

7. Татарчук, Т. Ф. Современный менеджмент аномальных маточных кровотечений / Т. Ф. Татарчук, О. А. Ефименко, Т. В. Шевчук // Репродуктивная эндокринология. — 2013. — № 4 (12). — С. 18–28.
8. Ковалишин, О. А. Репродуктивное здоровье женщин, которые имели нарушения менструальной функции в пубертатном периоде / О. А. Ковалишин // Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев // Health of woman. — 2020. — № 4(150). — С. 73–79.
9. Уварова, Е. В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода / Е. В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2018. — Т. 14, № 1. — С. 64–84.
10. Андреева, Е. Н. Роль витамина D в патогенезе синдрома поликистозных яичников / Е. Н. Андреева, Ю. С. Абсарова // Ожирение и метаболизм. — 2014. — № 1. — С. 20–23.

**УДК 618.11-06-08:618.2**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СТИМУЛЯТОРОВ ОВУЛЯЦИИ  
В АСПЕКТЕ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

**Изох К. М., Кишкурно В. А., Оршанская В. О.**

**Научный руководитель: к.м.н., доцент Т. Н. Захаренкова**

**Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
г. Гомель, Республика Беларусь**

**Введение**

Индукция овуляции является основным методом лечения ановуляторного бесплодия. В качестве терапии 1-й линии на протяжении более 50 лет используется кломифена цитрат. Он индуцирует овуляцию примерно в 60–70 % случаев, однако частота наступления беременности не превышает 30–40 % [1]. В 2001 г. M. Mitwally и соавт. впервые опубликовали результаты исследования по применению летрозола в качестве индуктора овуляции при кломифена цитрат-резистентности [2]. Частота овуляции, наступления беременности и рождения живых детей на летрозоле приблизительно в 1,5 раза превышала аналогичные показатели на кломифене цитрате [3].

**Цель**

Сравнить эффективность кломифена цитрата и летрозола в аспекте стимуляции овуляции и наступления беременности.

**Материал и методы исследования**

Материалом для изучения послужили амбулаторные карты пациенток ГОД-МГЦ «Брак и семья» за 2016–2019 гг. В исследуемую группу включены 60 женщин, которым был выставлен диагноз «ановуляторное бесплодие». Группу 1 составили 30 женщин, применявших кломифена цитрат, группу 2–30 женщин, применявших летрозол. Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ «Statistica» 8.0. Сравнение данных выполнено с помощью критерия t Стьюдента — для параметрических показателей, с помощью критерия  $\chi^2$  Фишера — для непараметрических показателей. Данные представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25 и Q75). Уровень значимости различия  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение**

По возрасту обе группы были сопоставимы, так средний возраст женщин основной группы составил  $M = 28 (26; 32)$  лет, а женщин группы сравнения  $M = 29 (26; 32)$  лет,  $p = 0,350$ . Избыточная масса тела у женщин 1-й группы была выявлена в 30 %, во 2-й группе — у 33,3 % ( $p = 0,781$ ), также в обеих группах выявилось ожирение (20 и 16,7 % соответственно),  $p = 0,739$ . Лечение метформином получали 14 (46,7 %) женщинам основной группы и 15 (50 %) женщинам из группы сравнения,  $p = 0,796$ .

Основной жалобой пациенток было отсутствие беременности. Длительность бесплодия варьировала от 1 до 12 лет, в среднем составила  $3,2 \pm 2,5$  года в 1-й груп-

пе и  $3,5 \pm 1,8$  года во 2-й группе,  $p = 0,246$ . Первичное бесплодие у женщин 1-й группы установлено в 43,3 % женщин, а вторичное — у 56,7 % ( $p = 0,302$ ), в анамнезе которых выявлено:

- роды — у 11 (64,7 %) женщин;
- невынашивание беременности — у 5 (29,4 %) женщин;
- медицинский аборт — у 1 (5,9 %) женщины.

Среди женщин 2-й группы первичное бесплодие диагностировалось у 60 % женщин, а вторичное — в 40 %, в анамнезе у которых:

- роды — у 9 (75 %) женщин;
- невынашивание беременности — у 7 (58,3 %) женщин;
- медицинский аборт — у 2 (16,7 %) женщин.

Сравнительные данные гормонального исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Результаты гормонального исследования женщин, Ме (25 %; 75 %)

Гормон	1-я группа, n = 30	2-я группа, n = 30	Значение p
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	1,2 (1,0; 1,6)	1,7 (0,9; 2,2)	0,190
Тироксин свободный, пмоль/л	15,6 (13,3; 17,5) *	18,9 (14,6; 20,2)	0,043
Пролактин, мМЕ/л	13,6 (6,8; 21,5)	16,4 (10,9; 20,0)	0,535
Тестостерон, нмоль/л	1,1 (0,7; 2,5)	1,0 (0,7; 2,6)	0,982
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/л	14,8 (10,5; 24,8)	20,3 (12,4; 25,9)	0,344
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	8,1 (6,5; 10,3)	7,7 (5,5; 9,7)	0,579
Эстрадиол, пг/мл	56,5 (35,7; 76,5)	39,9 (25,9; 72,5)	0,068
Прогестерон, нг/мл	2,3 (0,9; 12,2)	1,3 (0,6; 4,2)	0,379
Антимюллеров гормон, пмоль/л	4,9 (3,4; 9,4)	5,8 (4,3; 8,8)	0,421

\* — Значимые различия между группами.

Биохимическая гиперандрогения была выявлена у 1 (3,3 %) женщины 1-й группы. Повышенный уровень пролактина наблюдался у 2 (6,7 %) женщин 1-й группы и у 1 (3,3 %) из 2-й группы.

При ультразвуковом исследовании средняя толщина эндометрия до овуляции кломифеном цитратом составляла 6,95 (4,5; 7,5) мм и 5,9 (4,0; 7,5) мм у женщин перед приемом летрозола,  $p = 0,473$ . При этом тонкий эндометрий выявлен у 10 (33,3 %) женщин группы 1 и также у 10 (33,3 %) женщин группы 2,  $p = 1,000$ .

Значимо чаще потребовалось назначение эстрогенов (дивигель 1,0 и фемостон 2/10) для поддержания пролиферации у женщин 2-й группы,  $p = 0,0002$ , так как у них диагностирован более низкий уровень эстрадиола в фолликулярной фазе, чем у женщин 1-й группы,  $p = 0,068$ .

У всех пациенток обеих групп было достигнуто наступление овуляции, причем после:

- первого цикла стимуляции — у 14 (46,7 %) женщин 1-й группы и 12 (40 %) женщин 2-й группы,  $p = 0,602$ ;
- второго цикла стимуляции — у 10 (33,3 %) и 14 (46,7 %) женщин соответственно,  $p = 0,292$ ;
- третьего курса стимуляции — у 6 (20 %) и 4 (13,3 %) женщин соответственно,  $p = 0,488$ .

Стимуляция овуляции проводилась с двукратным увеличением дозы в последующем цикле при отсутствии эффекта на предыдущей дозе. Максимальная длительность стимуляции как для кломифена цитрата, так и для летрозола составила 3 цикла (150 и 7,5 мг соответственно). Так, минимальная дозировка препаратов (50 мг кломифена цитрата и 2,5 мг летрозола) вызвала рост и созревание фолликулов только у 1 (3,3 %) женщины 1-й группы,  $p = 0,313$ . При средней дозировке (100 и 5 мг соответственно) созревание фолликулов было достигнуто у 28 (93,3 %) и 24 (80 %) женщин,  $p = 0,129$ . Статистически значимо

чаще зрелые фолликулы диагностировались на максимальной дозировке (150 и 7,5 мг) — у 1 (3,3 %) женщины из 1-й группы и у 6 (20 %) женщин из 2-й группы,  $p = 0,044$ .

Согласно данным изученной медицинской документации в качестве триггера овуляции использовался человеческий хорионический гонадотропин (Хориомон) в дозе 10000 МЕ и вводился внутримышечно 4 (13,3 %) женщинам 1-й группы и 2 (6,7 %) женщинам 2-й группы,  $p = 0,389$ .

Так как уровень прогестерона в лютеиновой фазе был низкий и для поддержания этой фазы применялся дюфастон 20 мг у 22 (73 %) женщин 1-й группы и 20 (67 %) женщин 2-й группы,  $p = 0,573$ .

Средняя толщина эндометрия на 20–24 день менструального цикла у женщин 1-й и 2-й групп составила соответственно 9,6 (6,9; 11,4) и 9,15 (5,8; 11) мм,  $p = 0,308$ .

Беременность клиническая (подтвержденная на УЗИ) наступила у 12 (40 %) женщин после приема кломифена цитрата, причем все на средней эффективной дозе 100 мг. У 10 (33 %) женщин после приема летрозола также наступила беременность, из них 5 (50 %) беременностей на дозе 5 мг и 5 (50 %) беременностей на дозе 7,5 мг. У всех женщин диагностирована маточная беременность. Многоплодная беременность установлена в обеих группах по 1 (3,3 %) случаю. По ожидаемому эффекту от приема кломифена цитрата и летрозола, а именно — наступление беременности, группы оказались сопоставимы,  $p = 0,592$ .

Синдрома гиперстимуляции яичников и других побочных эффектов в обеих группах выявлено не было.

#### **Выводы**

1. Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, данным акушерско-гинекологического анамнеза.

2. Уровень прогестерона, как следствие ановуляции, в обеих группах был низкий, а также более низкий уровень эстрадиола,  $p = 0,068$ , что потребовало эстрогеновой поддержки пролиферации значительно чаще у пациенток 2-й группы,  $p = 0,002$ .

3. Наиболее эффективной оказалась средняя доза как кломифена цитрата, так и летрозола, что в 86,7 % всех случаев привело к созреванию фолликулов.

4. Контролируемая стимуляция овуляции с индивидуальным подходом, в зависимости от данных гормонального статуса, данных УЗИ исследования (толщина эндометрия), анамнестических данных, позволяет в 100 % случаев достигнуть овуляции и забеременеть при приеме кломифена цитрата в 40 % случаев, а при приеме летрозола в 33,3 % случаев.

5. Синдрома гиперстимуляции яичников и других побочных эффектов при контроле дозы препаратов не было ни в одном случае.

6. Таким образом, кломифена цитрат и летрозол могут быть использованы в качестве лекарственных средств для стимуляции овуляции у женщин с ановуляторным бесплодием.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Mulders, A. G. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis. / A. G. Mulders, J. S. E. Laven, M. J. C. Eijkemans // Human Reproduction Update. — 2003. — Vol. 9. — P. 42–49.
2. Mitwally, M. F. M. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate / M. F. M. Mitwally, R. F. Casper // Fertil Steril. — 2001. — Vol. 75. — P. 7–9.
3. Legro, R. S. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome / R. S. Legro, R. G. Brzyski, M. P. Diamond // Engl J Med. National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. — 2014. — Vol. 37. — P. 119–129.