

ՄԽԻԹԱՐ ՀԵՐԱՑՈՒ ԱՆՎԱՆ ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

Ռուզաննա Արամի ճգնաչյան

«Լետրոզոլի արդյունավետությունը օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաներում

Ձվարանների Պոլիկիստոզ Համախտանիշով կանանց մոտ»

ԺԴ.00.01 «Մանկաբարձություն և գինեկոլոգիա» մասնագիտությամբ

բժշկական գիտությունների թեկնածուի գիտական

աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՄԵՂՄԱԳԻՐ

Երևան 2021

ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ МХИТАРА ГЕРАЦИ

Շзмачян Рузанна Арамовна.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕТРОЗОЛА В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ
РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ
ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

по специальности «акушерство и гинекология» 14.00.01

Ереван - 2021

Ատենախոսության թեման հաստատվել է ԵՊԲՀ Գիտակոորդինացիոն խորհրդի 2016թ., մարտի 2-ի թիվ 1 նիստում:

Գիտական ղեկավար՝

բ.գ.դ. Էդուարդ Մարտինի Համբարձումյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝

բ.գ.դ. Բլբուլյան Արմեն Կիմի

Առաջատար կազմակերպություն՝

բ.գ.թ. Վարդանյան Ռուսուդան Սերգեյի

**Մոր և մանկան առողջության պահպանման
գիտահետազոտական կենտրոն**

Ատենախոսության պաշտպանությունը տեղի կունենա 28 սեպտեմբերի 2021թ., ժամը 15:00-ին Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանում գործող 061 «Մանկաբարձագինեկոլոգիայի և ուռուցքաբանության» մասնագիտական խորհրդի նիստում (ՀՀ, 0025, ք. Երևան, Կորյունի 2):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Երևանի Մ. Հերացու անվան պետական բժշկական համալսարանի գրադարանում:

Սեղմագիրն առաքվել է 9 հուլիսի 2021թ.:

Մասնագիտական խորհրդի գիտ.քարտուղար՝



բ.գ.դ., պրոֆ. Տ. Գ. Ավագյան

Тема диссертации утверждена на первом заседании научнокоординационного совета от 2-ого марта 2016г.

Научный руководитель:

д.м.н. Эдуард Мартинович Амбарцумян

Официальные оппоненты:

д.м.н. Армен Кимович Блбулян

к.м.н. Русудан Сергеевна Варданян

Ведущая организация:

**Научно-исследовательский центр охраны
здоровья матери и ребенка**

Защита диссертации состоится 28 сентября 2021г. в 15:00 часов на заседании специализированного совета ВАК 061 по “Акушерство, гинекологии и онкологии” действующего в Ереванском государственном медицинском университете им. М.Гераци (РА, 0025, г.Ереван, ул.Корюна 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского государственного медицинского университета им.М.Гераци и онлайн на сайте ЕГМУ

Автореферат разослан 9 июля 2021г.

Ученый секретарь специализированного совета,



д.м.н., проф. Т.Г. Авакян.

Актуальность темы. Одной из острых медико-социальных проблем современности является бесплодие, с которым по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) сталкиваются 15% супружеских пар в мире (Миллер О.В., 2015). Одной из ведущих причин бесплодия служит синдром поликистозных яичников (СПКЯ) (Al-Jefout M. et al., 2017). Бесплодие при СПКЯ встречается в 10 раз чаще (Hart R., Doherty D.A., 2015), а основной его причиной является ановуляция (Zhang Y. et al., 2017). Методом лечения ановуляторного бесплодия служит стимуляция овуляции (СО) (Xi W. et al., 2016). Один из первых препаратов для СО – кломифена цитрат (КЦ) до последнего времени считался препаратом первой линии при СПКЯ (Davidson R. et al., 2016).

Преимуществами КЦ служат низкая стоимость, простота применения, низкая частота побочных эффектов (Venkatesh R. et al., 2017). Некоторые исследователи отмечают, что частота зачатия при назначении КЦ за последние 50 лет существенно не изменилась и составляет в среднем около 30% (Afnan M., 2017). Частота синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) при использовании препарата колеблется в интервале от 1% до 6% (Brown J. et al., 2009). Приблизительно у 15-40% пациенток с СПКЯ не удается добиться овуляции при достижении доз КЦ 150 мг (Xi W. et al., 2016; Wang L. et al., 2017).

В силу отмеченных фактов продолжаются поиски эффективного и безопасного препарата для СО. Недавно в этом качестве предложен ингибитор ароматазы – летрозол (ЛТ). Однако до настоящего времени вопрос о выборе препарата первой линии для СО у женщин с СПКЯ остается открытым (Hosseini-Rashidi B. et al., 2016).

Отдельного рассмотрения заслуживает СО у женщин с СПКЯ в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В этих случаях повышен риск побочных эффектов (Акрпнар F. et al., 2016). Высказано мнение о целесообразности включения ЛТ в протоколы программ ВРТ, как препарата с высокой эффективностью и минимальной частотой побочных эффектов (Pougalí L. et al., 2017). В этих случаях достаточны меньшие дозы гонадотропинов, сокращается длительность стимуляции (Yasa C. et al., 2013) и стоимость лечения, а показатели клинической и эмбриологической эффективности остаются сходными с таковыми в протоколах без добавления ЛТ (Меркулова А.И., 2017).

До настоящего времени отсутствуют общепринятые маркеры прогнозирования эффективности СО. В качестве перспективного критерия рассматриваются уровни антимюллерового гормона (АМГ), указывающие на резерв яичников (Knez J. et al., 2015; Nestiantoro A. et al., 2016).

На данный момент ни один из протоколов СО у женщин с СПКЯ не может быть назван «универсальным» (Souza P.M.G. et al., 2017). Вопросы разработки новых методов СО с высокой эффективностью и низкой частотой осложнений (Wang Y. et al., 2016), упрощение схем лечения (Gunnala V. et al., 2017; Nyboe Andersen A. et al., 2017) остаются открытыми. ЛТ можно отнести к

одному из перспективных препаратов, но его эффективность в качестве первой линии при ановуляторных циклах и в программах ЭКО у женщин с СПКЯ находятся на стадии изучения. Отмеченные аспекты и предопределили цель исследования.

Цель исследования.

Изучить эффективность ЛТ у женщин с бесплодием, обусловленным СПКЯ, в программах ВРТ.

Задачи исследования.

1. Изучить эффективность ЛТ при лечении ановуляторного бесплодия у женщин, страдающих СПКЯ.
2. Выявить эффективность ЛТ при лечении ановуляторного бесплодия при кломифенрезистентных формах СПКЯ.
3. Сравнить эффективность лечения ановуляторных циклов ЛТ и КЦ у пациенток, страдающих СПКЯ, в программах внутриматочной инсеминации.
4. Определить сравнительную эффективность применения ЛТ при монотерапии и в сочетании с гонадотропинам у женщин, страдающих СПКЯ.
5. Изучить влияние применения ЛТ в программах ЭКО на эффективность лечения бесплодия (эмбриологические показатели, клинические данные), а также надежность процедуры ЭКО, в частности, снижение частоты СГЯ.
6. На основании обобщения полученных данных выработать оптимальные схемы СО Летрозолом у женщин, страдающих СПКЯ и бесплодием, в программах ВМИ и ЭКО.

Научная новизна.

