

УДК: 618.177

DOI: 10.37800/RM.2.2022.63-69

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЖИВОРОЖДЕНИЯ ДИХОРИАЛЬНОЙ ТРИАМНИОТИЧЕСКОЙ ТРОЙНИ ПОСЛЕ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ ИНГИБИТОРАМИ АРОМАТАЗЫ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

А.Т. Абшекенова<sup>1</sup>, С.Д. Бабаджанова<sup>2</sup>, Ш.К. Карибаева<sup>1</sup><sup>1</sup>Международный Клинический Центр Репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан;<sup>2</sup>ГКП на ПХВ «Городская поликлиника № 10», Алматы, Республика Казахстан

### Аннотация

**Актуальность:** Синдром поликистозных яичников является наиболее распространенным гормональным заболеванием у женщин и отмечается примерно у 80% женщин с ановуляторным бесплодием. На сегодняшний день ингибиторы ароматазы используются в качестве терапии первой линии у женщин с ановуляторным бесплодием, у которых отсутствуют другие факторы бесплодия.

**Цель исследования:** представить клинический случай живорождения дихориальной триамниотической тройни после стимуляции овуляции ингибиторами ароматазы при синдроме поликистозных яичников.

**Методы:** В статье описан клинический случай живорождения дихориальной триамниотической тройни после стимуляции ингибиторами ароматазы при синдроме поликистозных яичников у пациентки с первичным бесплодием, связанным с отсутствием овуляции.

**Результаты:** На момент публикации статьи рожденная тройня с благоприятным исходом выписана из родильного дома вместе с матерью.

**Заключение:** Активное использование для стимуляции овуляции в практике репродуктологов таких препаратов, как антиэстрогены, ингибиторы ароматазы помогли забеременеть многим пациенткам с ановуляторной формой бесплодия. Но наряду с этим возросли и риски наступления многоплодной беременности вследствие созревания двух и более фолликулов на фоне приема этих препаратов. Пациенты должны быть предупреждены и быть готовы морально и физически как к вынашиванию многоплодной беременности, так и к факту редукции эмбрионов.

Нужно отметить, что немаловажным фактом является преемственность и совместная работа репродуктолога и акушеров-гинекологов на уровне первичной медико-санитарной помощи при вынашивании такой беременности, а также неонатологов – для дальнейшего выхаживания детей.

**Ключевые слова:** ановуляторное бесплодие, стимуляция овуляции, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), ингибиторы ароматазы, многоплодная беременность.

**Введение:** Нарушения овуляции являются частыми причинами бесплодия, и синдром поликистозных яичников (СПКЯ) занимает практически лидирующее место среди указанных нарушений. В общей популяции бесплодных женщин СПКЯ имеет распространенность от 5% до 15% в зависимости от фенотипа, этнической принадлежности и используемой системы классификации [1].

Синдром поликистозных яичников является распространенным эндокринным заболеванием женщин, характеризующимся гетерогенным проявлением гиперандрогении и овуляторной дисфункции. Этиология неизвестна, но имеет важные долгосрочные последствия для здоровья, связанные с диабетом 2 типа, факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и карциномой эндометрия [2].

За последние два десятилетия были сформулированы три альтернативных определения диагноза СПКЯ. Наиболее широко используемые критерии Национального института здоровья включают клинический и/или биохимический гиперандрогенизм и хроническую ановуляцию. Роттердамские критерии предполагают, что СПКЯ следует диагностировать по двум из следующих трех критериев: олигоановуляция, клинический или биохимический гиперандрогенизм и поликистоз яичников на УЗИ (рисунок 1). Самые последние критерии Общества изучения избытка андрогенов и СПКЯ рекомендуют определять СПКЯ как клиническую или биохимическую гиперандрогению, связанную с овуляторной дисфункцией в форме олигоановуляции или СПКЯ [3].

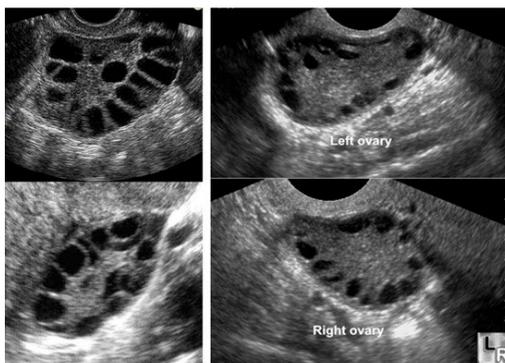


Рисунок 1 – Мультифолликулярные яичники при ультразвуковом исследовании органов малого таза

СПКЯ является наиболее распространенным эндокринным заболеванием, поражающим молодых женщин. Он может проявляться широким спектром признаков и симптомов, включая акне, гирсутизм, ожирение, нарушения менструального цикла и бесплодие. Эти признаки могут быть вызваны избытком андрогенов, ановуляцией, резистентностью к инсулину и последующим метаболическим синдромом.

