

УДК 618.111-007.1

©М.О. Щербина, О.Г. Граділь, О.М. Аралов

СТАН ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ ЯК ПОКАЗНИК ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ЖІНКИ*Харківський національний медичний університет*

СТАН ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ ЯК ПОКАЗНИК ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ЖІНКИ. Оцінка стану овариального резерву у жінок з безпліддям є запорукою успішної реалізації методик допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Для досягнення бажаної вагітності необхідно мати уявлення про стан овариального резерву у пацієток перед проведенням контрольованої овариальної стимуляції. Аналізуючи характер та тривалість менструального циклу, дані гормонального, ультразвукового обстеження, визначені зміни овариального резерву у пацієток різних вікових груп. Сформульовані поняття та виділено характеристики нормального, зниженого і вкрай низького овариального резерву. Визначено, що стан овариального резерву корелює з віком пацієток.

СОСТОЯНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ. Оценка состояния овариального резерва у женщин с бесплодием является залогом успешной реализации вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Для достижения желаемой беременности необходимо иметь представление о состоянии овариального резерва у пациенток перед проведением контролируемой овариальной стимуляции. Проанализирован характер и длительность менструального цикла, данные гормонального и ультразвукового обследования, определены изменения овариального резерва у пациенток разного возраста. Сформулированы понятия и определены характеристики нормального, сниженного и крайне низкого овариального резерва. Подтверждено, что состояние овариального резерва коррелирует с возрастом пациенток.

CONDITION OVARIAN RESERVE AS AN INDICATOR OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM. Assessment of ovarian reserve in women with infertility is the key to successful implementation of assisted reproductive technology (ART). Prior to ovarian stimulation is necessary to have knowledge about the state of ovarian reserve. Analysis of changes in the menstrual cycle, hormonal and ultrasound study will judge the state of ovarian reserve in women of all ages. Formulated the concept and identify characteristics of normal, reduced and very low ovarian reserve. Status of ovarian reserve correlates with the age of women.

Ключові слова: овариальний резерв, допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ).

Ключевые слова: овариальный резерв, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ).

Key words: ovarian reserve, assisted reproductive technology (ART), Follicle-stimulating hormone (FSH).

ВСТУП. Проблема фолікулогенезу та виснаження фолікулярного запасу на протязі репродуктивного життя жінки цікавить дослідників багато десятиліть. В даний час вітчизняна школа ембріологів велике значення надає як процесу елімінації фолікулів при фізіологічному старінні [1], так і гаметопатіям при різних патологічних станах [2].

Лікування безпліддя за допомогою допоміжних репродуктивних технологій міцно увійшло в рутинну гінекологічну практику. Основним фактором успішного результату стимуляції суперовуляції є здатність яєчників відповісти на стимуляцію адекватним зростанням декількох фолікулів, що містять здатні до запліднення ооцити [3,4,5,6].

У світовій літературі окремі повідомлення про методи визначення овариального резерву з'явилися в кінці 80-х років і з тих пір є предметом численних обговорень у наукових колах [2,7,8,9]. Роботи 90-х років значно розширили уявлення про репродуктивну функцію жінки і дозволили сформулювати уявлення про індивідуальний біологічний вік яєчників (овариальний резерв) [10,11,12,13].

Поняття «овариальний резерв», незважаючи на його розповсюдженість в різних джерелах літератури, сформульовано недостатньо чітко і ясно. Під овариальним резервом розуміють функціональний резерв яєчника, який визначає здатність останнього до розвитку

здорового фолікула з повноцінною яйцеклітиною. Овариальний резерв - показник, що відображає величину фолікулярного пула яєчників і якість ооцитів, що знижується з віком і визначає стан репродуктивної функції жінки [14]. К.Ю. Боярський визначив овариальний резерв як здатність яєчників адекватно відповісти на овариальну стимуляцію зростанням повноцінних фолікулів, що містять здорові яйцеклітини [15,16]. Він залежить від фізіологічних і патофізіологічних чинників, та являється важливою складовою частиною репродуктивного потенціалу жінки [14].

До фізіологічних чинників, визначаючих овариальний резерв, відноситься в першу чергу кількість премордіальних фолікулів (премордіальний пул), що знаходяться в яєчниках дівчинки до моменту становлення менструальної функції. У нормі вона становить 270 000 - 470 000 фолікулів [17]. Добре відомо, що з кожним менструальним циклом загальна кількість фолікулів зменшується, і при зникненні останніх фолікулів настає менопауза. Проведені в останні роки дослідження показали, що частота елімінації фолікулів подвоюється, коли премордіальний пул скорочується до 25000 фолікулів, що в нормі відповідає віку 37,5 років. Цей вік визначається як критичний, після якого овариальний резерв різко знижується [18]. Вік пацієтки є одним з найважливіших факторів, що визначає овариальний резерв. Проте існують значні індивідуальні

особливості в настанні менархе (10-16 років), настанні менопаузи (45-55 років), які можуть визначати індивідуальний біологічний вік жінки [5,8,14]. Також слід зазначити, що наявність менструальної і навіть овуляторної функції не відображає повністю стан репродуктивного потенціалу жінки [14]. Вищенаведене свідчить про недостатню інформативності хронологічного віку жінки як показника репродуктивного потенціалу яєчників. Це диктує необхідність розробки тестів, що визначають індивідуальний біологічний вік жінки «оваріальний резерв».

Починаючи з 1987 року відзначений підвищений інтерес до можливості скринінгу оваріального резерву, і з тих пір були запропоновані і вивчені численні тести, включаючи базальні гормональні дослідження, біофізичні тести, біопсію яєчників і стимуляційні функції яєчників в циклах ДРТ саму по собі [5, 9, 11]. До середини 90-х років стало очевидно, що найважливішою умовою для вибору тестів є мінімальна інвазивність, висока надійність і здатність прогнозувати кількісні, і якісні параметри оваріального резерву [14,19].

Метою роботи була оцінка стану оваріального резерву жінок з безпліддям, шляхом дослідження гормональних змін та ультразвукових параметрів (об'єму яєчників і кількості антральних фолікулів), що можуть бути використані в якості показників оваріального резерву.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У дослідженні прийняло участь 98 жінок репродуктивного віку. Основну групу склали 68 жінок віком від 24 до 43 років, що звернулися з приводу лікування безпліддя та потребували застосування методик ДРТ. Контрольну групу склали 30 здорових жінок. Шляхом опитування вивчалися особливості менструальної функції (тривалість, регулярність менструального циклу, зміни характеру менструацій), наявність у минулому оперативних втручань на додатках матки та їх характер.

Функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи оцінювали за рівнем гіпофізарних (лютеонізуючий (ЛГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), пролактин (ПРЛ)) і статевих стероїдних гормонів (естрадіол, тестостерон) у сироватці крові. Овуляцію підтверджували даними УЗД, вмістом прогестерону в плазмі крові на 4-6 день лютеїнової фази циклу.

Стан гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи визначали по наявності та вираженості ознак гіперандрогенії (акне, гірсутизму), рівню кортизолу, тестостерону в сироватці крові.

Оцінка функціонального стану щитовидної залози, поряд з загально-клінічним обстеженням, включала дослідження ТТГ, Т3, Т4. Дослідження проводили за показаннями переважно в групі пацієнток з порушенням ритму менструацій. Кров для дослідження забирали з ліктьової вени на 3-5 день власного або індукованого менструального циклу, вміст прогестерону визначали на 4-6 день після позитивного тесту на овуляцію.

Визначення концентрації ПРЛ, ЛГ, ФСГ, естрадіолу, прогестерону, тестостерону, кортизолу, Т3, Т4 виробляли радіоімунологічними методами з використанням відповідних тест-систем згідно прикладеним до них інструкціям.

На 2-4 день спонтанної менструації або індукованої комбінованими пероральними контрацептивами менструально-подібної реакції всім пацієнткам проводили оцінку оваріального резерву шляхом трансвагінального ультразвукового дослідження яєчників. Дослідження виконували на апараті Pie Medical Equipment BV "Picus" з використанням трансвагінального датчика з частотою 6,5 МГц в режимах сканування В-mode. Всі вимірювання проводилися в першій половині доби (до 12.00) при спорожненні сечового міхура. Для кожного яєчника при скануванні визначали наступні показники: об'єм яєчника, який обчислювали за формулою $0,5236 \times L \times W \times T$, де L - поздовжній, W - переднезадній і T - поперечний розмір яєчника (функція Volume в режимі подвійного вікна); кількість антральних фолікулів діаметром 2-10 мм; середній діаметр найбільшого фолікула як половину суми його двох перпендикулярних розмірів. При виявленні в малому тазу об'ємних патологічних утворень оцінювали їх локалізацію, форму, розміри і внутрішню структуру, а також встановлювали нозологічну форму захворювання. Ехографію при первинному обстеженні виробляли в ранню фолікулярну фазу циклу, в процесі подальшого спостереження – за показаннями.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. При вивченні репродуктивної функції жінок було виявлено, що первинним безпліддям страждали 53% (36) пацієнток, вторинним - 47% (32). Аналізуючи репродуктивний анамнез пацієнток із вторинним безпліддям, ми виявили, що лише 4,5% (3) пацієнток мали в анамнезі тільки мимовільні викидні, у 50% (16) жінок в анамнезі були як мимовільні викидні, так і штучні аборти, у 45,5% (13) штучні аборти або термінові пологи. Серед причин безпліддя у сімейних пар трубно-перітонеальний фактор зустрічався у 60%, ендокринні порушення та ендометріоз у 33%, чоловічий фактор у 15%. Більш ніж у половини обстежених пар було виявлено комбінацію декількох етіологічних чинників. В усіх жінок з трубно-перітонеальним фактором безпліддя в анамнезі виявлено перенесені інфекції що передаються половим шляхом, зокрема хламідіоз, мікоплазмоз, трихомоніаз та міксоінфікування. Анамнестично більш ніж у 40% жінок зафіксовано діагноз хронічний сальпінгоофорит з частими загостреннями.

Аналізуючи динаміку зміни ФСГ, об'єму яєчників і числа антральних фолікулів в них, було зареєстровано підвищення рівня ФСГ з віком пацієнтки, зниження об'єму яєчників і числа антральних фолікулів в них. Так, якщо у віці до 33 років лише у 1,3% жінок рівень ФСГ був вище 15 МО/л, то у віці 33-38 років підвищений рівень гормону був зареєстрований у 29% жінок, а старше 38 років вже у всіх жінок зазначалося стійке підвищення рівнів ФСГ. Також з віком жінки було зареєстровано зменшення об'єму яєчників і числа антральних фолікулів в них. У віці до 38 років тривалість менструального циклу складала 28-31 день, після 38 років значна частка жінок відзначила вкорочення менструального циклу до 23 днів. Отримані дані дозволили нам сформулювати поняття оваріального резерву та виділити характеристики нормального, зниженого і вкрай низького оваріального резерву. Оваріальний

резерв ми визначили як важливу складову частину репродуктивного потенціалу жінки, яка характеризує функціональний стан репродуктивної системи і оцінюється за допомогою біохімічних та ультразвукових параметрів. Нормальний оваріальний резерв реєструється при наявності у пацієток наступних показників: регулярний менструальний цикл 28-31 день, рівень ФСГ не більше 9 МО/л, обсяг яєчників не менше 5 см, число антральних фолікулів не менш 5 у кожному яєчнику. Знижений оваріальний резерв: вкорочення менструального циклу на 2-3 дні, епізоди підвищення рівня ФСГ > 15МО/л, обсяг яєчників від 3 до 5 см, число антральних фолікулів не більше 3 в кожному яєчнику. Вкрай низький оваріальний резерв: стійкі порушення менструального циклу, стійке підвищення рівня ФСГ > 15МО/л, обсяг яєчників <3 см, число антральних фолікулів не більше 2 в кожному яєчнику.

Стан оваріального резерву корелює з віком пацієток. У жінок до 34 років нормальний оваріальний резерв мав місце в 76%, у віці від 34 до 38 років лише в 30% випадків, а у всіх пацієток старше 38 років був виявлений знижений або вкрай низький оваріальний резерв.

ВИСНОВКИ. Функціональна активність репродуктивної системи визначається станом оваріального резерву пацієток, маркерами якого є тривалість менструального циклу, рівні ФСГ, об'єм яєчників і число антральних фолікулів в них; при цьому нормальний

оваріальний резерв характеризується регулярним менструальним циклом тривалістю 28-31 день, рівнем ФСГ не більше 9 МО/л, об'ємом яєчників не менше 5 см³, числом антральних фолікулів в них не менше 5 у кожному; при зниженні оваріального резерву відзначається вкорочення менструального циклу, підвищення рівня ФСГ, зменшення об'єму яєчників і числа антральних фолікулів в них.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.

Питання щодо визначення стану оваріального резерву залишається відкритим. Активно вивчається роль Антимюллерового гормону та інгібіну В як найбільш точних маркерів оваріального резерву, що характеризують стан антральних фолікулів. Але використання їх у повсякденній практиці лікаря-репродуктолога, з матеріального боку, є ускладненим.

Подальшого вивчення потребує вплив гонадотропних гормонів на формування та функціонування оваріального резерву, а також гормонів шишкоподібної залози, зокрема мелатоніну, як універсального внутрішнього коректора усіх залоз. Механізм впливу мелатоніну на гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему є недостатньо вивченим. Перспективними є вивчення антиоксидантних властивостей мелатоніну, враховуючи, що при проведенні КОС та дозрівання яйцеклітини активізуються показники окиснювального стресу в фолікулярній рідині, а це, в свою чергу, ставить питання щодо якості отриманого ооцита.

ЛІТЕРАТУРА.

1. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: МИА. – 2000. – 336 с.
2. Об эффективности экстракорпорального оплодотворения / Н.Д. Фанченко [и др.] // Пробл. репрод. – 2000. – Т. 2, № 3. – С.22-26.
3. Воробьева О.А. Особенности оплодотворения ооцитов и развития эмбрионов в культуре у женщин с недостаточностью яичников / О.А. Воробьева, А.А. Кирсанов, В.В. Потин // Пробл. репрод. – 1999. – № 4. – С.17-21.
4. Формирование blastocист и частота наступления имплантации у женщин разных возрастных групп в зависимости от длительности бесплодия в анамнезе / А.В. Светлаков [и др.] // Пробл. репрод. – 2003. – Т. 3, № 4. – С. 59.
5. Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age / J. McNaughton [et al.] // Clin Endocrinol. – 1992. – Vol. 36. – P. 339-344.
6. An initial low response predicts poor outcome in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection despite improved ovarian response in consecutive cycles [text] / Z. Veleva [et al.] // Fertil Steril. – 2005. – Vol. 83. – P. 1384-1390.
7. Шаралова, О.В. Современные проблемы охраны репродуктивного здоровья женщин: пути решения / О.В. Шаралова // Вопр. гинек. акуш. перинат. – 2003. – Т. 2, № 1. – С.7-10.
8. Кустаров, В.Н. Влияние возраста на частоту наступления беременности в программе ЭКО / В.Н. Кустаров, К.Ю. Боярский // Пробл. репрод. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 46-49.
9. Кустаров, В.Н. Искусственная инсеминация в лечении бесплодия [Текст]: дис. д-ра мед. наук / В.Н. Кустаров. – Л., 1987. – 306с.
10. Грищенко В.И. Эндоскопия в диагностике и лече-

нии женского бесплодия / В.И. Грищенко, Н.И. Козуб. – Харьков: Основа, 1998. – 216 с.

11. Боярский, К.Ю. Клиническое значение тестов определения овариального резерва в лечении бесплодия: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.Ю. Боярский. – Санкт-Петербург., 2000. – 26 с.

12. Боярский, К.Ю. Старение репродуктивной системы и эффективность вспомогательных репродуктивных технологий / К.Ю. Боярский // Пробл. репрод. – 1996. – № 4. – С. 57 - 62.

13. Боярский К.Ю. Овариальная стимуляция и фолликулогенез в конце 90-х: на пороге будущего / К.Ю. Боярский // Пробл. репрод. – 1997. – №4. – С. 61 -68.

14. Мишьева, Н.Г. Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва [Текст]: дис. ... д.мед.н / Н.Г. Мишьева. – М., 2008.

15. Боярский, К.Ю. Фолликулогенез и современная овариальная стимуляция (обзор литературы) / К.Ю. Боярский // Пробл. репрод. – 2002. – № 1. – С. 36-43.

16. Боярский, К.Ю. Функциональные тесты, определяющие овариальный резерв / К.Ю. Боярский // Пробл. репрод. – 1998. – №3. – С. 3.

17. Use of ovarian reserve tests for the prediction of ongoing pregnancy in couples with unexplained or mild male infertility [Text] / I.A.J. van Rooij [et al.] // Reprod. BioMed. – 2006. – Vol. 12. – P. 182-190.

18. Muttukrishna S. Markers of Ovarian Reserve [Text] / S. Muttukrishna //BJOG. – 2004. – Vol. 111. – P. 1248- 1253.

19. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome [text] / F.J. Broekmans [et al.] // Hum Reprod Update. – 2006. – Vol. 12. – P.685-718.

Отримано 25.01.13