined.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome, embryo, infertility, endometrium, reproductive function.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенной эндокринопатией среди женщин репродуктивного возраста [1, 5,8,16]. Женщины с СПКЯ подвергаются повышенному риску развития метаболического синдрома, а также бесплодия. Оптимальное лечение бесплодных женщин с СПКЯ до сих пор не определено. Существующие противоречия, связанные с лечением, привели к разработке консенсуса Европейского Общества Репродукции Человека и Эмбриологии (ESHRE)/Американского Общества Репродуктивной Медицины (ASRM), в котором рассматривались терапевтические проблемы, возникающие у женщин с бесплодием и СПКЯ, различные доступные методы лечения и их эффективность, а также их безопасность [35,39]. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и перенос эмбрионов (ПЭ) являются эффективной терапией для больных СПКЯ и приводят к тому, что частота наступления беременности сравнима с таковой у женщин с трубным фактором бесплодия [3,4,8,22]. Кроме того, поскольку количество многоплодных беременностей может быть сведено к минимуму при переносе небольшого количества эмбрионов, ЭКО-ПЭ стали разумным вариантом для пациентов с СПКЯ, которые невосприимчивы к традиционным методам лечения бесплодия или имеют сопутствующие факторы бесплодия. Однако, в течение всех этих лет вопросам бесплодия при СПКЯ уделялось не так много внимания. Тем не менее, очень вероятно, что серьезные метаболические изменения могут быть тесно связаны с наихудшими репродуктивными исходами и, наоборот [24]. Кроме того, даже если наличие овариальной дисфункции и её влияние на репродуктивную функцию пациентки с СПКЯ не вызывает сомнений, другие субклинические дисфункции, включая изменения эндометрия и состоятельность ооцитов не могут не учитываться.

Поскольку СПКЯ представляет собой синдром хронической ановуляции, в данном обзоре мы провели попытку систематизировать научные сведения о методах индукции овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников.

#### *Кломифен цитрат (КЦ)*

КЦ считается препаратом первой линии для индуцирования овуляции у женщин с СПКЯ [1,3,6]. Его использование с 1960-х годов убедило клиницистов в надежном профиле безопасности и эффективности этого препарата [10,12,28]. Применение КЦ приводит к частоте овуляции 60-85% и

частоте беременности 30-50% после 6 овуляторных циклов. Расхождение между этими двумя показателями было связано с антиэстрогенным действием КЦ на эндометрий и цервикальную слизь. Показатели ди- и трилоидных беременностей при применении КЦ составляют 5-7% и 0,3% соответственно, но могут быть снижены при очень тщательном контроле цикла с помощью ультразвукового исследования. Важно отметить, что частота синдрома гиперстимуляции яичников составляет менее 1% [3,11,12]. КЦ начинают на 2-5-й день менструального цикла в течение 5 дней, начиная с 50 мг/сут и увеличивая дозу максимум до 150 мг/сут [6]. Резистентность к КЦ достигается, если овуляция не происходит на максимальной дозе, и тогда терапия должна быть пересмотрена. Если беременность не может быть достигнута после шести овуляторных циклов с помощью кломифен цитрата (КЦ), то пациентка описывается как имеющая КЦ-резистентность [25]. Лучше всего ограничить продолжительность лечения КЦ 12 циклами, так как при дополнительных циклах существует повышенный риск развития пограничных опухолей яичников [3,9,13]. Однако, существуют ограничения применения препарата в разных странах.

#### *Метформин*

Ассоциация инсулинорезистентности с ановуляцией при СПКЯ, привела к применению инсулинсенсбилизирующих препаратов в попытке восстановить овуляцию и повысить частоту наступления беременности. Метформин может быть введен либо в качестве монотерапии первой линии, либо в дополнение к другим методам лечения для индуцирования овуляции [3,17]. Метформин является наиболее широко изученным гипогликемическим препаратом у женщин с СПКЯ и имеет наиболее обнадеживающий профиль безопасности [8,10,20]. Метформин может иметь некоторые слабые желудочно-кишечные побочные эффекты; таким образом, пациенты должны быть проконсультированы по этим вопросам до начала лечения. Нет никакой разницы между эффективностью метформина и КЦ в качестве монотерапии первой линии для индукции овуляции у небеременных женщин с ИМТ  $\leq 30$  кг/м<sup>2</sup> при СПКЯ [13,14]. Однако, если пациент использует терапию КЦ в качестве первой линии и считается резистентным к КЦ, метформин следует добавлять для улучшения исходов фертильности, а не продолжать дальнейшее лечение только КЦ [33]. Однако для женщин с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>)

частота беременности и живорожденности, в подавляющем большинстве случаев выше при применении КЦ, чем при использовании метформина [17] и в этом случае КЦ должен рассматриваться как препарат первой линии.

