

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ОЦЕНКУ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ ГРУПП РИСКА, ЗНАЧИМОСТЬ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ФАКТОРОВ

Куракина В. А.

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Алтайский край, г. Барнаул (656 000 Барнаул, проспект Ленина, 40) e-mail: kurakina.valeria@yandex.ru

В статье приведены параметры овариального резерва девушек-подростков с вторичной аменореей. Определены уровни наиболее значимых маркеров, антимюллерового гормона (АМГ), ингибина В, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола (Е2), а также объем яичников и количество антральных фолликулов. Статья освещает особенности течения периода «утробного детства» и подросткового возраста у девушек-подростков групп риска, выделены основные повреждающие факторы, способствующие снижению овариального резерва, учитывая состояние соматического и гинекологического здоровья. В ходе исследования определено понятие овариального резерва как важной составляющей части репродуктивного потенциала.

Ключевые слова: аменорея, девушки-подростки, овариальный резерв.

MODERN VIEW ON ASSESSMENT OVARIAN RESERVE ADOLESCENTS RISK GROUPS, SIGNIFICANCE DAMAGING FACTORS

Kurakina V. A.

GBOU VPO "Altai State Medical University", Altai territory, Barnaul (656000 Barnaul, Lenina 40) e-mail: kurakina.valeria @ yandex.ru

The article lists the parameters of ovarian reserve teenage girls with secondary amenorrhea. The levels of the most significant markers antimyullerovogo hormone (AMH), inhibin B, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol (E2), as well as ovarian volume and the number of antral follicles. The article highlights the features of a current period of "uterine childhood" and adolescence adolescent girls at risk, and the main damaging factors that reduce ovarian reserve, given the state of physical and gynecological health. The study defined the concept of ovarian reserve, as an important component of the reproductive potential.

Keywords: amenorrhea, adolescent girls, ovarian reserve.

Возникшая демографическая ситуация в России во многом определяется низкими показателями репродуктивного здоровья девушек, вступающих в фертильный возраст. Сохранение репродуктивного потенциала подростков актуальная проблема современного здравоохранения. Закладка фолликулярного аппарата, формирование основных звеньев репродуктивной системы, установление между ними функциональных связей начинается в периоде «утробного детства». И именно на этом этапе развития довольно часто формируется основа будущей патологии репродуктивной системы (Уварова Е. В. 2006), что во многом определяет репродуктивное здоровье населения в будущем (Шестакова Ж. Н., Гурьева В. А., 2008). В периоде «утробного детства» и пубертатном возрасте происходит формирование фолликулярного аппарата и становление репродуктивной системы, берут начало многие органические и функциональные заболевания женских половых органов, способных оказать повреждающее воздействие на репродуктивную систему (Ушакова Г. А., Елгина С. И., Назаренко М. Ю., 2006). Согласно последним данным частота преждевременного истощения овариального резерва в общей популяции у девочек в подростковом возрасте составляет –

0,01 %, в соотношении 1: 10 000 (Conway G., Goswami D. 2007), у девочек с аменореей исследований состояния овариального резерва и причин его снижения не проводилось.

Целью исследования явилось изучение состояния овариального резерва у девушек-подростков с вторичной аменореей и установление прогностической значимости основных повреждающих факторов.

Материалы и методы исследования. На базе Алтайской краевой клинической больницы в соответствии с задачами исследования было изучено состояние овариального резерва и значимость повреждающих факторов у 123 девочек в возрасте от 13 до 18 лет. В основную группу вошли 93 девочки с вторичной аменореей, средний возраст которых $16,3 \pm 0,1$ лет. Группу контроля составили 30 девочек-подростков без клинико-лабораторных отклонений, с регулярным менструальным циклом в возрасте $15,9 \pm 0,2$ лет. Критериями включения были: девочки-подростки до 18 лет, с отсутствием самостоятельных менструаций 6 и более месяцев, с отягощенным анамнезом соматического, гинекологического и эндокринного здоровья. Критерии исключения: врожденная патология развития яичников – дисгенезия гонад. Состояние овариального резерва определяли пассивным способом, исследуя уровень основных маркеров овариального резерва: антимюллерового гормона (АМГ) и ингибина В, а также ФСГ, ЛГ, эстрадиола (Е2), методом иммуноферментного анализа и набора тест систем ELISA. Оценивали ультразвуковые параметры овариального резерва аппаратом “Аloka 630” (Япония) с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчика, включающие в себя объем яичников и подсчет антральных фолликулов в срезе. С целью выявления врожденной патологии яичников проводили хромосомный анализ (кариотипирование). Повреждающие факторы устанавливали путем проведения медико-социального аудита, с помощью интервьюирования, анкетирования и анализа медицинской документации (карта беременной форма № 111/У). Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием электронных таблиц “Microsoft Excel”, прикладных программ MedCalc и Statistica 6,1; с использованием точного критерия Фишера, t Стьюдента и корреляционного анализа Спирмена. Использовали дисперсионный анализ, попарное сравнение групп U- критерия Манна – Уитни и Краскела – Уолиса. Определяли отношение шансов для каждого фактора.

