

КЛОМИФЕН ЦИТРАТГА РЕЗИСТЕНТ ТУХУМДОН ПОЛИКИСТОЗИ СИНДРОМИ БЎЛГАН АЁЛЛАРДА ТУХУМДОН СТИМУЛЯЦИЯСИ УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ

М. З. Курбаниязова, З. А. Дусчанова

Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали, Урганч, Ўзбекистон

Таянч сўзлар: летрозол, кломифен цитрат, одам менопаузал гонадотропини, кломифен цитрат резистентлик, тухумдонлар поликистоз синдроми, тухумдонлар гиперстимуляция синдроми.

Ключевые слова: летрозол, кломифена цитрат, менопаузальный гонадотропин человека, резистентность к кломифенцитрату, синдром поликистозных яичников, синдром гиперстимуляции яичников.

Key words: letrozole, clomiphene citrate, human menopausal gonadotropin, clomiphene citrate resistance, polycystic ovary syndrome, ovarian hyperstimulation syndrome.

Тухумдонлар поликистоз синдроми билан касалланган кломифен цитратга резистент бепушт аёлларда летрозол ва кломифен цитратнинг одам менопаузал гонадотропини (оМГ) билан биргаликда қўллаганда самарадорлигини баҳолаш. Тадқиқот усуллари: Кломифен цитратга резистент бўлган жами аёллар 60 нафар; шулардан: 26 нафарига летрозол + оМГ, 21 нафарига КЦ + оМГ ва 13 нафарига фақат оМГ берилди. Барча аёллар цикл давомида бир хил схемада даволандилар. Барча беморларга доминант фолликула етилгунча 75 ХБ оМГ кун ора қилинди. Тадқиқот натижалари: летрозол + оМГ гуруҳида монофолликуланинг ривожланиш частотаси 84,6% ни ташкил этди, КЦ+оМГ гуруҳида 66,7% ва фақат оМГ гуруҳида бу кўрсаткич 53,8% ни ташкил қилди (бошқа икки гуруҳга нисбатан летрозол+оМГ учун $p < 0,05$). Ривожланаётган фолликуллар сони (14 мм дан катта фолликуллар) ва тухумдонлар гиперреакцияси туфайли циклни бекор қилиш частотаси летрозол + оМГ гуруҳида энг паст бўлди. Овуляция ва хомиладорликнинг частотаси учта гуруҳ орасида бир хил бўлди. Индуцирланган кунларнинг ўртача давомийлиги ва қўланилган оМГ ХБ дозаси, летрозол + оМГ ва КЦ + оМГ гуруҳларида фақат оМГ қўлланилган гуруҳга нисбатан анча паст бўлди. Хулоса КЦга резистентлиги бўлган тухумдон поликистоз синдроми аёлларда Летрозол + оМГ ни қўллаш энг амарали усуллардан бири бўлиб, тухумдонлар гиперстимуляция синдроми ва кўп хомилали хомиладорлик каби асоратларни олдини олади.

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ У КЛОМИФЕН-РЕЗИСТЕНТНЫХ ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

М. З. Курбаниязова, З. А. Дусчанова

Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Ургенч, Узбекистан

Оценить эффективность летрозола и кломифен цитрата в комбинации с человеческим менопаузальным гонадотропином (чМГ) у резистентных к кломифен цитрату бесплодных женщин с СПКЯ. Методы исследования: 60 женщин с резистентностью к кломифен цитрату, из них: 26 женщин получали летрозол + чМГ, 21 женщин получали КЦ + чМГ и 13 женщин получали только чМГ. Все женщины лечились по одинаковой схеме в течение цикла. Всем пациенткам давали 75МЕ чМГ через день до появления доминантного фолликула. Результаты исследования: частота развития монофолликулов составила 84,6% в группе летрозол+чМГ, 66,7% в группе КЦ+чМГ и 53,8% в группе только чМГ ($r < 0,05$ для летрозол+чМГ по сравнению с двумя другими группы). Количество развивающихся фолликулов (фолликулы размером более 14 мм) и частота отмены цикла из-за гиперреактивности яичников были самыми низкими в группе летрозола + чМГ. Показатели овуляции и беременности были одинаковыми среди трех групп. Средняя продолжительность индуцированных дней и используемая доза чМГ МЕ были значительно ниже в группах летрозол + чМГ и КЦ + чМГ по сравнению с группой, где применяли только чМГ. Заключение. Летрозол в комбинации с чМГ является одним из наиболее эффективных методов у женщин с синдромом поликистозных яичников, резистентных к кломифен цитрату, и предотвращает такие осложнения, как синдром гиперстимуляции яичников и многоплодная беременность.