### *Летрозол*

Летрозол является наиболее распространенным ингибитором ароматазы, используемый перорально, индуцирующим овуляцию. Этот класс препаратов был впервые предложен в качестве новых агентов, индуцирующих овуляцию в 2001 году, чтобы избежать некоторых нежелательных антиэстрогенных побочных эффектов терапии КЦ. Наиболее часто используемым ингибитором ароматазы является летрозол. Основной способ действия заключается в ингибировании выработки эстрогенов путем ингибирования фермента ароматазы и остановки превращения андрогенов в эстрогены, что приводит к существенному снижению уровня последних [9,16]. Это свойство позволяет избежать отрицательной обратной связи в гипоталамусе, обусловленной эстрогенами, и увеличивает секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) гипофизом. Накопление андрогенов в яичнике позволяет повысить чувствительность фолликулов к ФСГ. Проведенный мета-анализ использования летрозола не показывает никакой разницы в скорости овуляции по сравнению с кломифен цитратом. Однако считается, что показатель живорожденности и частота беременности значительно выше у тех пациентов, которые используют летрозол, по сравнению с КЦ [18,29, 31]. Нет никаких различий в частоте многоплодной беременности и выкидышей между этими препаратами. Считается, что улучшение показателей живорожденности и беременности, наблюдаемое у пациенток, применявших летрозол, объясняется различиями в фармакодинамике этих двух препаратов [16]. Данные о риске врожденных аномалий при применении ингибиторов ароматазы остаются неясными [10,13], и, хотя, существует все больше доказательств эффективности ингибиторов ароматазы, в настоящее время рекомендуется рассматривать их в качестве терапии первой линии для индукции овуляции. Однако есть недоброжелатели, которые рассматривают данные об эффективности летрозола с осторожностью [34]. Поскольку летрозол, по-видимому, более эффективен у женщин с ожирением, чем КЦ, североамериканские исследования будут иметь благоприятный уклон в сторону летрозола с точки зрения эффективности, но пока неясно из

литературы, что такое "устойчивость к летрозолу"; следовательно, требуется больше исследований.

#### *Терапия гонадотропинами*

Терапия гонадотропином может также использоваться в качестве фармакологической терапии второй линии для индуцирования овуляции. Данные свидетельствуют о том, что индукция овуляции при введении гонадотропина очень эффективна и приводит к более быстрому зачатию, чем при использовании кломифена, препараты стоят дороже, а вмешательство требует большего контроля над циклом. Данные свидетельствуют о том, что использование гонадотропинов [21,39] может привести к более высокой частоте многоплодной беременности, отмене цикла и синдрому гиперстимуляции яичников по сравнению с кломифен цитратом в качестве лечения первой линии, и это может быть сведено к минимуму с помощью экспертного мониторинга цикла. Как правило, считается целесообразным переходить ко второй линии терапии гонадотропинами после 3-6 месяцев документированной овуляции, без зачатия или у женщины, у которой документирована резистентность к КЦ, несмотря на увеличение начальной дозы и добавление метформина. Общеизвестно, что этот процесс может быть очень неприятным для пациентов, так как режим лечения часто оказывается затяжным. Однако если пациентам объяснить, что женщина с нормальным менструальным циклом, как правило обращается к специалисту только после неудачных попыток зачатия в течение нескольких месяцев, это поможет пациенткам осмыслить необходимость затянувшегося режима для достижения цели. Чтобы минимизировать риск развития множественных фолликулов, на практике хорошо зарекомендовал себя протокол "низкодозированного повышения" [23]. Введение гонадотропина начинают с 25, 37,5, 50 или иногда 75 МЕ в день ФСГ в течение 7-10 дней, а затем дозу увеличивают постепенно на 25-37, 5 МЕ каждую неделю, если нет развития фолликула размером  $\geq 12$  мм. Овуляция инициируется при развитии одиночного фолликула размером  $\geq 18$  мм при отсутствии каких-либо других фолликулов размером более 14 мм. Альтернативно, "понижающий" протокол можно использовать с начальной дозой 150 МЕ ФСГ до тех пор, пока не будет развиваться доминирующий фолликул, хотя это менее благоприятно. Затем дозу гонадотропинов уменьшают до момента запуска овуляции человеческим хорионическим

