

Диференційований підхід до діагностики стану яєчників у жінок із безпліддям при синдромі виснажених яєчників

А.Д. Вітюк, Р.Г. Гафійчук

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Український державний інститут репродуктології

Дана робота пропонує підвищити ефективність лікування ановуляторного безпліддя шляхом оптимізації алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із синдромом виснажених яєчників (СВЯ) у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) з використанням удосконаленої програми стимуляції овуляції. Встановлено, що при прогресуванні СВЯ діагностується підвищення в крові концентрації ФСГ, ЛГ і естрадіолу та зниження рівня основних маркерів оваріального резерву, а саме – рівні АМГ та інгібіну, розміри обох яєчників, кількість антральних фолікулів, що є основною причиною ановуляторного безпліддя.

Доведена ефективність оптимізованого алгоритму підготовки до стимуляції овуляції в жінок із ановуляторним безпліддям при СВЯ, активної підготовки та застосування запропонованої адаптованої програми ДРТ з використанням диференційованого підходу до медикаментозної корекції, що дозволило вдвічі підвищити ефективність лікування репродуктивної функції порівняно з традиційним лікуванням, а також зменшити економічне навантаження на пацієнта на 30%.

Ключові слова: ановуляторне безпліддя, синдром виснажених яєчників, маркери оваріального резерву, медикаментозна корекція.

Питання збереження та зміцнення репродуктивного здоров'я в останній час потребують прищільної уваги та активних дій. Ця проблема прирівнюється до глобальних, вирішення яких обумовлює факт подальшого існування нації. Формування репродуктивного здоров'я – процес тривалий і складний, значною мірою він визначається умовами розвитку жінки ще від народження. Передчасне виснаження яєчників (ПВЯ) зустрічається в 1% жінок і призводить до гіпергонадотропного гіпогонадізму [1–3, 5]. У більшості випадків причини захворювання невизначені. Серед відомих причин можна назвати такі: генетичні аберації, які зачіпають Х-хромосому або автосоми, автоімунне ураження яєчників, про що свідчить зв'язок ПВЯ з іншими автоімунними порушеннями, ятрогенні фактори після хірургічного, радіотерапевтичного або хіміотерапевтичного втручання (наприклад, у випадку злоякісних новоутворень), фактори навколишнього середовища (наприклад, вірусні інфекції і токсини, для яких невідомо чітких механізмів дії) [2, 3, 9]. Діагноз базується на виявленні аменореї у віці до 40 років, що супроводжується рівнями ФСГ в межах, характерних для менопаузи. Частиною діагностичного обстеження є пошук супутніх автоімунних порушень і каріотипування, особливо при ранніх проявах захворювання [1, 2, 4].

Мета роботи – спрогнозувати можливу відповідь яєчників на стимуляцію овуляції за допомогою ультразвукового моніторингу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводились у кілька етапів. На I етапі проведено ретроспективний аналіз 2740 амбулаторних карт жінок із безпліддям після лапароскопічних операцій з метою оцінки частоти ановуляторного безпліддя при синдромі виснажених яєчників (СВЯ).

На II етапі проспективним обстеженням були охоплені 63 пацієнтки (основна група), які мали ановуляторне безпліддя при СВЯ, та 30 соматично здорових жінок з нормальною менструальною та репродуктивною функцією. Під час дослідження вивчали особливості гормонального гомеостазу та вродженого неспецифічного (природного) та набутого (адаптивного) специфічного імунітету у жінок обох груп.

Функціональний стан гіпофізарно-яєчничкової системи вивчали за допомогою гормональних, біохімічних, ультразвукових, рентгенологічних та ендоскопічних методів дослідження. Матеріалом для дослідження були виділення із заднього склепіння піхви та цервікального каналу, циліндричний епітелій з цервікального каналу, а також сироватка крові.

Розроблена анкета обстеження пацієнток. У подальшому були застосовані: клінічні, лабораторні (культуральний; полімеразна ланцюгова реакція – ПЛР) методи; визначали в сироватці крові концентрації гормонів (E₂, ЛГ, ФСГ, П, Т, Прл, ТТГ, Т₃, Т₄, АМГ, інгібін В) імуноферментним методом; імунологічний (Т, В та 0-лімфоцити, IgA, IgM та IgG, ЦІК у сироватках крові визначали за допомогою ферментних наборів фірми «Roshe», Швейцарія); інструментальні – ультразвукова діагностика – УЗД на апараті «Hawk» тип 2102 SN 2004-1849096 (Данія) та LOGIQ P5/A5 pro SN 70922 SUO (США) по заальноприйнятим методикам (М.Н. Буланов, 2010). Лапароскопію та гістероскопію проводили під ендотрахеальним наркозом за загальноприйнятною методикою з використанням обладнання фірми «Karl Storz» (Німеччина). В якості оптичного середовища використовували розчин «Турусол». Алгоритм лапароскопічного втручання включав: визначення величини, положення, форми матки, стану її серозного покриву; розташування, форму, довжину, загального вигляду маткових труб, стану їх фімбріальних відділів; дослідження прохідності маткових труб за допомогою хромогідротубації 0,1% розчином метиленового синього; визначення наявності, вираженості і поширення спайкового процесу у малому тазі, характеру спайок та їх переважної локалізації; величини, розташування, характеру поверхні яєчників, наявності стигм, овуляції, фолікулярних кіст, жовтих тіл та ін.

Для статистичної обробки отриманих результатів використовували метод варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної (М), середньої похибки се-

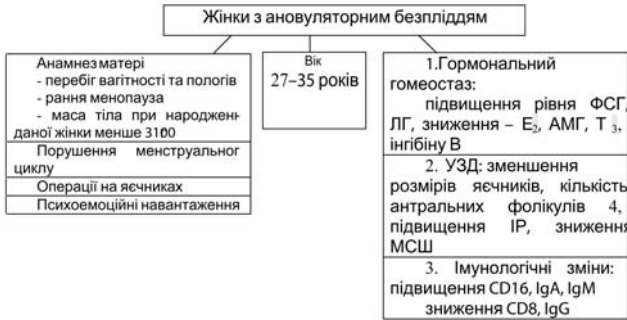


Рис. 1. Алгоритм діагностичних заходів

редньої величини (m) та вірогідності (p). Достовірність параметричних величин оцінювали за вірогідністю критерію Стьюдента, а непараметричних – із застосуванням методу кутового перетворення Фішера. Різницю між величинами чисел вважали достовірною у разі $p < 0,05$. Отримані в результаті клінічних досліджень дані опрацьовані методом варіаційної статистики з використанням статистичних програм «Біостатистика 9» та «STAT-GRAPICS» для NB SONY VPCSB. Математичні методи дослідження були виконані згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера (2008).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

З метою оптимізації діагностичних аспектів ановуляторного безпліддя при СВЯ використовували наведений нижче алгоритм (рис. 1).

На I етапі проведено ретроспективний аналіз 2740 амбулаторних карт жінок із безпліддям після лапароскопічних операцій з метою оцінки частоти ановуляторного безпліддя при СВЯ (рис. 2).

Діагноз ановуляторне безпліддя при СВЯ встановлено у 2,3% випадків серед усіх пацієнок. Проведено аналіз діагностично-лікувальних заходів на всіх етапах надання допомоги 63 безплідним подружнім парам, які тривалий час попередньо лікувались від безпліддя (від 2 до 10 років), згідно з рекомендаціями ВООЗ та Наказів МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р. та № 676 від 31.12.2004 р.

Групи були рандомізовані за віком. Переважна більшість жінок із ановуляторним безпліддям при СВЯ були у віці від 25 до 35 років – 45 (71,4%), що майже рівнозначно групі контролю (ГК) – 22 (73,3%). У результаті аналізу захворюваності в дитячому й підлітковому віці (епідемічний паротит, вітряна віспа, скарлатина, краснуха, кір), виявлено, що кожна четверта жінка основної групи мала супутню соматичну патологію та часте

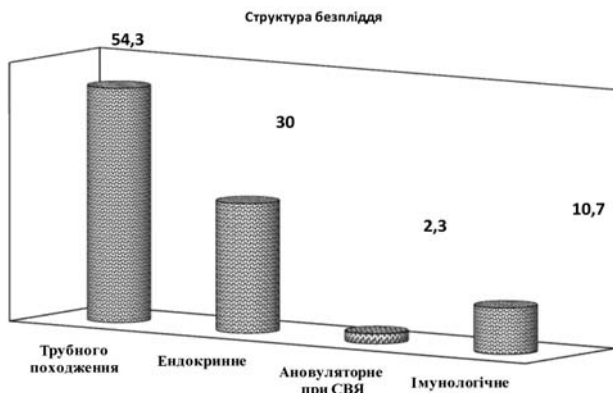


Рис. 2. Структура безпліддя у жінок Західного регіону

поєднання 2-4 інфекційних захворювань впродовж короткого періоду (впродовж 1 року).