OPTIMIZATION OF OVARIAN STIMULATION IN CLOMIPHENE -RESISTANT WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

M. Z. Kurbaniyazova, Z. A. Duschanova

Urgench branch of the Tashkent Medical Academy, Urgench, Uzbekistan

The aim of current study is to evaluate the efficacy of letrozole and clomiphene citrate in combination with human menopausal gonadotropin (hMG) in clomiphene citrate-resistant infertile women with PCOS. Research methods: 60 women with resistance to clomiphene citrate, were examined: 26 women received letrozole + hMG, 21 women received CC + hMG and 13 women received only hMG. All women were treated according to the same scheme during the cycle. All patients were given 75 IU hMG every other day until the dominant follicle appeared. Results of the study: the incidence of monofollicles was 84.6% in the letrozole + hMG group, 66.7% in the CC + hMG group and 53.8% in the hMG only group ($r < 0.05$ for letrozole + hMG compared with the other two groups). The number of developing follicles (follicles larger than 14 mm) and the frequency of cycle cancellation due to ovarian hyperreactivity were lowest in the letrozole + hMG group. Ovulation and pregnancy rates were similar among the three groups. The mean length of induced days and the dose of hMG IU used were significantly lower in the letrozole + hMG and CC + hMG groups compared to the hMG alone group. Conclusion: Letrozole in combination with hMG is one of the most effective methods in women with clomiphene -citrate resistant polycystic ovary syndrome and prevents complications such as ovarian hyperstimulation syndrome and multiple pregnancies.

Гонадотропинлар бепуштлики ва тухумдонлар поликистозиди синдроми бўлган кломифен цитрат (КЦ)га резистент аёлларда овуляция индукцияси учун қўлланилиб келинмоқда, аммо бу тухумдонлар гиперстимуляция, яъни кўп фолликулаларнинг ривожланишига олиб келган. Тухумдонлар гиперстимуляцияси синдроми оғир асорат бўлиб, даволаш самарадорлигини ва аёлларнинг ҳаёт сифат кўрсаткичини пасайишига, ҳатто аёлларни реанимацион ёрдамга муҳтож қилган [1,5].

Тухумдонлар поликистозиди синдроми (ТПКС) ановулятор бепуштликининг келиб чиқишида асосий сабаблардан бири бўлиб, репродуктив ёшдаги аёллар ичида 5-10% ни ташкил қилади. Тухумдонлар стимуляцияси 60 йилдан ортиқ вақт мабойнида ўтказилиб келинмоқда ва бунинг учун асосий дори сифатида КЦ қўлланилмоқда. КЦ тўқима ва хужайралардаги эстрогенга сезгир рецепторларни блоклайди. КЦ қабул қилган аёлларда овуляция кўрсаткичи юқори бўлишига қарамай, ҳомиладор бўлиш частотаси анча паст, бу унинг эндометрийга ва бачадон бўйни шиллиғига бўлган антиэстроген таъсири оқибатидир. Ўртача ТПКС бўлган аёлларнинг 25% кломифен цитратга чидамли [7].

Сўнгги йилларда тухумдон стимуляцияси учун КЦга муқобил бўлган ароматаза ингибитори летрозол кенг қўлланилмоқда [2,3].

