

УДК 618.11-007.61

ПРЕДИКТОРЫ КЛОМИФЕН-РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Устинова Татьяна Александровна – канд. мед. наук
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

Украинцева Инна Фёдоровна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

Кудинов Михаил Николаевич
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар

Проведено обследование и лечение 198 женщин репродуктивного возраста (18–40 лет) с синдромом поликистозных яичников. При стимуляции овуляции у пациенток с бесплодием выделены потенциальные предикторы резистентности к кломифена цитрату, начальная доза препарата составила 50 мг. После регистрации овуляции или отсутствия повышения дозы препарата проанализированы результаты лечения пациенток с бесплодием.

Ключевые слова: СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ, КЛОМИФЕНА ЦИТРАТ, СТИМУЛЯЦИЯ ОВУЛЯЦИИ

UDC 618.11-007.61

PREDICTORS OF CLOMIPHENE RESISTANCE IN INFERTILITY PATIENTS IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

Ustinova Tatyana Alexandrovna – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

Ukraineva Inna Fedorovna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

Kudinov Michael Nicolaevich
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar

Examination and treatment of 198 women of reproductive age (18–40 years) with polycystic ovary syndrome. Potential predictors of resistance to clomiphene citrate were identified when ovulation was stimulated in infertile patients; the initial dose of the drug was 50 mg. After registration of ovulation or no increase in the dose of the drug, the results of treatment of patients with infertility were analyzed.

Key words: POLYCYSTIC OVARY SYNDROM, CLOMIPHEN CITRATE, OVULATION INDUCTION

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенным эндокринным нарушением у женщин репродуктивного возраста. Поэтому в клинической практике гинекологам приходится часто сталкиваться с лечением этого заболевания. Хроническая ановуляция у женщин с СПКЯ является фактором риска развития гиперплазии и рака эндометрия. Этому в значительной степени способствует наличие у 40–85 % женщин с СПКЯ избыточной массы тела или ожирения [1, 23]. Наряду с репродуктивными нарушениями, СПКЯ ассоциирован с инсулинорезистентностью (ИР), нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), сахарным диабетом (СД), сердечно-сосудистыми заболеваниями, что определяет отдаленные последствия этого заболевания [6, 9, 11, 14].

Согласно общепринятым Роттердамским диагностическим критериям ESHRE/ASRM (2003) синдром поликистозных яичников встречается у 15 % женщин в общей популяции [1, 23]. По данным систематического обзора [1] в различных группах пациенток репродуктивного возраста распространенность признаков СПКЯ составляет от 8 до 13 %, эти показатели характерны для женщин большинства стран.

Цель лечения пациенток с СПКЯ при бесплодии – восстановление овуляторных менструальных циклов. При этом должны быть исключены другие причины бесплодия в паре (трубно-перитонеальная форма, мужской фактор) [23]. Для лечения ановуляторного бесплодия при СПКЯ в качестве терапии первой линии рекомендовано использовать кломифена цитрат [1, 23].

При отборе пациенток для применения кломифена цитрата рекомендовано учитывать факторы бесплодия: индекс массы тела (ИМТ), возраст и другие [15]. Препарат кломифена цитрат назначается в среднем 50–100 мг в сутки в течение пяти дней, начиная со 2–5-го дня спонтанного или индуцированного менструального цикла. Стартовая доза препарата составляет, как правило, 50 мг в день, максимальная суточная доза – 150 мг. В результате эффективность стимуляции овуляции достигает 70–80 %, частота зачатия –

22 % на цикл [15]. Период проведения лечения, как правило, включает не более шести овуляторных циклов. Кумулятивная частота рождения живых детей в расчете на шесть циклов индукции овуляции составляет 50–60 % [23]. У 20–25 % пациенток наблюдается резистентность к стимуляции кломифена цитратом (кломифен-резистентность). Различными исследованиями доказывалась неэффективность применения кломифена цитрата. Так, оценивалось влияние степени гирсутизма, параметров гиперандрогении, уровня антимюллерова гормона (АМГ), инсулинорезистентности как факторов риска кломифен-резистентности [3, 5, 19, 21]. Однако эти данные, как правило, имеют не однозначный или противоречивый характер.