Точная этиология СПКЯ до сих пор неясна, но, вероятно, это сложное взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды. Семейный анамнез СПКЯ повышает риск развития этого состояния. Другие способствующие факторы включают низкий вес при рождении, преждевременное половое созревание, ожирение, сахарный диабет и прием противозачаточных препаратов [1].

Из-за множества проявлений на протяжении всей жизни женщины СПКЯ может оказывать большое влияние на метаболическое, сердечно-сосудистое, репродуктивное и психологическое благополучие человека. Следовательно, это важный синдром, который необходимо распознавать и лечить соответствующим образом [4].

У женщин с СПКЯ часто наблюдается повышенная пульсация гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), что приводит к увеличению высвобождения лютеинизирующего гормона (ЛГ) гипофизом и повышенному соотношению ЛГ / фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). ЛГ стимулирует синтез андрогенов тека-клетками, в то время как ФСГ стимулирует ароматизацию андрогенов в эстроген клетками гранулезы и созревание фолликулов. Внутриовариальные андрогены стимулируют рост преантральной и ранней антральной стадий фолликула, тем самым способствуя начальному привлечению фолликула, в то время как повышенные уровни андрогенов вызывают атрезию на более поздних антральных стадиях. Этот проатретический эффект андрогенов начинается, когда фолликулогенез переключается с гонадотропин-независимой начальной фазы на фазу циклического набора, зависимость от ФСГ, при диаметре фолликула приблизительно 2-5 мм. У женщин с СПКЯ уровни ФСГ в сыворотке немного ниже, чем во время фолликулярной фазы, поэтому ароматизация избыточных андрогенов недостаточна и фолликулы не претерпевают окончательного ФСГ-зависимого созревания, что приводит к доминантному фолликулу [5].

Таким образом, основные методы лечения ановуляторного бесплодия, связанного с СПКЯ, направлены на смещение баланса внутриовариального синтеза стероидов от чрезмерного синтеза андрогенов, вызванного ЛГ-инсулином лептином и приводящего к атрезии фолликулов, в сторону конечного развития доминантного фолликула, обусловленного ФСГ [6].

Существует множество вариантов лечения СПКЯ:

- Коррекция образа жизни и снижение веса
- Селективные модуляторы рецепторов эстрогена (кломифена цитрат (КЦ), тамоксифен)
- Метформин
- Ингибиторы ароматазы (летрозол)
- Инозитол
- Дриллинг яичников
- Стимуляция низкими дозами фолликулостимулирующего гормона
- Контролируемая стимуляция яичников и экстракорпоральное оплодотворение

Ингибиторы ароматазы (ИА) – это новый класс препаратов, которые были введены для индукции овуляции в

2001 году Митвалли и Каспером. За последние десять лет были собраны данные многих клинических испытаний, и есть доказательства того, что летрозол может быть так же эффективен, как КЦ, но данные об исходах различаются. ИА похожи по действию на КЦ, вводимые перорально, но из-за короткого периода полувыведения, составляющего 48 часов, ИА оказывают меньше побочных эффектов на ткани-мишени эстрогена, такие как эндометрий и шейка матки, по сравнению с КЦ [7-9].

ИА подавляют выработку эстрогена путем ингибирования изоферментов 2A6 и 2C19 цитохрома P450 ферментного комплекса ароматазы [10]. Они подавляют петлю отрицательной обратной связи эстрогена в гипоталамусе и приводят к усилению импульсов ГнРГ. Повышенный уровень ГнРГ стимулирует гипофиз к выработке большего количества фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), который вызывает развитие фолликулов в яичниках. Поскольку ИА не истощают рецепторы эстрогена в отличие от КЦ, центральный механизм обратной связи остается нетронутым и по мере роста доминантного фолликула и повышения уровня эстрогена происходит нормальная отрицательная обратная связь.

