



## OPTIMIZATION OF OVULATION INDUCTION METHODS IN INFERTIL WOMEN WITH PCOS

**Kurbaniyazova Madina Zafarjanovna,  
Bekbauliyeva Gulistan Niyetbayevna**

Urgench branch of Tashkent medical academy, Urgench,  
Uzbekistan

### Annotation.

Ovulation induction has been proven to be the main treatment for infertile women with PCOS. According to the WHO, from 10 to 15% of married couples suffer from infertility. In the conditions of Central Asia, where large families are common and this is traditionally encouraged, childlessness is considered a great misfortune and often leads to family breakdown. **Objective:** To develop the most optimal methods for stimulating ovulation in infertile women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and to find a way to predict and select ovulation induction protocols.

### Key words:

Polycystic ovary syndrome, clomiphene citrate, anti-Müllerian hormone, ovulation induction.

### Аннотация.

Доказано что индукция овуляции является основным методом лечения у инфертильных женщин с СПКЯ. По данным ВОЗ от 10 до 15% супружеских пар страдают бесплодием. В условиях Средней Азии, где распространены многодетные семьи и это традиционно поощряется, бездетность считается большим несчастьем и зачастую приводит к распаду семьи. **Цель:** Разработать наиболее оптимальные методы стимуляции овуляции у инфертильных женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и найти способ для прогнозирования и выбора протоколов индукции овуляции.

### Ключевые слова:

Синдром поликистозных яичников, кломифен цитрат, антимюллеровый гормон, индукция овуляции.

### Material and research methods:

We examined 60 infertile women with PCOS, who were divided into 2 groups: group 1 - women with clomiphene resistance (n = 17), group 2 - women with normal ovarian reserve and a good response (n = 53). The study included BMI, measurement of blood pressure, abdominal circumference, hormonal study of the serum of patients such as basal FSH, LH / FSH ratio, free testosterone (T), insulin, progesterone, AMH on day 3 of the menstrual cycle. HDL High Density Lipoproteins, serum estradiol was determined on the day of ovulation trigger administration. Ultrasound of the ovaries with a transvaginal sensor on the 2nd - 3rd day of the menstrual cycle.

## Results:

The study included 70 anovulatory women with PCOS who received 143 cycles of ovulation induction with clomiphene citrate (CC). Of these, 37 women ovulated at 50 mg / day CC, 16 women ovulated after increasing the CC dose by 100 mg / day (for 5 days). The remaining 17 women are clomiphene-resistant - 100 mg CC + the lowest dose of r FSH (37.5 IU) starting from the 3rd day of the menstrual cycle. When the follicle reached a diameter of 18 mm, an ovulation trigger was introduced. A total of 20 women from group 2 became pregnant, and in the first group - clomiphene-resistant, pregnancy occurred in 11 women.

## Conclusions:

Thus, our study showed that the use of CC + rFSH for ovulation induction gives better results than CC alone.

## Материал и методы исследования:

Нами были обследованы 60 бесплодных женщин с СПКЯ, которые были разделены 2 группы: 1 группа это женщины с кломифен резистентностью (n=17), 2 группа – женщины с нормальным овариальным резервом и с хорошим ответом (n=53). Исследование включило ИМТ, измерение артериального давления, окружности живота, гормональное исследование сыворотки пациенток таких как, базальный ФСГ, отношение ЛГ/ФСГ, свободный тестостерон (Т), инсулин, прогестерон, АМГ на 3 день менструального цикла. ЛПВП-липопротеины высокой плотности, в день введения триггера овуляции в сыворотке определяли эстрадиол Е2. УЗИ яичников трансвагинальным датчиком на 2й - 3й день менструального цикла.

