

Современная тактика сохранения овариального резерва при гинекологических заболеваниях у девочек

Донецкий Республиканский Центр
Охраны материнства и детства МЗ ДНР
кафедра акушерства, гинекологии и
перинатологии ФИПО ДонНМУ
им. М.Горького

д.мед.н., профессор Яковлева Э.Б.,
к.мед.н. Бабенко-Сорокопуд И.В.,
к.мед.н. Желтоноженко Л.В.,
к.мед.н. Золото Е.В.,
Демишева С.Г.

ДОНЕЦК 2017



**СОХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА
ПОДРОСТКОВ АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА
СОВРЕМЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СБЕРЕЖЕНИИ
КОТОРОГО СПЕЦИАЛИСТАМ ДЕТСКИМ-
ПОДРОСТКОВЫМ ГИНЕКОЛОГАМ ПРИНАДЛЕЖИТ
ДАЛЕКО НЕ ПОСЛЕДНЯЯ РОЛЬ.**



АКТУАЛЬНОСТЬ

- Важно планировать беременность и предотвращать осложненное ее течение тк закладка фолликулярного аппарата, формирование основных звеньев репродуктивной системы, установление между ними функциональных связей начинается в периоде «утробного детства».



Овариальный резерв - генетически заложенный функциональный запас яйцеклеток в яичниках, способных ответить на овариальную стимуляцию адекватным ростом фолликулов.



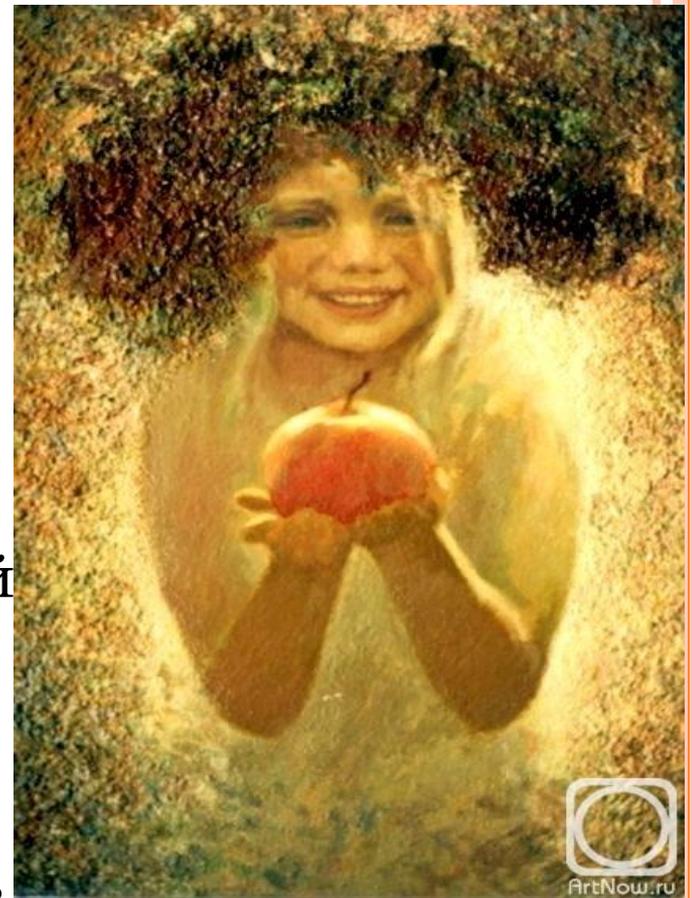
ФАКТЫ

Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патофизиологических факторов.

- 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).



С каждым менструальным циклом количество фолликулов прогрессивно уменьшается. Выявлены некоторые закономерности в расходовании стратегического запаса яйцеклеток: скорость исчезновения фолликулов удваивается, когда примордиальный пул сокращается до 25 тыс. фолликулов, что в норме соответствует возрасту 37,5 лет. Именно этот возраст следует считать критическим для репродукции, но многие проблемы имеют начало уже в пубертатном возрасте.....