Впервые определена эффективность ЛТ как препарата первой линии при терапии ановуляторного бесплодия в популяции армянских женщин с СПКЯ. Выявлена целесообразность использования ингибитора ароматазы у кломифенрезистентных пациенток. Исследована эффективность КЦ и ЛТ при лечении бесплодия у женщин с СПКЯ в программах внутриматочной инсеминации (ВМИ). Показана клиническая эффективность сочетанной терапии ЛТ и гонадотропинов. Впервые в мире показана роль ЛТ в программах ЭКО у женщин, страдающих бесплодием в сочетании с СПКЯ и высоким риском СГЯ. Определены новые параметры индукции, изучены основные показатели ЭКО, включая показатели фолликулогенеза, оогенеза, частота оплодотворения, эмбриогенез, частота беременности, родов и осложнения беременности. Впервые в мире предложена схема индукции яичников для женщин с особо высоким риском развития СГЯ и показана ее выраженная эффективность.

Практическая значимость работы.

Разработаны оптимальные дозы и схемы индукции овуляции ЛТ у женщин, страдающих СПКЯ, что позволит ввести указанный препарат в схемы лечения бесплодия, как препарата первой линии индукции овуляции, так и в программах ВМИ и ЭКО.

Определен эффект ЛТ в зависимости от методов индукции овуляции (монотерапия или сочетание ЛТ с гонадотропинами), что позволяет начинать СО с корректных доз препарата и сократить время терапии. В программах ЭКО применение ЛТ наряду с гонадотропинами позволит снизить общие дозы лекарств, сократит время стимуляции яичников и частоту побочных эффектов, в том числе такого грозного осложнения, как СГЯ, а значит, повысит клиническую эффективность, доступность лечения, а также ее надежность.

Внедрение в практику

Результаты исследования учтены и внедрены в клиническую практику Центра Репродукции Человека.

Апробация работы

Полученные научные и практические результаты исследования доложены и обсуждены на: Армяно-Американском Всемирном Конгрессе (США, Лос-Анджелес, 3-7 июля 2013г.); 4-ом Международном Медицинском Конгрессе Армении (Армения, Ереван, 2-4 июля 2015г.); Научная неделя 2017 ЕрГМУ (Армения, Ереван, 28 ноября 2017г.); Всемирном Конгрессе по Акушерству и Гинекологии (Канада, Торонто, 20-21 сентября 2018г.).

Апробация работы проведена 12.11.2020 в онлайн режиме

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с приведением характеристик материала и методов исследования, главы, отражающей результаты собственных исследований, главы обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, содержащего 236 источника. Из них 54 русскоязычных и 182 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 4 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ

Материал и методы исследования

В основу работы положены результаты лечения 196 женщин с СПКЯ и бесплодием. Диагноз СПКЯ основывался на критериях Роттердамского консенсуса (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004).

Критериями включения служили: возраст – от 18 до 40 лет; нерегулярный менструальный цикл; поликистозные яичники (УЗИ); клинические признаки гиперандрогении; отсутствие гормональной терапии в течение 6 месяцев накануне исследования; информированное согласие на комплексное обследование и лечение.

Критерии исключения: противопоказания к предлагаемому лечению; хронические экстрагенитальные заболевания в стадии обострения и субкомпенсации; острые и обострение хронических воспалительных заболеваний половых органов; наличие опухолевых заболеваний половых органов.

Обследованный контингент женщин был разделен на 4 клинические группы, в которых рассматривалась: сравнительная оценка эффективности ЛТ и КЦ в циклах ВМИ у женщин с СПКЯ, эффективность ЛТ у кломифенрезистентных женщин, эффективность ЛТ и его сочетания с гонадотропинами у женщин с СПКЯ, эффективность применения летрозола в циклах ЭКО у женщин с СПКЯ (рис. 1).

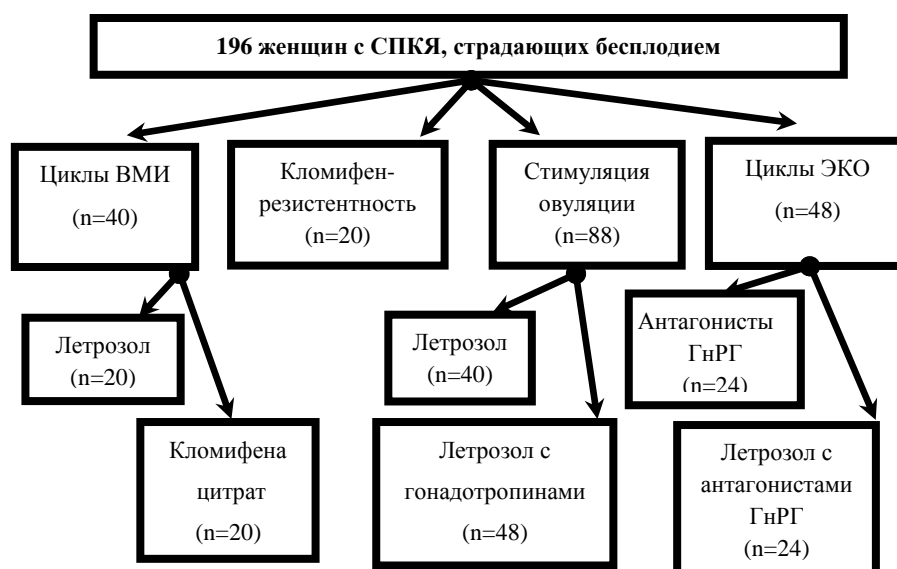


Рис. 1. Обследованный контингент больных и сформированные клинические группы

Методики ВРТ

ВМИ. Основными и дополнительными критериями включения в исследование служили: репродуктивный возраст; спермограмма, позволяющая проводить ВМИ спермой супруга (нормозооспермия, олигоастенозооспермия легкой степени).

Критериями исключения были: новообразования органов малого таза, возраст более 41 года, патология маточных труб, эндокринные заболевания, предшествующее участие в программах ВРТ. От всех участников исследования было получено письменное согласие после объяснения рисков и преимуществ планируемого лечения.

СО проведена ЛТ (Летрозол-денк, Денк, Германия) в дозе 5 мг в течение 5 дней с 3 по 7 дни менструального цикла. КЦ (Клостилбегит, Геден Рихтер, Венгрия) назначали в дозе 100 мг также в течение 5 дней с 3 по 7 дни менструального цикла.

Внутримышечную инъекцию чХГ (Прегнил, Органон, Нидерланды) в дозе 5 000 МЕ проводили при размере доминантного фолликула 18 мм. Процедуру ВМИ выполняли через 36 часов после введения триггера (чХГ) с использованием катетера фирмы «Mediprim» (Германия).

Проведение анализа эякулята в соответствии со стандартами ВОЗ (5-ое издание) для определения качества образца перед промыванием. При центрифугировании удаляли жидкую часть эякулята и отделяли жизнеспособные сперматозоиды. Градиент плотности создавали наслаиванием суспензий различной концентрации, состоящих из покрытых коллоидной оболочкой частиц кварца (Sperm Care, Fertility Stuff, USA), в конической центрифужной пробирке. Образец спермы помещали над верхним слоем, и пробирку центрифугировали. Излишек удаляли из осадка, затем процесс повторяли. Осадок вновь растворяли в промывающей среде (Sperm Wash, Fertility Stuff, USA) и использовали для ВМИ. Длительность отмеченной методики составляла около часа.

Беременность диагностировали определением концентрации ХГ в сыворотке крови и последующим выявлением сердцебиения плода на 7 неделе беременности.

Основными исходными параметрами служили: частота восстановления овуляторных циклов, наступление беременности и роды живым плодом. Вторичными параметрами служили: состояние эндометрия, осложнения беременности в ранние и поздние сроки, аномалии развития плода.