гонадотропином (ХГЧ) [40]. Добавление внутриматочного осеменения не требуется женщинам, которые нуждаются только в индукции овуляции, оно необходимо только при отсутствии партнера и, следовательно, необходимости использования замороженной спермы, или для одинокой женщины, или если она находится в однополых отношениях, где требуется донорская сперма. Использование внутриматочного осеменения может также потребоваться, если существует незначительное ухудшение параметров спермы или половой акт невозможен, либо из-за трудностей с поддержанием эрекции, либо из-за вагинизма. Возможно, также будет уместно рассмотреть вопрос об использовании внутриматочного осеменения у молодой женщины, которая не забеременела после шести циклов документированной овуляции, когда можно было бы считать, что степень необъяснимого бесплодия теперь очевидна. В этой ситуации было бы уместно рассмотреть вопрос о гиперстимуляции яичников для развития двух доминирующих фолликулов, поскольку теперь, помимо отсутствия овуляции, должно быть еще одно препятствие для зачатия.

#### *Дриллинг яичников*

Дриллинг яичников следует рассматривать как терапию второй линии, показанное для бесплодных, ановуляторных женщин с КЦ-резистентным СПКЯ [2,19]; он может играть роль терапии первой линии, если лапароскопия показана пациентке по другой причине [20]. Механизм действия дриллинга яичников до конца не изучен; однако считается, что он может включать разрушение стромы яичника, продуцирующей андрогены [36]. После процедуры возникают следующие результаты: снижение уровня лютеинизирующего гормона плазмы (ЛГ) и уровня пульсаций, временное снижение уровня ингибина В, умеренное повышение уровня гонадотропинов, глобулина, связывающего половые гормоны, и постоянное снижение уровня андрогенов (особенно тестостерона) [26]. При сравнении дриллинга яичников с использованием гонадотропина, разницы в показателях живорожденности, частоты наступления беременности и овуляции на одну пациентку или частоты выкидышей на одну беременность, и уменьшение частоты многоплодной беременности не отмечается. Дальнейшие преимущества дриллинга яичников включают значительно меньшую финансовую нагрузку и отсутствие необходимости в мониторинге цикла по сравнению с использованием гонадотропинов. Данные, сравнивающие коэффициент

живорождённости на пациентку, частоту овуляции за цикл, частоту наступления беременности на цикл и на пациентку, частота самопроизвольного аборта в первом триместре беременности при дреллинге яичников и применении метформина противоречивы [30]. Важно учитывать, что операция на яичниках, хотя и выполняется с использованием лапароскопического подхода, связана как с повышенным интраоперационным, так и с послеоперационным риском, особенно у женщин с избыточным весом или ожирением. Это также может относиться и к лапароскопии, которая проводится по другому показанию, такому как легкий эндометриоз у женщин с нарушением овуляции, с непроходимостью маточных труб, у которой есть партнер с нормальными параметрами спермы. Однако если у пациентки нет религиозных, этических или финансовых причин, препятствующих продолжению лечения методом ЭКО, то женщине старше 35 лет с нарушением овуляции при наличии эндометриоза лучше всего было бы продолжить лечение методом ЭКО

#### *Экстракорпоральное оплодотворение*

Доля женщин, которые не реагируют на терапию первой и второй линии, методом выбора становится ЭКО, либо оно может быть терапией первой линии по первичным показаниям, таким как непроходимость маточных труб или мужские факторы бесплодия [22]. Как правило, считается целесообразным рассмотреть вопрос о переходе к лечению методом ЭКО после 6-12 циклов индукции овуляции, которые оказались безуспешными. У женщин с СПКЯ супрафизиологические дозы гонадотропинов, используемые для контролируемой гиперстимуляции яичников, могут провоцировать развитие большой когорты фолликулов неодинакового качества. Это может привести к извлечению незрелых яйцеклеток, что приведет к ухудшению результатов оплодотворения и неправильному дроблению, снижению частоты наступления беременности и живорождённости. Пока нет РКИ, которые могли бы помочь клиницистам решить, является ли проведение IVF более выгодным у женщин с СПКЯ.



**Рис. 2. Комплексная стратегия лечения бесплодия при СПКЯ**

**Заключение.** Ведение женщин с СПКЯ по-прежнему является сложной проблемой, требующей глубокого знания патогенеза СПКЯ, его диагностических критериев и имеющихся методов лечения. Комплексная стратегия лечения, включая также агрессивные вмешательства, такие, как бариатрическая хирургия для пациентов с тяжелым ожирением, имеет решающее значение для главной цели в репродуктивной медицине, т. е. для рождения здорового ребенка, сохраняя здоровье матери. Предложение комплексной стратегии лечения бесплодия при СПКЯ представлено на рис. 2. Будущие фармакогенетические исследования необходимы для выявления пациенток с хорошим или плохим ответом на каждое конкретное и/или комбинированное лечение и открытия новых возможностей для индивидуализированного и минимально инвазивного лечения бесплодия у женщин с СПКЯ.

