

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2013 • Том 7 • № 3

**Клиническая эффективность
негормональных методов терапии
у женщин в перименопаузе**

ОСОБЕННОСТИ ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Миронова М.П., Фазлыева Э.А.

Клиника «Здоровье женщины», Уфа

Резюме: Цель исследования – оценить кумулятивную эффективность стимуляции овуляции у женщин различного возраста с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в зависимости от наличия предшествующих беременностей и родов. **Методы исследования:** ретроспективное, наблюдательное, одноцентровое исследование. Исследовано 62 женщины в возрасте 21–40 лет с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) при неэффективности консервативной терапии. Применялась стимуляция овуляции с использованием антиэстрогенов (кломифен) и препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (фоллитропин). Конечная точка исследования – визуализация плодного яйца на 21-й день после овуляции по УЗИ. **Результаты:** в результате стимуляции у всех пациенток произошла овуляция, в возрасте до 30 лет беременность наступила у 41,94% пациенток, 30–35 лет – у 38,1%, в возрасте старше 35 лет – у 20%. У пациенток старше 30 лет наблюдалась корреляция между эффективностью стимуляции и наличием предшествующих беременностей и родов. Так, у пациенток с беременностями в анамнезе беременность наступила в 75% случаев (30–35 лет) и 25% случаев (старше 35 лет). При отсутствии предшествующих беременностей эффективность стимуляции овуляции составила 23,08% у женщин в возрасте 30–35 лет и была неэффективной (0%) в возрасте старше 35 лет. У женщин младше 30 лет взаимосвязи между наличием предшествующих беременностей, родов и эффективностью стимуляции не выявлено. **Заключение:** у женщин старше 30 лет эффективность стимуляции моноовуляции выше при наличии беременностей в анамнезе.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, стимуляция овуляции, процент наступления беременности, возраст.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) до настоящего времени занимает ведущее место в структуре женского бесплодия [6]. Это эндокринное заболевание, характеризующееся патологическими изменениями структуры и функции яичников, которое приводит к гиперандрогении и ановуляторному бесплодию [1]. Частота встречаемости СПКЯ среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 5 до 10% и в 94% случаев приводит к бесплодию [3,6]. В настоящее время СПКЯ принято относить к разряду чрезвычайно распространенных и поэтому социально-значимых эндокринных болезней. Есть доказательства генетической природы СПКЯ [2].

Несмотря на высокую распространенность данного заболевания и многолетнюю историю его изучения, проблемы этиологии, патогенеза, лечения синдрома до конца не разрешены. В 2003 г., в Роттердаме (Нидерланды), консенсусом европейских экспертов были определены современные критерии постановки диагноза СПКЯ [3]. У пациентки должны присутствовать одновременно любые два из трех указанных признаков:

- симптомы избыточной активности или избыточной секреции андрогенов (клинические или биохимические);
- олигоовуляция (редкая, непостоянная) овуляция или ановуляция (отсутствие овуляции);
- поликистозные яичники при ультразвуковом исследовании органов малого таза. Определяется более 10 фолликулов в каждом яичнике, располагающихся диффузно или по периферии – ультразвуковой симптом «жемчужное ожерелье». Нередко определяется утолщенная капсула.

Наиболее частые симптомы СПКЯ – это нарушение менструального цикла по типу олигоменореи, ожире-

ние, угревая сыпь, нарушение углеводного обмена – гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность [4].

Комплекс первичных лечебных мероприятий для больных с СПКЯ разрабатывается с учетом наличия или отсутствия инсулинорезистентности. Для пациенток с нормальной массой тела без инсулинорезистентности и гиперинсулинизма назначаются антиандрогенные (ципротерон-ацетат (ЦПА), спиронолактон, дроспиренон, диеногест) иногда в сочетании с эстроген-гестагенными препаратами [3,4]; для имеющих избыточную массу тела женщин – сенситайзеры инсулина (метформин и глитазоны) в сочетании с препаратами, снижающими массу тела. У пациенток, планирующих беременность, отсутствие эффекта от медикаментозной терапии в течение 6 месяцев является показанием для стимуляции овуляции. Для индукции овуляции, как правило, используются препараты прямого действия (рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)) и непрямого (антиэстрогены). Дозировка подбирается индивидуально с учетом возраста, массы тела, овуляторного резерва. Овуляторная доза хорионического гонадотропина человеческого (ХГЧ) вводится при наличии 1-3 фолликулов размером 17 мм и эндометрии не менее 8 мм. Стимуляция овуляции проводится под УЗИ-контролем.