У 83 (92,2%) та 25 (83,3%) жінок основної та контрольної групи шлюб був зареєстрований. Неодружених в основній групі було 9 (14,3%), у контрольній групі – 2 (6,7%). Були виявлені такі екстрагенітальні захворювання: анемії – в 44 жінок (69,8%) основної групи, тоді як у жінок ГК вони спостерігалися в 11 (36,7%); гіперплазії щитоподібної залози виявлені у 28 (44,4%) та 13 (43,3%) жінок; захворювання серцево-судинної системи – в 11 (17,4%) та 2 (6,7%); хронічний гастрит – у 10 (15,9%) та 1 (3,3%); захворювання нирок та сечового міхура – у 14 (22,2%) і 21 (13,3%); хронічний холецистит – у 9 (14,3%) та 2 (6,7%). Інші екстрагенітальні захворювання (неврози, хронічний тонзиліт, травми, хронічні бронхіт та гайморит, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, цукровий діабет та гіпертонічна хвороба) становили відповідно від 2,5 до 14,3% у жінок основної та контрольної групи.

Середній вік початку статевого життя у жінок основної групи становив 15,2 року й був вірогідно нижчим за показник у контрольній групі – 17,9 року ($p < 0,05$). Кількість статевих партнерів в основній групі становила: 1 – у 6 (9,5%) жінок, 2 – у 25 (39,7%), 3 і більше – у 32 (50,8%); цей показник був вірогідно вищим ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі, – у більшості жінок було 2 статевих партнера – у 25 (83,3%), і тільки у 5 (16,7%) було 3 і більше ($p > 0,05$).

Вивчивши аналіз даних анамнезу та перебігу вагітності у матерів обстежених жінок основної групи, встановлено, що у 34 (55,6%) була загроза переривання вагітності, у 2 (3,3%) – плацентарна недостатність, у 23 (36,5%) – гестоз першої половини вагітності, у 12 (19,4%) – гестоз другої половини вагітності, у 8 (12,6%) – аномалії пологової діяльності, у 9 (14,3%) – передчасні пологи та у 14 (22,2%) – анемії; тільки у 26 (41,3%) маса тіла дитини при народженні становила більше 3100 г. Також нам вдалося виявити, що у 29 (46%) пацієнок основної групи менопауза у матерів настала у віці 32-42 років, що, безумовно, вказує на генетично зумовлене успадкування розвитку СВЯ. В основній групі психоемоційні навантаження були в 65,1% випадків, оперативні втручання на яєчниках – у 42,8%.

Менархе у жінок основної групи встановилось у середньому в $12,7 \pm 0,5$ року, що відповідає віковій нормі регіону і достовірно не відрізнялось від часу появи менархе у жінок контрольної групи.

Жодна жінка основної групи не мала регулярного менструального циклу, що вже було свідченням порушеного гормонального фону, спричиненого недостатнім стероїдогенезом в яєчниках. Звертає на себе увагу, що серед порушень менструальної функції найчастіше спостерігалися: аменорея – у 22 (34,9%), опсоменорея – у 15 (23,8%) гіпоменорея – у 13 (20,6%) та олігоменорея – в 11 (17,5%). У 6 (9,5%) жінок діагностовано синдром хронічного тазового болю. У контрольній групі порушення менструальної функції не спостерігались.

Функціональний стан репродуктивної системи у жінок із безпліддям при СВЯ оцінювали за даними концентрації в периферійній крові гонадотропних гормонів (ФСГ і ЛГ), пролактину і основних гормонів яєчників (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), яку визначали на 2-3-тю добу (базовий рівень) та на 7-му (± 2) (фолікулярна фаза) добу менструального циклу.

Визначення концентрації гонадотропінів (ЛГ і ФСГ), естрадіолу і прогестерону на 2-гу добу менструального циклу вказувало на збереження їх динаміки. Разом з тим

Таблиця 1

Концентрація гормонів у крові обстежених жінок (M±m)

Гормони	Основна група (n=63)	Контрольна група (n=30)
Естрадіол, пг/мл	127,6±21,3*	308,4±8,7
ФСГ, МО/л	7,2±0,6*	5,2±0,2
ЛГ, МО/л	13,5±0,6*	5,8±0,1
Тс, нмоль/л	1,2±0,2	1,0±0,1
Прл, мМО/л	274,3±14,2*	386,1±16,3
П, нмоль/л	13,5±1,4*	18,2±0,2
ТТГ, мМО/л	2,8±0,1	2,4±0,02
Т ₃ , нмоль/л	1,2±0,1*	2,6±0,2
Т ₄ , нмоль/л	98,6±1,07	111,2±1,07

Примітка: * - різниця вірогідна порівняно з контрольною групою (p<0,05).

