

# Возможности контроля овуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников на фоне терапии

К.м.н. Л.В. Сапрыкина, В.А. Гульшин

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — наиболее распространенная эндокринопатия у женщин репродуктивного возраста. Неблагоприятные последствия включают ановуляторное бесплодие и возможное развитие гормонозависимого рака эндометрия. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что СПКЯ является генетическим заболеванием. Основной терапевтический подход заключается в модификации образа жизни, включая диету и физические упражнения. При заинтересованности пациенток в беременности необходимо восстановление овуляции.

Многие пациентки репродуктивного возраста заинтересованные в беременности, особенно с СПКЯ в случае медикаментозной стимуляции овуляции, обычно проводят мониторинг овуляции. Однако при этом, не обладая достаточными знаниями о фертильности, не могут определить «окно фертильности». Применяемые методы различаются по простоте и точности. На международном уровне не существует определенных стандартов для выражения эффективности домашних тестов на овуляцию или определенных требований стандарта точности. При использовании цифровых тестов пациентки легко интерпретируют результаты теста на овуляцию. Установлено, что когда женщины пытаются забеременеть, обеспечение им доступа к необходимой информации, включая digital-тесты, может быть полезным для решения некоторых вопросов и устранения неопределенностей в попытках зачатия.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, генетическое заболевание, инсулинорезистентность, гиперандрогения, бесплодие, контроль овуляции, ультразвуковое исследование, цифровые тесты на овуляцию.

**Для цитирования:** Сапрыкина Л.В., Гульшин В.А. Возможности контроля овуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников на фоне терапии // РМЖ. 2018. № 5(1). С. 29–32.

## ABSTRACT

**Possibilities of ovulation control in patients with polycystic ovary syndrome on the background of therapy**  
Saprykina L.V., Gulshin V.A.

*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy among women of reproductive age. Adverse reproductive outcomes include anovulatory infertility, and possible development of hormone-dependent endometrial cancer. There are many studies confirming that PCOS is a genetic disease. The main therapeutic approach is lifestyle modification such as diet and physical activity. In case of planning the pregnancy, ovulation recovery is necessary.

Many patients of reproductive age, especially those with PCOS in case of drug-induced ovulation, interested in pregnancy, usually monitor the ovulation. However, many women, including those with PCOS, have poor fertility knowledge and failed to identify the fertile window. The methods applied are different in ease of use and accuracy. There are no defined international standards for expressing the performance of home-based ovulation tests, or any pre-defined accuracy standard requirements. The patients more correctly read the results of ovulation digital tests. It has been found, that when women are trying to conceive, the access to high-quality information, including the use of digital tests, can help them to solve some issues and uncertainties.

**Key words:** polycystic ovary syndrome, genetic disease, insulin resistance, hyperandrogenism, infertility, ovulation control, ultrasound examination, digital ovulation tests.

**For citation:** Saprykina L.V., Gulshin V.A. Possibilities of ovulation control in patients with polycystic ovary syndrome on the background of therapy // RMJ. 2018. № 5(1). P. 29–32.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенной эндокринопатией у женщин репродуктивного возраста [1]. Определение частоты встречаемости СПКЯ зависит от применяемых диагностических критериев и особенностей популяционной выборки. Среди пациенток с ановуляторным бесплодием частота встречаемости составляет 55–91% [2], а в структу-

ре бесплодного брака эта патология занимает 5–6-е место, составляя 5–22% [3, 4].

Учитывая наличие ожирения, ановуляцию и нарушения функции гипоталамических структур, СПКЯ нередко приводит к возникновению гиперплазии эндометрия (с атипией или без атипии) и даже гормонозависимого рака эндометрия [1, 5].

Несмотря на длительный период изучения заболевания (более 80 лет), патогенез СПКЯ до сих пор неизвестен [6]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что СПКЯ — генетическое заболевание [7]. При этом поиск заинтересованных генов продолжается до сих пор.

Так, при оценке воздействия вариантов генов на выработку антимюллерова гормона (АМГ) было выявлено 24 редких ( $MAF < 0,01$ ) вариантов АМГ-генов у пациенток с СПКЯ и группы контроля; из них 18 вариантов были характерны только для СПКЯ. Семнадцать из 18 (94%) вариантов, выявленных при СПКЯ, уменьшали выработку АМГ. При этом в группе контроля ни один из 6 вариантов не приводил к существенным нарушениям. В заключение данного исследования предлагается новый механизм патогенеза СПКЯ — снижение влияния АМГ. АМГ снижает биосинтез андрогенов путем ингибирования активности CYP17. Следовательно, возможный потенциальный механизм действия АМГ-генов при СПКЯ — увеличение биосинтеза андрогенов в связи со снижением АМГ-опосредованного ингибирования активности CYP17 [8].

Ведущими клиническими проявлениями СПКЯ являются гиперандрогения, менструальная и/или овуляторная дисфункция и поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ) [2]. Кроме того, для СПКЯ характерны и другие изменения: гиперинсулинемия и неконтролируемая секреция адипокинов жировой тканью. В дополнение к пониженной чувствительности к инсулину у женщин с СПКЯ проявляется также  $\beta$ -клеточная дисфункция [1].

Современные данные свидетельствуют, что степень метаболических и гормональных нарушений зависит от фенотипа СПКЯ. Согласно Роттердамскому соглашению, выделяют 4 фенотипа женщин с СПКЯ. Фенотип А — классический фенотип СПКЯ, сочетающий гиперандрогению, хроническую ановуляцию, поликистозную морфологию яичников, выявляемую при УЗИ. Фенотип В характеризуется гиперандрогенией, олигоановуляцией, но без поликистозной морфологии яичников. Фенотип С включает гиперандрогению и поликистозную морфологию яичников на фоне регулярных овуляторных циклов. Для фенотипа D свойственны хроническая ановуляция и ультразвуковые признаки поликистозных яичников, но без клинической/биохимической гиперандрогении [9, 10]. Наиболее часто обнаруживается классический фенотип А (62–63% случаев); фенотип В выявляется примерно в 8–9% случаев, фенотип С — в 10–12%, фенотип D — в 17–18% случаев.

Распространенность инсулинорезистентности при СПКЯ составляет 45–57% (максимальная распространенность наблюдается у пациенток с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>). При этом у пациенток с инсулинорезистентностью не наблюдается значительных различий в уровне АМГ [11].

Тактика ведения больных с СПКЯ прежде всего направлена на коррекцию гиперандрогении, устранение ановуляции, регуляцию ритма менструаций и восстановление фертильности, профилактику осложнений. Основным терапевтическим подходом и неотъемлемой частью любого плана лечения СПКЯ является модификация образа жизни, включая диету и физические упражнения [1, 12].

При заинтересованности пациенток в беременности необходимо восстановление овуляции, которая осуществляется медикаментозным и хирургическим методом.

Существуют данные, что эффективность метформина при стимуляции овуляции зависит от ИМТ ановуляторной пациентки с СПКЯ. Вероятность овуляции у пациенток с ожирением и СПКЯ на фоне терапии метформином составила 77,9% (отношение шансов 0,221; 95% доверительный интервал 0,052–0,947;  $p=0,042$ ), т. е. ниже, чем у пациенток без ожирения. Таким образом, метформин наиболее эффективен в качестве средства стимуляции овуляции у пациенток с СПКЯ без ожирения [13].

Метформин является основным инсулин-сенситизирующим препаратом, который используется в качестве адъювантной терапии у пациенток с инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к глюкозе в дополнение к модификации образа жизни, он также применяется при лечении бесплодия.

В исследовании Н. У. Malkawi et al. показано, что у резистентных к кломифена цитрату женщин добавление метформина в протокол стимуляции в дозе 850 мг/сут дает эффект, сопоставимый с эффектом хирургического лечения: овуляция наблюдается в 79,7 и 83,5%, беременность — в 64,1 и 59,8% случаев соответственно [13].

Тиазолидиндионы, по данным ряда авторов, могут быть препаратами резерва для пациенток с непереносимостью или нечувствительностью к метформину, тогда как аналоги глюкагоноподобного пептида 1 имеют потенциал терапевтического применения у пациенток с ожирением и СПКЯ [1].

В случае медикаментозной стимуляции овуляции пациенткам с СПКЯ обычно проводится мониторинг овуляции. Однако, как показывают результаты исследований, несмотря на то что существует множество способов, которые могут помочь женщинам определить день овуляции — «окно фертильности», женщины не имеют достаточной информации о таких методах [14].

Методы мониторинга овуляции различаются по простоте использования и точности. Ранее с этой целью использовался календарный метод (подсчет середины менструального цикла, когда предположительно наступит овуляция) и изучались тесты функциональной диагностики с определением ректальной температуры. Однако оба метода недостаточно точны, комплаентность при их применении низка [15]. А проведение таких тестов функциональной диагностики, как растяжимость и количество цервикальной слизи, симптом «зрачка», симптом «папоротника», достаточно трудоемко, требует посещения гинеколога несколько дней подряд в течение цикла; достоверность этих тестов, по данным литературы, не превышает 50% [16].

Измерение базальной температуры удобно своей экономичностью, тем, что не требует посещения медицинского учреждения и является постоянным, а не в определенные дни цикла, как, например, гормональный мониторинг. Однако на уровень базальной температуры, кроме функции яичников, влияет множество посторонних параметров: общая температура тела, режим сна, время измерения, вид термометра, прием лекарств, работа кишечника, прием алкоголя, половая жизнь и др. Без учета этих факторов правильно интерпретировать данные базальной температуры невозможно. Но, как показало наблюдение, приблизительно у 5% пациенток при полном соблюдении всех правил измерения базальной температуры и фиксации всех «особых обстоятельств» метод недостоверен: его результаты (монофазная кривая, отсутствие должного подъема) противоречат данным УЗИ-мониторинга, измерению

# Все тесты ОДИНАКОВЫ

## Но только на первый взгляд



Clearblue — единственный тест, который измеряет уровень ХГЧ для определения срока беременности в неделях с момента зачатия

### 3 причины рекомендовать Clearblue:

- ✓ Точность клинически подтверждена исследованием с участием 2007 женщин.
- ✓ Высокая чувствительность теста — можно использовать на 5 дней раньше.
- ✓ Точность результата свыше 99% с первого дня предполагаемого начала менструации.



Бренд в мире № 1 среди тестов на беременность и овуляцию для домашнего использования\*\*.

[www.clearblue.com](http://www.clearblue.com)

\*Недели с момента зачатия показаны на дисплее как 1-2, 2-3, 3+. Данные компании. Образцы мочи, взятые у 2007 женщин, показали, что измерение уровня ХГЧ — это точный метод для определения срока беременности. Точность результата свыше 99% при использовании с первого дня предполагаемого начала менструации, 5 дней до задержки или 4 дня до предполагаемого начала менструации. В лабораторных исследованиях с образцами, взятыми у женщин на ранней стадии беременности, Clearblue показал следующие результаты: 55% женщин получили результат «Вы беременны» за 4 дня до предполагаемого начала менструации, 86% — за 3 дня, 97% — за 2 дня и 98% — за 1 день. Если женщина проводит тест раньше и его результат отрицательный, возможно уровень гормона ХГЧ еще недостаточно увеличился, чтобы его определить. Стоит повторить тест в день предполагаемого начала менструации. \*\*На основе международных продаж примерно в 20 странах согласно независимым исследованиям рынка. Ознакомьтесь с инструкцией перед применением. © 2015 SPD Swiss Precision Diagnostics GmbH, Все права защищены. Реклама, FY1516H-0044.1.RU

уровня прогестерона и наступлению беременности [16]. Как свидетельствуют данные литературы, у 22% женщин с нормальным гормональным профилем повышения базальной температуры не наблюдается, несмотря на наличие овуляции; в 10% случаев показатели базальной температуры трудно интерпретировать [17].

Ультразвуковой мониторинг с использованием трансвагинального датчика — это надежный метод наблюдения за ростом и созреванием фолликула, однако с точки зрения определения дня овуляции он способен лишь засвидетельствовать, что овуляция уже совершилась. Кроме того, он требует неоднократного посещения врача и связан с использованием дорогостоящей аппаратуры [17].

Было доказано, что уровни гормонов фертильности в моче и в плазме крови практически равны [18]. Поэтому «окно фертильности» женщины можно определить посредством мониторинга гормональных изменений, используя мочевые тесты на овуляцию. Традиционные мочевые тесты на овуляцию измеряют лютеинизирующий гормон (ЛГ) для обнаружения его значительного повышения, а также заблаговременно уведомляют об овуляции за 1–2 дня до ее наступления. Эти тесты просты в использовании и позволяют определить лучшие 2 дня для зачатия. Результаты чаще всего отображаются в виде контрольной линии, а линия теста появляется тогда, когда происходит всплеск ЛГ.

Не существует международных определенных стандартов для выражения эффективности и точности домашних тестов на овуляцию.

Однако, в отличие от традиционных линейных тестов на беременность, где любая линия теста считается положительным результатом, вторую линию на тесте на овуляцию необходимо сравнивать с контрольной линией — она указывает на всплеск ЛГ только тогда, когда она такого же цвета, как контрольная линия, или темнее. Это может быть сложно, и 1 из 4-х женщин может неправильно расшифровать результат [19].

Цифровые тесты на овуляцию также выявляют всплеск ЛГ и заблаговременно уведомляют об овуляции за 1–2 дня до ее наступления. При этом цифровые тесты на овуляцию решают проблему считывания линий на тестах, поскольку результаты отображаются в цифровом виде для большей точности [20]. В Российской Федерации цифровой тест на овуляцию представлен компанией Clearblue (SPD Swiss Precision Diagnostics GmbH, Швейцария).

При использовании цифровых тестов пациентки легко интерпретируют результаты теста на овуляцию, по сравнению с линейными тестами. Так, при сравнении «самоинтерпретации» было выявлено, что женщины могут неправильно истолковать результаты линейных тестов овуляции (сравнение non-digital: Clearblue ovulation test (CB-OT), First Response (FR) и Answer (AN)). Более 97% пациенток правильно прочитали и с наибольшей уверенностью интерпретировали результаты CB-digital-теста. Этот тест предпочли большинство пользователей [21].

Необходимо отметить, что в случае отсутствия лечения СПКЯ проводить мониторинг овуляции с помощью тестов (в т. ч. цифровых) нецелесообразно, поскольку повышенный уровень ЛГ в крови может приводить к ложноположительным результатам.

В целом установлено, что использование домашних digital-тестов имеет положительное значение при попытках зачатия. Негативные проявления в настроении женщин при использовании digital-тестов не превышают таковых

при попытке забеременеть без использования тестов. Польза digital-тестов выражается в лучшем понимании женщинами менструального цикла, подтверждает время овуляции и делает более успешными попытки зачатия. В целом, когда женщины пытаются забеременеть, обеспечение им доступа к необходимой информации, включая использование digital-тестов, может быть полезным для решения некоторых вопросов и устранения неопределенностей в попытках зачатия [21].

### Литература

- Macut D., Bjekić-Macut J., Rahelić D., Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017. Vol. 130. P.163–170.
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Гаспрыян С.А. и др. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). М. 2015. 28 с. [Adamyán L.V., Andreeva E.N., Gasparyán S.A. i dr. *Syndrom polikistoznykh yaichnikov v reprodukivnom vozraste (sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu)*. М. 2015. 28 с. (in Russian)].
- Tannus S., Tan J., Son W. Y., Dahan M. H. Prevalence, clinical characteristics, and reproductive outcomes of polycystic ovary syndrome in older women referred for tertiary fertility care // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018. Vol. 297 (4). P.1037–1042.
- Назаренко Т.А., Сотникова Е.И., Дуринян Э.Р. Принципы и схемы стимуляции овуляции при бесплодии, обусловленном нарушениями функции гипоталамо-гипофизарной системы // *Акушерство и гинекология*. 1996. № 5. С.46–50 [Nazarenko T.A., Sotnikova E.I., Durinyan E.R. *Principy i shemy stimulyacii ovulyacii pri besplodii, obuslovlennom narusheniyami funkcii hypotalamo-hypofizarnoy systemy* // *Akusherstvo i gynecologia*. 1996. № 5. S.46–50 (in Russian)].
- Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Гиперплазия эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 112 с. [Dorokhotova Yu. E., Saprykina L. V. *Hyperplasia endometria*. М.: GEOTAR-Media. 2018. 112 s. (in Russian)].
- Palomba S., Falbo A., Daolio J. et al. Pregnancy complications in infertile patients with polycystic ovary syndrome: updated evidences // *Minerva Ginecol.* 2018 Apr 11. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04230-2
- Chen Y., Fang S. Y. Potential genetic polymorphisms predicting polycystic ovary syndrome // *Endocr. Connect.* 2018. Vol. 5. P. EC-18–0121. doi: 10.1530/EC-18-0121
- Gorsic L. K., Kosova G., Werstein B. et al. Pathogenic Anti-Müllerian Hormone Variants in Polycystic Ovary Syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* 2017. Vol. 102 (8). P.2862–2872.
- Уварова Е.В., Хащенко Е.П. Синдром поликистозных яичников с позиций современных данных патогенеза // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2011. № 4. С.10–18 [Uvarova E.V., Khaschenko E.P. *Syndrom polikistoznykh yaichnikov s pozicii sovremennykh dannykh patogeneza* // *Reproduktivnoe zdorovie detey i podrostkov*. 2011. № 4. S.10–18. (in Russian)].
- Moran C., Arriaga M., Rodriguez G. et al. Obesity Differentially Affects Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome // *Int. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 2012. P.1–16.
- Sahmay S., Aydogan Mathyk B., Sofiyeva N. Serum AMH levels and insulin resistance in women with PCOS // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018. Vol. 224. P.159–164.
- Al-Ruthia Y.S., Al-Mandeel H., AlSanawi H. Ovulation induction by metformin among obese versus non-obese women with polycystic ovary syndrome // *Saudi. Pharm. J.* 2017. Vol 5. P.795–800.
- Malkawi H.Y., Qublan H.S., Hamaideh A.H. Medical vs. surgical treatment for clomiphene citrate-resistant women with PCOS // *J. Obstet. Gynaecol.* 2003. Vol. 23(3). P. 289–293.
- Righarts A., Dickson N.P., Parkin L., Gillett W.R. Ovulation monitoring and fertility knowledge: Their relationship to fertility experience in a cross-sectional study // *Aust. N. Z. J. Obstet Gynaecol.* 2017. Vol. 4. P.412–419.
- Селихова М.С., Вдовин С.В., Углова Н.Д. Особенности прегравидарной подготовки у пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе // *PMJ*. 2017. № 26. С.1950–1951 [Selihova M.S., Vdovin S.V., Uglova N.D. *Osobennosti pregravidarnoy podgotovki u pacientok s nerazvivayusheysya beremennostyu v anamneze* // *RMZ*. 2017. № 26. S.1950–1951. (in Russian)].
- Лукьянова Е.А., Силява В.Л. Преимущества ультразвукового мониторинга овуляции // *Охрана материнства и детства*. 2009. № 1–13. С.57–62 [Lukyunova E.A., Silyava V.L. *Preimuschestva ultrazvukovogo monitoringa ovulyacii* // *Ohrana materinstva i detstva*. 2009. № 1–13. S.57–62 (in Russian)].
- Новикова Н.В., Чижова Г.В., Горшкова О.В., Фельдшерова Г.И. Бесплодный брак. Современные методы обследования // *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2011. № 2 (48). С.74–82 [Novikova N.V., Chizhova G.V., Gorshkova O.V., Feldsherova G.I. *Besplodnyi brak. Sovremennye metody obsledovaniya* // *Zdravookhranenie Dalnego Vostoka*. 2011. № 2 (48). S.74–82 (in Russian)].
- Behre H.M., Kuhlage J., Gaßner C. et al. Prediction of ovulation by urinary hormone measurements with the home use Clearblue Fertility Monitor: comparison with transvaginal ultrasound scans and serum hormone measurements // *Human Reproduction*. 2000. Vol. 12. P.2478–2482.
- Robinson J., Ellis J. Mistiming of intercourse as a primary cause of failure to conceive: results of a survey on use of a home-use fertility monitor // *Current Medical Research and Opinion*. 2007. Vol. 23. P.301–306.
- Johnson S. et al. Comparison of a digital ovulation test with three popular line ovulation tests to investigate user accuracy and certainty // *Exp. Op. Med. Diag.* 2011. Vol. 5. P.467–473.
- Jones G., Carlton J., Weddell S. Women's experiences of ovulation testing: a qualitative analysis // *Reprod. Health*. 2015. Vol. 12. P.116.