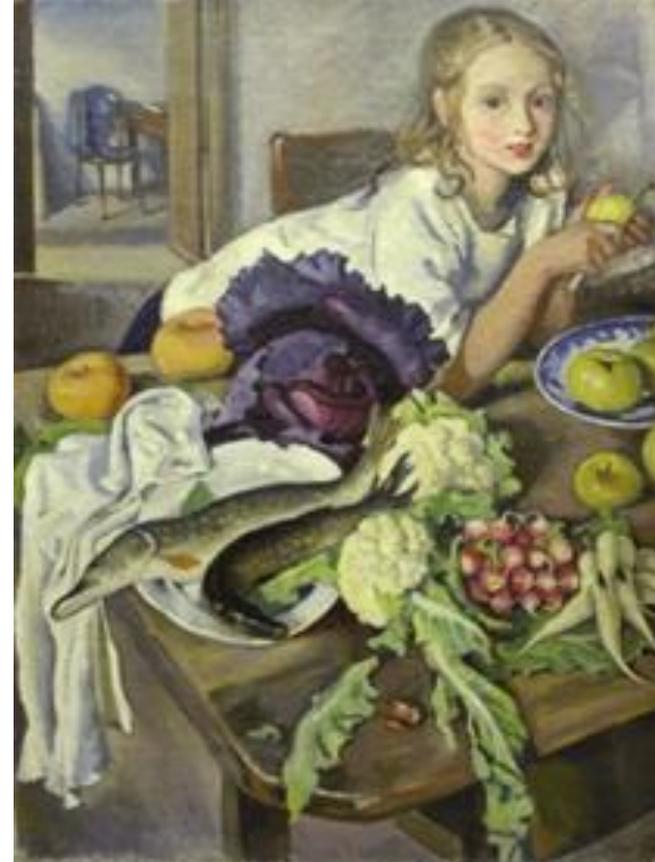
ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ

- В пубертатном периоде 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. 2014)**



- Снижение овариального резерва ведет к преждевременной недостаточности яичников – симптомокомплексу, который характеризуется вторичной аменореей, симптомами дефицита половых гормонов на фоне повышения уровня гонадотропинов.
- Это состояние описывается как «многофакторный синдром», в развитии которого могут принимать участие хромосомные, генетические, аутоиммунные, инфекционно-токсические, ятрогенные, психологические факторы, дефекты в структурах гонадотропинов и ферментопатии.



**УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ОКОЛО
15 % ДЕВОЧЕК ПОДВЕРГАЕТСЯ
НЕОБОСНОВАННЫМ
ХИРУРГИЧЕСКИМ
ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ НА
ЯИЧНИКАХ
(КУТУШЕВА Г. Ф., УМАНЧЕЕВА А. Ф. 2016)**



- Овариальный резерв может снижаться вследствие возникновения патологических образований, при операциях на яичниках.
- Хирургические вмешательства на яичниках снижают их функционально-морфологический резерв, а используемая с целью гемостаза хирургическая энергия вызывает повреждение здоровой яичниковой ткани.

Дисморфофобии и дисморфомании с нарушениями в эндокринной системе со вторичной аменореей - серьезный повреждающий факт в снижении овариального резерва. Несмотря на то, что большую часть пациенток удается с помощью психотропных препаратов и психологического воздействия вернуть к полноценному питанию, аменорея и нарушения менструального цикла могут наблюдаться в течение многих лет после того, как вес пришел в норму. (Van Elburg A. et al.)

По нашим данным у таких пациенток в 2,4% не возобновилась менструальная функция и был снижен овариальный резерв



КЛАССИФИКАЦИЯ ТЕСТОВ ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ.

1. Гормональные тесты, определяющие овариальный резерв

А. Базальный уровень ФСГ

Б. Соотношение базальных уровней ФСГ:ЛГ

В. Определение базальных уровней ФСГ и эстрадиола

Г. Базальный уровень ингибина В

Д. Базальный уровень АМГ

2. Гормональные тесты с нагрузкой (динамические тесты)

А. Тест с нагрузкой кломифенцитратом

Б. Тест с нагрузкой однократной инъекции агониста ЛГ-РГ

В. Тест с нагрузкой экзогенным ФСГ

3. Ультразвуковые тесты

А. Измерение объема яичников перед началом овариальной стимуляции

Б. Определения числа антральных фолликулов перед началом овариальной стимуляции

В. Измерение яичников с помощью трехмерного УЗ-исследования

Г. Допплерометрия сосудов яичника

4. Определение овариального резерва путем подсчета числа фолликулов в материале биопсии яичников

Боярский К.Ю. Клиническое значение тестов определения овариального резерва в лечении бесплодия. Автореферат на соиск.....канд.мед.наук.