Таблиця 2

Біохімічні маркери оваріального резерву в обстежених жінок

Гормони	Основна група (n=63)	Контрольна група (n=30)
Інгібін В, пг/мл	28,6±1,2*	79,3±11,8
АМГ, нг/мл	0,5±0,3*	2,7±0,7

Примітка: * - відмінність вірогідна відносно контрольної групи (p<0,05).

при співставленні отриманих лабораторних даних у жінок із ановуляторним безпліддям при СВЯ з показниками контрольної групи спостерігався ряд істотних відхилень, особливо рівня естрадіолу та ФСГ і співвідношення ЛГ і ФСГ (табл. 1).

У жінок з ановуляторним безпліддям при СВЯ рівень естрадіолу в плазмі крові був вищим, ніж у контрольній групі (p<0,05). Оцінка гормонального статусу свідчить про підвищення рівня ФСГ в 1,5 разу при СВЯ (p<0,05) порівняно з показниками у жінок контрольної групи.

Одночасно спостерігалось підвищення в 1,2 разу рівня ЛГ у жінок основної групи порівняно із жінками контрольної групи. На підставі цього можна зробити висновок, що в жінок основної групи виявлені зміни концентрації ЛГ можуть спричинити порушення фолікулогенезу, стероїдогенезу та відсутність повноцінної овуляції.

Отже, у жінок основної групи спостерігалось підвищення в крові концентрації ФСГ і ЛГ та зниження Е₂, що може бути свідченням порушення адекватної відповіді яєчників на стимулюючий вплив гіпофізарних гормонів.

У жінок із СВЯ особливий інтерес представляє визначення індексу ЛГ/ФСГ, оскільки для даної патології можуть бути характерними три варіанти: ФСГ/ЛГ=1, <1, >1. В обстежених нами жінок даний показник становив 1,8:1, що свідчить про порушення репродуктивної функції. Зниження показників прогестерону та пролактину в жінок із ановуляторним безпліддям при СВЯ свідчить про зміну балансу стероїдних гормонів, який забезпечує реалізацію генеративної функції жінки, що зумовлено яєчником недостатністю. Із представлених даних (див. табл. 1) видно, що в основній групі підвищена концентрація ТТГ на фоні зниження рівнів Т₃ і Т₄; причому рівень Т₃ знижений у 2 рази порівняно з контролем (p<0,05), що вказує на порушення функції щитоподібної залози у цієї групи жінок.

Таблиця 3

Стан гуморальної ланки імунітету в обстежених групах жінок (M±m)

Гормони	Основна група (n=63)	Контрольна група (n=30)
Автоімунні лімфоцитотоксичні антитіла, %	13,9±1,22	12,6±1,05
Загальні ЦІК, ум.од.	137,2±3,04*	91,9±3,2
Дрібномолекулярні ЦІК, ум. од.	58,7 1,7	53,1±2,9
Крупномолекулярні ЦІК, ум.од.	48,5±2,3*	40,6±1,9
Константа, §	1,2	1,3
С3-компонент комплементу	25,9±0,9*	46,8±0,7
IgA, г/л	2,4±0,1	1,9±0,1
IgM, г/л	1,4±0,2	1,0±0,3
IgG, г/л	10,1±0,9	13,5±0,6
ІГ (G/M), г/л	9,3±0,2*	12,37±0,3

Примітка: * - різниця вірогідна порівняно з контрольною групою (p<0,05).

З метою визначення оваріального резерву – функціонального резерву яєчників, який визначає можливість останніх до розвитку здорового фолікула та фізіологічного яєчникового циклу, в основній групі дослідили рівень антимюллерового гормону (АМГ). Вибір такого дослідження був зумовлений тим, що рівень інгібіну В вважається показником кількості фолікулів, які можуть досягти овуляції, а його зменшення може бути більш раннім маркером зниженого оваріального резерву, ніж підвищення рівня ФСГ. У той же час, враховуючи, що АМГ синтезується оваріальними фолікулами, які ростуть, та преантральними, ріст яких не залежить від величини ФСГ, а його рівень у плазмі крові корелює з числом антральних фолікулів більше, ніж інші гормональні маркери (інгібін В, естрадіол, ФСГ), його можна використовувати в якості незалежного та надійного маркера оваріального резерву (табл. 2).

Під час дослідження концентрації інгібіну В також було встановлено, що його рівень знижений у 2,7 разу порівняно з групою контролю. Проведений аналіз за методом рангової кореляції Спірмена показав наявність негативного взаємозв'язку «помірної» сили між рівнями ФСГ та інгібіном В (R=-0,3).