## Результаты:

Исследованию были включены 70 ановуляторных женщин с СПКЯ, получившие 143 циклов индукции овуляции препаратом кломифен цитрат (КЦ). Из них 37 женщин овулировали на 50 мг/сут КЦ, 16 женщин овулировали после увеличения дозы КЦ на 100 мг/сут (в течение 5 дней). Оставшиеся 17 женщин являются кломифен резистентными - 100мг КЦ + самые низкие дозы р ФСГ (37,5 МЕ) начиная с 3-го дня менструального цикла. При достижении фолликулом диаметра 18мм вводили триггер овуляции. В общей сложности 20 женщин из 2-группы забеременели, а в первой группе – кломифен резистентностью беременность наступила у 11 женщин.

## Выводы:

Таким образом, наше исследование показало, что применение КЦ+ рФСГ для индукции овуляции даёт лучшие результаты, чем только КЦ.

## Актуальность.

Доказано что индукция овуляции является основным методом лечения у инфертильных женщин с СПКЯ [4,8]. По данным ВОЗ от 10 до 15% супружеских пар страдают бесплодием. В условиях Средней Азии, где распространены многодетные семьи и это традиционно поощряется, бездетность считается большим несчастьем и зачастую приводит к распаду семьи [1,6,8]. Недавние исследования показывают, что результаты ановуляции из-за аномалий фолликула яичника у пациентов с СПКЯ в 2 раза. Во-первых, ранний рост фолликулов является чрезмерным, поэтому у женщин с СПКЯ наблюдается чрезмерное количество мелких антральных фолликулов (в 2–3 раза больше нормальных яичников) [2,4,12]. Во-вторых, отбор одного фолликула из

увеличенного пула селективируемых фолликулов и его дальнейшее созревание до доминантного фолликула не происходит. Эта вторая аномалия в фолликулогенезе называется остановкой фолликула (ФА) и объясняет нарушение овуляции при СПКЯ. Хотя ФА еще не получила четкого и единодушного объяснения, антимюллеровый гормон (АМГ) считается важным фактором, способствующим этой патологии [3,13].

В исследованиях было показано, что дозу гонадотропинов можно снизить путем одновременного применения КЦ и рекомбинантного ФСГ. Наша гипотеза состоит в том, что КЦ, вводимый совместно с низкими дозами рекомбинантного ФСГ у кломифен резистентных женщин с СПКЯ, улучшит реакцию яичников [5,7,10]. Насколько нам известно, нет никаких рандомизированных исследований, оценивающих эффект КЦ, вводимого совместно во время лечения экзогенным высоко очищенным рекомбинантного ФСГ, с использованием протокола повышения доз начиная с низкой дозы, у женщин с СПКЯ, устойчивых к кломифену [9,11,14].

### Цель:

Разработать наиболее оптимальные методы стимуляции овуляции у инфертильных женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и найти способ для прогнозирования и выбора протоколов индукции овуляции.

### Материал и методы исследования:

Нами были обследованы 60 бесплодных женщин с СПКЯ, которые были разделены 2 группы: 1 группа это женщины с кломифен резистентностью (n=17), 2 группа – женщины с нормальным овариальным резервом и с хорошим ответом (n=53).

Диагноз СПКЯ был поставлен на основе критериях Роттердама, при котором были соблюдены, по крайней мере, 2 из следующих трех критериев: 1) олигоменорея (цикл продолжающийся 35 и более дней) и/или аменорея (отсутствие менструации 6 и более месяцев); 2) гиперандрогения (определяется как показатель Ферримана –Галлви более 8) который клинически проявляется угри/гирсутизмом и/или биохимическим – определением в сыворотке крови тестостерона более 0,7нг/мл; 3) сонографические проявления поликистоза яичников: если яичник содержит 12 и более фолликулов диаметром от 2 до 9мм и/или объем яичников более 10мл.

Критериями включения являются пациенты от 18- до 38 лет, ИМТ не более 30 кг/м<sup>2</sup>, без предшествующей индукции овуляции, партнеры с нормальными показателями спермы в соответствии со стандартами ВОЗ, открытие маточных труб (подтвержденной гистеросальпингографией в предшествующих 6 месяцев), без наличия операций на половых органах. Критериями исключения является наличие любых факторов бесплодия, кроме ановуляторной СПКЯ. Также исследование включило измерение артериального давления, окружности живота, гормональное исследование сыворотки пациенток таких как, базальный ФСГ, отношение ЛГ/ФСГ, свободный тестостерон (Т), инсулин, прогестерон, АМГ на 3 день менструального цикла. ЛПВП-липопротеины высокой плотности, в день введения триггера овуляции в сыворотке определяли эстрадиол Е2. Определение инсулино резистентности (НОМА-IR) проводилось следующим образом:  $НОМА-IR = \text{инсулин натощак (МЕ/мл)} \times \text{глюкоза натощак (моль/л)} / 22,5$ .

УЗИ яичников трансвагинальным датчиком на 2й - 3й день менструального цикла для оценки количество антральных фолликулов диаметром 2 до 9 мм (в количестве 12 и более считается поликистозом) и оценка объема яичника, который определяется измерением трех перпендикулярно направленных диаметров яичника и применения формулы:  $D1 \times D2 \times D3 \times 0.5236$ .

Отмена цикла из-за отсутствия ответа была сделана, когда к 28-35-му дню стимуляции не было обнаружено фолликула со средним диаметром > 12 мм. Овуляция была зарегистрирована с помощью трансвагинального УЗ-исследования через 7 дней после запуска овуляции и подтверждена оценкой средне-лютеинового прогестерона. Значения  $\geq 5$  нг / мл считались достаточными для подтверждения овуляции. Конечными точками цикла лечения были менструация или клиническая беременность, число крупных фолликулов ( $\geq 16$  мм) и фолликулов среднего размера (12–15 мм) и толщина эндометрия в день введения триггера. Клиническую беременность определяли по внутриутробному гестационному мешку, наблюдаемому при ультразвуковом сканировании через 2 недели после положительного теста на беременность в моче или крови.

### Результаты:

Исследованию были включены 70 ановуляторных женщин с СПКЯ, получившие 143 циклов индукции овуляции препаратом кломифен цитрат (КЦ). Из них 37 женщин овулировали на 50 мг/сут КЦ, 16 женщин овулировали после увеличения дозы КЦ на 100 мг/сут (в течение 5 дней). Оставшиеся 17 женщин являются кломифен резистентными.

В нашем исследовании мы считали кломифен резистентными если пациентка с не более 30 кг/м<sup>2</sup> ИМТ не способна овулировать в трех циклах кломифен цитратом с максимальной дозой 100мг в день. То им мы давали 100мг КЦ + самые низкие дозы рФСГ (37,5 МЕ) начиная с 3-го дня менструального цикла. На 11 день менструального цикла было начато трансвагинальная УЗ-исследование для контроля роста фолликула и его количества. У 12 женщин эта доза гонадотропина продолжалась так как рост фолликулов был хорошим, а у 5 женщин доза рФСГ была увеличена дважды и более так как рост фолликулов отставал. При достижении фолликулом диаметра 18мм вводили триггер овуляции.

Исследование показало что концентрация сывороточного АМГ значительно коррелирован с ЛГ и объем яичников+количество антральных фолликулов и на основе их мы можем предполагать об ответе яичника на индукцию КЦ. Корреляция между ИМТ, НОМА-IR, ФСГ, ЛГ/ФСГ, тестостерона не обнаружено. Повышение АМГ 7,77нг/мл и более является специфическим показателем отсутствия овуляции при индукции овуляции с КЦ, также у этих женщин был повышен ЛГ, объем яичников. В общей сложности 20 женщин из 2-группы забеременели, а в первой группе – кломифен резистентностью беременность наступила у 11 женщин.

### Выводы:

Таким образом, наше исследование показало, что применение КЦ+ рФСГ для индукции овуляции даёт лучшие результаты, чем только КЦ. Также видно что АМГ является индикатором для отбора женщин с кломифен резистентностью, и таким образом не теряя затрат и времени направляет нас к выбору других препаратов для индукции овуляции.

### Литература

1. Amsterdam ESHRE / ASRM - Спонсированная 3-я Консенсусная рабочая группа PCOS. Консенсус по аспектам женского здоровья при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). Гул Репрод. 2012; 27: 14-24.
2. Бален А. Стратегии индукции овуляции при лечении синдрома ановуляторного поликистозного яичника. В: Azziz R, редактор. Синдром поликистозных яичников:

- современные представления о патогенезе и клинической помощи. Springer Science, Бизнес Медиа, ООО; 2007. с. 99-112.
3. Балаш Дж., Фабрегес Ф., Креус М., Касамитяна Р., Пуэрто Б., Ванрелл А. Рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон человека для индукции овуляции при синдроме поликистозных яичников: проспективное рандомизированное исследование двух начальных доз при хроническом повышении дозы протокол. *J Assist Reprod Genet.* 2000; 17: 561-566.
  4. Dobrokhotova Yu.E., Matrizayeva G.D., Kurbaniyazova M.Z., et al. Various methods of ovarian stimulation as a solution to the problem of endocrine infertility. *Евразийский вестник педиатрии* 2020. 2 (5) апрель-июнь. С.43-49.
  5. Курбаниязова М.З., Сапарбаева Н.Р. Оптимизация индукции овуляции у инфертильных женщин с эндокринным бесплодием. *Проблема биологии и медицины.* 2018. №4 (104). С.68-70.
  6. Kurbaniyazova M.Z, Matrizayeva G.D, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome as a complication of ovulation induction. *Central Asian Journal of Pediatrics.* Vol 2. Iss 2. , Article 23. С. 123-128.
  7. Орвиет Р., Хомбург Р. Хроническая сверхнизкая доза фолликулостимулирующего гормонального режима для пациентов с синдромом поликистозных яичников: один клик, один фолликул, одна беременность. *Fertil Steril.* 2009; S1: 1533-1539.
  8. Паломба С., Фалло А., Зулло Ф. Стратегии управления индукцией овуляции у женщин с СПКЯ и известной устойчивостью к кломифенцитрату. *Курр Opin Obstet Гинекол.* 2009; 21: 465-473.
  9. Роттердамская консенсусная рабочая группа СПКН при поддержке ESHRE / ASRM. Пересмотренный в 2003 году консенсус по диагностическим критериям и долгосрочным рискам для здоровья, связанным с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). *Гул Репрод.* 2004; 19: 41-47.
  10. Эйкеманс Дж., Хаббема Д., Фаузер С. Характеристики лучших прогностических данных: пример прогнозирования исхода после индукции овуляции кломифенцитратом при нормогонадотропном олигоаменореальном бесплодии. *Semin Reprod Med.* 2003; 1: 39-47.
  11. Хомбург Р., Хендрикс Л., Кениг Е., Андерсон А., Бален Н., Бринкат М. и др. Цитрат кломифена или ФСГ в низких дозах для лечения первой линии бесплодных женщин с ановуляцией, связанной с синдромом поликистозных яичников: проспективное рандомизированное многонациональное исследование. *Гул Репрод.* 2012; 27: 468-73.
  12. Фриц А., Сперофф Л. В кн .: Фрtiz М.А., Сперофф Л., редакторы. Индукция овуляции в клинической гинекологической эндокринологии и бесплодии. 8-е изд. Филадельфия США: Липпикотт Уильямс; 2011. с. 1293.
  13. Ярали Х., Басаран М., Йигит Н., Букулмез О., Билдиричи И. Лечение гонадотропином с использованием низкодозового повышающего протокола у пациентов с синдромом поликистозных яичников, устойчивым к кломифен-цитрату [CC]: факторы, влияющие на исход. *Fertil Steril.* 2001; 76: S207-212.
  14. White M, Polson W, Kiddy D, Sagle P, Watson H, Gilling-Smith C, et al. Индукция овуляции низкими дозами гонадотропинов при синдроме поликистозных яичников: анализ 109 беременностей у 225 женщин. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 3821.
-