

Ответ яичников на стимуляцию у женщин со сниженными параметрами овариального резерва в циклах контролируемой индукции овуляции

Е.Н. Беломестнова, врач гинеколог

Г.Б. Мальгина, доктор медицинских наук

ФГУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества», г. Екатеринбург

Ovarian response after stimulation in women with of poor ovarian reserve in the cycles controlled ovarian induction

E.N.Belomestnova, G.B. Malgina

Резюме

Целью проведенного исследования было определение характера ответа яичников со сниженными параметрами овариального резерва на стимулирующую терапию в естественных циклах зачатия при нормогонадотропном ановуляторном бесплодии. В исследование включено 47 женщин в возрасте от 23 до 40 лет с ановуляторным нормогонадотропным бесплодием, с низким и средним показателями уровня АМГ в сыворотке (от 0,35 до 2 нг/мл). Всем пациенткам была проведена однократная стимуляция клоstilбегитом. При отсутствии эффекта от данной терапии назначалась однократная стимуляция комбинированной схемой клоstilбегита с гонадотропинами и далее при отсутствии результата начали чистую схему рекомбинантного ФСГ. Статистическая обработка данных проводилась с использованием дисперсионного анализа и критерия Манна-Уитни. Выявлены достоверные различия между этими двумя группами женщин по уровню АМГ гормона в сыворотке крови. В группе с «низким» вариантом ответа на стимуляцию средний уровень АМГ составил $0,8 \pm 0,6$ нг/мл, а в группе с «достаточным» вариантом ответа составил $1,5 \pm 0,35$ нг/мл ($p < 0,05$).

Ключевые слова: овариальный резерв, антимюллеровый гормон, индукция овуляции.

Resume

Definition of character of the answer with the lowered parametres ovarian a reserve on stimulating therapy was the purpose of the conducted research. Forty seven women are included in research at the age from 23 till 40 years with low and average indicators of level АМГ (from 0,35 to 2 ng/ml). It is revealed two variants of the answer to stimulation which differ number of the ripened follicles.

Key words: ovarian responser, antimullerian hormone, induction ovarian.

В последние годы в клинической практике широко используется понятие овариального резерва, определяющего способность яичников к развитию здорового фолликула и к адекватному ответу на стимуляцию [1, 2, 3]. Важность оценки овариального резерва обусловлено необходимостью прогноза ответа яичников и выбора адекватной схемы индукции овуляции, особенно при ранней диагностике вторичной недостаточности яичников [4, 5, 6, 7]. В основе этой формы недостаточности яичников в репродуктивном возрасте, независимо от этнологического фактора, лежит уменьшение запаса примордиальных фолликулов вплоть до его полного истощения, усиление апоптоза и атрезии фолликулов. Момент прекращения работы яичников генетически детерминирован и зависит от величины первоначального резерва и от скорости их атрезии [4].

Исследований, посвященных изучению вариантов ответа яичников на стимулирующую терапию у пациенток с низким овариальным резервом в естественных циклах зачатия недостаточно. Не выработаны четкие критерии прогноза развития вторичной недостаточности яичников. На сегодняшний день одним из наиболее точных маркеров овариального резерва является антимюллеровый гормон (АМГ) [8]. Секретируемый гранулезой малых антральных и преантральных фолликулов, АМГ может быть ответственным за переход покоящихся примордиальных фолликулов в фазу активного роста, за выбор на ранней антральной стадии чувствительных к ФСГ фолликулов. Имеются доказательства, что изменение уровня АМГ происходит гораздо раньше, чем появление других признаков старения яичников, что позволяет выявлять женщин со сниженной фертильностью [9].

Целью проведенного исследования было определение характера ответа яичников со сниженными параметрами овариального резерва на стимулирующую терапию в естественных циклах зачатия при нормогонадотропном ановуляторном бесплодии.