Санкт-Петербург 2000



ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА

- АМГ участвует в регуляции выхода фолликулов из состояния покоя и устанавливает темп, в котором фолликулы возобновляют мезоз, т.е. оказывает сдерживающее влияние на фолликулогенез, регулируя скорость уменьшения приморбидного пула.
- Важно, что концентрация АМГ мало зависит от фазы цикла и, по-видимому, отражает число фолликулов, находящихся в гормоннезависимой фазе роста.
- Поэтому уровень АМГ используется для прогнозирования преждевременной недостаточности яичников в результате ятрогенных факторов и можно рассматривать как более точным маркером овариального резерва и старения яичников



Овариальный резерв

	Нормальный овариальный резерв	Сниженный овариальный резерв	Крайне низкий овариальный резерв
Менстр. цикл	28-30 дней	Укорочение на 2-3 дня	Стойкие НМЦ
Уровень ФСГ МЕ/л	<10	> 15	> 15
Уровень Ингибин В пг/мл	> 40	< 40	< 40
Уровень АМГ нг/мл	> 1,0	<1,0	<0,01
Объем яичников, см ³	> 5	3-5	< 3
Число антральных фолликулов в каждом яичнике	> 5	< 3	<2

Определение нормы АМГ

Нижняя граница нормы:

0,086 нг/мл и ниже – менопауза.

0,3 нг/мл и выше – наступление беременности после ЭКО.

0,5 нг/мл и ниже – плохой ответ на овариальную стимуляцию.

4,0 нг/мл и выше – риск развития синдрома гиперстимуляции яичников.

5,0 нг/мл и выше – синдром поликистозных яичников.

Верхняя граница нормы – гранулезоклеточные опухоли, который сопровождаются крайне уровнем АМГ 158.7 ± 32.2 нг/мл.

Итак, стоит принять норму АМГ от 1 до 11 нг/мл.



ЧТО ЕСТЬ СНИЖЕННЫЙ ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ?



- Базальный ФСГ > 12 (15) мЕд/Л
- Базальный уровень ингибина В > 45 пг/мл
- Уровень АМГ < 1 нг/мл
- Число антральных фолликулов (ЧАФ) < 5



ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

- изучение состояния овариального резерва у девушек-подростков с НМЦ по типу 2 аменореи и установление прогностической значимости основных повреждающих факторов для определения тактики сохранения овариального резерва.



ПРОВЕДЕН РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

- 167 историй болезни девочек до 18 лет с НМЦ по типу вторичной аменореи, которые лечились в отделении детской и подростковой гинекологии ДРЦОМД.
- Группу контроля составили 30 девочек-подростков без клинико-лабораторных отклонений, с регулярным менструальным циклом в возрасте до 18 лет.

Критерии включения в

исследование: подростковый возраст с 13 до 18 лет, НМЦ в виде 2 аменореи;
концентрация в крови гормона пролактина – в пределах возрастной нормы.

Критерии исключения: врожденная патология развития яичников - дисгенезия гонад.



Состояние овариального резерва у девочек-подростков определяли пассивным способом:

исследуя уровень основных маркеров овариального резерва:

антимюллерового гормона (АМГ), а также ЛГ, ФСГ, эстрадиола (Е2) методом иммуноферментного анализа;

Оценивали ультразвуковые параметры овариального резерва аппаратом с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчика, включающие в себя объем яичников.

С целью выявления врожденной патологии яичников проводили хромосомный анализ (кариотипирование).



- Повреждающие факторы устанавливались путем анализа медицинской документации (который включал в себя анамнез жизни и заболевания, результат медико-социального аудита)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

- Вследствие полученных результатов состоятельности овариального резерва у девочек-подростков средний возраст которых составил $16,9 \pm 0,4$ лет с вторичной аменореей были выделены две подгруппы:
 - девочки-подростки со вторичной аменореей,
(n = 109)
 - девочки-подростки со вторичной аменореей после оперативного вмешательства на яичниках,
(n = 58)



- В 1 подгруппе у 12 человек (11%) и во 2 подгруппе у 9 человек (15%) было установлено **снижение овариального резерва**: АМГ как более ранний и информативный критерий овариального резерва ($0,4 \pm 0,1 \text{ нг/мл}$) в 13,8 раза был более низким по отношению к остальным девочкам со вторичной аменореей ($5,5 \pm 0,7 \text{ нг/мл}$).
- Этим пациенток объединили в группу А ($n=21$), группа В - все остальные пациентки ($n =176$)
- **Наибольший прогноз снижения овариального резерва на этапе становления репродуктивной системы имели девочки со вторичной аменореей и с оперативным вмешательством на яичниках в анамнезе**



- Средние показатели **ФСГ** у девочек гр А в 6,6 раза были более **высокими** (47,6 МЕ/л) по отношению к остальным девочкам двух подгрупп (7,2 МЕ/л), что указывало на низкий овариальный резерв у 26 % обследуемых девочек со вторичной аменореей в анамнезе
- Уровень **ЛГ** у девочек гр А в 2,7 раза превышал значения девочек контр гр (19,3 МЕ/л и 7,2 МЕ/л), соответственно был статистически более **высоким** почти в 2 раза, чем у остальных девочек со вторичной аменореей.
- Уровень **эстрадиола** у девочек гр А был статистически более **низким** в 2,3 раза ($40,2 \pm 9,2$ пмоль/л) по сравнению с девочками со вторичной аменореей ($88 \pm 9,7$ пмоль/л) и

в 2,4 раза с контрольной группой ($94,5 \pm 9,8$ пмоль/л).

ВСЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ УКАЗЫВАЛИ НА НИЗКИЙ ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ У ДЕВОЧЕК СО ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ

ГРУППЫ А

С УЧЕТОМ ПРОГНОЗА ИНФЕРТИЛЬНОСТИ, ОЦЕНИВАЯ ПОКАЗАТЕЛИ АМГ, МОЖНО ПРЕДПОЛОЖИТЬ, ЧТО РИСК БЕСПЛОДИЯ В БУДУЩЕМ СУЩЕСТВУЕТ, ТАК КАК УРОВЕНЬ ИХ ДОСТАТОЧНО НИЗКИЙ.

- По данным ультразвукового исследования **объем яичников** у девочек со сниженным овариальным резервом в гр А в 2,1 раза **был меньшим** (4,53 см³) по сравнению с девочками со вторичной аменореей гр В (9,8 см³) и в 2,6 раза был меньше по сравнению с контрольной группой девочек с регулярным менструальным циклом (11,82 см³).
- Соответственно проведенному ультразвуковому исследованию у девочек группы А со сниженным резервом **число антральных фолликулов в срезе**, характеризующих овариальный резерв, было статистически значимо **меньшим** (5,6±0,8) по отношению к девочкам со вторичной аменореей (12,3±0,3) и по отношению к девочкам с нормальным менструальным циклом (15,4±0,2).



**ПРОВЕДЕННЫЙ КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ
С ВЫЧИСЛЕНИЕМ КОЭФФИЦИЕНТА РАНГОВОЙ
КОРРЕЛЯЦИИ УСТАНОВИЛ ЗАМЕТНУЮ ПОЛОЖИТЕЛЬНУЮ
КОРРЕЛЯЦИОННУЮ ЗАВИСИМОСТЬ
МЕЖДУ УРОВНЕМ АМГ И ОБЪЕМОМ ЯИЧНИКОВ ($R = 0,54$),
АМГ И КОЛИЧЕСТВОМ АНТРАЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛОВ ($R = 0,52$)**

Овариальный резерв — обязательное, но не единственное условие здоровой фертильности.



Какими бы качественными ни были яйцеклетка и сперматозоид, если бластоциста не встретит оптимальных условий в хорошо подготовленном эндометрии, грандиозный проект оплодотворения обречён на провал, поэтому должна быть настороженность в плане проабортного менталитета и хронических воспалительных заболеваний органов малого таза



ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО НА ЯИЧНИКАХ

по поводу кист и кистаденом яичников, при поликистозе снижает их функционально-морфологический резерв, что подтверждают данные литературы, указывающие, что **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. 2013).



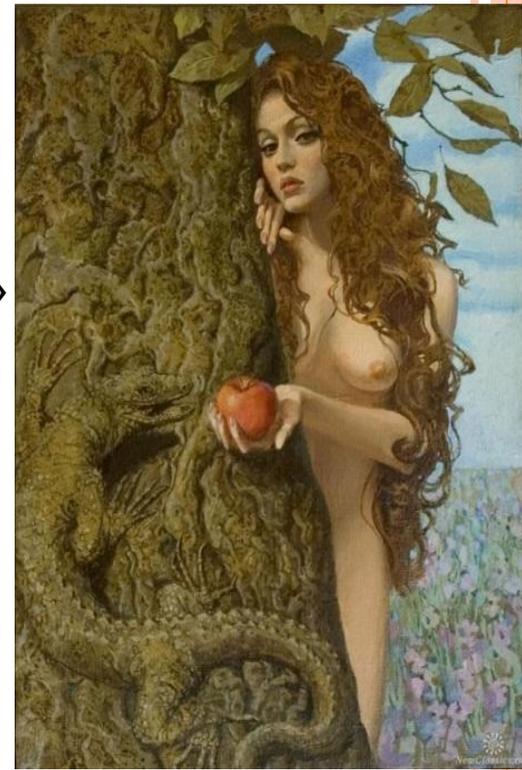
- **Лапароскопия является методом выбора при лечении пациенток с доброкачественными образованиями яичников.** Приоритетным является использование аргоноплазменной коагуляции, так как нарушение овуляции после использования этого вида коагуляции встречается в 4 раза реже, чем при применении биполярной коагуляции.