ЭКО. Протокол контролируемой стимуляции яичников (рис. 2). Методом выбора во всех случаях был протокол стимуляции гонадотропинами с антагонистами ГнРГ. Триггер овуляции производился агонистами ГнРГ, после чего все жизнеспособные эмбрионы замораживались и переноса в свежем цикле не производилось. До начала стимуляции, на 3 день цикла всем пациенткам проводилось определение уровней Е2, ЛГ, Пг, АМГ, и трансвагинальное УЗИ матки и придатков, с определением количества антральных фолликулов (КАФ). С 4 дня цикла назначался Гонал Ф (Сероно, Италия) п/к 150 МЕ с последующим использованием Менопура (Ферринг, Швейцария) в той же дозе (при необходимости доза увеличивалась до 225 МЕ).

Наблюдение за развитием фолликулов проводилось при помощи трансвагинальной сонографии. При достижении одного из фолликулов 14 мм добавлялся Цетротид в дозе 0,25 мг п/к (Сероно, Италия), а при достижении доминантного фолликула 18 мм назначался триггер овуляции Декапептил (Ферринг, Швейцария) в дозе 0.2 мг. В день триггера определяли уровень Е2. Пункция фолликулов и извлечение яйцеклеток производилась через 35-36 часов после введения триггера овуляции. Аспирированные ооциты оплодотворялись при помощи ЭКО или ИКСИ в зависимости от параметров спермы. Эмбрионы культивировались до 3-его, либо 5-ого дня, после чего замораживались методом витрификации с использованием сред «Irvine Scientific» (США).

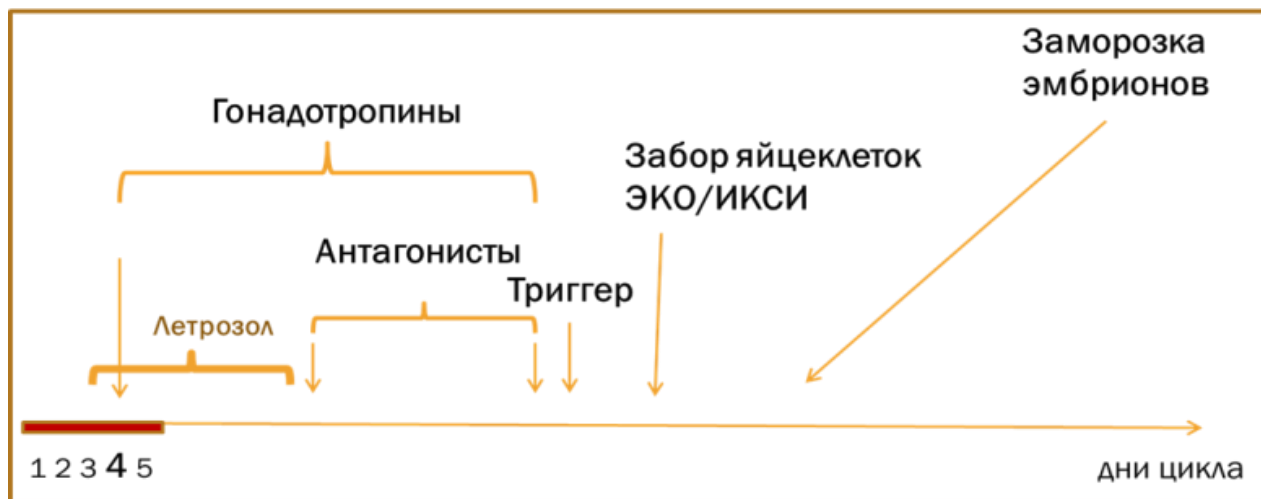


Рис 2. Протокол контролируемой стимуляции яичников с Антагонистами + ЛТ

Трансвагинальная пункция фолликулов. Процедуру проводили под внутривенным обезболиванием (Диприван). После прокалывания стенки бокового свода входили в полость фолликула, включали вакуумный отсос, и под давлением 160–180 мм вод.ст. фолликулярную жидкость собирали в стерильные пробирки.

Для пункции применяли наборы «Wallace» фирмы «Smiths Medical» (Великобритания) с пункционной иглой диаметром 17G и длиной 330 мм с тонкой обработкой внутренней поверхности и специальным сечением наружной поверхности, сохраняющим микроскопические пузырьки воздуха на конце иглы, что облегчало визуализацию ее на экране монитора.

Пробирки располагали в штативе, контролирующем равновесное положение и оптимальную температуру пробирки, не зависящую от температуры в операционной. Обработка яйцеклеток проводилась в специальных средах фирмы «Irvine Scientific» (США).

Объем исследований соответствовал протоколам британского колледжа акушеров гинекологов и американской ассоциации репродуктологов (Humaidan P. et al., 2016; Royal College of Ob/GYN., 2016).

При необходимости проводилось соответствующее лечение с применением низкомолекулярного гепарина (клексан в дозе 0.2 – 0.6 мг), в/в введения физиологического раствора и/или декстранов.

Культивирование гамет и эмбрионов осуществляли на линейке сред фирмы «Irvine Scientific» – SCS (continuous single culture) в четырехлуночных планшетах производства «Thermo Scientific Nunc» (США), в CO₂-инкубаторе «Labotect C16» (Германия). Оплодотворение яйцеклеток оценивалось через 18 часов по наличию ядрышек и полярных телец. В последующие дни (на 2 или 3 день) состояние эмбрионов оценивалось по количеству и равномерности бластомеров, отсутствию атретических клеток, текстуре цитоплазмы, а также по уровню фрагментации (не более 25%). Селекция эмбрионов на стадии бластоцисты проводилась по классификации Gardner D.K. и соавт. Заморозку и разморозку эмбрионов проводили по стандартной методике на средах «Irvine Scientific». Для заморозки использовались открытые

системы, в одну соломинку помещали 2-3 эмбриона с последующим переносом в криохранилище. Перенос размороженных эмбрионов осуществлялся через 2 часа после разморозки по стандартной методике. Жизнеспособными считались 3-х дневные эмбрионы с количеством выживших бластомеров более 50% и бластоцисты, способные повторно расшириться в пределах от 2 до 6 ч после разморозки. Выживаемость эмбрионов была вычислена как число жизнеспособных эмбрионов к числу замороженных.

Методика ИКСИ. Процедуру ИКСИ проводили под инвертированным микроскопом «Nikon Diaphot-300» (Япония). Использовали стеклянные микроинструменты - микроиглу и микроприсоску (удерживающий капилляр) фирмы «Origio» (США). Отбирали наиболее быстрые и морфологически наиболее нормальные сперматозоиды, которые обездвиживали ударом микроиглы и помещали в микроиглу. Яйцеклетку удерживали на микроприсоске, прокалывали оболочку яйцеклетки микроиглой и вводили внутрь неё сперматозоид.

Заморозка эмбрионов. Для замораживания отбирали 3-х дневные или 5 дневные эмбрионы (бластоцисты). Эмбрионы смешивали с криопротектором (специальной средой, защищающей их от повреждений в ходе замораживания) фирмы «Irvine Scientific» и помещали в пластиковую соломинку (пайеты). Соломинки после фасовки в них гамет запаивали, используя для этого линию по криоконсервации «IMV» (Франция). Затем проводили охлаждение до очень низкой температуры методом сверхбыстрого замораживания (витрификации). Хранили полученные экземпляры в жидком азоте при температуре – 196 °С.

Перенос эмбрионов проводили без анестезии под контролем УЗИ, которое проводилось на аппарате “Mindray DC-N3”. Использовали специальные стерильные одноразовые катетеры линейки «Wallace» фирмы «Smiths Medical». Перенос эмбрионов проводили в небольшом объёме питательной среды (около 30 мкл.) - капля среды объёмом 10-15 мкл с эмбрионами, ограниченная двумя пузырьками воздуха объёмом 3-7 мкл. После введения катетера в полость матки содержимое выпускали плавным нажатием на шток шприца фирмы «Hamilton» (Швейцария).