По мнению ряда специалистов [9], пока остается недостаточно согласованной тактика ведения женщин с СПКЯ, планирующих беременность, в зависимости от их возраста.

Целью нашей работы являлась оценка кумулятивной эффективности стимуляции овуляции у женщин различного возраста с СПКЯ, в зависимости от наличия предшествующих беременностей.

Материалы и методы

Дизайн исследования – ретроспективное, наблюдательное, одноцентровое.

Работа осуществлялась на базе клиники «Здоровье женщины», г. Уфа, в период с 2011 по 2013 г.

Критерии включения: диагноз СПКЯ в соответствии с критериями Роттердамского консенсуса, возраст – 21-40 лет, планируемая беременность; неэффективность консервативных методов лечения (эстроген-гестагенные препараты, сенситайзеры инсулина, антиандрогены) в течение 6-10 мес.

Критерии исключения: тяжелые экстрагенитальные заболевания, препятствующие вынашиванию беременности, новообразования молочной железы неуточненного генеза, другие факторы бесплодия (трубный, мужской).

Конечная точка исследования – визуализация плодного яйца в полости матки на 21-й день после овуляции по УЗИ.

Критериям включения и исключения соответствовали 62 пациента. Средняя продолжительность бесплодия составляла $3,8 \pm 0,87$ года. Первичное

бесплодие отмечалось у 39 женщин (63,3%); вторичное – у 23 женщин (36,7%).

В зависимости от возраста пациентки были разделены на 3 группы до 30 лет (31); 30-35 лет (21); старше 35 лет (10). Затем каждая группа была разделена на подгруппы: первичное бесплодие и вторичное бесплодие (пациентки с беременностями в анамнезе как стимулированными, так и спонтанными). Женщинам проводились 1-3 попытки стимуляции моноовуляции, в среднем 1,87 попытки.

13 женщин из 60 имели ожирение (индекс массы тела выше 30,1). 10 (16,1%) пациенток имели биохимические признаки гиперандрогении (повышение уровня тестостерона общего и/или свободного, дегидроэпандростерон-сульфата в плазме). У 6 (9,68%) пациенток наблюдалась гиперпролактинемия (подтвержденная дважды), которая корригировалась путем назначения бромкриптина по схеме. Четырем (6,45%) пациенткам был выставлен диагноз гипотиреоз и была подобрана доза L-тироксина, необходимая для поддержания нормального уровня тиреотропного гормона (до 3,5 нм/мл). У 21,3% пациенток (13 человек) было повышено соотношение лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ в 1,5 раза и более.

Стимуляция овуляции начиналась на 3-5-й день менструального цикла, в качестве индукторов использовались антиэстрогены (кломифен) в дозе 50-100 мг 5 дней), препараты рекомбинантного ФСГ (фоллитропин) в стартовой дозе 25-100 ед.) а также их сочетание. Стимуляция проводилась под УЗИ контролем, обязательные УЗИ мониторинги проводились в день начала стимуляции, на 5-й день стимуляции и далее, через 1-3 дня, до введения триггера овуляции, а также через 2-3 суток после введения овуляторной дозы ХГЧ. В качестве триггера использовался хорионический гонадотропин – 10 тыс. ед. внутримышечно. Препарат вводился при наличии 1-4 фолликулов диаметром 17-19 мм и эндометрии не менее 8 мм. Всем пациенткам проводилась поддержка лютеиновой фазы препаратами прогестерона – дидрогестерон перорально (20 мг в сут.) либо микронизированный прогестерон вагинально (200-400 мг в сут.).

Для обработки результатов исследования использовали пакет компьютерных программ Statistica 5 (StatSoft Inc, США). Статистическую значимость различий между количественными критериями оценивали с помощью U-теста Mann-Whitney; для оценки различия двух выборок использовали метод углового преобразования Фишера (ϕ^* -критерий), взаимосвязь между исследуемыми факторами определяли на основе коэффициента корреляции Пирсона (r).