(А.С. Гаспаров, В.Е. Гажонова2 С.И. Дорохов, 2013)

Наиболее логичный способ сохранения овариального резерва — тормозящее воздействие на фолликулогенез, в идеале, конечно, было бы правильно «законсервировать» примордиальный пул, чтобы в дальнейшем «разбудить» ооциты и направить сохранённый репродуктивный потенциал на рождение здоровых и желанных детей - сохранения резерва до репродуктивного возраста предполагают проведение криоконсервации незрелого ооцита или яйцеклетки

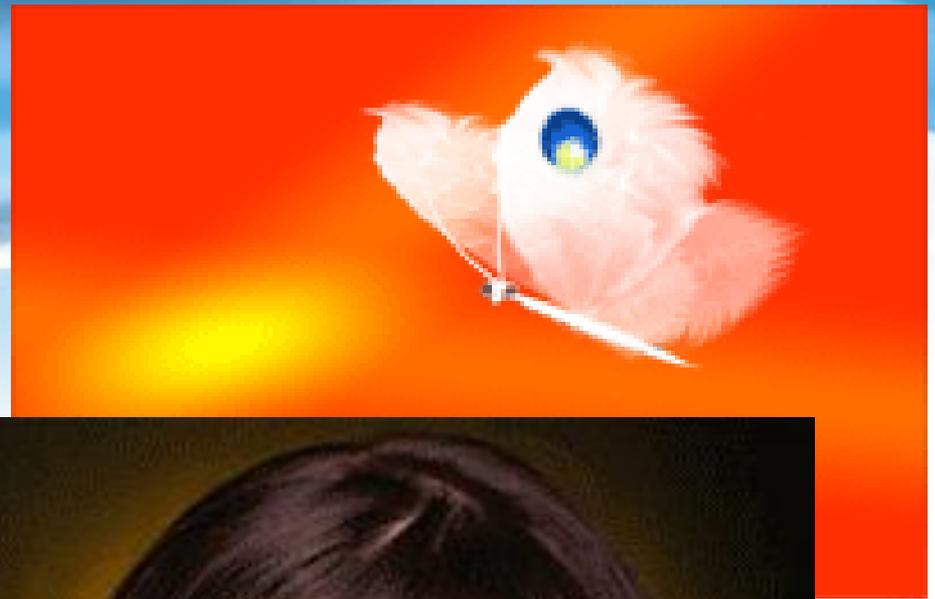
Тем не менее возможности воздействия на первый этап фолликулогенеза до сих пор не найдены, поскольку созревание фолликулов от примордиальных до антральных происходит гормоннезависимо.

С помощью современных гормональных эстроген-гестагенных контрацептивов удаётся заблокировать, скорее всего, лишь гормонозависимые стадии — рост вторичного фолликула до большого антрального и далее вплоть до овуляции.



Выводы

- Снижение овариального резерва в подростковом возрасте отражает многофакторность повреждений созревания репродуктивной системы с периода зачатия, поэтому **планируемая беременность** - важное звено в профилактике.
- В настоящее время наиболее достоверным методом определения овариального резерва является **измерение уровня АМГ** с использованием данных в качестве предиктора развития преждевременной недостаточности яичников позволяя **начать превентивное лечение заболеваний еще на ранних стадиях.**
- Знание повреждающих факторов позволяет **выделять группы риска на доклиническом этапе, планировать репродуктивное поведение девочки, снижать риски влияния патологических факторов, рассчитать шансы резервных возможностей яичников, беречь резерв путем органосохраняющих оперативных вмешательств на яичниках.**



Женская красота,
молодость, здоровье
подобно плодам
яблони... Генрих Гейн

СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ



«Совершенствование медицинской помощи
в области охраны психического и
репродуктивного здоровья
несовершеннолетних»
д.м.н., проф. Барыльник Ю.Б. // ГБОУ ВПО
СГМУ им. В.И.Разумовского
Минздравсоцразвития РФ, каф. психиатрии,
Саратов