Большое многоцентровое двойное слепое РКИ с участием 750 пациентов продемонстрировало, что летрозол улучшает исходы беременности по сравнению с КЦ [11]. Все пациенты имели ановуляторный СПКЯ со средним ИМТ 35 кг/м<sup>2</sup> и были случайным образом распределены для приема летрозола или КЦ на срок до пяти циклов лечения. Начальные дозы составляли 50 мг КЦ или 2,5 мг летрозола; дозы увеличивали, если не было ответа, на 100 и 5 мг, соответственно, до максимальных 150 и 7,5 мг. При приеме летрозола совокупная частота овуляции была выше – 61,7% по сравнению с 48,3% ( $P < 0,001$ ). Живорождение было достигнуто у 103 из 374 (27,5%) пациенток, принимавших летрозол, и у 72 из 376 (19,1%) в группе КЦ (соотношение частот – 1,44, 95% ДИ: 1,10–1,87). Не было значительных межгрупповых различий в отношении потери беременности (31,8% в группе летрозола и 29,1% в группе КЦ) или беременности двойней (3,4% и 7,4%, соответственно).

В Кокрановском обзоре 2014 года в 26 РКИ ( $n = 5560$  женщин) летрозол сравнивали с плацебо, КЦ или лапароскопическим сверлением яичников. В 15 исследованиях ( $n = 2816$ ) частота клинической беременности при приеме летрозола была выше, чем при приеме КЦ (OR 1,40, 95% ДИ: 1,18–1,65). В девяти исследованиях, сравнивающих летрозол с КЦ ( $n = 4783$  женщины), OR для живорождений был в пользу летрозола (OR 1,64, 95% ДИ: 1,32–2,04). В 11 исследованиях ( $n = 2385$ ) наблюдалось снижение частоты многоплодной беременности при использовании летрозола по сравнению с другими препаратами, вызывающими овуляцию (OR 0,38, 95% ДИ: 0,17–0,84). Не было получено доказательств разницы в частоте возникновения синдрома гиперстимуляции яичников между летрозолом и КЦ или летрозолом и плацебо; однако данный синдром был редким осложнением [12].

Таким образом, летрозол может использоваться в качестве терапии первой линии у женщин с ановуляторным бесплодием, у которых отсутствуют другие факторы бесплодия.

**Цель исследования:** представить клинический случай живорождения дихориальной триамниотической тройни после стимуляции овуляции ингибиторами ароматазы при синдроме поликистозных яичников.

**Материалы и методы:** В статье описан клинический случай живорождения дихориальной триамниотической

тройни после стимуляции ингибиторами ароматазы при синдроме поликистозных яичников у пациентки с первичным бесплодием, связанным с отсутствием овуляции, пролеченной в МКЦП «PERSONA» (Алматы, Казахстан).

**Информация о пациенте:** Пациентка М. 2000 г.р., обратилась в МКЦП «PERSONA» с жалобами на отсутствие беременности в течение 1,5 года при регулярной половой жизни без использования методов контрацепции.

**Анамнез жизни:** Беременностей – 0. Туберкулез, вирусный гепатит А, кожно-венерические заболевания отрицает. Травмы, операции, гемотрансфузии отрицает.

**Клинические данные:** Рост – 163 см, вес – 50 кг, ИМТ – 18,8.

**Менструальная функция:** Менархе в 13 лет, менструации по 3-4 дня, умеренные, безболезненные, нерегулярные, с задержками до 10-15 дней. Дата последней менструации: 02.10.2020г. Половая жизнь – с 18 лет. Брак первый, зарегистрированный. Объективные данные – без особенностей. У супруга брак тоже первый, детей нет.

#### **Диагностика:**

Данные лабораторных и инструментальных исследований в МКЦП «PERSONA»: Гормоны: АМГ – 11,2 нг/мл, ФСГ – 3,35 МЕ/мл, ЛГ – 9,1 МЕ/мл., Пролактин – 531,4 мМЕ/л, Тестостерон – 0,78 нмоль/л, ТТГ – 1,34 мМЕ/л.

Анализ на ИППП – отрицательно.

Ультразвуковое исследование органов (УЗИ) органов малого таза: Размеры матки в пределах нормы. Мультифолликулярное строение яичников. Объемных образований не обнаружено.

Метросальпингография: Обе маточные трубы проходимы.

Спермограмма супруга: Нормозооспермия. (Кол-во сперм. в 1 мл. – 36м/мл, А+В – 50%, сперматозоиды с нормальной морфологией – 8%).

Кариотипы обоих супругов в пределах нормы.