Собственные результаты и обсуждение. Вследствие полученных результатов состоятельности овариального резерва у девочек-подростков с вторичной аменореей были выделены две подгруппы. Первую подгруппу составили 9 девочек (9,7 %), у которых было установлено снижение овариального резерва по всем критериям, средний возраст их составил $16,9 \pm 0,4$ лет. Во вторую подгруппу вошли 84 девочки (90,3 %), показатели гормонального профиля которых не имели отклонений от референсных значений, средний

возраст составил $16,2 \pm 0,1$ лет. У девочек первой подгруппы антимюллеровый гормон (АМГ) как более ранний и информативный критерий овариального резерва в 16,3 раза был более низким по отношению к девочкам с аменореей, генез которой был обусловлен дисфункцией центральных механизмов регуляции. Уровень ингибина В в качестве критерия овариального резерва оказался менее чувствительным диагностическим признаком яичниковой недостаточности, в 9,7 раза был меньшим у девочек первой подгруппы по сравнению с девочками второй подгруппы (табл.1). Сегодня доказано, что уровень ингибина В демонстрирует значительно меньшую вариабельность от цикла к циклу по сравнению с концентрацией ФСГ, в связи с чем этот показатель в большей мере отражает величину пула ооцитов (Ficicioglu С., Kutlu Т., 2003). Средние показатели ФСГ у девочек в первой подгруппе в 6,6 раза были более высокими (47,6 МЕ/л) по отношению к девочкам второй подгруппы (7,2 МЕ/л), что указывало на низкий овариальный резерв у 9,7 % обследуемых девочек с аменореей (табл.1). Также уровень ЛГ у девочек первой подгруппы был статистически более значимым и почти в 2 раза превышал значения девочек второй подгруппы (19,3 МЕ/л и 9,7 МЕ/л соответственно). Уровень эстрадиола у девочек с вторичной формой аменореи был статистически более низким ($40,2 \pm 9,2$ пмоль/л) по сравнению с девочками, у которых менструальный цикл не был нарушен, и девочками с аменореей центрального генеза.

Таблица № 1

Гормональный профиль овариального резерва девочек-подростков сравниваемых групп.

Гормоны	Основная группа девочек с аменореей (n-93)		Группа сравнения (n-30)	P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
	Первая подгруппа девочек (n-9)	Вторая подгруппа девочек (n-84)				
	M±m	M±m				
АМГ нг/мл.	0,4±0,1	6,5±0,6	5,5±0,7	0,000007	0,000001	0,923102
Ингибин В пг/мл.	6,8±2,7	65,9±4,3	73 ±5	0,000007	0,000010	0,194739
ФСГ МЕ/л.	47,6±19	7,2 ±0,7	5,9±0,5	0,001728	0,002027	0,055974
ЛГ МЕ/л.	19,3±3,2	9,7 ± 0,7	7,2 ±1,5	0,000410	0,002517	0,009592
Эстрадиол, пмоль/л	40,2 ± 9,2	88 ± 9,7	94,5 ± 9,8	0,002044	0,013306	0,046060

Примечание: $p < 0,017$ Р-достоверность различия между девочками сравниваемых групп.