Гормональная поддержка эндометрия при криопереносе. Гормональную поддержку назначали до и после криопереноса. Пероральный прием эстрадиола валерата в дозе 4 мг (Прогинова, Шеринг, Испания) и трансдермальное применение эстрадиола в дозе 2 мг (Дивигель, Орион Фарма, Финляндия) начинали с 3-го дня цикла. При достижении оптимальных показателей зрелости эндометрия (трехслойность, толщина > 8 мм, уровень эстрадиола в крови более 180 нг/мл) назначались гестагены: дидрогестерон (Дюфастон, Эббот Биолоджикалс, Нидерланды) в дозе 30 мг в день (по 10 мг перорально 3 раза в день). При наступлении беременности прием дюфастона продолжали до 12 нед. беременности, а эстрогенов до 7 нед.

Методы исследований. Помимо общепринятых клиничко-лабораторных методов исследования проводили определение индекса массы тела (ИМТ), который высчитывали согласно формуле: $I = m/h^2$, где: m - масса тела в килограммах, h- рост в метрах.

Определение гормонального статуса пациенток проводили на базе Центра Медицинской Генетики и Первичной Охраны Здоровья. Использован электрохемилюминесцентный метод (ECLIA) на аппарате Cobas - e411 фирмы «Roche» (Швейцария). Проведены следующие гормональным исследования: определение на 3 день менструального цикла концентраций ФСГ, ЛГ, Е2, пролактина (ПРЛ), Пг, 17-ОНР, тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4св.), свободного тестостерона (Тсв.), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), АМГ.

Беременность диагностировалась определением концентрации чХГ в сыворотке крови и выявлением сердцебиения плода на 7 неделе беременности.

Обследование на наличие заболеваний, передаваемых половым путем (ЗППП), проводили на базе Центра Медицинской Генетики и Первичной Охраны Здоровья с использованием метода основанного на полимеразной цепной реакции. Спектр заболеваний включал: хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, гонорею, трихомониаз, кандидоз, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ).

Методы статистического анализа результатов исследования. Статистические расчеты проводили в программе Excel с определением средней арифметической (М) и стандартного отклонения (m). Достоверность различий определяли при помощи функции = ТТЕСТ (Диапазон 1; Диапазон 2; Н; Тип). Функция ТТЕСТ возвращает уровень значимости основной гипотезы при сравнении 2-х числовых массивов, вычисленных по критерию Стюдента. Степень зависимости двух величин (признаков) определяли на основании коэффициента ранговой корреляции Спирмена, рассчитываемого так же в программе Excell-2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная эффективность ЛТ и КЦ в циклах ВМИ у женщин с СПКЯ, страдающих бесплодием

Обследованы 40 женщин. С использованием рандомизированного метода в 20 наблюдениях проведена СО ЛТ. В других 20 случаях назначали КЦ. В обеих группах СО и ВМИ проводились в течение 3 циклов.

Основными исходными параметрами служили: частота восстановления овуляторных циклов, наступление беременности и роды живым плодом. Вторичными параметрами служили: состояние эндометрия, осложнения беременности в ранние и поздние сроки, аномалии развития плода.

Критерии диагностики СПКЯ в I группе представлены следующим образом: ПЯ (Поликистоз яичников) – 14 (70%) наблюдений, ановуляция – 12 (60%) случаев, ГА (Гиперандрогения) – 15 (75%) пациенток. Во II группе ПЯ диагностирован у 16 (80%) женщин, ановуляция и ГА отмечены в равном количестве наблюдений – по 13 (65%).

Значимого превалирования частоты какого-либо из критериев не установлено. Сочетание трех критериев имело место в единичных наблюдениях – 1 (5%) случай в I группе и 2 (10%) – во

II. В остальных наблюдениях различные комбинации 2 признаков отмечены примерно с равной частотой при отсутствии значимых различий ($p > 0,05$).

Толщина эндометрия при использовании ЛТ в день введения триггера или на 12-14 день превышала таковую при назначении КЦ ($9,45 \pm 0,83$ мм против $8,7 \pm 0,86$ мм, $p < 0,01$).

Применение ЛТ сопровождалось также повышением частоты наступления овуляторных циклов по сравнению с КЦ (17 из 20,85% против 15 из 20,75%), однако данная особенность имела характер тенденции и не была достоверной ($p > 0,05$) (рис. 3).

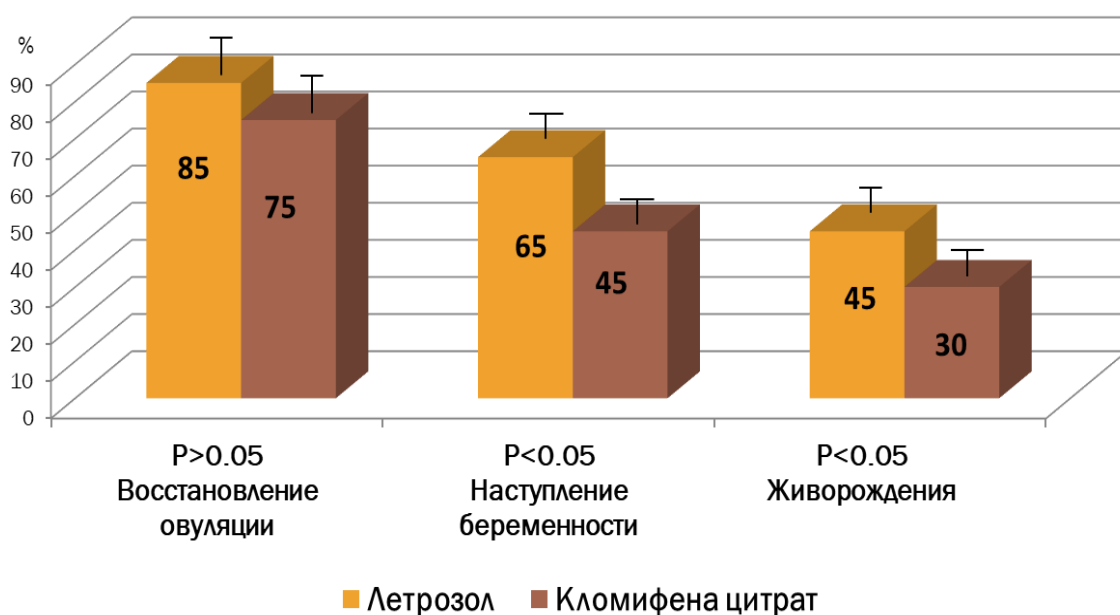


Рис 3. Сравнительная оценка основных параметров эффективности ЛТ и КЦ в циклах ВМИ (%)

В I группе беременность наступила в 13 (65%) наблюдениях, что достоверно выше, чем во II – у 9 (45%) женщин ($p < 0,05$). Родоразрешились живым доношенным плодом в I группе – 9 (45%) женщин, а во II – 6 (30%) ($p < 0,05$).

По другим параметрам (роды недоношенным плодом, частота самопроизвольных прерываний беременности, многоплодная беременность) достоверных различий выявлено не было. Важно также отметить, что ни в одной из обследуемых групп женщин пороков развития плода отмечено не было.

Нам представилось интересно проследить за динамикой наступления беременности в различных циклах ВМИ. Как в группе женщин, получавших ЛТ, так и женщин, принимавших КЦ, наблюдается значительное снижение частоты наступления беременности в зависимости от цикла (в I группе – с 35% в 1-ом цикле до 10% в 3-ем, а во II группе – с 25% до 5% в соответствующих циклах).

