

Овариальный резерв глазами практикующего врача

П.Н. Веропотвелян¹, И.В. Гужевская², Н.П. Веропотвелян¹, И.С. Цехмистренко³, И.В. Бабашинская⁴

¹«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

³Перинатальный центр, г. Киев

⁴Городской клинический родильный дом № 1, г. Кривой Рог

В статье представлены данные, которые отражают растущий в научных кругах и в среде практикующих врачей интерес к определению овариального резерва, что является попыткой оценки индивидуального биологического возраста яичников. Рассмотрены различные факторы экзогенного и эндогенного характера, приводящие к преждевременному истощению яичников. Изучение патофизиологических механизмов данной патологии позволит совершенствовать диагностические методы и прогнозировать методы реализации фертильности.

Ключевые слова: маркеры оценки овариального резерва, фертильности.

Овариальный резерв занимает одно из ведущих мест среди проблем современной гинекологии, потому изучение врачами-гинекологами значения яичникового резерва всегда является актуальным. Научные исследования последних лет убедительно демонстрируют роль овариального резерва в процессе фолликулогенеза.

D. Kugon и соавторы [7] в своей работе продемонстрировали, что понятие «овариальный резерв» и «бедный овариальный ответ», несмотря на широкое употребление в различных публикациях, сформулированы недостаточно четко и ясно. ESHRE working on Poor Ovarion Response Definition [6] в июле 2011 г. введено понятие «плохой ответ яичников на стимуляцию яичников», одним из критериев является сниженный яичниковый резерв (рис. 1).

V. Sander и соавторы в своих исследованиях установили отрицательное воздействие андрогенов, которое приводит к формированию ановуляторных циклов и низкому качеству яйцеклетки, что характерно для пациенток с гиперандрогенией при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) [1].

Как указывают Т. Назарова, Н. Мишиева [5], под овариальным резервом понимают функциональный резерв яичника, который определяет способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой. По мнению S. Broer и соавторов [8], данный показатель отражает величину фолликулярного пула яичников и качество содержащихся в них ооцитов, снижающихся с возрастом и определяющих состояние репродуктивной функции пациенток.

R. Fanchin и соавторы, D. Mendes Lozano [2, 3] сообщают, что целенаправленная регуляция овуляторной функции и сохранение состояния фолликулярного резерва являются важными предпосылками для обеспечения фолликулогенеза в естественных циклах. J. Chheek (2012) [4] считает, что овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патофизиологических факторов. Следовательно, овариальный резерв является важной составляющей репродуктивного потенциала женщины [5, 9].

Физиологические факторы, определяющие овариальный резерв

К физиологическим факторам, определяющим овариальный резерв, относится в первую очередь количество примордиальных фолликулов (примордиальный пул), находящихся в яичниках девочки к моменту становления менструальной функции. Проведенные исследования (M.A. Faddy, 1985) свидетельствуют, что в норме это количество составляет 270 000–470 000 фолликулов. До настоящего времени не ясно, может ли изначально уменьшенное количество примордиальных фолликулов определять резерв женщины, но тем не менее описаны случаи ранней гипергонадотропной недостаточности яичников с характерным уменьшением примордиального пула и первичной аменореей, что свидетельствует о наличии выраженной овариальной дисгенезии, или синдроме Шерешевского–Тернера.

С точки зрения практического врача известно, что с каждым менструальным циклом общее количество фолликулов уменьшается и при исчезновении последних наступает менопауза, что подтверждается исследованиями, проведенными еще в 1987 г. S.J. Richardson. Выполненные в последние годы исследования M. Do'lleman и соавторов (2013) [14] свидетельствуют, что частота элиминации фолликулов удваивается, когда примордиальный пул сокращается до 25 000 фолликулов, что в норме соответствует возрасту 37,5–38 лет. Этот возраст определяется как критический, после которого овариальный резерв резко снижается (Faddy M.A., 1985). Как отмечалось ранее, подтверждается тот факт, что важнейшим физиологическим фактором, определяющим овариальный резерв, является возраст пациентки. Но в

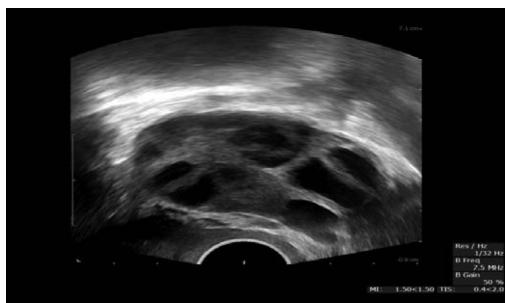


Рис. 1. Нормальный овариальный резерв (слева) и сниженный овариальный резерв (справа) на ТВ-УЗИ

то же время существуют значительные индивидуальные особенности во времени наступления менархе (10–16 лет), времени наступления менопаузы (45–55 лет), которые могут определять индивидуальный биологический возраст женщины.

Целесообразно отметить, что наличие менструальной и овуляторной функции не отражает репродуктивный потенциал женщины. Исследования показали, что средний возраст женщин в последних родах без применения контрацептивных средств составляет 41–43 года согласно Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2008) [10], тогда как овуляторная функция, измеренная концентрациями эстрадиола и прогестерона, остается в пределах нормы до 45 лет, и средний возраст менопаузы составляет около 50 лет, об этом важно помнить – это касается каждого практического врача.

Аналогичный подход практического врача-гинеколога должен быть использован для других факторов риска органов репродуктивной системы, периода менструальной дисфункции и от генетической предрасположенности или приобретенных факторов. N. Cleicher и соавторы (2009 г.), M. De Vos (2010) [11, 12] отмечают, что численные и структурные хромосомные aberrации и, кроме того, мутации или изменчивость в конкретных генах, например, количество повторов GGG в гене FMR могут быть причастны к снижению резерва яичников. В этом плане практический врач должен помнить, что также определена роль аутоиммунных факторов преждевременной недостаточности яичников – антиовариальных антител.

Как сообщает А. Гаспаров и соавторы [9], в последние годы одной из причин снижения овариального резерва является аутоиммунный оофорит.

При этом в первую очередь происходит моноуклеарная инфльтрация тека-клеток антральных фолликулов с последующим замещением лимфоцитами, поражения гранулезных клеток не происходит. Наличие у пациентки специального механизма, препятствующего рождению детей в середине пятой декады жизни женщины, позволило D. Keffe (1998) утверждать о наличии механизма так называемого репродуктивного альтруизма. Автор считает, что раннее выключение возможности к зачатию позволяет более долгое время заботиться об уже рожденных детях, что увеличивает их адаптационные возможности. При этом достаточно долго сохраняется протективное действие на сердечно-сосудистую систему половых стероидов и в первую очередь эстрогенов. Данный репродуктивный механизм изучается, но еще недостаточно изучен и включает в себя характеристики овариального резерва [5].

Патофизиологические факторы, определяющие овариальный резерв

Кроме физиологических факторов, на овариальный резерв влияют различные патологические состояния, к которым относятся перенесенные и существующие заболевания, интоксикации и различные ятрогенные воздействия (оперативные вмешательства, химиотерапия и радиационное облучение органов малого таза).

К тяжелой степени снижения овариального резерва можно отнести так называемое преждевременное истощение яичников (ПИЯ). Примерно у 1% женского населения в возрасте до 40 лет наблюдается ПИЯ, которое приводит к репродуктивным проблемам, ранним симптомам менопаузы и тяжелым соматическим заболеваниям. Данная патология клинически проявляется аменореей, низким уровнем в плазме крови эстрогенов и повышенными уровнями гипофизарных гонадотропинов, в первую очередь фолликулостимулирующих гормонов (ФСГ). A La Marko и соавторы (2010) считают, что у пациенток моложе 40 лет и при двух исследованиях ФСГ более 40 МЕ/л и при отсутствии менструаций в течение 4 мес устанавливают диагноз ПИЯ. M. Jin и соавторы [19] к основным причинам развития ПИЯ относят:

- наличие врожденной дисгенезии гонад, которая обычно связана с синдромом Шерешевского–Тернера или мозаицизмом по данному синдрому;

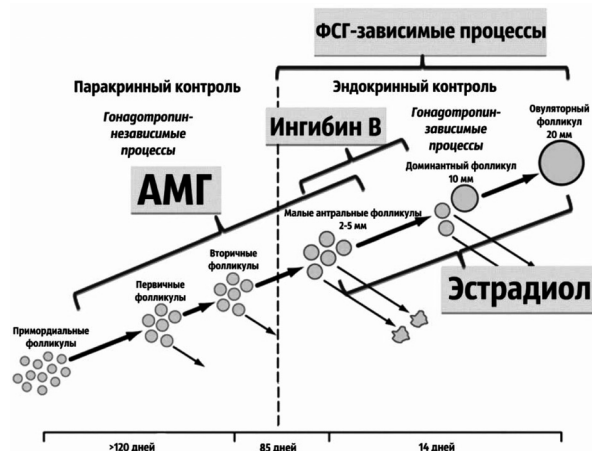


Рис. 2. Гормональный и паракринный контроль фолликулогенеза

- аутоиммунную агрессию против антигенов яичника (что характеризует частое присутствие антиовариальных антител при ПИЯ);

- энзиматические дефекты (галактоземия, дефекты ферментов синтеза половых стероидов холестероловой десмолазы, 17 α -гидролазы, ароматозных ферментов, дефекты рецепторов к ФСГ);
- состояния после перенесенной химиотерапии и лучевого лечения различных опухолевых заболеваний.

Однако несмотря на выраженные изменения репродуктивной функции, неоднократно были описаны случаи наличия у пациенток с ПИЯ периодической овуляции и даже наступления беременности. Безусловно, несомненную помощь в ранней диагностике ПИЯ и пограничных состояний, которые могут привести к этой патологии, и, кроме того, для своевременного распознавания женщин с возможным восстановлением репродуктивной функции, должны оказать тесты, определяющие овариальный резерв.

Наиболее ранним маркером в прогностическом плане снижения овариального резерва считается антимюллеров гормон (АМГ), а также количество антральных фолликулов на 3-й день менструального цикла, диагностированное с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Т. Фреог и соавторы (2012) [15] информируют, что такие маркеры овариального резерва, как ФСГ, эстрадиол, ингибин В, менее информативны, поскольку реагируют в более позднем периоде. Для практического врача очень важно, как можно быстрее установить диагноз пациенткам репродуктивного возраста, особенно до 35 лет, страдающих аменореей более 6 мес. Клиническая картина у пациенток с ПИЯ: менархе наступает своевременно, менструальная и репродуктивная функция, как правило, в большинстве случаев не нарушены в течение 10–15 лет. Заболевание начинается либо с аменореей, либо с олигоменореей.

В психологическом аспекте пациентки угнетенные – в глазах «тревога и печаль». Анализ отобранных нами пациенток: генеалогические наблюдения показали, что 69 из 179 (38,9%) женщин, у которых морфограмма не была нарушена, родственницы первой и второй степени родства, у них диагностировали дисфункцию менструального цикла: аменорею, олигоменорею, ранние (9 лет) и поздние (16–17 лет) менархе и сравнительно часто ранний климакс (37–41 год). Такие данные свидетельствуют об отягощенной родословной концентрации генов, ответственных за проявления патологического состояния. Возможно, на фоне неполноценного генома, любые экзогенные воздействия (инфекция и интоксикация, стрессы и другие) могут способствовать атрезии фолликулярного аппарата яичников.

Е. Utkin и соавторы (2012) отмечают, что воспалительные заболевания органов малого таза, сопровождающиеся выражен-

ным склерозом тканей с нарушением питания фолликулярного аппарата, должны значительно снизить овариальный резерв. Следующим фактором, снижающими овариальный резерв, являются интоксикации, вызываемые различными химическими веществами, которые используются в промышленности и сельском хозяйстве в качестве пептидов, гербицидов, растворителей и, кроме того, воздействие различных отходов промышленности – тяжелых металлов и продуктов химического синтеза.

Согласно результатам многочисленных исследований, установлено, что многие из перечисленных выше веществ могут значительно влиять на работу репродуктивной системы, действуя как аналоги эстрогенов и связываясь с их рецепторами. Многие из них также обладают способностью к биотрансформации, т.е. имеют возможность приобретать биологическую активность только в организме человека, что затрудняет их как вредных агентов (Seawright A., 1995). Как отмечают Т. Назаренко, Н. Мишева [5], доказательным, классическим примером токсического воздействия на репродуктивную систему является действие дихлордифенилтрихлорэтана и диэтилстильбэстрола. Оба вещества выступают в виде химических аналогов эстрогенов и могут вызывать значительные изменения в репродуктивной системе человека. Дальнейшие исследования, по мнению авторов [5], должны доказать распространенность уменьшенного овариального резерва, связанного с воздействием вредных агентов окружающей среды.

Конечно, несомненную роль в уменьшении овариального резерва играет курение. Так, в исследовании D. Sramer и соавторов (1994), позднее M. Sowers и соавторов (2010) [17], установлено, что у курящих женщин средний уровень ФСГ составляет 15,0 МЕ/л, тогда как у некурящих женщин той же возрастной группы этот показатель – 12,4 МЕ/л. Менопауза наступает у курящих пациенток в среднем на 1–3 года раньше, чем у некурящих. Авторы делают вывод о значительном влиянии курения на овариальный резерв. F. Sharara и соавторы (1994) обследовали 210 женщин, T. Freoug и соавторы (2010) [5, 18] провели исследование 277 пациенток, лечившихся по поводу бесплодного брака методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), и перенос дробящихся эмбрионов в полость матки (ПЭ). Было обнаружено, что сниженный овариальный резерв у курящих пациенток встречается в 3 раза чаще, чем у некурящих (12,3% и 4,3% соответственно).

M. Benedict и соавторы [20] у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, включенных в программу ЭКО, при гормональном исследовании выявили повышение количества пролактина у курящих женщин. С. Dechonet и соавторы (2011), а также A. Fuentes и соавторы (2012) [21, 22] по некоторым данным при нормальных показателях ФСГ в сыворотке крови у пациенток двух групп в программах ЭКО (курящие и некурящие) отмечают снижение концентрации ФСГ в фолликулярной жидкости у пациенток, курящих более 10 сигарет в день.

Известно о значительном отрицательном воздействии на репродуктивную функцию радиационного и химиотерапевтического лечения различных опухолевых заболеваний. С. Bokomeyer (1994) и W. Van Dorp и соавторы (2013) [5, 23] сообщают, что воздействие химиотерапии на функцию яичников зависит от возраста пациентки, выбранного препарата, а также его дозы.

Ряд авторов [5, 24] отмечают, что лечение лимфогранулематоза вызвало стойкую менопаузу в 38–57% случаев, причем у пациенток старше 35 лет химиотерапия приводила обычно к стойким изменениям менструальной функции. S. Howell (1998) и O. Oktem, K. Oktay [5, 25] иллюстрируют, что к наиболее активным гонадотоксичным препаратам относятся алкирующие агенты, такие, как циклофосфамид, мелфалан, антимаболит, цитарабин, винбластин и, кроме того, препараты цисплатина.

Высокие дозы препаратов, применяемые перед пересадкой костного мозга, фактически всегда приводят к стойкой утрате менструальной функции. Разработка тестов определения овари-

ального резерва может позволить с максимальной точностью прогнозировать дальнейшую менструальную и репродуктивную функции у пациенток, перенесших лечение по поводу онкологического заболевания.

С. Atabekoglu и соавторы (2012) [26] отмечают, что большую роль в уменьшении овариального резерва играют хирургические вмешательства на органах малого таза, даже если они выполнены не на яичниках – при проведении эмболизации маточных сосудов по поводу симптомной миомы матки, а также гистерэктомии, которые приводят к снижению показателей овариального резерва.

Множество исследователей – Q. Nargund и соавторы (1996), H. Celik и соавторы (2012), R. Raffi и соавторы, S. Suksonpong и соавторы (2012) [27–30] отмечают, что у пациенток, обратившихся по поводу бесплодного брака, часто регистрируют в прошлом перенесенные полостные операции. Эти вмешательства могут быть и сами причиной бесплодия, например, вследствие спаечного процесса в малом тазу после перенесенной аппендэктомии, и быть попыткой лечебного воздействия, например, когда выполняются восстановление проходимости маточных труб с помощью разделения спаек, микрохирургическая пластика труб, удаление очагов эндометриоза.

O. Rustamov и соавторы (2012) [31] информируют, что снижение овариального резерва в большей или меньшей степени зависит от объема оперативного лечения: сальпингэктомия, цистэктомия, односторонняя овариоэктомия. Даже при выполнении сальпингэктомии отмечено снижение овариального резерва в виду возможного снижения кровоснабжения [9]. Целесообразно указать, что, как отмечают R. Roy и соавторы [32], широко распространены резекции по поводу разнообразных кист яичников, при лечении синдрома Штейна–Левенталя. **Последние выполняют достаточно часто без учета дальнейшего репродуктивного потенциала пациентки и зачастую приводят к выраженному снижению овариального резерва.** Несмотря на то что научной информации по изучению овариального резерва после хирургических вмешательств на яичнике пока мало, ряд выводов сделать можно.

До настоящего времени остается открытым вопрос о возможности реализации репродуктивной функции при СПКЯ. Парадоксально, что при достаточном количестве фолликулов нет полноценной овуляции. Ряд авторов отметили восстановление спонтанной овуляции на протяжении 6 мес после оперативного лечения, даже при одностороннем вмешательстве на яичнике овуляция восстанавливалась также в неоперированном яичнике.

M. Sunj и соавторы [33] отметили отсутствие необходимости оказывать чрезмерный термический эффект при разрушении капсулы яичника (возможно механическое разрушение). E. Carmina и соавторы (2013) [34] отмечают у пациенток с СПКЯ восстановление спонтанной овуляции и соответственно изменение фенотипа, протекторное действие на сердечно-сосудистую систему, изменение показателей обмена липопротеинов низкой плотности и углеводного обмена. Механизм восстановления спонтанной овуляции у женщин с СПКЯ после 40 лет не ясен.

Некоторые исследователи [35] выявили значительное снижение фолликулярного ответа на индукции овуляции в группе пациенток с двусторонней и односторонней резекцией яичников, особенно если это вмешательство было выполнено без установления диагноза СПКЯ. Аналогичные результаты получили и другие авторы [30, 36], которые проанализировали овариальный ответ и количество ооцитов в яичниках пациенток, проходящих лечение в программе ЭКО после удаления кисты яичника. По данному вопросу I. Benaglia и соавторы [37] сделали заключение, что эта процедура значительно уменьшает овариальный ответ, и что удаление эндометриозной кисты яичника оказывает большее влияние, чем удаление фолликулярной или дермоидной кисты. В этом плане L. Benaglia и соавторы [38]

указывают, что остается дискуссионным вопрос о целесообразности хирургического лечения эндометриозных кист яичников диаметром до 3 см.

V. Hwu и соавторы [39] у 1642 пациенток до 36 лет провели исследование с односторонними и двусторонними эндометриозными кистами яичников. Авторы указывают, что у пациенток 31–35 лет с эндометриозными кистами диаметром более 3 см показатели АМГ в плазме крови, измеренные в I фазе менструального цикла, составили $2,34 \pm 0,19$ нг/мл при норме $3,31 \pm 0,08$ нг/мл, а по истечении 6 мес после хирургического лечения, выполненного в объеме цистэктомии, отмечено дополнительное снижение уровня АМГ в плазме крови до $1,53 \pm 0,14$ нг/мл.

Авторы отметили, что при проведенном исследовании у пациенток с доброкачественными опухолями яичников обнаружены более низкий уровень АМГ ($4,2 \pm 2,3$ против $2,8 \pm 2,2$ нг/мл соответственно, $p=0,02$) и количество антральных фолликулов ($14,7 \pm 4,1$ против $9,7 \pm 4,8$ соответственно, $p<0,01$).

При оценке АМГ в плазме крови отмечено дополнительное снижение его уровня через 6 мес после хирургического лечения ($2,8 \pm 2,2$ против $1,8 \pm 1,3$ нг/мл, $p=0,02$), в то время как количество антральных фолликулов оставалось неизменным ($9,7 \pm 4,8$ против $10,4 \pm 4,2$ нг/мл, $p=0,63$).

G. Ulei и соавторы (2013) [46] установили, что предоперационный уровень сывороточного АМГ положительно коррелирует с темпами снижения АМГ в сыворотке крови после операции ($R=0,47$, $p=0,02$). В проведенном исследовании авторы продемонстрировали, что на фоне снижения овариального резерва в послеоперационный период восстановление овуляторной функции яичников и естественной фертильности отмечено на 50% чаще, чем в группе пациенток с наличием эндометриозной кисты. По-видимому, более выраженное снижение овариального резерва выявлено у пациенток после хирургического лечения двусторонних эндометриозных кист яичников по сравнению с односторонними.