Рівень АМГ становив 0,5 нг/мл, що чітко відображає оваріальний резерв та функціональну спроможність яєчників у жінок з їх обмеженою функцією та спровокованими порушеннями менструального циклу (див. табл. 2).

Загальноприйняті сьогодні показники гормонального профілю такі, як рівні ФСГ, естрадіолу, інгібіну В та АМГ, дозволяють певною мірою прогнозувати оваріальний резерв яєчників, а значення АМГ є більш точним показником репродуктивного потенціалу яєчників та відображає характер внутрішньояєчникових процесів. Враховуючи те, що в Україні визначення інгібіну В є дещо утрудненим, у нашому випадку варто звернути увагу на дослідження АМГ та фолікулометрію, що дозволить зберегти пацієнтці кошти, спеціалістам – час, а також у повному обсязі оцінити подальшу лікувальну тактику.

Відомо, що захист організму здійснюється трьома його складовими ланками – клітинним, гуморальним імунітетом та реалізованою фагоцитарною системою (Б.А. Никулин, 2008), кожна з яких, існуючи окремо, залежить одна від одної та взаємодіють між собою. Нами було проаналізовано показники відносної та абсолютної кількості основних імунокомпетентних клітин у периферійній крові у жінок із ановуляторним безпліддям при СВЯ. Отримані дані свідчать, що в обстежених жінок виявлені імунні порушення. II ступінь імунних порушень стосується зниження відносної кількості моноцитів/макрофагів – основних клітин, які розрізняють генетично чужорідні речовини та клітини, при цьому зростає інтоксикація організму пацієнток, у контрольній групі дані зміни не діагностовано. У жінок основної групи зростає лейкоцитарний індекс інтоксикації та відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів на фоні зниження відносної кількості моноцитів та загальної кількості лейкоцитів.

Під час вивчення показників Т- і В-клітинної ланки імунітету виявлено зміни кількісного складу різних субпопуляцій лімфоцитів порівняно з контролем: процентний вміст CD3, CD4 і CD16 у жінок основної групи був майже в 1,5 разу нижчим, ніж у здорових (відмінності вірогідні, $p < 0,05$), а CD8 – на 32% нижчим. Імунорегуляторний індекс (CD4/CD8) знижений майже на 18% ($p < 0,05$), що свідчить про зниження функцій розпізнавання та зниження реципрокної функції в межах автономної імюнокорекції.

Для аналізу функціонального стану гуморальної ланки імунної системи ми визначили три основні класи імуноглобулінів IgA, IgM, IgG у сироватці крові (табл. 3). Отримані дані свідчать, що середня концентрація IgM в 1,3 разу перевищувала показники контрольної групи; рівень IgA був на 30%, а IgG – на 25% нижчим, ніж у жінок контрольної групи, відмінності вірогідні ($p < 0,05$). Рівень ЦІК у жінок основної групи майже в 1,5 разу перевищував показники контрольної групи ($p < 0,05$).

Нами було проаналізовано показники відносної та абсолютної кількості основних імунокомпетентних клітин у периферійній крові у жінок основної групи після проведеного лікування.

Отже, у жінок із ановуляторним безпліддям при СВЯ зменшились прояви інтоксикації організму (за лейкоцитарним індексом інтоксикації), відзначено нормалізацію відносної кількості сегментоядерних нейтрофілів, відносної кількості моноцитів та загальної кількості лейкоцитів.

Під час вивчення показників Т- і В-клітинної ланки імунітету після проведеної імунокоригуючої терапії виявлено нормалізацію кількісного складу різних субпопуляцій лімфоцитів порівняно з контролем, імунорегуляторного індексу (I ступінь імунних порушень), що свідчить про активізацію функцій розпізнавання в межах автономної імюнокорекції.

Оцінено функціональний стан гуморальної ланки імунної системи. Отримані дані свідчать, що середня концентрація IgM не перевищувала 10%, що є позитивним прогностичним фактором для отримання бажаної вагітності.

У жінок з ановуляторним безпліддям при СВЯ існує зниження потенційної бактерицидної активності та її резерву, тому обґрунтовано призначення імунокоригуючої терапії. Після проведеної терапії показники неспецифічної ефекторної системи наблизились до рівня показників групи контролю.

Для діагностики функціонального стану яєчників та ендометрія ми проводили динамічне сонографічне дослідження протягом 3 менструальних циклів. Проведення трансвагінального сканування у поєднанні з доплерометрією на сьогодні має пріоритетне значення у діагностиці функціонального стану ендометрія та яєчників як при фізіологічних циклах, так і в разі безпліддя.