Таким образом, результаты наших исследований показали, что СО ЛТ по сравнению с КЦ среди женщин, страдающих СПКЯ, имеет ряд преимуществ:

1. Толщина эндометрия во всех циклах ВМИ при применении ЛТ значимо выше, чем во время приема КЦ;

2. При приеме ЛТ по сравнению с КЦ наблюдается более высокая частота наступления беременности и родов.

Отмеченные преимущества ЛТ перед КЦ обусловлены негативным действием КЦ на эндометрий и цервикальную слизь, что отрицательно сказывается на частоте наступления беременности (Akbari S. et al., 2012). КЦ оказывает сильное антиэстрогенное и слабое эстрогенное действие, конкурируя за места связывания с эстрогенами в их собственных рецепторах на всех уровнях репродуктивной системы и не оказывая специфического эстрогенного действия. В периферических тканях КЦ в высоких дозах действует как антагонист рецепторов эстрогенов, снижая пролиферацию эндометрия (Чеботникова Т.В. и соавт., 2008).

В то же время ЛТ лишен антиэстрогенных периферических эффектов (Фролов С.С., 2013). Препарат подавляет конверсию андрогенов в эстрогены в клетках гранулы яичника, снижая их содержание в крови (Holzer H. et al., 2006). Далее по механизму отрицательной обратной связи происходит повышение продукции ФСГ гипофизом. Интраовариальное повышение содержания андрогенов, не подвергнувшихся конверсии в эстрогены, способствует увеличению чувствительности фолликулярных рецепторов к ФСГ, что в свою очередь способствует росту первичных фолликулов (Меркулова А.И., 2017).

Эффективность ЛТ у кломифенрезистентных женщин с СПКЯ, страдающих бесплодием

Проведена СО у 20 кломифенрезистентных женщин с СПКЯ. Кломифенрезистентностью считали отсутствие эффекта от назначения препарата КЦ в течение 3 месяцев.

Критериями исключения служили: патологические показатели функции щитовидной железы, гипофиза, гиперпролактинемия, а также, наличие у партнера олигоастенозооспермии средней и тяжелой степени.

Препарат ЛТ назначался в дозе 5 мг с 3 по 7 дни менструального цикла с последующим введением индуктора овуляции ХГ 5 000 ед при достижении размеров доминантного фолликула 18 мм. Паре предлагалось провести половое сношение в течение последующих 2-3 дней. По показаниям проводилась ВМИ через 36 часов после инъекции ХГ. При отсутствии беременности лечение повторялось по тому же протоколу в течение 3 последующих циклов.

Основными исходными параметрами служили: частота восстановления овуляторных циклов, наступление беременности и роды живым доношенным плодом. Вторичными параметрами служили: состояние эндометрия, количество зрелых фолликулов, а также осложнения беременности в ранние и поздние сроки.

У подавляющего большинства женщин (95%) отмечено первичное бесплодие и во всех наблюдениях отмечена ановуляция, что обусловлено дизайном нашего исследования, который и предполагал обследование женщин с бесплодием и СПКЯ резистентных к КЦ, то есть с заведомыми ановуляторными циклами.

ГА была присуща только 6 (30%) женщины, а КАФ выглядело значительно более чувствительным маркером (12 и более фолликулов визуализировано у 18 пациенток - 90%). Сторона лоцирования яичников принципиальной роли не играла. Уровни Гсв., превышающие нормативные, выявлены у 6 женщин. Среди данных пациенток интервал уровней гормона соответствовал от 4,3 пг/мл до 8,41 пг/мл, составляя в среднем $5,83 \pm 1,83$ пг/мл. Уровень АМГ, превышающий нормативные границы, отмечен у значительного количества пациенток – 40%. Однако, несмотря на отмеченную особенность, достоверной зависимости успеха СО от уровней АМГ установить не удалось, что, возможно, связано с малым количеством наблюдений.

Результаты использования ЛТ при СО у кломифенрезистентных женщин с СПКЯ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты использования ЛТ при СО у кломифенрезистентных женщин с СПКЯ

Результат	1 цикл (n=20)	2 цикл (n=16)	3 цикл (n=13)	4 цикл (n=12)	Всего
Наступление овуляции	12 (60%)	13 (81%)	11 (84%)	10 (83%)	18 (90%)
Количество зрелых фолликулов	$1,6 \pm 0,7$	$1,8 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,6$	$1,6 \pm 0,7$	-
Толщина эндометрия	$7,5 \pm 0,9$	$7,2 \pm 0,8$	$7,1 \pm 0,8$	$6,8 \pm 0,7$	-
Беременность	4 (20%)*	3 (18,7%)*	1 (7,7%)	-	8 (40%)
Роды	3 (15%)*	3 (18,7%)*	1 (7,7%)	-	7 (35%)
Выкидыши	1 (5%)	-	-	-	1 (5%)
Многоплодная беременность	-	-	-	-	-

Среди 18 (90%) женщин, у которых нам удалось добиться наступления овуляции, в 11 случаях для оплодотворения использовано половое сношение, в 7 – ВМИ. Беременность наступила у 8 женщин (44,4%), причем после полового сношения - у 4, и у того же количества пациенток - после ВМИ. Кумулятивная частота родов составила 7 (35%), а в одном наблюдении (5%) имело место самопроизвольное прерывание беременности в I триместре гестации.

Не отмечено случаев гиперстимуляции яичников, многоплодной беременности, аномалий развития плода. Овуляции и клинического наступления беременности удалось добиться только на протяжении первых трех циклов. Данный факт ставит на повестку вопрос о целесообразности использования ЛТ у кломифенрезистентных пациенток только на протяжении первых трех циклов. Беременность и роды протекали без серьезных осложнений и завершились рождением живых доношенных детей без признаков неонатальных заболеваний.

Следует подчеркнуть, что вопрос об оптимальных дозах ЛТ остается дискуссионным. Имеются сообщения об использовании 2,5 мг, 5 мг и 7,5 мг препарата (Rahmani E. et al., 2012; Warrach G., Vause T.D., 2015). Результаты наших исследований показывают, что у кломифенрезистентных пациенток, страдающих СПКЯ, ЛТ в дозе 5 мг является не только высокоэффективным средством СО, но и надежным и безопасным методом лечения бесплодия.

Эффективность СО ЛТ и его сочетанием с гонадотропинами у женщин с СПКЯ, страдающих бесплодием

Проведена СО у 88 женщин с СПКЯ, страдающих бесплодием. Критерии исключения: патологические показатели функции щитовидной железы и гипофиза; легкая и тяжелая формы олигоастенозооспермии. Схема индукции овуляции у 40 пациенток (I группа) заключалась в назначении ЛТ в дозе 5 мг с 3 по 7 дни менструального цикла, а у 48 женщин (II группа) применение ингибитора ароматазы по аналогичной схеме было сочетано с внутримышечным введением 75 IU гонадотропина на 7 и 9 дни. В обеих группах индуктор овуляции (ХГ) в дозе 5 000 ед вводился при размерах доминантного фолликула 18 мм. Паре предлагалось провести половое сношение в течение последующих 2-3 дней. При отсутствии беременности лечение повторялось в течение 5 последующих циклов.

Основными исходными параметрами служили: частота восстановления овуляторных циклов, наступление беременности и роды живым доношенным плодом. Вторичными параметрами служили: состояние эндометрия, количество зрелых фолликулов, а также осложнения беременности в ранние и поздние сроки.

Согласно структурной характеристике критериев СПКЯ в I группе в более чем половине наблюдений присутствовал фенотип ановуляция с ПЯ, а во II группе отмечены только 2 фенотипа: ГА с ПЯ и ановуляция с ПЯ - по 24 случая (по 50%).

Эффективность СО при использовании ЛТ и его комбинации с гонадотропинами среди женщин с СПКЯ, отображена на рисунке 4.