Результаты исследования A. Гаспарова и соавторов [41] показывают, что в ходе обследования и подготовки к программам ЭКО у 13,8% пациенток с цистэктомией в анамнезе и у 2,2% женщин с эндометриозной кистой яичника наступила спонтанная маточная беременность. При этом кумулятивная частота беременностей, включающая спонтанную беременность и беременность после ЭКО, составила 58,5% в группе пациенток после оперативного лечения эндометриальных кист яичников и 40% – у пациенток с эндометриомами.

**Овариальный резерв очима практикуючого лікаря
П.М. Веропотвелян, І.В. Гужевська,
І.С. Цехмістренко, І.В. Бабашинська**

У статті представлені дані, які відображують зростаючий у наукових колах і серед практикуючих лікарів інтерес до визначення овариального резерву, що є спробою оцінки індивідуального біологічного віку яєчників.

Розглянуті різні фактори екзогенного та ендогенного характеру, що призводять до передчасного виснаження яєчників. Вивчення патологічних механізмів даної патології дозволить удосконалити діагностичні методи та прогнозувати методи реалізації фертильності.
Ключові слова: маркери оцінки овариального резерву, фертильності.

Авторы [41] отмечают, что при сравнительной характеристике овариального резерва у женщин с односторонне расположенной эндометриозной, дермоидной и фолликулярной кистой до хирургического лечения отмечено более выраженное снижение при одностороннем или двустороннем расположении эндометриозных кист. Несмотря на многочисленные исследования, направленные на снижение овариального резерва, – этиология и патогенез снижения овариального резерва при эндометриозных кистах яичника точно не определены. Это наличие инфильтративного роста эндометриозных гетеротоний с разрушением сосудистой сети и последующей хронической ишемией; развитие асептического воспаления с формированием обширной зоны перифокального фиброза; повышенная экспрессия проапоптотических белков в яичниковой ткани за счет активации эндометриозными гетеротониями.

Эффективность определения АМГ как маркера овариального резерва была проиллюстрирована у молодых пациенток, перенесших в детстве лечение злокачественных заболеваний. В данном исследовании установлено, что химиотерапия и радиотерапия оказывают вредное воздействие на яичники, приводя к массовой потере примордиальных фолликулов. У пациенток, перенесших эти виды лечения, частичная потеря овариального резерва отражается повышенными концентрациями ФСГ и уменьшением объема яичников. И совершенно неожиданным является то, что количество малых антральных фолликулов остается не измененным. Тем не менее, содержание АМГ в плазме крови было снижено у этих пациенток, что свидетельствует о высокой надежности данного теста как раннего маркера изменений овариального резерва [5].

Представленные данные отражают растущий в кругах практикующих врачей интерес к определению овариального резерва, которые являются попыткой определения индивидуального биологического возраста яичников. Поэтому полученные результаты дают основание для продолжения изучения этой проблемы. Это вызвано тем, что отсутствие классификации и систематизации методов определения овариального резерва, разнообразие применяемых методов, различие в оценке исхода, отсутствие сравнения эффективности различных методов демонстрируют о множестве нерешенных проблемных вопросов снижения овариального резерва. Тем не менее, на сегодняшний день АМГ является значимым маркером для прогнозирования ответа яичников в программе гормональной коррекции бесплодия.

**Ovarian reserve. Physician practices opinion
P.M. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya,
I.S. Tshmistrenko, I.V. Babashinska**

The article presents data reflecting growing in scientific circles and practitioners interested in determining ovarian reserve, which is an attempt to assess the biological age of an individual ovaries.

The different factors exogenous and endogenous nature, leading to premature ovarian failure. Pathophysiological mechanisms of this pathology will enable improved diagnostic techniques and methods of implementation to predict fertility.

Key words: assessment of ovarian reserve markers, fertility.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Гужевская Ирина Витальевна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Цехмистренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tshmistrenko.m.d@gmail.com

Бабашинская Ирина Викторовна – КУ «Горской родильный дом № 1», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3