### Список использованной литературы

1. Агабабян Л.Р. Синдром поликистозных яичников. Преодоление бесплодия: от естественного восстановления фертильности до экстракорпорального оплодотворения. – Самарканд, 2021. 266 с.
2. Агаджанян Э. С., Ищенко А. И., Соснова Е. А. Эффективность лапароскопического лазерного дреллинга яичников при синдроме поликистозных яичников в программе вспомогательных репродуктивных технологий //Акушерство и гинекология. – 2016. – №. 9. – С. 73-78.
3. Агабабян Л. Р. и др. Прогнозирование и профилактика гнойно-септических заболеваний у беременных с заболеваниями полости рта (обзор литературы) //Science and Education. – 2022. – Т. 3. – №. 12. – С. 93-105.
4. Болькина Ю. С., Радынова С. Б., Храмов А. А. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ //Дневник науки. – 2021. – №. 7.
5. Боборахимова, У. М., & Абдуллаева, Л. М. (2020). Методы коррекции массы тела у пациенток репродуктивного возраста с ожирением. *International scientific review*, (LXX), 93-96.
6. Вартанян Э. В. и др. Резервы улучшения качества ооцитов при синдроме поликистозных яичников //Problemy Reproduktsii. – 2017. – Т. 23. – №. 3.
7. Зокиров Ф. И. ECCENTRIC PREGNANCY AND UTERINE ANOMALIES—A RARE CASES OF OBSTETRICAL HEMORRHAGE //ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. – 2023. – Т. 4. – №. 4.
8. Ибрагимов Б. Ф., Худоярова Д. Р., Кобилова З. А. Восстановление фертильности при синдроме поликистозных яичников //ВВК. – 2020. – Т. 79. – С. 551.
9. Ибрагимов Б. Ф. и др. Новые веяния в оптимизации комплексного лечения бесплодия при синдроме поликистозных яичников //Актуальные вопросы современной медицины. – 2021. – С. 6-10.

10. Имамов Э. Н. ИНДУКЦИЯ ОВУЛЯЦИИ ЛЕТРОЗОЛОМ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ //Journal of Universal Science Research. – 2023. – Т. 1. – №. 11. – С. 375-387.
11. Коркан А. И., Туреханова А. Д., Медельбекова М. Б. Синдром поликистозных яичников //Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2020. – №. 1. – С. 47-49.
12. Курбаниязова М. З., Бекбаулиева Г. Н. ОПТИМИЗАЦИЯ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ У КЛОМИФЕН ЦИТРАТ РЕЗИСТЕНТНЫХ ЖЕНЩИН С СПКЯ //Журнал ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ Учредители: Институт иммунологии Академии Наук Республики Узбекистан ISSN: 2091-5853. 2020. – №. 20. – С. 2018
13. Лапина И. А. и др. Современные аспекты прегравидарной подготовки у пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом //РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4. – №. 2. – С. 137-143.
14. Микляева И. А., Данилова И. К. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста //Актуальные вопросы медицинской науки и практики. – 2019. – С. 82-90.
15. Миронова М. П., Фазлыева Э. А. Особенности индукции овуляции у женщин различного возраста с синдромом поликистозных яичников //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Т. 7. – №. 3. – С. 9-12.
16. Насирова З. А., Агабабян Л. Р. Постплацентарное введение внутриматочных спиралей у женщин, родоразрешенных абдоминальным путем //Problemy Reproduktsii. – 2017. – Т. 23. – №. 2.
17. Насирова З. А. Состояние основных провоспалительных цитокинов иммунной системы у женщин с интраоперационным введением внутриматочной спирали //Врач-аспирант. – 2012. – Т. 54. – №. 5.2. – С. 281-285.
18. Сутурина Л. В. Синдром поликистозных яичников в XXI веке //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2017. – №. 3 (17). – С. 86-91.
19. Хамроева Л. К. и др. СОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ У ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

//ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-  
НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. – 2023. – Т. 4. – №. 4.

20. Abdellah MS. Reproductive outcome after letrozole versus laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. Int J Gynaecol Obstet. 2011;113: 218–2



Research Science and  
Innovation House