Из анамнеза отмечает периодически появляющиеся фолликулярные кисты. Лечение: Учитывая нерегулярный ановуляторный менструальный цикл и данные полного лабораторно-инструментального обследования, рекомендовано проведение стимуляции овуляции с дальнейшим назначением триггера.

Была проведена стимуляция овуляции ингибитором ароматазы (летрозол, KERN PHARMA, S.L., Испания) с 5 дня менструального цикла в дозировке 5 мг/сут в течение 5 дней. На фоне стимуляции отмечается рост 2-х фолликулов. При достижении одним из фолликулов размера 18-20 мм был назначен триггер в виде ХГЧ (Хорионический Гонадотропин Человеческий, Московский Эндокринный завод, Россия) в дозировке 5000 Международных Единиц (МЕ) внутримышечно. При контрольном ультразвуковом осмотре через 48 часов после триггера на факт овуляции отмечается персистенция фолликула, овуляция не установлена.

Вторая стимуляция была назначена так же летрозолом в дозировке 5,0 мг/сут. в течение 7 дней. Отмечается рост 1-го фолликула в правом яичнике при фолликулометрии. С учетом предыдущей ситуации был назначен двойной триггер: ХГЧ 10 000 ЕД внутримышечно + диферелин 0,1 мг подкожно (Ipsen Pharma Biotech, Франция). На контрольном УЗИ факт овуляции подтвержден наличием желтого тела и появлением жидкости в позадаточном пространстве. Для поддержки лютеиновой фазы был назначен прогестерон вагинально (Гинопрогест, Exeltis Healthcare S.L., Испания) в дозировке 200 мг \* 2 р/день на 14 дней. Беременность не наступила.

При третьей стимуляции на фоне приема летрозола 5,0 мг/сут. с 5 дня цикла в течение 5 дней был замечен

рост двух фолликулов справа. При достижении фолликулами диаметра 19-20 мм, введен триггер: ХГЧ 10 000 ЕД внутримышечно + диферелин 0,1 мг подкожно. После установления факта овуляции назначена поддержка лютеиновой фазы препаратом Гинопрогест в дозировке 200 мг \* 2 р/день. Через 2 недели установлен уровень β-ХГЧ в крови 728,9 мЕД/мл, прогестероновая поддержка в вагинальной форме (Гинопрогест) по 200 мг \* 2 р/день продолжена еще на 2 недели.

**Результаты:** Через одну неделю после положительного результата β-ХГЧ проведено УЗИ малого таза, при котором выявлено 2 плодных яйца в полости матки. Поддержка беременности продолжена в той же дозировке. Еще через 2 недели на УЗИ ОМТ выявлено 2 плодных яйца и 3 эмбриона, соответствующие сроку гестации. Выставлен диагноз: Беременность тройней. С учетом акушерских рисков, пациентке было предложено проведение редукции одного плода, от чего пациентка категорически отказалась. Для дальнейшего ведения беременности была направлена в поликлинику по месту жительства.

Беременность протекала на фоне железодефицитной анемии легкой степени. Биохимический скрининг в 12 недель не выявил отклонений сывороточных маркеров для хромосомной патологии плодов.

УЗИ от 13.04.2021 года: Беременность 12 недель ± 2 дня. Дихориальная триамниотическая тройня. Длина шейки матки 37 мм, внутренний зев закрыт.

С учетом высоких рисков невынашивания беременности рекомендована хирургическая коррекция шейки матки. В сроке 15-16 недель в условиях стационара произведена хирургическая коррекция шейки матки по Любимовой-Мамедалиевой. Операция прошла без осложнений, пациентка отпущена домой с рекомендациями.

В сроке 30 недель пациентка обратилась в приемный покой родильного дома 3 уровня с жалобами на схваткообразные боли внизу живота регулярного характера. Схватки – 2-3 за 10 мин, по 20-25 сек, слабой силы. При осмотре был выставлен диагноз: Беременность 30 недель. Дихориальная, триамниотическая тройня. 1 период родов. ИЦН. Учитывая срок беременности 30 недель, дихориальную, триамниотическую тройню, 1 период родов, решено родоразрешать путем операции кесарева сечения в экстренном порядке. В результате кесарева сечения родились 3 недоношенных ребенка. Пол первого ребенка – мужской, вес – 902 г, рост – 31 см, оценка по шкале Апгар – 3/5 баллов. Второй ребенок – женского пола, вес – 924 г, рост – 32 см., оценка по шкале Апгар – 4/6 баллов. Третий ребенок – женского пола, вес – 916 г, рост – 32 см, оценка по шкале Апгар – 4/6 баллов.