Результаты и их обсуждение

У всех пациенток было достигнуто наступление овуляции (по клиническим и УЗИ-признакам). Длительность стимуляции составляла 9-15 дней, в среднем 11,2 дня. Многоплодная беременность наступила

| Бесплодие | Первичное, n=39 | Вторичное, n=23 | p |
|------------------|-----------------|-----------------|-------|
| Возраст (лет) | 29,64±0,52 | 32,83±0,13 | <0,05 |
| Беременность (n) | 33,33% (14) | 39,13% (8) | <0,05 |

Таблица 1. Оценка частоты наступления беременности в зависимости от вида бесплодия у исследуемых пациентов.

пила в одном случае (дихориальная, диамниотическая двойня), что составило 4,34%, также у одной пациентки наступила трубная беременность – 4,34% от общего числа беременностей.

Средний возраст пациенток в первой группе составил 27,1±1,5 лет. В 1-й группе беременность наступила у 12 (41,94%) пациенток. Среди них у одной пациентки (4,34% из всех беременностей) наступила трубная беременность, в результате произведена лапароскопия, тубэктомия.

Средний возраст женщин во 2-й группе составил 32,5±0,11 лет. Во 2-й группе конечные точки достигнуты в 8 (38,1%) случаях. У одной пациентки наступила многоплодная беременность – диамниотическая, дихориальная двойня, что составило 4,34%.

В 3-й группе средний возраст составил 38,8±0,03 года. Беременность наступила у 2 (20%) пациенток.

На основе определения ϕ^* -критерия было выявлено, что у женщин различного возраста имелись достоверные ($p<0,05$) различия в частоте наступления беременности.

Анализ результатов стимуляции овуляции у пациенток с СПКЯ, в зависимости от наличия предшествующих беременностей, представлен в таблице 1. У женщин с первичным бесплодием (39) она оказалась эффективной у 14 (33,33%) пациенток. У женщин с вторичным бесплодием (23) конечные точки достигнуты достоверно чаще (39,13%), несмотря на статистически значимую разницу в возрасте (см. табл. 1).

Для объяснения этих противоречивых результатов мы изучили эффективность стимуляции моноовуляции в зависимости от вида бесплодия и возраста – первичное и вторичное. Результаты оценки представлены на рисунке 1.

Нами отмечено, что эффективность стимуляции овуляции у пациенток с СПКЯ, ассоциированным бесплодием, выше в возрасте до 35 лет. У женщин старше 35 лет эффективность стимуляции овуляции заметно снижена. Полученные нами данные соответствуют мнению Генри М. с соавторами [2], отмечающими, что эффективность стимуляции овуляции, вероятно, связана с ухудшением качества ооцитов и присоединением других факторов, таких как хронический воспалительный процесс, хронический эндометрит, резистентность к индукторам овуляции.

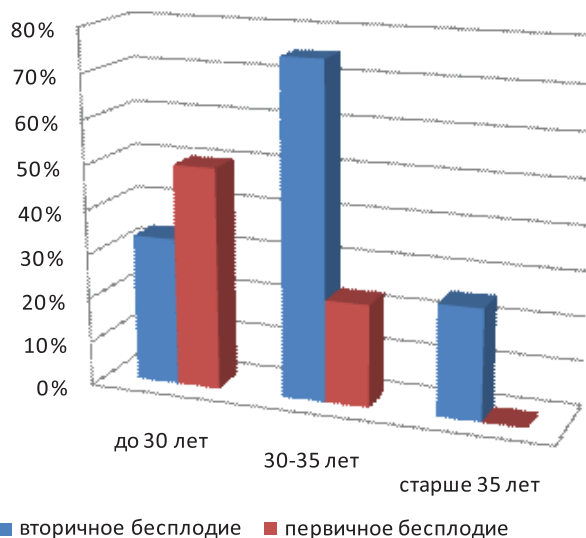


Рисунок 1. Оценка эффективности стимуляции овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников в зависимости от возраста и вида бесплодия.

Кроме того, согласно результатам нашего исследования, выявляется ассоциация между эффективностью стимуляции овуляции при СПКЯ и наличием предшествующих беременностей у пациенток старше 30 лет.

Проведенный в этой связи корреляционный анализ показал достоверную и сильную взаимосвязь между исследуемыми факторами ($r=0,71$; $p<0,1$). Данной взаимосвязи нами не выявлено у пациенток младше 30 лет ($r=0,39$; $p<0,05$).

Таким образом, вид бесплодия (первичное или вторичное), по-видимому, не определяет результативность индукции овуляции у пациенток с СПКЯ младше 30 лет. Наши результаты также свидетельствуют о том, что у женщин с СПКЯ старше 35 лет при первичном бесплодии стимуляция овуляции неприемлема в качестве метода планирования беременности.

Эти данные, вероятно, могут помочь в прогнозировании результатов и выборе наиболее подходящего метода лечения бесплодия у пациенток с СПКЯ.

Выводы

1. Стимуляция овуляции у пациенток с СПКЯ при неэффективности консервативной терапии имеет лучшую результативность в возрасте до 30 лет.

2. В возрасте старше 30 лет стимуляция более эффективна при наличии беременностей в анамнезе.

3. У пациенток старше 35 лет, при отсутствии беременностей в анамнезе, стимуляция овуляции не показана в качестве метода репродукции.

Литература:

1. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников. М. 2007; 368 с.
2. Генри М. Коненберг, ШломоМелмед, Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен. Репродуктивная эндокринология. Рид Элствер. 2011; 116 с.
3. Геворкян М.А., Блинов Д.В., Смирнова С.О. Комбинированные оральные контрацептивы в лечении пациенток с синдромом поликистозных яичников. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 1: 39-49
4. Гуриев Т.Д. Синдром поликистозных яичников. Акушерство, гинекология и репродукция. 2010; 2: 10-15.
5. Мишиева Н.Г., Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Абубакиров А.Н. Оптимизация лечения бесплодия у больных с синдромом поликистозных яичников. Врач. 2008; 5: 71-75.
6. Назаренко Т.А., Чечурова Т.Н., Дуринян Э.Р. и др. Обоснование дифференцированного подхода к индукции овуляции при лечении бесплодия у больных с поликистозными яичниками. Проблемы репродукции. 2002; 3: 52-56.
7. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности. М. 2007; 351 с.
8. Томсон Р.Л., Бринкворф Дж.Д., Нокес М., Клифтон П.М. Влияние диеты и физических нагрузок на маркеры функции эндотелия у пациенток с избыточным весом или ожирением и СПКЯ. Репродукция человека. 2012; 5: 44-51.
9. Хомбург Р., Хендрикс М.Л., Кенинг Т.Е., Андерсон Р.А. Кломифена цитрат или низкие дозы ФСГ в качестве средств первой линии для лечения бесплодия у женщин с ановуляцией, обусловленной синдромом поликистозных яичников: проспективное рандомизированное многонациональное исследование. Репродукция человека. 2012; 4: 48-53.
10. Уварова Е.В. Возможности применения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме при лечении СПКЯ. Проблемы репродукции. 2006; 4: 73-75.
11. Vrbikova J., Hill M., Starka L., Vondra K. Prediction of the effect of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome. Gynecol. Obstet. Invest. 2002; 53: 100-104.

PECULIARITIES OF STIMULATION OF OVULATION IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME OF DIERENT AGE**Mironova M.P., Fazlieva E.A.**

«Women`s Health» clinic, Ufa

Abstract: The aim of this work was to estimate the effectiveness of stimulation of ovulation in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS) in different age groups depending on existence of previous pregnancies.

Methods: The design was retrospective, observational, unicentral study. Investigation includes 62 women from 21 till 40 years old with PCOS and previous ineffective medicinal treatment. Ovarian stimulation with the use of antiestrogens (clomiphene citrate) and recombinant folliclestimulating hormone (follitropin) was conducted.

The final point was visualization of the ovum by ultrasound investigation on the day 21 after ovulation. As the result of ovarian stimulation ovulation occurred in every case. In the group of patients before 30 years old pregnancy rate was 41,94%, in the group 30-35 years old – 38,1%, in the group older than 35 years – 20%. In the groups 30-35 years old and older than 35 years old the interrelation between the effectiveness of stimulation of ovulation and existence of previous pregnancies was observed. Thus, in women with pregnancies in anamnesis the final points were achieved in 75 % (group 30-35 years old) and 25% (group older than 35 years). Without previous pregnancies stimulation of ovulation was not effective (0%) in the group of patients older than 35 years old and less effective (23,08%) in the group of patients 30-35 years old. In the women younger than 30 years the correlation between effectiveness of stimulation of ovulation and existence of previous pregnancies was not observed.

Conclusion: In the group of patients older than 30 years old stimulation of ovulation have higher effectiveness among women with pregnancies in anamnesis.

Key words: polycystic ovarian syndrome, stimulation of ovulation, pregnancies rates, age.