Летрозол ароматаза ингибитори бўлиб, андрогенни эстрогенга айланишига тўсқинлик қилади. Шу туфайли организмда эстроген танқислиги юзага келиб, гипоталамусда фоллиберин стимулланади ва гипофизда ФСГ кўп ишлаб чиқарилади. Унинг қондаги концентрацияси ошиши туфайли тухумдонда фолликулогенез стимулланади. Летрозол овуляция индукцияси учун оптимал восита ҳисобланади, чунки у марказий ва периферик тўқималарда эстроген рецепторларини блокламайди, эндометрий ва бачадон бўйни шиллиқ қаватига салбий таъсир кўрсатмайди. Одатда яқка фолликула ўсиши овуляцияга олиб келади, бу ўз навбатида тухумдон гиперстимуляциясини олдини олади [5,6].

Табиий фертилликини тиклаш мақсадида КЦ ни қўллаш оқибатида фолликула ўсиши содир бўлмаса ёки ҳомиладорлик бўлмаса, гонадотропин препаратларига ўтилади [6,7]. Охириги 10 йил давомида гонадотропинларни паст дозалардан бошлаб босқичма-босқич дозани ошириб бориш схемаларида “step up” қўлланилади, яъни 37,5ХБ дан бошлаб мах 150ХБгача. Лекин фақат табиий фертилликини тиклаш мақсадида гонадотропинларни қўллаш кўплаб фолликулаларни ўсиши ва унинг натижасида индукция циклини тўхтатиб қўйиш, тухумдонлар гиперстимуляцияси синдромига ва кўп ҳомилали ҳомиладорлик каби асоратларга олиб келади.

Тадқиқотларга кўра, КЦни оМГ билан комбинацияда қўллаш фақат оМГни ўзини қўллашдан кўра самарали бўлиб, монофолликула ўсишига олиб келади. Лекин летрозол ва оМГ комбинацияси индукцияси фолликула ўсиши, овуляция частотасига кўра КЦ оМГдан қолишмайди, аммо ҳомиладорлик кўрсаткичи юқори бўлиб, у КЦнинг антиэстроген таъсирига боғлиқ [2,4].

Тадқиқот материаллари ва усуллари: 2021йил январ ойидан то 2023 йил январ ойи даври оралиғида Ҳоразм вилояти “Зуррият шифо” ва “Центр здоровья” МЧЖ хусусий клиникаларига бепуштлики туфайли мурожаат қилган аёллар текширилди. Шулардан Кломифен цитратга резистентлиги бўлган жами 60 нафар аёллар 3 гуруҳга ажратилди: I гуруҳ (n=26) летрозол + оМГ; II гуруҳ (n=21) КЦ + оМГ ва III гуруҳ (n=13) фақат оМГ берилган аёллар гуруҳи. I ва II гуруҳ аёллари цикл давомида бир хил схемада даволандилар. 5 кун давомида КЦ ёки летрозол қабул қилишди. Барча беморларга доминант фолликула етилгунча 75 ХБ оМГ кун ора қилинди. III гуруҳ аёлларига гонадотропин паст дозадан бошлаб ошириб борувчи “step up” схемада берилди.

ТПКС ташҳиси Роттердам критериялари асосида, яъни қуйидаги 3 та белгидан камида 2 таси мавжуд бўлган аёлларга қўйилди. Бу белгилар қуйидагилар: олигоменорея ёки аменорея, клиник ва/ёки лабаратор гиперандроген ҳолат ва тухумдонлар поликистозиди [17].

Агар 5 кун давомида 100 мг КЦ қабул қилган аёлларда фолликула ўсиши ёки ҳомиладорлик 3 цикл давомида кузатилмаса КЦга резистентлик деб ҳисобланди. Тадқиқот мезонларига қуйидагилар киради: ТПКС бор КЦга резистент бўлган 38 ёшгача аёллар, кичик чанокъ аъзоларида ҳеч қандай жарроҳлик амалиёти ўтказилмаган, тана вазни индекси нормада, яъни 18-25 гача бўлган, спермограмма БЖССТ мезонлари бўйича фертил бўлган, анамнезида олдин гонадотропин қўлланилмаган аёллар.

