

© А. М. Гзгзян

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

СТИМУЛЯЦИЯ ОВУЛЯЦИИ КЛОМИФЕНА ЦИТРАТОМ У БОЛЬНЫХ НОРМОГОНАДОТРОПНОЙ ФОРМОЙ АУТОИММУННОГО ООФОРИТА

■ Для оценки эффективности индукции овуляции у больных нормогонадотропной формой аутоиммунного оофорита были сформированы две группы больных; первая группа (19 больных) получала кломифена цитрат (кломилбегит) с 5 по 9 день менструального цикла в дозе 50–150 мг в сутки в течение трех циклов. Вторая группа (20 больных) получала ту же схему лечения в сочетании с приемом 15 драже вобэнзима в сутки с 5 по 25 день менструального цикла. Показана достоверно ($p < 0,01$) более высокая эффективность применения комбинации кломифена цитрата с вобэнзимом, приводящая к наступлению овуляции у $70 \pm 10,2$ % этих больных.

■ **Ключевые слова:** аутоиммунный оофорит; индукция овуляции; антиовариальные антитела

Введение

В структуре этиологических факторов развития первично-овариальной недостаточности существенная роль принадлежит аутоиммунному процессу в яичниках. По данным литературы [10, 11] и результатам собственных исследований [1], он служит причиной развития гипергонадотропной недостаточности яичников в 43–69 % случаев. Вместе с тем, было показано, что аутоиммунный оофорит может являться причиной развития и нормогонадотропной первично-овариальной недостаточности в 19,2–31,5 % случаев [2, 7]. Наиболее распространенным методом лечения больных с хронической нормогонадотропной ановуляцией является стимуляция овуляции кломифена цитратом. Этот препарат применяется в клинической практике более трех десятков лет и до настоящего времени считается одним из основных методов лечения, поскольку обеспечивает достижение овуляции у 65–80 % больных с нормогонадотропной ановуляцией. [6, 8, 9, 12]. Кроме того, известно положительное влияние системной энзимотерапии на течение системных и органических аутоиммунных заболеваний [4]. Собственный опыт [3] применения системной энзимотерапии у больных аутоиммунным оофоритом показал существенное улучшение показателей стероидогенеза и фолликулогенеза в яичниках этих больных.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности кломифена цитрата и его комбинации с системной энзимотерапией при нормогонадотропной ановуляции, обусловленной аутоиммунным поражением яичников.

Материал и методы исследования

Аутоиммунный оофорит диагностировали путем определения антиовариальных аутоантител в крови больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием антигенов микросомальной фракции гранулезных клеток яичников по авторской методике [5]. Пороговый диагностический уровень антиовариальных аутоантител был установлен по правилу «двух сигм (σ)» и составил 350 Е/мл.

Мы использовали следующий режим ведения больных: кломифена цитрат (кломилбегит производства Egis Pharmaceuticals Ltd, Венгрия) назначали с 5 по 9 день менструального цикла, начиная с минимальной дозы в 50 мг/сутки. Ведение больной в цикле стимуляции овуляции включало мониторинг развития доминантного фолликула и толщины эндометрия. Через три дня после овуляции, установленной по ультразвуковым и гормональным признакам, при отсутствии признаков гиперстимуляции внутримышечно вводили 3000 ЕД хорионического гонадотропина человека (прегнил, профази). Через неделю инъекцию повторяли. При наличии более трех фолликулов диаметром более 3,0 см и свободной

жидкости в полости малого таза более 50 мл от применения хорионического гонадотропина воздерживались. По принципу рандомизации были сформированы две группы больных. Больные первой группы, состоявшей из 19 человек, проходили стимуляцию овуляции по описанной методике. Больные второй группы, состоявшей из 20 человек, вместе с индукцией овуляции кломифена цитратом по указанной схеме получали системную энзимотерапию препаратом вобэнзим (Mucos Pharma GmbH & Co, Германия). В одном драже вобэнзима содержится: 100 мг панкреатина, 60 мг папаина, 45 мг бромелаина, 24 мг трипсина, 1 мг химотрипсина, 10 мг амилазы, 10 мг липазы и 50 мг рутина. Его назначали в количестве 15 драже в сутки (по 5 драже три раза в день) со второго по 25-й день менструального цикла. При отсутствии беременности цикл лечения в обеих группах больных повторяли до 3 раз с возрастающей дозой клостилбегита (до 150 мг/сутки). Клинический эффект от проведенной терапии оценивался как «положительный» при наступлении овуляции или беременности. Если после трех циклов стимуляции достигнуть овуляции не удавалось, результат лечения оценивали как отсутствие клинического эффекта. При статистической обработке анализировали данные, полученные в наилучшем по клиническому эффекту цикле стимуляции овуляции.

Статистическая обработка проводилась с применением методов параметрической и непараметрической статистики с использованием пакетов статистических программ EXCEL для WinXP, STATISTICA 6.0, SPSS v.13, Manugistic Statgraphics v.5.0. Проверку гипотезы о принадлежности выборки нормальному распределению проверяли по критерию Колмогорова–Смирнова. В зависимости от результатов проверки выборки сравнивали с помощью:

- t-критерия Стьюдента (применяя поправку Уэлча в случае неравных дисперсий);
- непараметрического анализа для двух групп (метод Манна–Уитни);
- непараметрического дисперсионного анализа для множественных сравнений (критерий Крускал–Уоллиса).

Для ситуации «до-после» применяли парный t-критерий Стьюдента или парный критерий Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили методами Спирмена и Кендалла. Использовался пошаговый логистический регрессионный анализ для оценки многофакторного влияния на клинический эффект от проведенной терапии.

Результаты

В первой группе больных яичниковая недостаточность проявлялась хронической ановуляцией у 18 больных, у одной больной имела мес-

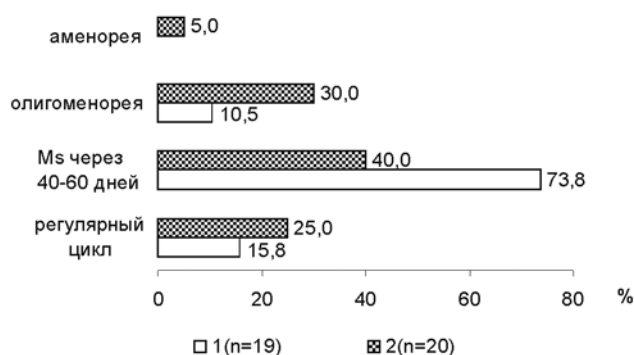


Рис. 1. Распределение частоты различных видов нарушения менструального цикла среди больных нормогонадотропной формой аутоиммунного оофорита, получавших стимуляцию овуляции кломифена цитратом (1) и сочетанием кломифена цитрата с вобэнзимом (2)

то недостаточность лютеиновой фазы цикла. Во второй группе больных хроническая ановуляция имела место у 19 больных, из них у трех была определена лютеинизация неовулировавшего фолликула и у одной больной выявлена недостаточность лютеиновой фазы цикла. Характеристика менструального цикла в группах больных отображена на рисунке 1. При корреляционном анализе по Кендаллу не было выявлено достоверной ($\tau = 0,12$; $p = 0,29$) связи между характеристикой менструального цикла в зависимости от принадлежности больных к первой или второй группе. Первичное бесплодие было причиной обращения в поликлиническое отделение НИИ акушерств и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН у 17 больных первой группы. Во второй группе больных первичное бесплодие было у 17 и вторичное — у двух больных. Другие клинические, лабораторные и эхографические показатели представлены в таблице 1. Из этих данных видно, что больные двух групп были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, времени наступления менархе, росту-весовым показателям. Статистически достоверного отличия не было выявлено также и при сравнении гормональных показателей. Уровень антиовариальных аутоантител в крови также не отличался в двух группах. Единственным достоверно отличавшимся эхографическим показателем оказался объем правого яичника, но это отличие не имеет существенного клинического значения. Протокол индукции овуляции в группах больных нормогонадотропной формой аутоиммунного оофорита представлен в таблице 2. По результатам обследования при первом обращении решали вопрос о включении больной в один из протоколов индукции овуляции, руководствуясь принципом рандомизации. На 3–5-й день менструального цикла до начала стимуляции проводили оценку состояния эндометрия и фол-

Таблица 1

Клинические показатели больных нормогонадотропной формой аутоиммунного оофорита, получавших стимуляцию овуляции кломифена цитратом (1) и сочетание кломифена цитрата с вобэнзимом (2)

Показатель \ Группа	1 (n = 19)		2 (n = 20)	
	M ± m	Me	M ± m	Me
Возраст, лет	28,1 ± 0,7	28,0	28,3 ± 0,7	28,0
Длительность заболевания, лет	2,9 ± 0,3	3,0	4,8 ± 0,9	4,0
Возраст менархе, лет	13,2 ± 0,2	14,0	13,4 ± 0,4	13,0
Индекс массы тела, кг/м ²	22,8 ± 0,5	22,2	22,1 ± 0,5	22,4
ФСГ, МЕ/л	5,3 ± 0,4	5,3	4,9 ± 0,3	4,5
ЛГ, МЕ/л	5,4 ± 0,4	5,3	6,0 ± 0,3	6,1
Эстрадиол, пмоль/л	279,7 ± 27,5	243,5	276,5 ± 40,4	223,7
Прогестерон, нмоль/л	5,7 ± 1,4	4,5	10,9 ± 3,8	3,9
Антиовариальные антитела, Е/мл	744,1 ± 66,4	682,0	625,3 ± 33,6	610,0
Объем матки, см ³	48,8 ± 2,4	45,9	43,6 ± 2,5	43,3
Толщина эндометрия, см	0,80 ± 0,03	0,8	0,70 ± 0,04	0,7
Объем правого яичника, см ³	8,5 ± 0,4	8,8	9,9 ± 0,3 *	9,7 *
Объем левого яичника, см ³	9,2 ± 0,6	9,6	9,3 ± 0,3	9,5
Количество фолликулов (n)	7,6 ± 0,3	8,0	8,3 ± 0,2	8,0
Диаметр максимального фолликула, см	1,6 ± 0,1	1,6	1,4 ± 0,1	1,5

* — различия достоверны при $p < 0,05$

ликулярного аппарата яичников. При отсутствии противопоказаний к назначению клостилбегита препарат назначали в дозе 50 мг/сут. На следующих промежуточных посещениях все больные отмечали нормальную переносимость препарата. Серьезных неблагоприятных явлений за все время индукции овуляции не выявлено. Вобэнзим всеми больными второй группы переносился хорошо. У четырех больных первой группы были тянущие боли в низу живота после окончания приема препарата, аналогичные жалобы имели 6 больных второй группы. Явных признаков гиперстимуляции яичников не было ни у одной больной. После однократной инъекции прегнилла в дозе 3000 МЕ при ультразвуковом осмотре у одной больной первой группы была выявлена лютеиновая киста диаметром 5,4 см и 80 мл свободной жидкости в полости малого таза. В дальнейшем произошла спонтанная редукция кисты. Лютеиновые кисты были выявлены также у шести больных второй группы диаметром от 4,0 см до 6,4 см. В полости малого таза у этих больных также было выявлена свободная жидкость в объеме 50–120 мл. Эти состояния не требовали дополнительных медикаментозных вмешательств и разрешались самопроизвольно. На 20–23-й день менструального цикла проводили определение эстрадиола и прогестерона в крови. На рисунке 2 показано изменение содержания эстрадиола и прогестерона в крови больных в результате

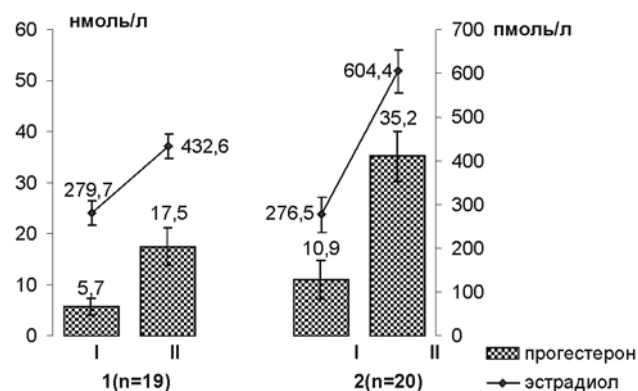


Рис. 2. Изменение содержания эстрадиола и прогестерона в крови больных нормогонадотропной формой аутоиммунного оофорита в результате индукции овуляции кломифена цитратом (1) и кломифена цитратом в сочетании с вобэнзимом (2).

Обозначения: I — исходные значения, II — значения в результате лечения.

Примечание: значения данных представлены в формате $M \pm m$

стимуляции овуляции. В обеих группах больных произошло достоверное ($p < 0,001$) повышение уровней эстрадиола и прогестерона в крови после стимуляции овуляции. Необходимо отметить, что при отсутствии существенных различий в исходных уровнях эстрадиола и прогестерона в крови, в результате лечения у больных второй группы были достоверно выше как среднее содержание эстрадиола ($p = 0,001$), так и среднее

Таблица 2

Схема индукции овуляции у больных нормогонадотропной формой аутоиммунного оофорита

	Группы больных	
	1 (n = 19)	2 (n = 20)
Схемы лечения	Клостилбегит (кломифена цитрат) с 5-го по 9-й день менструального цикла 50–150 мг/сутки, на 3-й день после овуляции и еще через 3 дня в/м по 3000 ЕД ХГЧ (прегнил или профази)	Клостилбегит (кломифена цитрат) с 5-го по 9-й день менструального цикла 50–150 мг/сутки, на 3-й день после овуляции и еще через 3 дня в/м по 3000 ЕД ХГЧ (прегнил или профази). Вобэнзим по 15 таб./сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла
Объем обследования во время посещения врача:	Начальный визит: 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9 Промежуточные визиты: 3–5 день Ms цикла: 1, 2, 8 9–11 день Ms цикла: 8, 2 • развитие доминантного фолликула, толщина эндометрия 13–16 день Ms цикла: 8, 2 • развитие доминантного фолликула, толщина эндометрия • признаки овуляции • решение вопроса о назначении ХГЧ 20–23 день Ms цикла: 8, 4, 2 • наличие желтого тела, лютеиновых кист • наличие признаков гиперстимуляции яичников • решение вопроса о назначении ХГЧ • определение эстрадиола и прогестерона в крови Заключительный визит: Через 7–10 дней после предыдущего визита 1, 8, 4, 2 • диагностика беременности • определение антиовариальных аутоантител в крови	

содержание прогестерона ($p = 0,009$) в крови. На заключительном визите определяли уровень циркулирующих антиовариальных антител в крови (рис. 3). Сравнение их средних значений с исходными данными показало, что в результате индукции овуляции в обеих группах больных было отмечено существенное снижение уровня циркулирующих антиовариальных аутоантител. Несмотря на общую тенденцию, у двух больных первой группы в результате индукции овуляции было выявлено повышение уровня антиовариальных аутоантител в крови. Во второй группе больных такой реакции на лечение отмечено не

было. Однако среднее отношение антиовариальных аутоантител к их исходному уровню, отражающее степень изменения этого показателя в результате лечения, также достоверно не отличалось в группах больных. Основными эхографическими характеристиками, отражающими эффективность индукции овуляции, принято считать диаметр максимального фолликула и толщину эндометрия (рис. 4). В первой группе больных, получавших индукцию овуляции клостилбегитом, произошло достоверное ($p = 0,00013$) увеличение диаметра максимального фолликула, который в среднем составлял $2,2 \pm 0,1$ см. Толщина эндометрия в этой

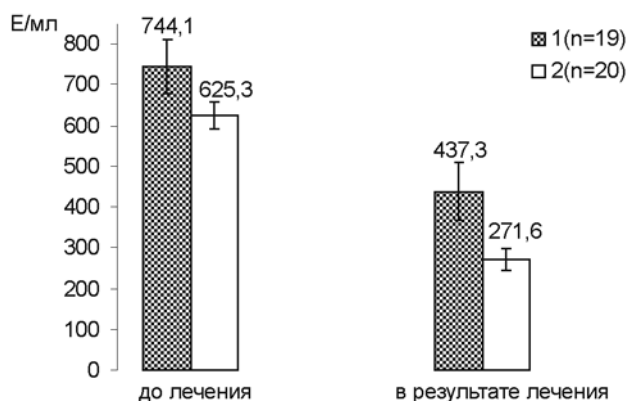


Рис. 3. Изменение уровня циркулирующих антиовариальных аутоантител у больных нормогонадотропной формой аутоиммунного оофорита в результате индукции овуляции кломифена цитратом (1) и кломифена цитратом в сочетании с вобэнзимом (2)

Примечание: значения данных представлены в формате $M \pm m$

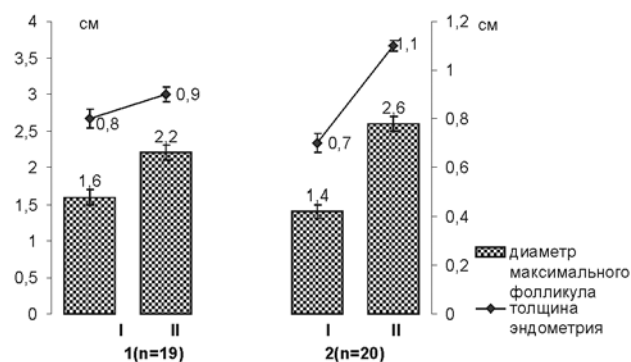


Рис. 4. Изменение диаметра максимального фолликула и толщины эндометрия у больных нормогонадотропной формой аутоиммунного оофорита, получавших индукцию овуляции кломифена цитратом (1) и кломифена цитратом в сочетании с вобэнзимом (2).

Обозначения: I — исходные значения, II — значения в результате лечения.

Примечание: значения данных представлены в формате $M \pm m$

группе больных также существенно ($p = 0,02$) увеличилась и в среднем составила $0,9 \pm 0,03$ см. В группе больных, получавших клостилбегит в сочетании с вобэнзимом, диаметр максимального фолликула стал значительно ($p < 0,0001$) больше. Произошло также достоверное ($p < 0,0001$) увеличение толщины эндометрия. Вместе с тем сравнение двух групп по этим параметрам показало, что во второй группе больных диаметр максимального фолликула достоверно ($p = 0,013$) превосходил соответствующий показатель в первой группе, толщина эндометрия также была существенно ($p = 0,007$) больше во второй группе больных.

Соотношение клинического эффекта стимуляции овуляции в группах обследованных больных представлено на рисунке 5. В первой группе больных овуляция была достигнута у трех больных. У двух из них овуляция наступила после второго цикла индукции овуляции на дозе в 100 мг клостилбегита в день. У одной больной овуляция была на третьем цикле лечения (150 мг клостилбегита в день). Беременность наступила у двух больных этой группы: у одной больной в первом же цикле лечения при приеме 50 мг клостилбегита, у второй больной на третьем цикле стимуляции овуляции при дозе 100 мг клостилбегита. Обе беременности протекали с признаками угрозы прерывания на ранних сроках. У первой больной произошли срочные роды без осложнений. У второй больной было проведено оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения по показаниям со стороны плода на сроке беременности 37 недель. Ребенок родился с оценкой 7 баллов по шкале Апгар. У остальных 14 больных этой группы достичь овуляции в трех циклах стимуляции с при-

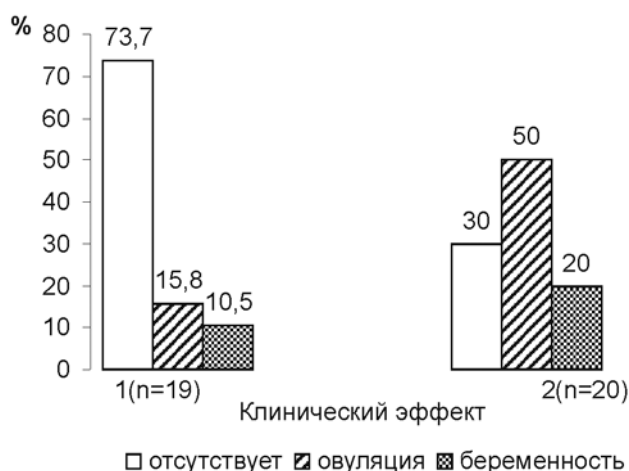


Рис. 5. Процентное соотношение клинического эффекта от стимуляции овуляции кломифена цитратом (1) и кломифена цитратом в сочетании с вобэнзимом (2) у больных нормогонадотропной формой аутоиммунного оофорита

менением возрастающих доз кломифена цитрата не удалось. Во второй группе больных овуляция была достигнута у 10 больных. У восьми из них овуляция произошла после второго цикла стимуляции с применением 100–150 мг клостилбегита в день, у двух больных овуляция наступила в первом же цикле стимуляции на фоне приема 50 мг клостилбегита в день. Беременность наступила у четырех больных этой группы. У трех больных I триместр беременности протекал с признаками угрозы прерывания. У двух больных вторая половина беременности была осложнена гестозом. Две беременности завершились срочными родами без осложнений. У одной больной было проведено родовозбуждение на сроке 36–37 недель в связи

с отсутствием эффекта от консервативной терапии позднего гестоза. Ребенок родился с оценкой 7 баллов по шкале Апгар. Одна беременность в настоящее время прогрессирует. Сравнение частоты наступления положительного эффекта в двух группах больных показало достоверно ($p = 0,0097$) большую эффективность лечения во второй группе больных. Применение корреляционного метода Кендалла с высокой вероятностью ($\tau = 0,39$; $p = 0,0005$) выявило зависимость выраженности клинического эффекта от метода стимуляции овуляции. Применение пошагового логистического регрессионного анализа с высокой достоверностью ($p < 0,00001$) для модели в целом выявило сопряженность наступления положительного клинического эффекта от отношения содержания эстрадиола в результате лечения к его исходному уровню в крови больных, исходного диаметра максимального фолликула, толщины эндометрия и уровня антиовариальных аутоантител в крови в результате проведенного лечения.

Таким образом, индукция овуляции кломифена цитратом в сочетании с системной энзимотерапией является эффективным методом стимуляции овуляции, обеспечивающим достижение овуляции у $70 \pm 10,2\%$ больных нормогонадотропной формой аутоиммунного оофорита. Изолированное применение кломифена цитрата для стимуляции овуляции у этой категории больных дает положительный результат лишь у $26,3 \pm 10,1\%$ больных.

Литература

1. Гзгзян А. М. Аутоиммунный оофорит при гипергонадотропной и нормогонадотропной недостаточности яичников / Гзгзян А. М., Огурцов Р. П. // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины: материалы XXIII научной сессии НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН / Ред. Э. К. Айламазян. — СПб., 1994. — С. 65–66.
2. Гзгзян А. М. Роль аутоиммунного оофорита в развитии гипергонадотропной и нормогонадотропной недостаточности яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1995. — 21 с.
3. Гидролитические ферменты в терапии аутоиммунного оофорита / Потин В. В., Габелова К. А., Гзгзян А. М., [и др.] // Системная энзимотерапия: сборник / Ред. М. А. Репина, Г. Ю. Кнорринг. СПб.: Человек, 2002. — С. 91–95.
4. Мазуров В. И. Опыт применения системной энзимотерапии при некоторых заболеваниях внутренних органов / Мазуров В. И., Лиля А. М., Столов С. В., Кнорринг Г. Ю. // Цитокнины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 3.
5. Пат. № 2216742 РФ. Способ количественного определения концентрации антител, специфичных к антигенам стероид-продуцирующих клеток человека, в биологических жидкостях человека, содержащих специфические антитела / Потин В. В., Гзгзян А. М., Хохлов П. П., Ворохобина Н. В. — заявл. 11.01.2002.
6. Пшениничникова Т. Я. Применение кломифена в лечении эндокринного бесплодия у женщин / Пшениничникова Т. Я. // Акуш. и гин. — 1986. — № 1. — С. 63–67.
7. Смагина Е. Е. Роль аутоиммунных процессов в патогенезе нормогонадотропной недостаточности яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1996. — 19 с.
8. Boostanfar R. A prospective randomized trial comparing clomiphene citrate with tamoxifen citrate for ovulation induction / Boostanfar R., Jain J. K., Mishell D. R., Paulson R. J. // Fertil. Steril. — 2001. — Vol. 75. — P. 1024–1026.
9. Buvat J. Antiestrogens as treatment of female and male infertilities / Buvat J., Buvat-Herbaut M., Marcolin G., Ardaens-Boulter K. // Horm. Res. — 1987. — Vol. 28. — P. 219–229.
10. Damewood M. D. Circulating antiovarian antibodies in premature ovarian failure / Damewood M. D., Zacur H. A., Hoffman G. J., Rock J. A. // Obstet. Gynecol. — 1986. — Vol. 68. — P. 850–854.
11. Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure / Luborsky J. L., Visintin I., Boyers S. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 70. — P. 69–75.
12. Steiner A. Z. Comparison of tamoxifen and clomiphene citrate for ovulation induction: a meta-analysis / Steiner A. Z., Terplan M., Paulson R. J. // Hum. Reprod. — 2005. — Vol. 20. — P. 1511–1515.

Статья представлена В. В. Потиним
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

CLOMIPHEN CITRATIS STIMULATION OF OVULATION IN PATIENTS WITH NORMOGONADOTROPIC AUTOIMMUNE OOPHORITIS

Gzgzyn A. M.

■ **Summary:** Two groups of normogonadotropic autoimmune oophoritis patients were randomized for assessment of ovulation induction clinical effectiveness. First group (19 patients) were given clomiphene citrate 50–150 mg/daily from day 5th to 9th of menstrual cycle for 3 month, second group (20 patients) had the same therapy with addition of 15 pills/daily of wobenzim from day 5th to 25th of menstrual cycle. The results of study show statistically significant ($p < 0,01$) higher effectiveness of clomiphene citrate and wobenzim combination in ovulation induction among the patients with normogonadotropic autoimmune oophoritis, by which 70 % of these patients ovulated.

■ **Key words:** autoimmune oophoritis; ovulation induction; antiovarian antibodies