Целью исследования явилось изучение различных предикторов резистентности к кломифена цитрату при стимуляции овуляции у пациенток с бесплодием при синдроме поликистозных яичников.

Материал и методы

Проведен проспективный анализ результатов обследования и лечения 198 женщин репродуктивного возраста с диагнозом бесплодия при синдроме поликистозных яичников. Диагноз СПКЯ установлен на основе Роттердамских критериев [2]. Возраст пациенток составлял от 18 до 40 лет, средний возраст – $(32 \pm 3,5)$ года. Перед началом стимуляции овуляции всем пациенткам было проведено общеклиническое обследование (рост, масса, окружность талии, АД, пульс) и гинекологическое исследование. Лабораторное исследование включало: общий и биохимический анализ крови (билирубин, глюкоза, общий белок, АСТ, АЛТ, железо, холестерин). Всем женщинам проводился глюкозотолерантный тест (проба с 75 г глюкозы).

Гормональный профиль (на третий день менструального цикла) включал исследование уровней ТТГ, Т4 свободного, пролактина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, тестостерона общего, глобулина, связывающего половые гормоны

(ГСПГ), 17-ОН-прогестерона. На 21–22-й день цикла проводилось исследование уровня прогестерона. Всем женщинам на 5–7-й день цикла также проводилось УЗИ органов малого таза и молочных желез.

По показаниям женщины консультированы врачом-эндокринологом. Пациенткам с избыточной массой тела и установленным ожирением была рекомендована модификация образа жизни и снижение веса. При нарушении толерантности к глюкозе женщинам до начала стимуляции назначался метформин в течение шести месяцев.

Стимуляцию овуляции проводили при условии нормальной спермограммы. Начальная доза кломифена цитрата составила 50 мг, при отсутствии эффекта доза повышалась до 100 мг и 150 мг в трех последовательных циклах. Процедуру фолликулометрии проводили при помощи ультразвукового аппарата SONOSCAPE на 11-й, 13, 14, 16, 21-й день цикла.

Основную (первую) группу составили 99 пациенток, у которых в процессе фолликулометрии не был зарегистрирован ответ яичника на стимуляцию (кломифен-резистентность). Группу сравнения (вторую) составили 99 женщин с зарегистрированным по УЗИ возрастанием фолликулов. Группы пациенток были сопоставимы по возрасту, наличию сопутствующих заболеваний. Выделены и изучены потенциальные предикторы развития резистентности к кломифена цитрату.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ StatSoftStatistica 6.1. Эффект воздействия каждого фактора риска кломифен-резистентности оценивался по величине отношения шансов (ОШ) по формуле: $ОШ = AD/BC$, где А – число лиц из группы, у которых зарегистрирован рост фолликулов, имеющих изучаемый признак; С – число пациентов, не имеющих признака; В – число лиц с отсутствием ответа на стимуляцию, имеющих изучаемый признак; D – пациенты, не имеющие признака. Для проверки гипотезы об отсутствии различий между группами использовали критерий χ^2 для четырехпольной таблицы. С целью

подтверждения силы связи вычисляли 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) для показателя отношения шансов (ОШ) по методу Woolf [Реброва О. Ю., 2002].

Нижнюю и верхнюю границы ДИ рассчитывали по формуле:

$$\ln(\text{ОШ}) \pm t \cdot \sqrt{1/A + 1/B + 1/C + 1/D},$$

где t – коэффициент доверия ($t = 1,96$ при $V = 95\%$).

После преобразования нижней и верхней границ путем обратного логарифмирования (\exp) получали ДИ. Если для ОШ он включал 1,0, то анализируемый признак не имел рискованной значимости. Если все значения ДИ были выше 1,0, то изучаемый признак являлся фактором риска. При ДИ ниже 1,0 признак являлся фактором устойчивости. Выбранный критический уровень значимости составлял 5 % (0,05), что является общепринятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты исследования и обсуждение

В ходе анализа показателей комплексного обследования и лечения 198 пациенток с бесплодием при синдроме поликистозных яичников установлены различные предикторы кломифен-резистентности. Согласно полученным данным при стимуляции овуляции у пациенток курение, возраст старше 35 лет, длительность бесплодия более пяти лет, уровень АМГ > 10 и гиперпролактинемия не являлись факторами риска развития кломифен-резистентности. Результаты комплексного обследования пациенток представлены в таблице 1.

Сравнительный анализ результатов обследования пациенток с СПКЯ позволил установить двукратное повышение риска развития резистентности к кломифену при соотношении ЛГ/ФСГ более 3 (ОШ = 2,5 [1,4–4,4]).

Пятикратное повышение риска развития резистентности к кломифену цитрату зафиксировано у пациенток с аменорей и повышением индекса свободных андрогенов более 11 % (ОШ = 5,4 [1,2–24,6] и ОШ = 5,5 [2,7–2,11] соответственно).

Таблица 1 – Факторы риска развития резистентности к кломифена цитрату в циклах стимуляции овуляции при синдроме поликистозных яичников ($n = 198$)

Показатель	Частота фактора		ОШ [95 % ДИ]	<i>P</i>
	отсутствие ответа ($n = 99$)	рост фолликула ($n = 99$)		
Длительность бесплодия более пяти лет ($n = 35$)	15	20	1,4 [0,7–2,9]	0,35
Курение ($n = 35$)	15	20	1,4 [0,7–2,9]	0,35
Возраст старше 35 лет ($n = 42$)	24	18	1,2 [0,6–2,4]	0,30
Индекс свободного тестостерона более 11 % ($n = 58$)	45	13	5,5 [2,7–2,11]	<0,001
Отношение ЛГ/ФСГ более 3 ($n = 32$)	22	10	2,5 [1,1–5,6]	0,02
Аменорея ($n = 12$)	10	2	5,4 [1,2–24,6]	0,03
Гиперпролактинемия ($n = 12$)	6	6	0,9 [0,5–1,9]	0,96
Индекс массы тела более 30 ($n = 72$)	52	20	4,4 [2,4–8,2]	<0,001
Объем яичников более 10 см ³ ($n = 58$)	45	13	5,5 [2,7–2,11]	<0,001
АМГ более 10 ($n = 42$)	20	15	1,4 [0,7–2,9]	0,35
Гиперхолестеринемия ($n = 42$)	24	18	1,2 [0,6–2,4]	0,30

Значительный риск развития кломифен-резистентности обнаружен также у пациенток с ожирением (ОШ = 4,4 [2,4–8,2]). В качестве самого значимого предиктора кломифен-резистентности установлено увеличение объема яичников свыше 10 см³ (ОШ = 5,5 [2,7–2,11]).

Выводы

Таким образом, у пациенток с бесплодием при синдроме поликистозных яичников в циклах стимуляции овуляции ведущими предикторами раз-

вития резистентности к кломифена цитрату являются ожирение, увеличенный объем яичников, повышение уровня свободных андрогенов, повышение индекса ЛГ/ФСГ и аменорея.