Під час УЗД визначали товщину ендометрія в максималь-

но потовщеній частині серединного комплексу (ближче до дна) від межі слизової оболонки з м'язовим шаром однієї стінки до аналогічної межі іншої стінки перпендикулярно поздовжній вісі тіла матки. Товщина ендометрія в жінок основної групи становила $2,5 \pm 1,9$ мм, у контролі – $5,4 \pm 2,5$ мм. Отже, отримані показники свідчать, що в порожнині матки відбуваються процеси інволюції, які зумовлені естрогеновою недостатністю.

Найбільш інформативним показником, який відбиває всі три розміри обох яєчників та їх співвідношення з товщиною матки, є матково-яєчниковий індекс (ЯМІ), котрий при СВЯ коливався від 0,2 до 1,7, був у середньому $0,9 \pm 0,4$, що в 1,7 разу менше, ніж у контролі, – $1,7 \pm 0,1$.

Щодо фолікулярного апарату яєчників, то в контролі на 5–7-му добу менструального циклу (МЦ) в паренхімі яєчників визначалися рідинні вклучення, за кількістю менше 4 і діаметром менше 8 мм, в одному з яєчників реєструвався доміантний фолікул розмірами до 10–12 мм, який до середини МЦ досягав 14–16 мм, проте в лютеїновій фазі не завжди перетворювався на жовте тіло.

УЗД є важливою ланкою в низці обстежень хворих на СВЯ, а також для встановлення клініко-морфологічної форми синдрому. Ехоструктурними особливостями СВЯ є зменшення всіх розмірів обох яєчників, про що свідчить зниження МЯФ до $0,9 \pm 0,4$ проти $1,7 \pm 0,1$ у контролі.

Під час порівняльного аналізу показників перифолікулярного кровотоку на 2–3-й день МЦ виявлено, що середня величина максимальної систолічної швидкості (МСШ) перифолікулярного кровотоку в доміантному яєчнику жінок обох груп достовірно не відрізнялась і становила у групі здорових жінок 12–14 см/с, а в жінок основної групи не перевищувала 10 см/с (табл. 4).

Щодо показника індексу резистентності, то вже на початку фолікулярної фази МЦ спостерігалось його достовірне підвищення у жінок із безпліддям. При цьому цей показник був вірогідно вищим щодо показника здорових жінок ($0,8 \pm 0,2$ проти $0,5 \pm 0,1$; $p < 0,05$). Даний факт можна пояснити наявністю більшого відсотку жінок з перенесеними запальними захворюваннями придатків (див. табл. 4).

Вивчаючи стан перифолікулярного кровотоку стінки доміантного фолікула напередодні овуляції у жінок основної групи, було відмічено, що кровозабезпечення стінки фолікула становило лише 50–65% його окружності на відміну від здорових жінок, в яких кровотік спостерігався більше ніж у 75% окружності домінуючого фолікула (рис. 3).

Такий рівень кровотоку в групі здорових жінок надає необхідні умови для того, щоб відбулася повноцінна овуляція та розвиток ооцита високої якості.

Більш детальна реєстрація показників кровотоку в судинах доміантного фолікула напередодні овуляції в групах досліджуваних жінок показала суттєве збільшення МСШ кровотоку (14–20 см/с) та достовірне зниження показників

Таблиця 4

Стан перифолікулярного кровотоку на 2-3-й день МЦ в обстежених жінок (M±m)

Групи жінок	n	Показник	
		ІР в інтраоваріальних судинах	МСШ (см/с)
Основна	63	$0,8 \pm 0,2^*$	$10,1 \pm 0,1$
Контрольна	30	$0,6 \pm 0,1$	$12,1 \pm 0,2$

Примітка: * – різниця вірогідна відносно показника контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблица 5

Показники периферійного кровообігу в інтраоваріальних судинах домінантного яєчника напередодні овуляції в обстежених жінок (M±m)

Групи жінок	n	Показник	
		IP в інтраоваріальних судинах	МСШ (см/с)
I	33	0,5±0,1*	11,5±0,1*
II	30	0,6±0,2*	10,7±0,1*
Контрольна	30	0,5±0,1	16,9±0,1

Примітка: * - різниця вірогідна відносно показника контрольної групи (p<0,05).



Рис. 3. Кровотік у стінці домінантного фолікула напередодні овуляції в жінки із синдромом виснажених яєчників

периферійного судинного опору до 0,5±0,1 у здорових жінок. Натомість у жінок із ановуляторним безпліддям при СВЯ спостерігалось незначне збільшення МШК (до 12 см/с) у стінці домінантного фолікула при відсутності або незначному зниженні периферійного судинного опору. Найбільш високими IP напередодні овуляції залишалися в I групі жінок, які мали в анамнезі запальні захворювання придатків та оперативні втручання на органах малого таза (IP=0,6±0,2). Збільшення МСШ кровотоку та одночасне зниження IP в судинах стінки преовуляторного фолікула є неодмінною умовою для здійснення розриву фолікула під час овуляції.

Ці данні узгоджуються з даними закордонних дослідників, які пропонують використовувати комплексне дослідження внутрішньоаяєчникового кровотоку з метою прогнозування часу овуляції та її повноцінності.

Під час наступного УЗД (13–15-й день МЦ) у пацієнок обох груп підтверджувався факт овуляції за наявності вільної рідини параоваріально або в дуglasовому просторі та формування на місці домінантного фолікула жовтого тіла.

Під час УЗД яєчників в пізню проліферативну фазу МЦ звертає на себе увагу той факт, що у 19 жінок (30,1%) із ановуляторним безпліддям при СВЯ спостерігалось подовження фолікулярної фази МЦ і термін настання овуляції припадав на 18–21-й день, у той час як у здорових жінок овуляція відбувалася на 12–14-й день МЦ. При цьому існує корелятивний зв'язок між рівнем естрогенів у сироватці крові та тривалістю фолікулярної фази МЦ (r=0,56).

Слід відзначити той факт, що одразу після овуляції у здорових жінок залишалися високі значення МСШ, а також протягом 4–5 днів (рання лютеїнова фаза) – відносно стабільними величини IP в межах 0,4–0,5. Натомість у жінок із ановуляторним безпліддям при СВЯ середні величини судинного опору, зокрема IP, достовірно перевищували ці показники в жінок із фізіологічними циклами і залишалися стабільними протягом усієї лютеїнової фази (IP=0,5–0,6).

У результаті проведених досліджень ми не отримали достовірних кореляційних зв'язків між розмірами жовтих тіл та їх функціональною спроможністю. На нашу думку, більш вагоме значення має адекватність ангиогенезу в судинах преовуляторного фолікула та жовтого тіла. У нормі до розриву фолікула зміни гемодинаміки пов'язані із збільшенням васкуляризації стінки фолікула та підвищенням в ній швидкості кровотоку. Це пов'язано з розширенням судин, які розташовані між клітинним шаром теки та фолікулом, що призводить до підвищення концентрації кисню в клітинах фолікула.

У разі ановуляторного безпліддя, зумовленого СВЯ, отримано достовірно високі показники IP, що залишаються стабільними протягом ранньої, середньої та пізньої лютеїнової фази, а це, у

свою чергу, призводить до формування неповноцінного жовтого тіла в умовах підвищеного судинного опору. За рахунок неповноцінного кровозабезпечення розміри жовтого тіла зменшені порівняно із здоровими жінками. У пацієнок з ановуляторним безпліддям у 2 рази частіше, ніж у здорових жінок, спостерігається стан лютеїнізації фолікула, пов'язаний, на нашу думку з гіпоестрогенією та відсутністю прискорення МСШ.

ВИСНОВКИ

Частота СВЯ становила 2,3% випадків серед жінок Західного регіону України із безпліддям. Основними причинами розвитку СВЯ є рання менопауза в матерів пацієнок – 46%, обтяжений перебіг вагітності – 55,6% та пологів – 26,9%, психоемоційні навантаження – 65,1%, операції на яєчниках – 42,8% з наступним порушенням МЦ; аменорея – у 34,9%, опсоменорея – у 23,8% гіпоменорея – у 20,6% та олігоменорея – у 17,5%. Зміни імунологічного стану характеризуються пригніченням імунної системи, підвищенням активації процесів автоагресії (зниження в 1,5 разу CD 3, CD 4, CD 16); збільшенням кількості циркулюючих імунних комплексів в 1,5 разу, збільшенням концентрації IgM, а також зменшенням концентрації IgA та IgG, зниженням рівня CD8. У жінок із ановуляторним безпліддям при СВЯ існує порушення стану оваріального резерву, які характеризуються в 96,8% зниженням рівня інгібіну В та в 67,2% – АМГ, зменшенням розмірів яєчників та кількості антральних фолікулів.

Перспективи подальших досліджень

Рациональний підхід до діагностики та лікування виявлених змін у жінок із безпліддям для реалізації репродуктивної функції потребує альтернативного підходу до лікувально-профілактичного комплексу.

Дифференцированный подход к диагностике состояния яичников у женщин с бесплодием при синдроме истощенных яичников

А.Д. Витюк, Р.Г. Гафийчук

Научная работа посвящена повышению эффективности лечения ановуляторного бесплодия путем оптимизации алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у женщин с синдромом истощенных яичников (СИЯ) в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с использованием усовершенствованной программы стимуляции овуляции. Расширены данные о патогенезе ановуляторного бесплодия при СИЯ вследствие проведенного комплексного анализа гормонального гомеостаза и овуляторной функции яичников. Установлено, что при прогрессировании СИЯ диагностируется повышение в крови концентрации ФСГ, ЛГ и эстрадиола и снижение основных маркеров овариального резерва, а именно – уровни АМГ и ингибина В, размеры

обоих яичников, количество антральных фолликулов, что является главной причиной ановуляторного бесплодия.

Доказана эффективность оптимизированного алгоритма подготовки к стимуляции овуляции у женщин с ановуляторным бесплодием при СИЯ, активной подготовки и использование предложенной адаптированной программы ВРТ с использованием дифференцированного подхода к медикаментозной коррекции, что дало возможность вдвое повысить эффективность лечения репродуктивной функции в сравнении с традиционным лечением, а также уменьшить экономическую нагрузку пациента на 300%.

Ключевые слова: ановуляторное бесплодие, синдром истощенных яичников, маркеры овариального резерва, медикаментозная коррекция.

Individual approach to ovaries diagnosis in women with exhausted ovary syndrome
A.D. Vitiuk, R.G. Hafichuk

The research work is devoted to increasing the efficiency of anovulatory infertility treatment by optimizing the algorithm

of diagnostic, treatment and preventive measures for women with exhausted ovary syndrome in Assisted Reproductive Technology programs, using an improved program for ovulation stimulation. It has been established that, while the EOS progresses, blood concentrations of FSH, LH and estradiol increase, while the main ovarian reserve markers, i.e., anti-Müllerian hormone and inhibin, as well as the size of both ovaries and the number of antral follicles decrease, which is the main cause for anovulatory infertility.

The authors have proved the positive effect of an optimized algorithm of preparation to ovulation stimulation for women with anovulatory infertility and EOS on the active preparation and use of the suggested adjusted ART program, using a differential approach to medication correction, which has allowed a twofold increase in the efficiency of reproductive function treatment as compared to the conventional treatment methods and a reduction in the economic burden on the patients by 30,0%.

Key words: anovulatory infertility, exhausted ovary syndrome, ovarian reserve markers, medication correction.

Сведения об авторах

Витюк Алла Дмитриевна – Украинский государственный институт репродуктологии НМАПО имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (095) 570-60-74. E-mail: allaventura@i.ua

Гафійчук Роман Григорьевич – Снятинская ЦКБ Черновицкой области, 78300, г. Снятин, ул. Стефаныка, 2; тел.: (050) 627-49-83

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- | | | | |
|--|--|--|---|
| <p>1. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 374 с.</p> <p>2. Кулаков В.И., Леонов Б.В. Экстракорпоральное оплодотворение и его новое направление в лечении женского и мужского бесплодия. – М.: Мед. информ. агенство, 2002. – 782 с.</p> <p>3. Венцківська І.Б. Оцінка овариального резерву в жінок із синдромом</p> | <p>резистентних яєчників / І.Б. Венцківська, А.Л. Шахазізян // Здоровье женщины. – 2009. – № 1 (37). – С. 170–172.</p> <p>4. Гафійчук Р.Г. Діагностичні можливості УЗД-моніторингу в прогнозуванні та оцінці овариального резерву при синдромі виснажених яєчників / Гафійчук Р.Г. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2011. – Т. 20, кн. 4, ч. 4. –</p> | <p>С. 148–154.</p> <p>5. Гафійчук Р.Г. Оптимізація лікувальної тактики при безплідді у пацієнток із синдромом виснажених яєчників / Гафійчук Р.Г. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – К., 2012. – Т. 21, кн. 5, ч. 2. – С. 341–348.</p> <p>6. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – Т.2:</p> | <p>Гинекология. – 356 с.</p> <p>7. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология. – Том 1. – Видар, 2010. – 259 с.</p> <p>8. Озерская И.А. Эхография в гинекологии. – М.: Медика, 2008. – 27 с.</p> <p>9. Допоміжні репродуктивні технології в Україні / О.М. Юзько, Н.Я. Жилка, Н.Г. Руденко і співавт. // Жіночий лікар. – 2007. – № 3 (11). – С. 8–12.</p> |
|--|--|--|---|

Статья поступила в редакцию 17.05.2013