Ответственный за ведение переписки -
Беломестнова Елена Николаевна,
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1
e-mail: uchsek@niioom.ru

Материалы и методы

Проведено исследование 47 женщин в возрасте от 23 до 40 лет (средний возраст $34,4 \pm 6,4$ года) с ановуляторным нормогонадотропным бесплодием, с показателем уровня АМГ в сыворотке от 0,35 до 2 нг/мл. По данным Назаренко Т.А (2005 год) эти значения АМГ соответствуют низким и средним величинам.

По характеру ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами пациентки были поделены на две группы. В первую группу в количестве 22 человек вошли пациентки, ответившие ростом 2 или 3 фолликулов, во вторую группу в количестве 25 человек вошли пациентки, ответившие ростом только 1 фолликула или резистентные к терапии.

Методы исследования

Всем пациенткам проведено:

- методом иммуноферментного анализа определения уровня ФСГ, эстрадиола, ингибина В, АМГ на 2-3 день менструального цикла, прогестерона на 24 день цикла;

- ультразвуковое исследование органов малого таза с целью определения количества антральных фолликулов перед началом и в процессе стимуляции;

- измерение базальной температуры в индуцированном цикле.

Все пациентки получали однократную стимуляцию клостильбегитом по 50 мг ежедневно с 5 по 9 день менструального цикла на фоне циклической гормональной терапии натуральными эстрогенами и прогестероном. При отсутствии эффекта от данной терапии назначалась однократная стимуляция комбинированной схемой. Принимали клостильбегит по 50 мг ежедневно с 5 по 9 день цикла в сочетании с рекомбинантным ФСГ по повышающему протоколу, до достижения роста лидирующих фолликулов 18-20мм. В случае отсутствия роста фолликулов применялась контролируемая индукция овуляции по

короткому протоколу рекомбинантным ФСГ со 2 -3 дня цикла по понижающему протоколу, до достижения роста доминантных фолликулов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных методов описательной статистики с расчетом медианы, доверительных интервалов, применялся дисперсионный анализ с использованием критерия Манна-Уитни.

Результаты

Все пациентки в обеих группах имели регулярный нормопонический менструальный цикл. Период бесплодия в первой группе женщин составил в среднем $5,5 \pm 2,5$ года, во второй $6,2 \pm 1,8$ года. Средний возраст женщин в первой группе составил $32,4 \pm 5,8$ года, во второй группе $33,7 \pm 6,8$ года.

Все пациентки первой и второй групп оказались резистентными к клостильбегиту. На комбинированную стимуляцию ответили ростом одного фолликула всего три пациентки первой группы, у которых при стимуляции была выявлена недостаточность лютеиновой фазы или персистенция фолликула.

Результаты исследования представлены в таблице. Уровень ФСГ в первой группе составил $8,6 \pm 2,3$ МЕ/л, а во второй $9,2 \pm 2,6$ МЕ/л, содержание Ингибина В у пациенток первой группы было $34,8 \pm 29,3$ пг/мл, а у второй $38,2 \pm 5,5$ пг/мл, уровень эстрадиола соответственно 173 ± 742 нмоль/л и $223,8 \pm 246$ нмоль/л, количество антральных фолликулов у женщин первой группы составило $3,85 \pm 2,5$, во второй группе $3,15 \pm 1,35$, что достоверно не отличалось в обеих группах.

Выявлены достоверные различия между этими двумя группами женщин по уровню АМГ в сыворотке крови. Во второй группе средний уровень АМГ составил $0,8 \pm 0,6$ нг/мл, а в первой группе составил $1,5 \pm 0,35$ нг/мл ($p < 0,05$).

Таблица. Показатели овул торного резерва у пациенток, получавших стимул цию овул ции ($M \pm m$)

Параметры	1 группа (n =22)	2 группа (n= 25)
АМГ, нг/мл*	$1,5 \pm 0,35$	$0,8 \pm 0,6$
Ингибин В, пг/мл	$34,8 \pm 29,3$	$38,2 \pm 5,5$
Доза гонадотропинов, ЕД*	$982,5 \pm 182,5$	845 ± 155
ФСГ, МЕ/л	$8,6 \pm 2,3$	$9,2 \pm 2,6$
Число антральных фолликулов	$3,85 \pm 2,5$	$3,15 \pm 1,35$
Эстрадиол, нмоль/л	173 ± 74	$223,8 \pm 246$
Частота наступления беременности, %*	13,6	0
Количество резистентных пациентов, %*	0	28

Примечание: * - достоверное различие между группами $p < 0,05$.

По данным гормонального, ультразвукового мониторинга и ТФД при проведении контролируемой индукции овуляции у 12 (54,5%) пациенток первой группы была определена недостаточность лютеиновой фазы и персистенция фолликулов. Выявлены нормальные уровни прогестерона и двухфазной ректальной температуры у 10 (45,5%) женщин. Беременность в индуцированном цикле не наступила ни у одной пациентки. У 18 (72%) пациенток второй группы на фоне стимуляции овуляции была определена персистенция фолликулов. У 7 (28%) женщин в этой группе выявлена резистентность к терапии. Беременность не наступила ни у одной пациентки. Дозы, затраченные на стимуляцию овуляции по чистой схеме в первой группе достоверно выше и составили $982,5 \pm 182,5$ ЕД, по сравнению со второй группой – 845 ± 155 ЕД. Эффективность достижения полноценной овуляции в первой группе составила 45,5%. Одноплодные беременности наступили спонтанно через 2-4 месяца на отмену гормональных препаратов у 3 (13,6 %) пациенток из первой группы.

Обсуждение

Достоверным критерием, отражающим характер ответа яичников у пациенток со сниженными параметрами овариального резерва, является уровень АМГ. Интересно то, что уровень АМГ в первой группе оказался достоверно выше, чем во второй подгруппе, а уровень ингибина В у них оказался сопоставим. Вероятно, количество фолликулов и качество яйцеклеток, за уровень которых отвечает АМГ, уменьшается, но растущие фолликулы еще могут выделять биологически активный уровень ингибина В, который и удерживает некоторое время уровни ФСГ на нормальных значениях, что проявляется ановуляцией и персистенцией фолликулов.

Пациентки, имеющие овариальный резерв с уровнем АМГ от 1,5 нг/мл до 2,0 нг/мл не должны терять время на проведение неэффективных методов стимуляции овуляции и сразу переходить на лечение гонадотропными препаратами. Стимуляцию овуляции у женщин с уровнем АМГ 1,5 нг/мл и ниже проводить неэффективно. Необходимо своевременно направлять их на программы ВРТ. ■

Литература:

1. Беби З.Н., Орлов В.М. Антимюллеровый фактор. Журн. акуш. и жен. бол, 1999; Бо рский К. Ю. Функциональные тесты, определяющие овариальный резерв и вспомогательные репродуктивные технологии. - Проблемы репродукции, 1998, 3: 26-31
2. Корсак В.С., Парусов В.Н., Кирсанов А.А., Исакова Э.В. Влияние резекции яичников на их функциональный резерв. Проблемы репродукции, 1996, 4: 63-77.
3. Марченко Л.А., Сухих Г.Т., Александрова Н.В. Преждевременное выключение функции яичников: можно ли преодолеть бесплодие? Проблемы репродукции, 2006, 5: 31-37.
4. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., Фанченко Н.Д. Роль антимюллерова гормона в оценке овариального резерва. Проблемы репродукции, 2005; 6: 26-30.
5. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., Фанченко Н.Д. Значение оценки овариального резерва в лечении бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста. Проблемы репродукции, 2005; 2: 56-59.
6. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г., Соловьева Н.Г., Фанченко Н.Д. Ингибин В как маркер овариального резерва с различными формами бесплодия. Проблемы репродукции, 2005; 3: 15-19.
7. Fanchin R., Schonauer L., Righini C. et al. Serum anti-Mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. Hum Reprod, 2003; 18: 2328-332.
8. Sowers M. Anti-AMH and Inhibin B in the Definition of Ovarian Aging and the Menopause Transition. Clin. Endocrinol. Metab 2008; 93: 3478-3483.
9. Broekmans F. Mullerian hormone and ovarian dysfunction. Trends Endocrinol. Metab 2008; 19: 340-347.