Диагноз при рождении: Недоношенность в сроке 30 недель. РДС 1 типа. ДН II степени. Ателектазы легких. Морфофункциональная незрелость. Экстремально низкая масса тела.

После оказания реанимационных мероприятий сразу после родов все трое детей были госпитализированы в отделение реанимации новорожденных. На 25 день жизни, учитывая положительную динамику, были переведены в отделение патологии новорожденных. За период пребывания в отделении отмечается купирование патологических состояний, улучшение общего состояния, прибавка веса, в связи с чем на 45 день жизни дети весом 2403 гр., 2234 гр., 1985гр. были выписаны для дальнейшей лазерной коагуляции сетчатки хориоретинальных повреждений. Оперативное лечение прошло успешно. В данный момент состояние детей оценивается как удовлетворительное и они находятся с матерью дома.

Дата	Событие
08.11.2020г.	Обращение к репродуктологу для планирования беременности.
25.02.2021г.	Визуализация 2х плодных яиц в полости матки после стимуляции овуляции.
20.03.2021 г.	Взятие на учет в Женскую консультацию по ведению беременности.
13.04.2021г.	1-ый УЗИ скрининг плодов.
30.04.2021г.	Коррекция ИЦН по Любимовой-Мамедалиевой.
14.08.2021г.	Проведение экстренного кесарево сечения в сроке 30 недель.
04.10.2021г.	Выписка детей домой из отделения патологии новорожденных с положительной динамикой.

**Обсуждение:** Опубликовано много литературных данных о том, что частота многоплодной беременности при стимуляции ИА намного ниже, чем при применении других препаратов [13]. Связано это в основном с тем, что ИА провоцируют рост одного фолликула, хотя возможно и созревание 2-х или 3-х фолликулов, как в данном клиническом случае.

В нашем случае ситуация также осложнилась дихориальной тройней из двух плодных яиц, визуализировавшихся при первом УЗИ.

Первоначально считалось, что недоношенные дети, рожденные в сроке 32 недели и более, имели такие же отдаленные результаты, как доношенные дети. Однако недавние исследования показали, что недоношенные дети подвергаются значительно более высокому риску респираторных заболеваний, требующих госпитализации, имеют более низкий IQ и плохую успеваемость. С увеличением недоношенности повышается риск инвалидности, включая церебральный паралич, нарушения слуха и зрения и вероятность неонатальной смерти [14].

Японские исследователи провели опрос 96 матерей тройняшек для изучения антенатальных осложнений при тройной беременности и веса тройни при рождении, а также сравнили с результатами контрольной группы из 122 матерей близнецов. В данном исследовании антенатальные осложнения возникали примерно в 80% случаев беременности как тройней, так и двойней. При многоплодной беременности частота токсикоза беременных составила 25,0%, анемии – 47,9%. Достоверной разницы в частоте антенатальных осложнений, токсикоза беременных и анемии между тройней и двойней не выявлено. С другой стороны, частота преждевременных родов и угрозы выкидыша была выше при тройнях (70,8% и 34,4%, соответственно), чем при беременности двойней (45,9% и 12,3%, соответственно). Средний вес при рождении был 1831,7 г на каждый отдельный плод из тройни и 5495,0 г на каждую тройню. Среди тройняшек, 94,7% имели низкую массу тела при рождении (<2500 г) [15].

Согласно данным американских авторов, более 9 из 10 тройняшек рождаются недоношенными (< 37 полных недель гестации) по сравнению с <1 из 10 одноплодных младенцев. Средний вес новорожденного из тройни (1698 г) вдвое меньше, чем у одноплодного новорожденного (3358 г). Младенческая смертность при тройнях и других многоплодных родах более высокого порядка в 12 раз выше, чем при одноплодных (93,7 по сравнению с 7,8 младенческих смертей на 1000 живорождений) [16].

Пациентки с многоплодной беременностью составляют группу высокого риска в отношении развития материнских и перинатальных осложнений. Это напрямую

связано с тем, что эволюционно организм беременной женщины приспособлен для вынашивания одного плода [17].

Точный механизм развития монозиготных многоплодных беременностей все еще недостаточно изучен и необходимо осознавать риски при росте 2-х и более фолликулов в процессе стимуляции овуляции. Пациенты должны быть информированы о возможном наступлении многоплодной беременности в таких ситуациях. Целесообразно со стороны репродуктологов предложить остановить стимуляцию и пропустить данный цикл для планирования беременности, предупредив пациента об обязательной контрацепции. В случае отказа пациенты должны быть готовы к редукции одного из плодов, хотя это тоже психологически тяжелый вопрос. Вынашивающие многоплодную беременность — это особый контингент, нуждающийся в проведении тщательного мониторинга на всех этапах беременности.

Успешное вынашивание многоплодных беременностей, а также выхаживание новорожденных зависит от преемственности в работе всех уровней оказания акушерско-гинекологической помощи и отделения новорожденных, что и было продемонстрировано в данном клиническом случае.

**Заключение:** Активное использование для стимуляции овуляции в практике репродуктологов таких препаратов, как антиэстрогены, ингибиторы ароматазы помогли забеременеть многим пациенткам с ановуляторной формой бесплодия. Но наряду с этим возросли и риски наступления многоплодной беременности вследствие созревания двух и более фолликулов на фоне приема этих препаратов. Пациенты должны быть предупреждены и быть готовы морально и физически как к вынашиванию многоплодной беременности, так и к факту редукции эмбрионов.

Немаловажным фактом является преемственность и совместная работа репродуктолога и акушеров-гинекологов на уровне первичной медико-санитарной помощи при вынашивании такой беременности, а также неонатологов – для дальнейшего выхаживания детей.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Bozdag G., Mumusoglu S., Zengin D., Karabulut E., Yildiz B.O. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31. – P. 2841-2855. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew218>.
2. March W.A., Moore V.M., Willson K.J., Phillips D.I.W., Norman R.J., Davies M.J. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25(2). – P. 544–551. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep399>.
3. Yildiz B.O., Bozdag G., Yapici Z., Esinler I., Yarali H. Prevalence, phenotype and cardio metabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27(10). P. 3067–3073. <https://doi.org/10.1093/humrep/des232>.
4. Berger J.J., Bates G.W. Optimal management of subfertility in polycystic ovary syndrome // *Int. J. Women's Health.* – 2014. – Vol. 6. – P. 613–621. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S48527>.
5. Панарина О.В., Рашидова М.А., Беленькая Л.В., Трофимова Т.А. Шолохов Л.Ф. Современные представления о синдроме поликистозных яичников // *Acta Biomedica Scientifica* – 2017. – № 4(2). – С. 9-14. [Panarina O.V., Rashidova M.A., Belen'kaya L.V., Trofimova T.A. Sholoxov L.F. Sovremennye predstavleniya o syndrome polikistoznykh yaichnikov // *Acta Biomedica Scientifica* – 2017. – №4(2). – S. 9-14. (in Russ.)]. [https://doi.org/10.12737/article\\_59fad50f053c20.99807656](https://doi.org/10.12737/article_59fad50f053c20.99807656).
6. Назаренко Т.А., Здановский В.М. Синдром поликистозных яичников (современные подходы к диагностике и лечению бесплодия). – М.: Медпресс-информ. – 2005. – 207 с. [Nazarenko T.A., Zdanovskij V.M. Sindrom polikistoznykh yaichnikov (sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu besplodiya). – M.: Medpress-inform. – 2005. – 207 s. (in Russ.)]. <https://moniiag.ru/wp-content/uploads/2019/07/Sindrom-polikistoznyh-yaichnikov.pdf>
7. Sadeghi H.M., Adeli I., Calina D., Docea A.O., Mousavi T., Daniali M., Nikfar S., Tsatsakis A., Abdollahi M. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23(2). – Art. ID 583. <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>.
8. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., Glueck J.S., Legro R.S., Carmina E., American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society. Disease State Clinical Review. Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 2 // *Endocr Pract.* – 2015. – Vol. 21(12). – P. 1415-1426. <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSCPT2>.
9. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 132(2). – P. 321-336. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>.
10. Dickey R.P., Sartor B.M. Clomiphene Stair-Step Protocol for Women with Polycystic Ovary Syndrome // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 131(6). – P. 1165. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002669>.
11. Legro R.S., Bryski R.G., Diamond M.P., Coutifaris C., Schlaff W.D., Casson P., Christman G.M., Huang H., Yan Q., Akvero R., Haisenleder D.J., Barnhart K.T., Bates G.W., Usadi R., Lucidi S., Baker V., Trussel J.C., Krawetz S.A., Snyder P., Ohl D., Santoro N., Eisenberg E., Zhang H. for the NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus Clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371(2). – P. 119-129. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313517>.
12. Franik S., Kremer J.A.M., Nelen W.L.D.M., Farquhar C., Majoribanks J. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 103(2). – P. 353-355. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.016>.
13. Николаенков И.П., Кузьминых Т.У., Тарасова М.А., Серегина Д.С. Особенности течения беременности у пациенток с синдромом поликистозных яичников // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2020. – № 5(69). – С. 105-112. [Nikolaenkov I.P., Kuz'minykh T.U., Tarasova M.A., Seregina D.S. Osobennosti techeniya beremennosti u pacientok s sindromom polikistoznykh yaichnikov // *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* – 2020. – № 5(69). – S. 105-112 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD695105-112>.
14. Jahan R., Jahan K., Afrose R., Akhter S., Fatema S., Dey S., Khan M.M. Obstetric Outcome of Multiple Pregnancy in a Medical College Hospital // *Mymensingh Med J.* – 2021. – Vol. 30(3). – P. 633-637. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34226448/>.
15. Yokoyama Y., Shimizu T., Hayakawa K. [Antenatal complications in triplet pregnancies and birth weights of triplets compared with those of twins (in Japanese)] // *Nihon Koshu Eisei Zasshi.* – 2015. – Vol. 42(2). – P. 113-120. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7718906/>.
16. Keith L.G., Oleszczuk J.J. Triplet births in the United States. An epidemic of high-risk pregnancies // *J. Reprod. Med.* – 2012. – Vol. 47(4). – P. 259-265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12012876/>.
17. Краснопольский В.И., Новикова С.В., Цивцивадзе Е.Б., Жарова А.А. Ведение беременности и родов при многоплодной беременности // *Альманах клин. мед.* – 2015. – №37. – С. 32-40 [Krasnopol'skij V.I., Novikova S.V., Cívcivadze E.B., Zharova A.A. Vedenie beremennosti i rodov pri mnogoplodnoj beremennosti // *Al'manax klin. med.* – 2015. – №37. – S. 32-40. (in Russ.)]. [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_23283534\\_43599984.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_23283534_43599984.pdf).

## LIVE BIRTH OF DICHORIOUS TRIAMNIOTIC TRIPLE AFTER OVULATION STIMULATION BY AROMATASE INHIBITORS IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME: A CLINICAL CASE

A. Abshekenova<sup>1</sup>, S. Babadzhanova<sup>2</sup>, Sh. Karibayeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>International Clinical Center for Reproductology «PERSONA,» Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>State Utility Company on the Right of Economic Management «City Polyclinic No. 10»,  
Almaty, the Republic of Kazakhstan

### Abstract

**Relevance:** Polycystic ovary syndrome is the most common hormonal disease in women and is noted in approximately 80% of women with anovulatory infertility. Today, aromatase inhibitors are used as first-line therapy in women with anovulatory infertility who lack other infertility factors.

**The purpose was** to present a clinical case of live birth of dichorial triamniotic triplets after ovulation stimulation with aromatase inhibitors in polycystic ovary syndrome.

**Methods:** The article describes the clinical case of live birth of dichorial triamniotic triplets after stimulation with aromatase inhibitors in polycystic ovary syndrome in a patient with primary infertility associated with lack of ovulation.

**Results:** By publication, the triplets born with a favorable outcome, and the mother, were discharged from the maternity hospital.

**Conclusion:** The active use of such drugs as antiestrogens and aromatase inhibitors to stimulate ovulation in the practice of reproductologists has helped many patients with anovulatory infertility become pregnant. At the same time, the risks of multiple pregnancies also increase due to the drug-induced maturation of two and more follicles. Patients should be warned and be prepared mentally and physically both for carrying a multiple pregnancy and for the fact of embryo reduction.

Such pregnancy requires successive and joint attention of a fertility specialist and obstetricians at the PHC level and neonatologists while further nursing the children.

**Keywords:** *anovulatory infertility, ovulation stimulation, polycystic ovary syndrome (PCOS), aromatase inhibitors, multiple pregnancy.*

## ПОЛИКИСТОЗДЫ АНАЛЫҚ БЕЗДЕР СИНДРОМЫ КЕЗІНДЕГІ АРОМАТАЗА ИНГИБИТОРЛАРЫМЕН ОВУЛЯЦИЯНЫ СТИМУЛЯЦИЯ ЖАСАУ АРҚЫЛЫ ПАЙДА БОЛҒАН ДИХОРИЯЛЫҚ ТРИАМНИОТИКАЛЫҚ ҮШТІКТИҢ ТІРІ ТУЫЛУЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

А.Т. Абшекенова<sup>1</sup>, С.Д. Бабаджанова<sup>2</sup>, Ш.К. Карибаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«PERSONA» халықаралық клиникалық репродуктология орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«№ 10 қалалық емхана» шаруашылық жүргізу құқығындағы мемлекеттік коммуналдық кәсіпорны, Алматы, Қазақстан Республикасы.

### Андатпа

**Өзектілігі:** Поликистозды аналық бездер синдромы әйелдерде жиі кездесетін гормондық ауру болып табылады және аналық бедеулігі бар әйелдердің шамамен 80%-ында ағап өтіледі. Бүгінгі таңда ароматаза ингибиторлары бедеуліктің басқа факторлары жоқ ановуляторлық бедеулігі бар әйелдерде бірінші кезектегі терапия ретінде қолданылады.

**Зерттеу мақсаты:** Поликистозды аналық бездер синдромы кезіндегі ароматаза ингибиторларымен жасалған овуляция стимуляциясынан кейін пайда болған дихориальды триамниотиялық үшемдердің тірі тууының клиникалық жағдайын ұсыну.

**Әдістер:** Мақалада овуляцияның жоқтығына байланысты алғашқы бедеулікпен ауыратын науқаста поликистозды аналық бездерді ароматаза ингибиторларымен стимуляциядан кейін дихоральды триамниотиялық үшемдердің тірі тууының клиникалық жағдайы сипатталады.

**Нәтижелері:** Мақала жарияланған сәтте қолайлы нәтижемен туған триплеттер анасымен бірге перзентханадан шығарылды.

**Қорытынды:** Репродуктологтардың тәжірибесінде овуляцияны ынталандыру үшін антиэстроген, ароматаза ингибиторлары сияқты препараттарды белсенді қолдану ановуляциялық бедеулігі бар көптеген науқастарға жүкті болуға көмектесті. Бірақ сонымен қатар, осы препараттарды қабылдау кезінде екі немесе одан да көп фолликулалардың пісіп-жетілуіне байланысты көпұрықты жүктілік қаупі де артты. Пациенттер көпұрықты жүктілікке де, эмбриондардың редукция фактісіне де ақыл-ой және физикалық тұрғыда дайын болуы керек және ескертілуі керек.

Айта кету керек, мұндай жүктілікті жүргізуде репродуктолог пен акушер-гинекологтардың алғашқы медициналық-санитарлық көмек деңгейіндегі, сондай-ақ неонатологтардың балаларды одан әрі емізудегі сабақтастығы мен бірлескен жұмысы маңызды факт болып табылады.

*Кілт сөздер:* ановуляторлық бедеулік, овуляциялық стимуляция, полицистикалық овари синдромы (ПКОС), ароматаза ингибиторлары, жүктіліктің еселігі.

### Данные авторов:

**Абшекенова А.Т.** (автор для корреспонденции) – врач гинеколог-репродуктолог, Международный Клинический Центр Репродуктологии «PERSONA», Алматы, Казахстан, тел. 87078305002, e-mail: abshekenova@gmail.com, ORCID - 0000-0002-3138-6650

**Карибаева Ш.К.** – канд. мед. наук, врач гинеколог-репродуктолог, директор по стратегическому развитию, Международный Клинический Центр Репродуктологии «PERSONA», Алматы, Казахстан, sh.karibaeva@gmail.com, ORCID - 0000-0001-5691-8652

**Бабаджанова С.Д.** – врач акушер-гинеколог, заведующая Женской консультацией, ГКП на ПХВ «Городская поликлиника № 10», Алматы, Казахстан, babadzhanova.saule@inbox.ru, ORCID- 0000-0001-8591-045

**Адрес для корреспонденции:** Абшекенова А.Т., ул. Утепова 32А, г. Алматы, Казахстан.

### Вклады авторов:

Научный дизайн – **Абшекенова А.Т., Карибаева Ш.К.**

Исполнение исследования, анализ результатов, написание статьи – **Абшекенова А.Т., Карибаева Ш.К., Бабаджанова С.Д.**

**Финансирование:** Исследование проведено на базе Международного Клинического Центра Репродуктологии PERSONA и ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №10».

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов