

Возможные методы диагностики овуляции

А. В. Воронцова

Кафедра акушерства и гинекологии лечебно-профилактического факультета ГОУ ВПО УГМА Росздрава, г. Екатеринбург

Овуляция — это процесс выхода созревшей яйцеклетки из яичника в брюшную полость. После этого она живет по разным данным 24–48 часов. Процесс овуляции происходит при достижении максимального уровня эстрадиола в преовуляторном фолликуле, который по положительной обратной связи стимулирует овуляторный выброс лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) гипофизом. Овуляция происходит через 10–12 часов после пика ФСГ и через 24–36 часов после пика ЛГ. Подъем уровня ЛГ, начинающийся за 28–36 часов до овуляции — наиболее информативный признак наступающей овуляции. Процесс разрыва базальной мембраны фолликула происходит под влиянием различных ферментов и биологически активных субстанций в клетках гранулезы: протеолитических ферментов, плазмина, гистамина, коллагеназы, простагландинов, окситоцина и релаксина. После овуляции клетки гранулезы подвергаются лютеинизации с образованием желтого тела, секретирующего прогестерон под влиянием ЛГ. Необходимо отметить, что у разных женщин имеется заметная разница в сроках наступления овуляции. И даже у одной и той же женщины точные сроки наступления колеблются в разные месяцы. Кроме того, наличие регулярного менструального цикла не является гарантией наступления овуляции.

Фертильная фаза начинается с момента овуляции и заканчивается через 48 часов после овуляции. Это время включает в себя 12–14 часов, на протяжении которых яйцеклетка сохраняет способность к зачатию; дополнительно 24 часа отводится на неточность определения овуляции. Сперматозоиды, прошедшие через цервикальную слизь в перивуляторный период, сохраняют способность к оплодотворению яйцеклетки до 3–5 суток. Практически принято рассчитывать фертильную фазу в 608 дней с 10 дня цикла при 28 дневном менструальном цикле. Абсолютная стерильность начинается через 48 часов после овуляции и продолжается до конца менструации.

Вероятность зачатия максимальна в день овуляции и оценивается примерно в 33%. Высо-

кая вероятность также отмечается в день перед овуляцией — 31%, за два дня до нее — 27%, за 3 дня — 16%, за 4 дня — 14%, за 5 дней — около 10%, а за 6 дней до овуляции и на следующий день после нее вероятность зачатия при половых сношениях практически отсутствует.

На сегодняшний день для подтверждения овуляции используются следующие методы: тесты функциональной диагностики (измерение базальной температуры, оценка свойств цервикальной слизи), УЗИ-мониторинг состояния яичников и эндометрия, гормональный мониторинг уровней эстрадиола, прогестерона и ЛГ (в том числе экспресс-тесты на овуляцию, основанные на определении пика ЛГ — Frautest, Ovuplan, Clear plan), биопсия эндометрия, лапароскопия (определение «стигмы» — участка выхода яйцеклетки).

Тесты функциональной диагностики

Многие годы в гинекологической практике широко используют так называемые тесты функциональной диагностики для определения функционального состояния репродуктивной системы. Ценность этих простейших и легко выполнимых в любых условиях методов исследования сохранилась до настоящего времени, несмотря на большой прогресс наших методических возможностей.

1. Оценка свойств цервикальной слизи, определение цервикального числа.

Слизистые выделения шейки матки качественно и количественно изменяются. Ритм изменений соответствует менструальному циклу. При 28 дневном цикле в первые 8 дней слизи в канале шейки матки нет. Слизь начинает выделяться к 8–9 дню, ее количество увеличивается к 9–14 дню цикла под действием эстрогенов, диаметр наружного зева шейки матки расширяется до 3–6 мм, округляется, становится черным, блестящим и при освещении обнаженной шейки матки с помощью влагалищных зеркал напоминает зрачок («положительный симптом зрачка»). В последующие дни цикла количество слизи в канале шейки матки снова уменьшается, а с 18–19 дня слизь исчезает, шейка становится сухой («отрицательный симптом зрачка»). Симптом зрачка оценивают следующим образом: отрицательный (—), слабopоложительный (+), положительный

Таблица 1. Показатели тестов функциональной диагностики в течение овуляторного менструального цикла у женщин репродуктивного возраста

| Тест функциональной диагностики | Дни менструального цикла | | | | | |
|--|--------------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| | 4-6 | 8-10 | 12-14 | 16-18 | 20-22 | 24-26 |
| | -10...-8 | -6...-4 | -2...-0 | +2...+4 | +6...+8 | +10...+12 |
| Длина натяжения цервикальной слизи, см | 2-3 | 4-6 | 8-10 | 4-3 | 1-0 | 0 |
| Симптом зрачка | + | + | +++ | + | - | - |
| Базальная температура тела, °С | 36,6±0,2 | 36,7±0,2 | 36,4±0,1 | 37,1±0,1 | 37,2±0,1 | 37,2±0,2 |

(++), резко положительный (+++). Таким образом, симптом зрачка отражает продукцию эстрогенов яичниками и сильнее всего выражен в период овуляции (+++). Отсутствие симптома зрачка свидетельствует о слабом эстрогенном воздействии, а длительно резко выраженный симптом — о гиперэстрогении (табл. 1).

Весьма простым и информативным методом определения эстрогенной насыщенности организма считают определение симптома натяжения слизи. Для этого корнцангом берут слизь шейечного канала и путем разведения браншей определяют ее эластичность (растяжимость). Натяжение слизи более 6-8 см свидетельствует о достаточной эстрогенной насыщенности.

Шеечная слизь при высушивании на воздухе обладает способностью кристаллизоваться. Интенсивность кристаллизации зависит от фазы менструального цикла, то есть, от эстрогенного воздействия яичников. Слизь берет пинцетом, который вводится в канал шейки матки на глубину до 5 мм, затем наносят на предметное стекло, высушивают и исследуют под микроскопом — симптом «папоротника», при этом оценивают правильность и разветвленность рисунка листа папоротника.

Оценить уровень эстрогенной насыщенности организма позволяет также определение цервикального числа (табл. 2). Величина его до 8 баллов указывает на низкую, от 9 до 11 баллов — на умеренную, а от 12 баллов до 15 баллов — на высокую эстрогенную насыщенность.

2. Кольпоцитологическое исследование

Слизистая оболочка влагалища претерпевает изменения, связанные с фазами менструального цикла, поэтому по цитологической картине влагалищного содержимого можно судить о насыщенности организма эстрогенами. В мазках из влагалища выделяют 4 типа клеток: базальные, парабазальные, промежуточные, поверхностные. При двухфазном менструальном цикле во влагалищных мазках обычно определяются поверхностные и про-

межуточные клетки. Для мазка берут отделяемое, свободно находящееся во влагалище, а не соскоб со стенок; окрашивают гематоксилином и эозином. Высушенный мазок микрофотографируют, определяя при этом количество поверхностных и промежуточных клеток (при подсчете 200 клеток). Соотношение поверхностных клеток с пикнотическим ядром к общему числу поверхностных клеток называют карнопикнотическим индексом (КПИ). В течение овуляторного цикла наблюдаются следующие колебания КПИ (табл. 1): в первой фазе — 25-

30%, во время овуляции — 60-80%, в середине второй фазы — 25-30%. Низкие показатели КПИ (менее 20%) свидетельствуют о гипозэстрогении.

3. Базальная температура (БТ)

Измерение ректальной температуры необходимо проводить в одинаковых условиях: утром, сразу после сна (6-часового), в одно и то же время (в 6-8 часов утра), до подъема с постели, до приема пищи, воды, курения и т.п. При измерении базальной температуры тела следует соблюдать полный покой. Рекомендуют использовать всегда один и тот же термометр. Измерения проводят в течение 5 мин. Ректальную температуру надо измерять ежедневно и отмечать в специальной карточке в виде кривой. Ежедневное измерение следует проводить подряд не менее трех менструальных циклов. Температурные циклические колебания зависят от жизнедеятельности организма, питания и других условий жизни, но в основе лежат гормональные изменения: при насыщенности эстрогенами базальная температура снижена, причем максимальное снижение соответствует максимальной насыщенности организма эстрогенами, что наблюдают в конце фолликулярной фазы перед самой овуляцией; при насыщенности прогестероном базальная температура повышена. Существует несколько типов кривых ректальной температуры, имеющих диагностическое значение:

— *Первый тип* (нормальный двухфазный менструальный цикл). Гипотермическая фаза после овуляции (примерно с 14 дня менструального цикла) заканчивается гипертермической фазой, причем температура повышается не менее чем на 0,4-0,8 °С. Двухфазная кривая базальной температуры указывает на правильное чередование фолликулярной и прогестероновой фаз и подтверждает, что менструальный цикл овуляторный, а кровотечение — менструация.

— *Второй тип* (недостаточность прогестерона). Температурная кривая двухфазная, но

температура в гипертермическую фазу повышается незначительно: на 0,2–0,3 °С.

– *Третий тип* (недостаточная насыщенность эстрогенами и недостаточность прогестерона). Наблюдают длительную гипотермическую фазу, гипертермическая фаза начинается лишь за несколько дней до менструации, базальная температура тела повышается на 0,2–0,5 °С.

– *Четвертый тип* (ановуляторный менструальный цикл). Характерна однофазность температурной кривой, когда в течение всего менструального цикла температура не превышает 37 °С, гипертермическая фаза отсутствует.

– *Пятый тип* (нормальная беременность). Ввиду продолжающегося действия на организм гормона желтого тела в начале следующего менструального цикла вместо понижения температуры (вместо гипотермической фазы) наблюдают как бы продолжение гипертермии предыдущего менструального цикла.

– *Шестой тип* (угрожающий аборт). Признаки угрожающего аборта по температурной кривой выявляют на основании снижения базальной температуры тела после длительной гипертермической фазы. Если снижение температуры прогрессирует, прогноз угрожающего аборта неблагоприятный. Если после непродолжительного снижения (1–2 дня) базальная температура тела снова соответствует прогестероновой гипертермической фазе, прогноз угрожающего аборта благоприятный.

Кроме этого, по температурной кривой можно установить день овуляции: это следующий день после дня максимального снижения температуры в конце гипотермической фазы. Нечетко выраженное максимальное снижение температуры наблюдают в пограничный день между гипотермической и гипертермической фазами температурной кривой.

Измерение базальной температуры удобно своей экономичностью, тем, что не требует посещения женщиной медицинского учреждения, а также постоянным, а не отрывочным — в некоторые дни цикла, как гормональный мониторинг — получением информации. К сожалению, на уровень БТ кроме функции яичников влияет множество посторонних параметров: общая температура тела, режим сна, время измерения, вид термометра, прием лекарств, работа кишечника, прием алкоголя, половая жизнь, эндокринные за-

болевания и др. Без учета этих факторов правильно интерпретировать данные БТ невозможно. К сожалению, практически у 20% пациенток при полном соблюдении всех правил измерения БТ и фиксации всех «особых обстоятельств» — БТ недостоверна: либо, несмотря на повышение температуры во вторую фазу овуляция отсутствует, либо, наоборот, при монофазной кривой происходит овуляция и наступает беременность

Таким образом, с помощью функциональных методов диагностики можно достаточно точно судить об эстрогенной насыщенности организма женщины, функции желтого тела, но достоверность этих тестов в отношении овуляции, по данным литературы достаточно низкая: для КПИ — 48%, для симптома натяжения цервикальной слизи — 48%, для БТ — 80%. Наибольшая достоверность результатов достигается при совместном использовании перечисленных методов.

Определение уровня гормонов

Для подтверждения овуляции возможно определение уровня следующих гормонов: базальный уровень ФСГ, ЛГ и эстрадиола на 3–5 день менструального цикла; наличие пика ЛГ и эстрадиола — в перiovуляторный период; концентрация прогестерона — в середину лю-

Таблица 2. Определение цервикального числа, в баллах

| Показатель | Количество баллов | Характеристика показателя |
|--|-------------------|--|
| Количество слизи, мл (измеряют с помощью туберкулинового шприца) | 0 | 0 |
| | 1 | 0,1 |
| | 2 | 0,2 |
| | 3 | 0,3 и более |
| Вязкость слизи | 0 | Густая липкая |
| | 1 | Вязкая |
| | 2 | Маловязкая |
| | 3 | Водянистая |
| Кристаллизация слизи | 0 | Кристаллизация отсутствует |
| | 1 | Атипичный рисунок папоротника |
| | 2 | Первичные и вторичные ветви папоротника |
| | 3 | Третичные и четвертичные ветви папоротника |
| Растяжимость слизи, см | 0 | Менее 1 |
| | 1 | 1–4 |
| | 2 | 5–8 |
| | 3 | 9 и более |
| Количество лейкоцитов в слизи | 0 | Более 11 клеток в поле зрения |
| | 1 | 6–10 клеток в поле зрения |
| | 2 | 1–5 в поле зрения |
| | 3 | Клетки отсутствуют |

теиновой фазы (20–22 день при 28-дневном менструальном цикле) увеличение практически в 10 раз по сравнению с фолликулярной свидетельствует о формировании полноценного желтого тела. Так как каждый менструальный цикл у женщины «неповторим», то для более полного суждения о гормональном фоне желательно определение вышеперечисленных гормонов на протяжении 3 циклов, что удлиняет период оценки функции репродуктивной системы — с одной стороны, а с другой — показывает произошедшую овуляцию лишь постфактум. Кроме того, анализ на гормоны делается несколько дней, вне лабораторий-исполнителей — до 2 недель, а срочное определение гормона достаточно дорого и возможно не во всех учреждениях.

Определение пика ЛГ возможно и экспресс-методом в моче с помощью тест полосок. На фармацевтическом рынке представлено большое количество таких тестов: Frautest, Ovuplan, Clear plan и пр. Данные тестовые системы позволяют женщине самостоятельно, в кратчайшие сроки установить повышение уровня ЛГ. Но при исходно высоких уровнях ЛГ, к сожалению, могут быть ложно положительные результаты.

Ультразвуковое исследование

УЗИ-мониторинг позволяет наблюдать за ростом фолликула в яичнике, овуляцией, развитием желтого тела и изменением характеристик эндометрия. Только с 8 по 12 день менструального цикла удастся окончательно верифицировать доминантный фолликул, который превышает в это время 15 мм в диаметре. Перед овуляцией диаметр фолликула достигает 19–24 мм, определяется яйценосный бугорок, образуется двойной контур вокруг фолликула, происходит фрагментарное утолщение и неровность внутреннего контура доминантного фолликула. Эхографически овуляция сопровождается либо полным исчезновением доминантного фолликула, либо уменьшением его размеров с деформацией структуры стенок и резким изменением внутреннего содержимого — превращение в эхогенное образование — желтое тело. Также характерным признаком овуляции является появление небольшого количества жидкости в дугласовом пространстве. Формируемое в течение одного часа после овуляции желтое тело имеет меньшие, чем фолликул размеры. При грамотном подходе (первое УЗИ — максимально близко к дню предполагаемой овуляции, при известной длине цикла — за 16–18 дней до менструации, при неизвестной — начиная с 10 дня цикла) бывает достаточным двухкратное проведение УЗИ за цикл, в крайнем слу-

чае — трехкратное, поскольку по размеру доминантного фолликула, определенному на первом исследовании, можно рассчитать приблизительное время овуляции (с учетом средней скорости роста фолликула 2 мм/сутки). Подтвердить произошедшую овуляцию измерением уровня прогестерона в фазе расцвета желтого тела очень легко, зная точно день овуляции, т.е. достаточно одного гормонального анализа за цикл, что экономит затраты пациентки. С помощью УЗИ-мониторинга возможно определить признаки неполноценности желтого тела (несоответствие толщины и зрелости (эхогенности) эндометрия наличию желтого тела и толщине эндометрия перед овуляцией). Тонкий (менее 9 мм) эндометрий во вторую фазу при наличии желтого тела может быть признаком хронического эндометрита, недостаточности желтого тела или отсутствия второго пика эстрадиола, нарушенной рецепцией эндометрия к стероидным гормонам, нарушенным его кровоснабжением, иммуногенетическими особенностями эндометрия (синтез факторов роста и др). Уточнить диагноз можно по уровню прогестерона и эстрадиола в середине лютеиновой фазы цикла и данным биопсии эндометрия.

УЗИ-мониторинг оказался более информативен, достоверен и экономичен, чем все остальные методы определения овуляции; при несовпадении данных УЗИ-мониторинга и других методов исход планирования беременности практически в 100% соответствует именно данным УЗИ (ненаступление беременности при отсутствии овуляции на УЗИ, несмотря на подъем температуры во второй фазе (температура может подниматься из-за падения уровня эстрогенов после регресса неовулировавшего фолликула); ненаступление беременности при недостаточной толщине эндометрия во второй фазе, несмотря на подъем БТ и нормальный уровень прогестерона (недостаточная рецепция эндометрия к прогестерону, эстрогенам, недостаточный уровень эстрогенов, хронический эндометрит, нарушение кровоснабжения эндометрия); наступление овуляции несмотря на недостаточный перепад (или отсутствие перепада) температуры на графике БТ; отсутствие овуляции несмотря на положительные результаты теста на-овуляцию; наступление и сохранение беременности, несмотря на «низкую» температуру во второй фазе — 36,8 °С.)

Инвазивные методы подтверждения овуляции

Биопсия эндометрия позволяет в большей степени не столько факт подтвердить произошедшей овуляции (секреторный эндометрий, удаленный при выскабливании матки за 2–3 дня

до начала менструации, с точностью до 90% указывает на произошедшую овуляцию), а сколько оценить динамику гормонального фона на протяжении менструального цикла, а также — выявить целый ряд заболеваний, которые могут быть причиной бесплодия.

Конечно, 100% методом верификации овуляции является определение «стигмы» на яичнике во время лапароскопии, но это исследование неприменимо при планировании беременности в данном цикле и не может быть предложено в качестве ежемесячного контроля за овуляцией.

В связи с тем, что существует контингент женщин, которым мониторинг овуляции необходим постоянно, например для планирования ритма половой жизни (в том числе, при редких встречах с мужем из-за длительных командировок, при проведении искусственной инсеминации, в связи с религиозными представлениями о супружеских отношениях и рождении ребенка, невозможности использования по каким-либо причинам современных и надежных методов контрацепции) возникла необходимость разработки метода точного «предсказания» наступления овуляции на протяжении длительного промежутка времени.

10 лет назад в России появились приборы, определяющие овуляцию по содержанию щелочных катионов (K^+) в слюне. Это прибор «Ева-тест» и его последующая улучшенная модификация прибор «Веста».

Прибор «Веста» — это домашняя мини-лаборатория, способная определить момент овуляции у женщины в бытовых условиях и использующая неинвазивную атравматичную методику с доступным и удобным носителем информации в виде слюны. Примерно на 99,5% слюна состоит из воды, в которой растворены органические и минеральные вещества. В небольших количествах в слюне присутствует холестерин и его эфиры, свободные жирные кислоты, гормоны (кортизол, эстрогены, прогестерон, тестостерон), различные витамины и другие вещества. Из минеральных веществ — анионы: хлориды, бромиды, фториды, йодиды, фосфаты, бикарбонаты; катионы: натрий, калий, кальций, магний, железо, медь, стронций и др. Еще в 1946 году швейцарским ученым Папаниколау были созданы методики и приборы типа микроскопа, где по засохшей слюне, образующей в период овуляции картинку, напоминающие листья папоротника, определялось время «плодовитых» дней, когда женщина могла забеременеть. Но информативность этого метода оставляла желать лучшего, так как симптом арборизации (от латинского arbor — дерево) отражает лишь уровень эстрогенной насыщенности женского организма,

а не наличие овуляции. Все это предопределило ограниченность применения данных приборов. Незадолго до этого чешские ученые в 1922 году Я. Гейровский и М. Шикаго теоретически обосновали и впервые применили на практике метод полярографии для определения концентрации тех или иных веществ и соединений в растворах, за что они были удостоены Нобелевской премии в 1959 году.

Соединив возможности полярографии с новейшими исследованиями в области медицины, химии и материаловедения, а так же с последними достижениями электронной техники и технологии в 1998 году российскими учеными (*Беркенгейм М. Л и коллеги*) удалось, впервые в мире, создать прибор, определяющий период овуляции в менструальном цикле женщины. Оказалось, что содержание K^+ в слюне по-видимому четко коррелирует именно с пиком ЛГ в сыворотке крови (постоянное повышение ЛГ при синдроме склерокистозных яичников не сопровождается по данным прибора наличием овуляции). На протяжении последующих лет прибор постоянно совершенствовался. За время производства прибора в течение последних лет были резко улучшены его параметры, в первую очередь точность определения овуляции и надежность. Прибор защищен 4 российскими патентами на изобретение и прошел все клинические и технические испытания в Минздраве и в Госстандарте Российской Федерации. Прибор «Веста» предназначен для индивидуального длительного использования, настраивается на каждую женщину, удобен в использовании, прекрасно оформлен, долговечен, неприхотлив (требуется лишь замена батареек 1 раз в 2-3 года). Стоит отметить, что данный прибор имеет возможность перенастройки на разных женщин, что позволяет использовать его несколькими членами семьи попеременно.

Область применения прибора «Веста» достаточно обширна. Прибор позволяет:

- устанавливать дни, когда вероятность зачатия наибольшая и когда зачатие маловероятно;
- определять вероятную причину задержки менструации;
- устанавливать вероятную причину бесплодия и наблюдать за эффективностью лечения без оказания вредного влияния на здоровье;
- предохраняться от нежелательной беременности с минимальным риском без использования гормональных и механических противозачаточных средств;
- выявлять вероятную беременность на раннем сроке (одна — полторы недели после зачатия);

- вовремя распознавать опасность вероятного выкидыша;
- следить за гормональным статусом в менопаузе;
- прогнозировать пол ребенка при зачатии (исследования, проводившиеся в «Национальном Институте медицинских проблем окружающей среды» (штат Северная Каролина) показали, что от времени зачатия по отношению ко времени наступления овуляции зависит не только собственно зачатие ребенка, но и его пол).

Конечно, опыт работы с данным прибором еще не достаточно большой, возможно не учтены некоторые особенности образа жизни женщины, влияние вредных факторов (в том числе, курения), приема различных лекарственных средств и прочее, на состояние слюны. Тем не менее, применение данного прибора имеет будущее, поскольку это индивидуальный прибор, который может использоваться женщиной на протяжении всей жизни для оценки функционирования репродуктивной системы — определения овуляции, оценки гормонального фона, планирования наступления беременности.

Вполне понятно, что выбор метода диагностики овуляции в каждом конкретном случае определяется многими моментами: с одной сто-

роны — точностью, но с другой — удобством выполнения, быстротой результата, возможностью получения комплексной информации о состоянии репродуктивной системы, вероятностью прогнозирования овуляции, стоимостью и др., поэтому, гинеколог должен иметь как можно более полное представления обо всех существующих методах диагностики овуляции, чтобы выбрать для конкретной женщины наиболее оптимальный и подходящий для нее способ.

Литература

1. Бенедиктов И. И., Скорнякова М. Н. Маточные кровотечения в гинекологии. Свердловск, 1978; 238 с.
2. Берек Дж., Адаши И., Хиллард П. Гинекология по Эмилио Новаку. М.: Практика, 2002.
3. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. Под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; 616 с.
4. Гинекологическая эндокринология. В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. М.: МЕДпресс-информ, 2006; 2-е изд; 528с; ил.
5. Манухин И. Б., Тумилович Л. Г., Геворкян М. А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: ГэотарМедиа, 2006; 247.
6. Скорнякова М. Н. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии: Рук-во для врачей. Екатеринбург, 2000; 383с.
7. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. М.: МИА, 2005.
8. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 1056 с.

Фото Прибор «Веста»



Благодарность

Выражаем благодарность за возможность размещения статьи ООО «МедприборЕК» – дилеру по УрФО, ХМАО, ЯНАО электронного прибора для определения овуляции «Веста»

ООО «МедприборЕК», ул. Фурманова, 109, офис 102, тел. 268-90-28, медицинский отдел 8-912-65-65120; e-mail: medpribor@inbox.ru, www.vesta.womantalk.ru. Приглашаем к сотрудничеству врачей.