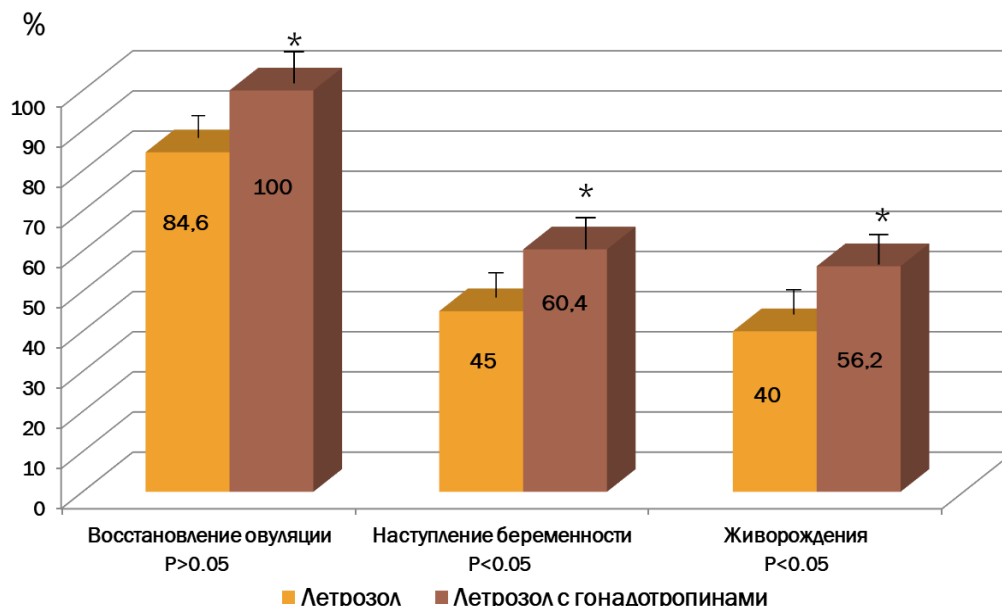


Рис. 4. Сравнительная оценка основных параметров эффективности ЛТ и его сочетания с гонадотропинами

В первой группе восстановления овуляторных циклов удалось добиться в 84,6% наблюдений. Овуляторная функция нормализовалась в течение первого месяца в 53,8%

наблюдений. Все случаи овуляторных циклов имели место в течение первых 3 месяцев назначения ЛТ. Применение препарата в 4 и 5 циклах было неэффективным.

Во II группе добиться овуляции удалось во всех случаях. По-прежнему наиболее эффективным оказался первый месяц СО, когда восстановление функции было диагностировано в 83,3% наблюдений. Нетрудно заметить, что эти данные значительно превышают результаты монотерапии в течение первого цикла (83.3% vs 53.8%; $p < 0.05$)

Как при использовании только ЛТ, так и при его комбинации с гонадотропинами наиболее часто восстановление овуляции отмечено в первом цикле. Отмеченные данные позволяют рекомендовать назначение ингибитора ароматазы и его комбинации с гонадотропинами для достижения овуляции только в течение первых трех циклов.

Количество зрелых фолликулов в группах в зависимости от цикла и протокола стимуляции овуляции значимых изменений не претерпевало и соответствовало интервалу от $1,4 \pm 0,7$ во 2 цикле I группы до $1,8 \pm 0,6$ во II группе ($p > 0,05$).

Выраженных изменений в зависимости от цикла стимуляции и использованной схемы назначения препаратов не претерпевала и толщина эндометрия, интервал значений которой составил от $6,6 \pm 0,7$ мм во 2 месяце I группы до $7,7 \pm 0,9$ мм в первом месяце II группы. Клинического наступления беременности удалось достичь у 18 (45%) женщин I группы и 29 (60,4%) пациенток II группы ($p < 0,05$). Как видно, имеет место возрастание частоты клинического наступления беременности при использовании комбинированного метода. Отмеченное преимущество сохраняется и при рассмотрении частоты родов, которая в I группе составила 40%, а во II достигает 56,25% ($p < 0,05$).

Частота самопроизвольного прерывания беременности в клинических группах практически не различалась. В I группе отмечено 2 самопроизвольных аборта – 5%. Во II группе в 1 наблюдении имел место самопроизвольный выкидыш и в 1 - неразвивающаяся беременность, что суммарно составило 4,2%. Следует отметить, что ни в первой, ни во второй группах обследованных женщин случаев СГЯ легкой или тяжелой степени не было. Не выявлено также случаев с аномалиями развития плода.

Таким образом, назначение ЛТ с гонадотропинами имеет преимущество перед использованием только ингибитора ароматазы в частоте клинического наступления беременности и родов живым доношенным плодом. Представленная нами схема СО у женщин, страдающих бесплодием и СПКЯ, является эффективным методом лечения, и может быть рекомендована в качестве протокола первой линии.

Эффективность применения ЛТ в циклах ЭКО у женщин с СПКЯ, страдающих бесплодием

Под нашим наблюдением находились 48 женщин с СПКЯ и с высокими уровнями АМГ, впервые участвовавших программе ЭКО. Критериями включения были возраст от 21 до 38 лет, нормальный ИМТ, АМГ > 7 нг/мл, отсутствие гормонального лечения в течение последних 3

месяцев. Критериями исключения служили системные и эндокринные заболевания. 48 женщин с СПКЯ случайным образом были распределены на 2 группы: группа А состояла из 24 женщин, которым СО проводилась антагонистами ГнРГ. Группа Б была представлена 24 пациентками, у которых в протокол СО с антагонистами ГнРГ был включен ЛТ.

Между группами не наблюдалось существенной разницы в возрасте, ИМТ, продолжительности бесплодия, КАФ, а также уровнях АМГ. В группе Б единственным отличием в протоколе СО было использование ЛТ в дозе 5 мг в день, начиная с 3-го по 7-ой дни менструального цикла. Пациенткам, которые не забеременели в первом цикле, продолжали перенос размороженных эмбрионов в последующих циклах. 44-м из 48-и пациенток перенос эмбрионов проведен в следующем после СО цикле. Четырем остальным пациенткам перенос проведен со 2-ого по 7-ой месяцы после СО. Частота наступления беременности рассчитывалась с первой попытки переноса эмбрионов.

Между группами не выявлено существенной разницы в частоте наступления беременности, выкидышей и родов, а также времени от начала лечения до наступления беременности. Результаты анализа эмбриологических показателей также свидетельствуют об отсутствии существенной разницы в количестве полученных ооцитов, частоте оплодотворения, в количестве полученных бластоцист. Эти данные показывают, что в программах ЭКО добавление ЛТ в протокол контролируемой стимуляции яичников (КСЯ) является по меньшей мере столь же эффективным методом, как и обычный протокол с антагонистами ГнРГ.

Однако включение ЛТ в протокол КСЯ в программах ЭКО имеет определенные преимущества. Установлена значительно более короткая продолжительность стимуляции гонадотропинами ($8,32 \pm 1,6$ против $9,4 \pm 1,48$ дней, $p < 0,05$), значительно меньшие дозы гонадотропинов ($18,2 \pm 3,7$ по сравнению с $21,2 \pm 4,2$ ампул $p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о том, что сочетание ЛТ с протоколом КСЯ не только снижает продолжительность гормональной стимуляции, но и в целом снижает затраты на ЭКО.

Кроме того, в группе с ЛТ отмечен значительно более низкий уровень эстрадиола в день триггера овуляции в сравнении с контрольной группой ($2526,58 \pm 1330,0$ против $4412,21 \pm 2568,3$), что предполагает возможную патофизиологическую роль ЛТ в снижении риска СГЯ. Действительно в группе ЛТ отмечена значительно более низкая частота развития СГЯ (2 случая СГЯ в сравнении с 10 в контрольной группе). Не было отмечено СГЯ тяжелой степени.

Поскольку все пациенты ответили на КСЯ, следовательно, не отмечено отмены циклов. Наблюдений с аномалиями развития плода также не отмечено, что служит подтверждением безопасности использования ЛТ при КСЯ в программах ЭКО.

Таким образом, добавление ЛТ к протоколу с антагонистами ГнРГ для пациентов с СПКЯ, которые подвержены более высокому риску развития СГЯ, в несколько раз снижает риск

наступления СГЯ, уменьшает продолжительность КСЯ и является экономически более эффективным, социально более приемлемым.

Уровни АМГ выражено коррелируют с КАФ, но не коррелируют с такими параметрами, как количество ооцитов, качество и количество эмбрионов, частотой наступления беременности и родов.

Таким образом, использование ЛТ приводит к значительному сокращению продолжительности стимуляции, доз гонадотропинов, частоты отмены цикла и риска СГЯ без негативного влияния на частоту имплантации, наступления беременности и родов. Насколько нам известно, это первая информация об эффективности комбинированного протокола КСЯ у женщин с высоким риском СГЯ. Наши данные позволят клиницистам индивидуализировать протокол КСЯ у пациенток с СПКЯ и высокими уровнями АМГ. Включение ЛТ в протоколы КСЯ может оказаться очень эффективным для предотвращения СГЯ даже среди наиболее чувствительных к этому осложнению женщин. Однако мы еще далеки от окончательного решения данного вопроса. Сам факт наличия СГЯ в 2-х наблюдениях в группе с ЛТ против 10 в контрольной, безусловно, требует дополнительных комплексных рандомизированных и контролируемых исследований в более крупных когортах женщин.

Мы пришли к выводу, что для пациенток с СПКЯ и высоким риском развития СГЯ включение ЛТ в протокол КСЯ антагонистами ГнРГ служит более безопасным, более экономически выгодным и более удобным методом по сравнению с использованием традиционного протокола с антагонистами ГнРГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛТ является препаратом первой линии для СО у пациенток с бесплодием и СПКЯ, эффективным при монотерапии и в сочетании с гонадотропинами. В программах ВМИ при применении ЛТ у женщин с СПКЯ наблюдается более высокая, по сравнению с КЦ, частота наступления беременности и родов. В программах ЭКО применение ЛТ у женщин с СПКЯ является эффективным, менее затратным и более безопасным методом лечения бесплодия.

ВЫВОДЫ

1. В циклах ВМИ стимуляция яичников ЛТ по сравнению с КЦ среди женщин, страдающих СПКЯ, наблюдается значительно более высокая частота восстановления овуляторных циклов, наступления беременности и родов живым доношенным плодом.
2. У кломифенрезистентных пациенток, страдающих СПКЯ, ЛТ является высокоэффективным и надежным методом лечения бесплодия, который позволяет добиться наступления овуляции в 90% и зачатия в 44,4% наблюдений. Кумулятивная частота родов при этом достигает 35%.

3. Стимуляция яичников при использовании монотерапии ЛТ позволяет добиться овуляции в 84,6% наблюдений, в то время как сочетание препарата с гонадотропинами ассоциировалось с 100% эффективностью. Частота клинического наступления беременности при сочетанном назначении препаратов достигает 60,4%, что значительно выше такового при монотерапии. Отмеченное преимущество сохраняется и при рассмотрении частоты родов живым доношенным плодом - 56,3% против 40%.
4. Включение ЛТ в протокол стимуляции в программах ЭКО имеет определенные преимущества:
 - значительно более короткая продолжительность стимуляции гонадотропинами ($8,32 \pm 1,6$ против $9,4 \pm 1,48$ дней, $p < 0,05$);
 - более низкая общая доза гонадотропинов ($18,2 \pm 3,7$ по сравнению с $21,2 \pm 4,22$ в ампулах, $p < 0,05$);
 - отсутствие отмен циклов контролируемой стимуляции яичников;
 - значительно более низкий уровень концентрации E2 в день введения триггера овуляции по сравнению с обычным протоколом ($2526,58 \pm 1330,0$ пг/мл против $4412,21 \pm 2568,3$ пг/мл, $p < 0,01$);
 - достоверное снижение частоты СГЯ легкой и средней степени тяжести, а также предупреждение случаев СГЯ тяжелой степени.
 - отсутствие наблюдений с аномалиями развития плода, что служит подтверждением надежности использования ЛТ в программах ВРТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У женщин с СПКЯ, страдающих бесплодием, в качестве препарата первой линии при СО целесообразно использование ЛТ.
2. У женщин с СПКЯ целесообразно сочетанное назначение ЛТ и гонадотропинов, что сопровождается возрастанием частоты восстановления овуляторных циклов, клинического наступления беременности и родов живым доношенным плодом.
3. У кломифенрезистентных пациенток целесообразно использование ЛТ в дозе 5 мг с 3 по 7 дни менструального цикла. Эффективно использования ЛТ у кломифенрезистентных пациенток на протяжении первых трех циклов стимуляции.
4. Для СО в циклах ВМИ оптимальным является использование ЛТ в дозе 5 мг в течение 5 дней с 3 по 7 дни менструального цикла в течение 3 циклов.
5. В программах ЭКО у женщин с СПКЯ и высоким уровнями АМГ целесообразно в качестве КСЯ применять протокол с антагонистами ГнРГ, начиная не ранее 4-ого дня цикла с низких доз гонадотропинов (150 МЕ) в комбинации с ЛТ в дозе 5 мг и в сочетании с протоколом "freeze all".

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чзмачян Р.А., Амбарцумян Э.М. Синдром поликистозных яичников: вопросы определения и диагностики // Медицинский вестник Эребуни, Ереван. -2016. - N3. - стр. 65-72.
2. Чзмачян Р.А., Амбарцумян Э.М. Диагностические и прогностические возможности антимюллера гормона в программах вспомогательных репродуктивных технологий. // Մանկաբարձություն, գինեկոլոգիա և նեոնատոլոգիա. – 2016. - Vol. 10, N.2. - էջ 50-55.
3. Чзмачян Р.А. Сравнительная эффективность летрозола и кломифен цитрата в циклах внутриматочной инсеминации у женщин с синдромом поликистозных яичников. // Մանկաբարձություն, գինեկոլոգիա և նեոնատոլոգիա. – 2017. - Vol. 11, N.1. - էջ 35-40.
4. Чзмачян Р.А., Амбарцумян Э.М. Эффективность ингибиторов ароматазы у кломифенрезистентных женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников. // Медицинский вестник Эребуни, Ереван. – 2017. - N1(3). - стр. 23-29.
5. Чзмачян Р.А. Эффективность стимуляции овуляции ингибиторами ароматазы и их сочетанием с гонадотропинами у женщин с синдромом поликистозных яичников// Բժշկություն, գիտություն և կրթություն. – Հոկտեմբեր, 2017. - թիվ 23. - էջ 82-86.
6. Ruzanna Tshzmachyan, Eduard Hambartsoumian. The role of Letrozole (LE) in controlled ovarian stimulation (COS) in patients at high risk to develop ovarian hyper stimulation syndrome (OHSS). A prospective randomized controlled pilot study. // Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. – 2020. – Vol. 49, Issue 2. – 101643.

Ռուզաննա Ճզմայան

Լեսրոզոլի արդյունավետությունը օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաներում ձվարանների պոլիկիստոզ համախտանիշով կանանց մոտ

Այս հետազոտության նպատակն էր ուսումնասիրել Լեսրոզոլի (LS) արդյունավետությունը օժանդակ վերարտադրողական տեխնոլոգիաներում (ՕՎՏ) ձվարանների պոլիկիստոզ համախտանիշ (ՁՊԿՀ) ունեցող անպտուղ կանանց մոտ:

Հետազոտության հիմքում ընկած են ՁՊԿՀ ունեցող 196 կանանց բուժման արդյունքները, ովքեր տառապել են անպտղությամբ: Բոլոր հետազոտվող կանանց մոտ ՁՊԿՀ ախտորոշվել է Ռոտերդամյան համաձայնագրի հիման վրա: Հետազոտվող կանայք բաժանվել են 4 խմբի, որտեղ ուսումնասիրվել է LS-ի և կլոմիֆեն ցիտրատի (ԿՑ) համեմատական արդյունավետությունը ներարգանդային սերմնավորման (ՆԱՍ) ցիկլերում ՁՊԿՀ ունեցող կանանց մոտ; LS-ի արդյունավետությունը կլոմիֆեն-ռեզիստենտ կանանց մոտ; LS-ի և գոնադոտրոպիկների համատեղ օգտագործման արդյունավետությունը ՁՊԿՀ ունեցող կանանց մոտ; LS-ի արդյունավետությունը արտամարմնային բեղմնավորման (ԱՄԲ) ցիկլերում ՁՊԿՀ ունեցող կանանց մոտ :

LS-ի և ԿՑ համեմատական արդյունավետությունը ՆԱՍ ցիկլերում ՁՊԿՀ ունեցող կանանց մոտ թույլ է տվել նշել, որ LS-ի կիրառումը որպես ձվարանների խթանման միջոց համեմատած ԿՑ-ի հետ ունի մի շարք առավելություններ; Էնդոմետրիումի հաստությունը բոլոր ՆԱՍ ցիկլերում շատ ավել է համեմատած ԿՑ-ի հետ, LS-ի կիրառման ժամանակ հղիության և ծննդաբերության հաճախականությունը ավելի բարձր է:

Կլոմիֆեն-ռեզիստենտ կանաց մոտ 5մգ LS-ը ոչ միայն արդյունավետ միջոց է ձվարանների խթանման համար, այլ նաև հուսալի միջոց է անպտղությունը բուժելու համար: Այս դեղամիջոցը թույլ է տալիս հասնել ձվագատման մեծ թվով հի-վանդների մոտ, և չեն նկատվում որևէ բարդություններ մոր կամ պտղի կողմից:

LS-ի համակցված նշանակումը գոնադոտրոպիկների հետ ունի առավելություն LS-ով մոնոթերապիայի նկատմամբ ինչպես կլինիկական հղիության հաճախականության, այնպես էլ պտղի ծննդաբերության հաճախականության հարցում: Ներկայացված ձվարանների խթանման սխեման արդյունավետ է և կարելի է առաջարկել որպես առաջնային պրոտոկոլ:

Մեր հետազոտության արդյունքների վերլուծությունը ցույց է տվել, որ ՁՊԿՀ և բարձր հակամյուլլերյան հորմոն (ՀՄՀ) ունեցող կանանց մոտ ԱՄԲ-ն ծրագրերում մեծ

արդյունավետություն ունի ձվարանների խթանման համակցված պրոտոկոլը; գոնադոտրոպին-ռեկոմբինանտ հորմոնի(ԳՌՀ) անտագոնիստները, սկսած ցիկլի 4-րդ օրվանից, գոնադոտրոպինների փոքր դեղաչափերը (150մգ), ԼՏ-ը 5 մգ դեղաչափով, բոլոր ստացված սաղմերի սառեցումը: ԼՏ-ի համակցումը գոնադոտրոպին-ռեկոմբինանտ հորմոնի(ԳՌՀ) անտագոնիստների պրոտոկոլին ՁՊԿՀ ունեցող կանանց մոտ, ովքեր հակված են ձվարանների գերխթանման համախտանիշի (ՁԳԽՀ) զարգացման ավելի բարձր ռիսկի, մի քանի անգամ իջեցնում է ՁԳԽՀ-ի առաջացման ռիսկը, կրճատում է ձվարանների խթանման տևողությունը, ինչպես նաև, այն ֆինանսապես ավելի արդյունավետ է, և հետևաբար՝ սոցիալապես ավելի ընդունելի:

Այսպիսով, ԼՏ-ը կարելի է երաշխավորել որպես ձվարանների խթանման առաջնային պրեպարատ ՁՊԿՀ ունեցող և անպտղությամբ տառապող կանանց մոտ, ոչ միայն որպես մոնոթերապիա, այլ նաև համակցված գոնադոտրոպինների հետ և ինչպես նաև ՆԱՍ պայմաններում: ԼՏ-ի ավելացումը ԱՄԲ-ն ծրագրերում ԳՌՀ-ի անտագոնիստների պրոտոկոլին ՁՊԿՀ ունեցող կանանց մոտ մի քանի անգամ իջեցնում է ՁԳԽՀ-ի առաջացման ռիսկը, կրճատում է ձվարանների խթանման տևողությունը, ինչպես նաև, այն ֆինանսապես ավելի արդյունավետ է, և հետևաբար՝ սոցիալապես ավելի ընդունելի:

Ruzanna Chzmachyan

Efficacy of Letrozole (LE) in the programs of assisted reproductive technologies in women with polycystic ovary syndrome

The aim of this study was to investigate the efficacy of Letrozole (LE) in infertile women with polycystic ovary syndrome (PCOS) in programs of assisted reproductive technologies (ART).

At the base of the study are the results of the treatment of 196 women with PCOS, suffering from infertility. The diagnosis of PCOS in all the women, included in this study, was made based on the Rotterdam criteria. The investigated contingent was divided into 4 groups, where the comparative assessment of LE and clomiphene citrate (CC) efficacy was considered in the cycles of intrauterine insemination (IUI) in women with PCOS, LE efficacy in clomiphene-resistant women, efficacy of LE combined with gonadotropins in women with PCOS, efficacy of LE in In vitro Fertilization (IVF) cycles in women with PCOS.

A determination was made through the comparative assessment of LE and CC efficacy in IUI cycles in women with PCOS that stimulation induction with LE compared to CC has a number of advantages: the thickness of endometrium in all the cycles of IUI is much higher than in case of the CC, in case of using LE pregnancy and delivery rates are higher.

In clomiphene-resistant women 5mg LE is not only an effective method of ovulation induction, but it is also a reliable method of treating infertility. The administration of this medication achieves ovulatory cycles in a large number of patients with no complications either from mother's or fetus's side.

Combined administration of LE with gonadotropins has an advantage over the use of LE in monotherapy both in terms of the pregnancy and delivery rates. The presented method of ovulation induction is effective and can be recommended as a first line protocol.

The analysis of the results of our study has shown that in IVF cycles in women with PCOS and high level of AMH the combined controlled ovarian stimulation protocol is effective: gonadotropin-releasing hormone (*GnRH*) antagonists, starting from the 4th day of the cycle, low dosages of gonadotropins (150mg), LE in the dose of 5mg, freezing of all the embryos. The addition of LE to the protocol with the antagonists of GnRH in patients with PCOS, which are at a higher risk of developing the ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS), greatly reduces the risk of OHSS onset, as well as decreasing the duration of controlled ovarian stimulation, in addition to being financially more effective and socially more acceptable.

Thus, LT can be recommended as a first-line medication for inducing ovulation in infertile patients with PCOS both as monotherapy and when combined with gonadotropins and IUI. In IVF programs, adding LT to the protocol with GnRH antagonists for PCOS patients reduces the risk of OHSS several times, reduces the duration of ovarian induction, and is also cost-effective and therefore socially more acceptable.

A handwritten signature in black ink, appearing to be a stylized name, possibly 'H. H. H.', written in a cursive style.