Таким образом, все гормональные критерии указывали на низкий овариальный резерв у девочек первой группы. С учетом прогноза инфертильности, оценивая показатели АМГ и ингибина В у обследуемых девочек, можно предположить, что риск существует, так как уровень их достаточно низкий, но не критический. В связи с чем прогноз по выполнению репродуктивной функции у обследуемых девочек может быть благоприятным. По данным ультразвукового исследования объем яичников у девочек со сниженным овариальным резервом в 2,1 раза был меньшим (4,53 см³) по сравнению с девочками, у которых аменорея центрального генеза (9,8 см³) и в 2,6 раза был меньше по сравнению с контрольной группой девочек с ненарушенным менструальным циклом (11,82 см³). Соответственно проведенному ультразвуковому исследованию у девочек первой подгруппы со сниженным резервом число антральных фолликулов в срезе, характеризующих овариальный резерв, было статистически значимо меньшим (5,6±0,8) по отношению к девочкам с аменореей центрального генеза (12,3±0,3) и по отношению к девочкам с нормальным менструальным циклом (15,4±0,2). У девочек с низким овариальным резервом результаты критериев резерва яичников можно также использовать в прогнозе ответа на стимуляцию яичников, тем самым предполагать возможность наступления беременности при достижении репродуктивного возраста. Проведенный корреляционный анализ с вычислением коэффициента ранговой корреляции установил заметную положительную корреляционную зависимость между АМГ и объемом яичников ($r = 0,54$), АМГ и количеством антральных фолликулов ($r = 0,52$), а также заметную отрицательную корреляцию между показателями АМГ и ФСГ ($r = - 0,63$). Слабая отрицательная корреляционная зависимость наблюдалась между ингибином В и ФСГ ($r = - 0,22$).

В ходе исследования у 77,8 % девочек-подростков со сниженным овариальным резервом установлены вероятные повреждающие факторы со времени «утробного детства». Количество ооцитов в течение жизни не восполняется и является индивидуальной величиной состоятельности резерва и во многом зависит от того, в каких условиях протекала закладка пула ооцитов в периоде «утробного детства». Максимальное число ооцитов закладывается к 3–4 месяцам периода «утробного детства» – около 7 млн., ко времени родов их остается 1 млн., к периоду менархе девочки 270 000 – 470 000 фолликулов (Gougeon A. 1996). Установление возможных факторов, снижающих овариальный резерв, показало, что эмбриональный органогенез гонад на этапе «утробного детства» протекал при осложненном течении беременности: длительная угроза прерывания беременности (100 %) увеличивала отношение шансов риска снижения резерва в 14,9 раза, ПН и гестоз, которые наблюдались в 66,7 %, увеличивали отношение шанса риска в 18 раз, перенесенные инфекции в периоде

утробного детства у 33,3 % увеличивали риск в 14,5 раза. Только у подростков со сниженным резервом во внутриутробном периоде наблюдались гипоксии, недоношенность плода (55,5 %), гипотрофия (22,2 %), острая асфиксия в родах (22,2 %). На этапе созревания репродуктивной системы у этих девочек также имело место патологическое воздействие на гонады: вирусной инфекции у 66,7 % девочек, которые перенесли краснуху, что увеличивало отношение шансов риска снижения овариального резерва в 18 раз. У 22 % девочек установлен гипотиреоз, при котором отношение шансов риска увеличивалось в 2,6 раза. Только у девочек в первой подгруппе встречались: эпидемический паротит и сахарный диабет. Есть предположение, что девочки, переболевшие эпидемическим паротитом, краснухой, параллельно бессимптомно перенесли оофорит, что способствовало склеротическим изменениям в яичниках и ускоренной атрезии фолликулов (Богданова Е. А., 2000, Габибуллаева З. Г. 2011). Сахарный диабет (СД) установлен у 11 % подростков со сниженным резервом. Доказано, что при СД развивается оксидативный стресс, который является причиной повреждения ДНК гранулезных клеток фолликулов (Agarwal A., Gupta S., 2005). В качестве факторов, оказывающих отрицательное влияние на яичники у девочек в пубертатном возрасте, установлены вредные привычки: курение и злоупотребление алкоголем. В группе девочек со сниженным овариальным резервом каждая третья (33,3 %) имела вредные привычки, сочетая одновременно (2–3 раза в неделю) алкоголь (пиво) и сигареты (ежедневно), что увеличивало риск в 3,3 раза.