Тадқиқот мезонларига қуйидагилар кирмайди: ановулят орт ухумдон поликист ози бор беморлардан ташқари барча ановулятор бепуштлиқ турлари, най-перитониал бепуштлиқ, эркаклар бепуштлиги, тухумдонлар етишмовчилиги ва ўсмалари, эндометриоз.

Тадқиқот дизайни: Тадқиқот да ишт ирок эт ган барча беморлардан розилиқ олинган. Тадқиқотда клиникага мурожаат қилган беморлар олинди, улар анамнезидан бир неча марта кломифен цитрат билан индуцирланган ёки биринчи марта мурожаат қилиб келган ва 3 цикл давомида Кломифен цитратга фолликулалар ўсиши билан жавоб бермаган, ҳомиладорлик содир бўлмаган жами 60 нафар инфертил аёллар олинди. Резистентлиги бўлган беморларда овуляция стимуляцияси одам менопаузал гонадотропини билан, ёки унинг кломифен цитрат ва летрозол билан комбинацияси асосида олиб борилди. Летрозол ёки кломифен цитратни танлаш даволовчи врач хоҳишига боғлиқ ҳолда танланди, препаратни танлаш учун алоҳида критерия йўқ. Кломифен цитрат резистентлиги аниқланган 60 нафар бемордан 26 нафарига Летрозол ва оМГ комбинацияси қўлланилди; 21 нафар беморда КЦ+ оМГ комбинацияси ишлатилди; 13 нафар аёлга фақат одам менопаузал гонадотропини қўлланилди. Биринчи гуруҳда Летрозол 2,5 мг кунига 2 маҳал, Кломифен цитрат 50 мг кунига 2 таблетка (100 мг) 5 кун давомида ҳайз циклининг 3-кунидан 7- кунигача қўлланилди ва 7 - кундан бошлаб кун ора 75 ХБ оМГ қўлланилди токи доминант фолликул диаметри 18 мм бўлганча. Учинчи гуруҳдаги аёлларга овуляция индукцияси ҳайз циклининг 3-кунидан 37,5 ХБ дозадан бошлаб “step up” режимида ўтказилди, оМГ нинг максимал дозаси 150 ХБ дан ошмади. Доминант фолликул ўлчами 18-24 ммга етганда овуляция триггери қўлланилди. Фолликулометрия трансвагинал ультратовуш текшируви орқали олиб борилди ва доим бир мутахассис ва шу аппаратда бажарилди. Доминант фолликул етилиши билан уларнинг сони, диаметри 14 мм ва ундан ортиқ бўлган фолликулалар саналди, қондаги эстроген миқдори, VEGF миқдори аниқланди. Агар 2 кун давомида фолликул ўсиши 0,5 мм дан кам бўлса, гонадотропин дозаси 37,5 ХБ оширилди. Агар фолликул ўсиши кунига 1 мм бўлса оМГ шу ХБ дозада сақланди. Ва уларнинг кўрсаткичлари асосида тухумдонлар гипертимуляциясини олдини олиш учун индивидуал овуляция триггери танланди. Овуляция триггерини қўллагач 24-36 соатдан сўнг жинсий яқинлик тавсия қилинади, 2-3 кун давомида. Овуляцияни тасдиқлаш учун триггерни қўллагач 2 кундан сўнг трансвагинал УТТ ўтказилади. Сарик тана кўрингач ҳайз циклини 2 чи фазасини ушлаб туриш мақсадида 200 мкг микронизирланган прогестерон 2 маҳал берилди. Ҳомиладорлик - овуляциядан сўнг 21 куни УТТ да ҳомила пуфаги кўрингач тасдиқланди. Агар бирдан ортиқ ҳомила аниқланилса кўп ҳомилали ҳомиладорлик деб баҳоланди.

Тадқиқот якунида қуйидагилар баҳоланди:

- 1) Овуляция частотаси (триггер лидер фолликул 18 мм га етганда қилинди);
- 2) диаметри 14 мм ва ундан ортиқ бўлган фолликулалар сони (триггер қўллайдиган куни саналган);
- 3) Триггер қўлланилган кундаги зардобдаги эстрадиол ва VEGF миқдори;
- 4) муваффақиятсиз цикллари сони: а) фолликула ўсмади; б) овуляция бўлмаган фолликул лютеинизацияси; в) тухумдонлар гиперреакцияси;
- 5) индукция цикли давомида сарфланган одам менопаузал гонадотропиннинг миқдори (ХБ);
- 6) ҳомиладорлик частотаси, шу жумладан кўп ҳомилали ҳомиладорликлар частотаси;
- 7) тухумдор гипертимуляцияси синдроми ривожланганлар сони ва қайси гуруҳда эканлиги.

Тадқиқот натижалари: Барча аёлларда эрта фолликуляр фазада ФСГ, ЛГ, АМГ, эстрадиол (Е2), умумий тестостерон, эркин тестостерон, кортизол, ДГЭАС, ПРЛ, ТТГ, эркин Т4, АТ ТПО, VEGF, трансвагинал ультратовуш текшируви орқали тухумдондаги антрал фолликулалар (3-9 мм) сони аниқланди.

Статистик таҳлил учун Стьюдент мезонидан фойдаланилди. $p < 0,05$ статистик аҳамиятли ҳисобланди. Монофолликула етилишидан дарак берувчи предикторларни аниқлаш мақсадида аёлнинг ёши, тана вазни индекси, ҳайз циклининг характери, эркин тестостерон миқдори, ЛГ/ФСГ нисбати, антрал фолликулалар сони, инсулинга резистентлик индекси (НОМА-IR) ва параметрларнинг даволаш давомийлигига бўлган таъсири таҳлил қилинди.

Кломифен цитратга резистент 60 нафар беморда стимуляция цикли ўтказилди. Шулардан 6 нафарига тухумдон гипертимуляцияси хавфи бўлганлиги сабабли одам хорионик гонадотропини қилинмади, унинг ўрнига триггер сифатида Декапептил 0,2 дозада тери остига

юборилди. оМГ ХБ нинг қўлланилган умумий миқдори биринчи ва иккинчи гуруҳда (летрозол + оМГ ва КЦ + оМГ) учинчи гуруҳга нисбатан (фақат оМГ) анча кам сарфланди ($p < 0,05$). Аммо биринчи ва иккинчи гуруҳда бу фарқ сезиларли бўлмади. Овуляция частотаси биринчи гуруҳда 18 та аёлда (69,2%), иккинчи гуруҳда 14 та аёлда (66,7)% ва учинчи гуруҳда 8 та аёлда (61,5) % бўлиб улар орасидаги фарқ сезиларли бўлмади.

Монофолликуланинг етилиши биринчи гуруҳда 84,6%, иккинчи гуруҳда 66,7 % ва учинчи гуруҳда 53,8% бўлиб, биринчи гуруҳда (Летрозол+ оМГ) қолган гуруҳларга нисбатан юқори бўлди ($p < 0,05$). Ўсаётган фолликулалар сони (диаметри 14 мм дан юқори) ва тухумдонлар гиперреакцияси туфайли циклни тўхтатиб қўйиш частотаси биринчи гуруҳда энг паст бўлди. Триггер қўлланилган куни зардобдаги эстрадиол миқдори биринчи гуруҳда, қолган гуруҳларга нисбатан паст бўлди.

Биринчи гуруҳда, қолган гуруҳларга нисбатан кўп ҳомилали ҳомиладорлик кузатилмади. Иккинчи гуруҳда 1 та, оМГ гуруҳида 4 та кўп ҳомилали ҳомиладорлик кузатилди. оМГ гуруҳида энгил даражали ТГС қолган гуруҳларга нисбатан кўпроқ учради. Биронта гуруҳда ҳам уч эгизли ҳомиладорлик ва бачадондан ташқари ҳомиладорлик кузатилмади.

Муҳокама. Бу тадқиқод натижаси шуни кўрсатдики кломифен цитратга резистент бўлган аёлларда, летрозол+оМГ қўлланилган гуруҳда стимуляция кунлари давомийлиги, оМГ умумий миқдори, монофолликула ўсиши, ТГС синдроми ва кўп ҳомилали ҳомиладорлик ривожланмаганлиги бу протоколни бошқалардан устунлигини кўрсатди. Бу айниқса тухумдон гиперстимуляцияси ривожланиши бўйича юқори хавф гуруҳидаги аёлларга энг қулай ҳисобланади.

ТПКС бўлган кломифен цитратга резистент тана вазни нормал бўлган аёлларда монофолликулани ўстириб овуляцияга эришиш ва ўз навбатида ТГС билан кўп ҳомилали ҳомиладорликни четлаб ўтиб табиий фертиллиқни тиклаш овуляция стимуляциясининг асосий мақсадидир.

Ушбу натижалар летрозолнинг ТПКС билан касалланган аёлларда монофолликуляр овуляцияни тиклашдаги асосий афзалликларига мос келади. Летрозол оғиз орқали қабул қилингандан сўнг тўлиқ сўрилади, ўртача ярим умри 45 соатни ташкил қилади, кломифен цитрат эса узоқ вақт сақланади зардобда ва кейинчалик фолликулаларни ўсиб ҳомиладорлик содир бўлишига ҳалақит беради.

Хулоса қилиб шуни аниқландики, оМГ билан летрозол комбинациясини қўллаш стимуляция давомийлигини ва стимуляция учун ишлатиладиган оМГ ХБнинг миқдорини камайтириб беради, бу эса маблағ тарафлама беморлар учун қулай ҳисобланади. Ўз навбатида бу протокол монофолликула ўсишини таъминлаб тухумдонлар гиперстимуляцияси синдроми ва кўп ҳомилали ҳомиладорлик каби овуляция индукцияси асоратларини олдини олади.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Григорян О.Р., Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Сутурина Л.В., Филиппов О.С., Шереметьева Е.В., Чернуха Г.Е., Ярмолинская М.И. Клинические рекомендации "Синдром поликистозных яичников". Проблемы Эндокринологии. 2022;68(2):112-127. <https://doi.org/10.14341/probl12874>.
2. Доброхотова Ю. Э., Матризаева Г.Д., Курбаниязова М.З., Дусчанова З.А., Сапарбаева Н.Р., Икрамова Х.С. Евразийский вестник педиатрии, 2020; 2(5): 43-49 [Dobroxotova Yu. E., Matrizaeva G.D., Kurbaniyazova M.Z., Duschanova Z.A., Saparbaeva N.R., Ikramova X.S. Evrazijskij vestnik pediatrii, 2020; 2(5): 43-49]. <https://cutt.ly/DveOv0M>;
3. Курбаниязова, М., & Сапарбаева, П. (2018). Оптимизация индукции овуляции у инфертильных женщин с эндокринным бесплодием. Журнал проблемы биологии и медицины, (4 (104), 69–71. извлечено от https://inlibrary.uz/index.php/problems_biology/article/view/2703.
4. Г.Д. Матризаева Синдром поликистозных яичников был и остаётся проблемой научной и практической медицины // Вестник врача, № 4, 2018. С.109-114.
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19(1):41-7
6. Zafarjanovna, Kurbaniyazova Madina, and Bekbauliyeva Gulistan Niyetbayevna. "Optimization of ovulation induction methods in infertile women with PCOS" In Euro-Asia Conferences, vol. 1, no. 1, pp. 158-162. 2021.
7. Zafarjanovna, Kurbaniyazova Madina, Bekbauliyeva Gulistan Niyetbayevna, and Duschanova Zaynab Atabayevna. "Optimization of Ovulation Induction in Clomifene Resistant Patient with Infertility." Biomedical Journal of Scientific & Technical Research 39.2 (2021): 31257-31259.
8. Zafarjanovna, K. M., Niyetbayevna, B. G., Rakhimbayevna, S. N., Tulibayevna, R. D., & Pirzhanova, I. N. (2022). Optimization of treatment for women with infertility. International Journal of Health Sciences, 6(S2), 94–99. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS2.4977>.