Список литературы

1. Norman R. J., Dewailly D., Legro R. S., Hickey T. E. Polycystic ovary syndrome // *Lancet*. – 2007; 370 (9588): 685–97.
2. Broekmans F., Knauff E. A., Valkenburg O., Laven J. S., Eijkemans M. J., Fauser B. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors // *BJOG*. – 2006; 113(10).
3. Hughes E., Collins J., Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2000.
4. Radosh L. Drug treatments for polycystic ovary syndrome // *Am Fam Physician*. – 2009; 79(8):671–6.
5. Wang L., Qi H., Baker P. N., Zhen Q., Zeng Q., Shi R. et al. Altered circulating inflammatory cytokines are associated with anovulatory polycystic ovary syndrome (PCOS) women resistant to clomiphene citrate treatment // *Med Sci Monit*. – 2017; 23:1083–9.
6. Parsanezhad M. E., Alborzi S., Zarei A., Dehbashi S., Omrani G. Insulin resistance in clomiphene responders and non-responders with polycystic ovarian disease and therapeutic effects of metformin // *Int J Gynaecol Obstet*. – 2001; 75(1):43–50.
7. Yang Y., Mao H., Zhao X., Liu M., Fu S. Circulating anti-mullerian hormone as predictor of ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome // *J. Ovarian Res*. – 2016; 9:3.
8. Ellakwa H. E., Sanad Z. F., Hamza H. A., Emara M. A., Elsayed M. A. Predictors of patient responses to ovulation induction with clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome experiencing infertility // *Int J Gynaecol Obstet*. – 2016; 133(1): 59–63.
9. Johnson N. P., Bontekoe S., Stewart A. W. Analysis of factors predicting success of metformin and clomiphene treatment for women with infertility owing to PCOS-related ovulation dysfunction in a randomised controlled trial // *Aust NZJ Obstet Gynaecol*. – 2011; 51(3):252–6.
10. 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.
11. WHO Expert Consultation Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies // *Lancet*. – 2004; 363(9403):157–63.
12. Nishida C., Ko G. T., Kumanyika S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO expert consultation on waist circumference and waist-hip ratio // *Eur J Clin Nutr*. – 2010; 64(1):2–5.
13. Wild R. A., Vesely S., Beebe L., Whitsett T., Owen W. Ferrimangallwey self-scoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome // *J Clin. Endocrinol. Metab*. – 2005; 90(7): 4112–4.
14. Ray S., Bairagi A. K., Guha S., Ganguly S., Ray D., Basu A. K. et al. A simple way to identify insulin resistance in non-diabetic acute coronary syndrome patients with impaired fasting glucose // *Indian J Endocrinol Metab*. – 2012; 16 (Suppl 2):S460–4.
15. Imani B., Eijkemans M. J., teVelde E. R., Habbema J. D., Fauser B. C. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropinoligoamenorrhoeic infertility // *J Clin Endocrinol. Metab*. – 1998; 83(7).

16. Rosenfield R. L., Ehrmann D. A. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited // *Endocr Rev.* – 2016; 37(5):467–520.
17. Nardo L. G., Gelbaya T. A., Wilkinson H., Roberts S. A., Yates A., Pemberton P. et al. Circulating basal anti-Mullerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization // *Fertil Steril.* – 2009; 92(5): 1586–93.
18. Jayaprakasan K., Campbell B., Hopkisson J., Johnson I., Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Mullerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation // *FertilSteril.* – 2010; 93(3):855–64.
19. Mahran A., Abdelmeged A., El-Adawy A. R., Eissa M. K., Shaw R. W., Amer S. A. The predictive value of circulating anti-Mullerian hormone in women with polycystic ovarian syndrome receiving clomiphene citrate: a prospective observational study // *J Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013; 98(10):4170–5.
20. La Marca A., Broekmans F., Volpe A., Fauser B., Macklon N. Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? // *Hum. Reprod.* – 2009; 24 (9):2264–75.
21. Akpınar F., Dilbaz B., Cirik D. A., Yilmaz S., Kiykac S., Karahanoglu E. et al. The significance of anthropometric and endocrine parameters in ovulation induction with clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome // *Saudi Med J.* – 2016; 37 (11):1272–5.
22. Baptiste C. G., Battista M. C., Trottier A., Baillargeon J. P. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2010; 122 (1–3):42–52.
23. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном периоде (современные подходы к диагностике и лечению): клинические рекомендации (протокол лечения). – М., 2015.