Наибольший прогноз снижения овариального резерва на этапе становления репродуктивной системы имели оперативные вмешательства на яичниках (резекция, цистэктомия), отношение шансов риска при них увеличивалось в 23,2 раза. Сегодня установлено, что около 15 % девочек подвергается необоснованным хирургическим вмешательствам на яичниках (Кутушева Г. Ф., Уманчеева А. Ф. 2001). Хирургическое вмешательство на яичниках снижает их функционально-морфологический резерв, а используемая с целью гемостаза хирургическая энергия вызывает повреждение здоровой яичниковой ткани, вызывая выраженную воспалительную реакцию в перифокальных зонах воздействия (Корсак В. С. 1996, Бухарина И. Ю. 2003). У 22,2 % девочек с низким овариальным резервом не было установлено причин его снижения. Вероятно, у них имеют место генетические поломки, что подтверждает отягощенный семейный анамнез у 8,6 %. Для установления природы этих факторов необходимы дальнейшие исследования групп сцепления в семьях, что подтверждается особенностями семейного анамнеза у наших пациенток. У девочек было проведено кариотипирование и исключено наличие трех X хромосом, как признанной причины недостаточности гонад, девочки с дисгенезией гонад (2,2 %) были исключены на этапе отбора.

Заключение. Впервые установлено, что снижение овариального резерва у девочек с вторичной аменореей наблюдается в 9,7 % случаев. В периоде «утробного детства» в качестве прогностических критериев внутриутробного формирования неполноценности гонад необходимо рассматривать: длительно текущую угрозу прерывания и перенесенные инфекции на раннем сроке беременности, плацентарную недостаточность, преэклампсию, гипоксию, гипотрофию плода и его незрелость. В пубертатном периоде в качестве критериев снижения овариального резерва необходимо рассматривать вирусные инфекции: эпидемический паротит и краснуху, такую эндокринную патологию, как сахарный диабет и гипотиреоз, вредные привычки, но к особо агрессивным факторам необходимо относить оперативные вмешательства на яичниках. Данные факторы усугубляет риски «утробного детства» и периода созревания репродуктивной системы и отражают многофакторность повреждений, обуславливающих снижение овариального резерва. Предотвратить снижение овариального резерва не всегда возможно, но знание повреждающих факторов позволяет выделять группы риска на доклиническом этапе, планировать репродуктивное поведение девочки, снижать риски влияния патологических факторов, рассчитать шансы резервных возможностей яичников, сохранять резерв до возраста фертильного с помощью гормональной гонадопротекции. Выраженное снижение овариального резерва на фоне усиленных процессов апоптоза и невозможности сохранения резерва до репродуктивного возраста предполагают проведение криоконсервации незрелого ооцита или яйцеклетки, что позволит выполнить программу «отсроченного» материнства.

Список литературы

1. Богданова Е. А. Гинекология детей и подростков. – М., 2000. – С. 136-163.
2. Бухарина И. Ю. Морфофункциональные изменения придатков матки при монополярной коагуляции и их коррекция антиоксидантным комплексом: автореф. дис... канд. мед. наук. – Томск, 2003. – 19 с.
3. Габибуллаева З. Г., Марченко Л. А., Александрова Н. В., Фанченко Н. Д. Прогностические критерии формирования преждевременной недостаточности яичников // Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии. материалы конгресса. – М., 2006. – С 313.
4. Корсак В. С, Парусов В. П., Кирсанов А. А. Влияние резекции яичников на их функциональный резерв // Проблемы репродукции. – 1996. – №4. – С 63-67.
5. Кутушева Г. Ф., Уманчеева А. Ф. Опухоли и опухолевидные образования половых органов у девочек. – СПб., 2001. – 142 с.

6. Шестакова Ж. Н. Сравнительная оценка репродуктивного потенциала у пациенток, проживающих в условиях города и сельской местности / Ж. Н. Шестакова, В. А. Гурьева // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2008. – №6. – С 79-82.
7. Уварова Е. В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья современных девочек России // Вопр. соврем. педиатрии. – 2006. – Т 5. Приложение 2 (Репродуктивное здоровье). – С 5-7.
8. Ушакова Г. А. Репродуктивное здоровье современной популяции девочек / Г. А. Ушакова, С. И. Елгина, М. Ю. Назаренко // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 1. – С. 34-39.
9. Agarwal A., Gupta S., Sharma R.K. Role of oxidative stress in female reproduction// *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2005. – Jul., 14. – P.3–28.
10. Ficicioglu C., Kutlu T., Demirbasoglu S., Mulayim B. The role of inhibin B as basal determinant of ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 287–293.
11. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses // *Endocrine Reviews.* – 1996. – Vol.17. – P. 121–155.

Рецензенты:

Гуреева В. А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ФПС «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул.

Фадеева Н. И., д.м.н., профессор, зав.кафедрой акушерства и гинекологии №1, БГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул.