

Оваріальний резерв як прогностичний маркер визначення періоду настання менопаузи

Під час вивчення клімактеричного періоду було встановлено, що сам по собі перехідний період не є хворобою, проте на тлі дисгормональних порушень виникають зміни, які в подальшому можуть перейти у патологічні у результаті зсуву фізіологічних процесів у органах і тканинах, які містять рецептори до статевих гормонів [1, 4, 10, 36]. Вік настання клімактеричних порушень спрогнозувати дуже важко, оскільки згасання функції яєчників – складний багатofакторний і тривалий процес.

Саме для цього необхідна достовір-на оцінка оваріального резерву (яєчничо-вий резерв, фолікулярний запас), тобто функціонального резерву яєчника, який визначає здатність останнього до розвитку здорового фолікула з повноцінною яйце-клітиною й адекватною відповіддю на оваріальну стимуляцію [6, 12]. Установлено, що більшість параметрів оваріального резерву співпадають з індивідуальним біологічним віком жінки [19].

Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених вивченню індивідуального біологічного віку, які останнім часом з'явилися в медичній літературі, до цих пір не встановлено значення тих чи інших показників і визначення маркерів функціональної активності стану яєчників, а також не з'ясовано фактори, які впливають на цей стан. Учені довели, що оваріальний резерв може змінюватися під впливом як фізіологічних, так і патологічних чинників. Фізіологічні чинники – це кількість примордіальних фолікулів у яєчниках дівчинки на момент менархе [22], а також у подальшому швидкість їх зменшення [33]. Патологічні чинники – це запальні процеси геніталій, які супроводжуються склерозом яєчничової тканини і порушенням кровопостачання [30]; інтоксикація різноманітними хімічними речовинами, які використовують у сільськогосподарській і харчовій промисловості (пестициди, гербіциди, гормоноподібні ксенобіотики та ін.); куріння; променава і хіміотерапія; оперативні втручання, особливо на яєчниках. Показано, що після видалення маткових труб і хірургічних маніпуляцій, які здатні порушити кровопостачання яєчників, знижуються показники оваріального резерву [33].

Існує пряма залежність між пулом примордіальних і кількістю зростаючих фолікулів, тому при зменшенні кількості перших відмічено меншу кількість фолікулів, які щомісячно відбираються під час овуляторного циклу [13]. Об'єктивно оцінити оваріальний пул протягом життя неможливо, тому для цього використовують різноманітні опосередковані методики.

Відомо, що позитивною прогностичною ознакою яєчничового резерву і якості ооцитів є відсутність коливань рівня фолікулостимулювального гормону (ФСГ) протягом декількох послідовних циклів, оскільки під час зниження фолікулярного резерву збільшується гіпофізарна продукція ФСГ, у зв'язку з чим прогностичним маркером оваріального резерву є визначення цього показника на 2-4-й день менструального циклу. Як свідчать дослідники [9, 18], незначне підвищення цього показника може проявлятися у певних менструальних циклах ще за 5-6 років до настання менопаузи і заздалегідь свідчити про виснаження яєчничового апарату.

Наведені дані стали поштовхом для пошуку нових, більш точних молекулярно-біологічних маркерів, на основі яких можна було б передбачити передчасне виснаження репродуктивної системи.

На думку багатьох дослідників [18, 28], більш точним маркером оваріального резерву є рівні деяких β-трансформуючих факторів росту (інгібін А, інгібін В, активін А, антимюллерів гормон – АМГ) [21].

Особливої уваги з приводу цього надають вивченню АМГ. У жінок він відомий як субстанція, яка синтезується клітинами

гранульози фолікулів [14, 15], і є одним з найцікавіших маркерів репродуктивної системи, який бере участь у переході «відпочиваючих» примордіальних фолікулів у зростаючі [28]. Разом із ФСГ він контролює процес відбору нових фолікулів, які знаходяться на стадії ранніх антральних [15]. Під час досліджень [21] встановлено, що АМГ більшою мірою корелює з кількістю антральних фолікулів, ніж інші гормональні маркери оваріального резерву (інгібін В, Е₂, ФСГ), його вважають більш незалежним і надійним маркером оцінки функціональної активності яєчників [17]. АМГ також відводять певну роль у фолікулогенезі, яка ще до кінця не з'ясована.

Як відомо, міграція первинних статевих клітин з ентодерми жовточного мішка в гонади починається з 7-8-го тижня вагітності, з 16-го тижня у яєчниках дівчинки визначаються ооцити. На 20-му тижні вагітності кількість статевих клітин сягає свого максимуму (близько 7 млн), після чого настає масивна атрезія фолікулів, і на момент пологів їх залишається близько 1 млн. На момент менархе в яєчниках залишається від 270 до 500 тис. фолікулів [5]. У репродуктивному віці в яєчнику визначаються фолікули на різних стадіях розвитку. Зростання фолікулів від примордіальної стадії до овуляції домінують фолікула залишається найбільш важливою частиною вивчення репродуктивної активності. За життя у жінки овулює близько 400 фолікулів, інші атрезуються (табл.).

Таблиця. Стадії розвитку фолікулів [26]	
Стадія	
Примордіальний (I стадія)	Ооцит частково або повністю оточений сплюсненими клітинами гранульози, розмір фолікула близько 30-40 мм
Первинний (II стадія)	Ооцит оточений поодиноким шаром кубічних клітин гранульози
Ранній вторинний	Неповний другий шар кубічних клітин гранульози
Вторинний (III стадія)	Два повних шари клітин гранульози, розмір фолікула близько 50 мм
Преантральний (1-й клас)	Ооцит збільшений в об'ємі й оточений більш ніж двома шарами гранульози без утворення порожнини, розмір фолікула близько 100 мм
Антральний (2-8-й клас)	Ооцит збільшений в об'ємі й оточений декількома шарами клітин гранульози з утворенням порожнини. Розмір фолікула понад 0,2 мм в діаметрі

Інші дослідники поділяють фолікулогенез на такі стадії: перша – формування пулу зростаючих фолікулів; друга – базальний ріст (зростання до стадії антрального фолікула 4-го класу); третя – селекція та дозрівання домінують фолікула. Залежність перших двох етапів від впливу гонадотропних гормонів (переважно ФСГ) є непрямою і, швидше за все, опосередкована внутрішньоєчничовими факторами, і лише останній етап регулюється гіпофізом. Про перевагу гормонально незалежного характеру росту фолікулів свідчить той факт, що він відбувається в аваскулярній зоні [2].

Тривалий час значення АМГ в жіночому організмі не було з'ясованим. Уперше концентрацію АМГ як маркер оваріального резерву запропонували D. Seifer et al. 2002 року. Установлено, що саме від цього гормону залежать ріст і початкові етапи дозрівання фолікулів, тобто їх якість у той період, коли вони ще не знаходяться під впливом ФСГ [3]. Цей факт підтверджено під час досліджень, у ході яких встановлено, що після досягнення фолікулами розміру 8 мм і більше рівень АМГ різко

знижується зі зростанням активності ароматази і, відповідно, продукції естрадіолу. Виявлено чіткий зворотній зв'язок між продукцією гранульозою домінують фолікула естрадіолу й АМГ [15, 19], а також у край низькі рівні АМГ в домінують й атретичних фолікулах [35].

Перевагою використання АМГ як маркера оваріального резерву є те, що його концентрація не залежить від дня менструального циклу і застосування гормональних контрацептивів [27]. Однократне його визначення дає повну клінічну інформацію про функціональний стан репродуктивної системи [23].

У яєчниках дівчинки перші ознаки продукції АМГ у крові з'являються вже під час пренатального періоду (32-36 тижнів вагітності). Рівень цього гормону поступово підвищується з віком, максимального значення набуває у пік репродуктивної активності жінки – у віці 20-30 років, після чого поступово знижується і на період менопаузи дорівнює нулю [16].

Процес виходу примордіальних фолікулів зі стану спокою відбувається постійно й залежить від віку жінки. Так, у віці 24-25 років щодня починають свій ріст близько 50 примордіальних фолікулів, 34-35 років – близько 17 фолікулів, 44-45 – близько трьох фолікулів [20]. У разі зникнення останніх фолікулів у яєчнику жінки виникає менопауза. Сучасні дослідники встановили, що фізіологічне старіння яєчників починається вже у віці понад



О.О. Зелінський

кількості антральних фолікулів [8, 11]. З економічної точки зору використання височастотних трансвагінальних датчиків є досить точним і рентабельним методом дослідження, що дає змогу якісно оцінити структуру яєчників, стан строми і фолікулярного апарату [24].

Уперше таку оцінку провели під час підготовки до використання програм допоміжних репродуктивних технологій, залежності між об'ємом яєчників і оваріальним резервом не виявили. Пізніше A. Lass et al. установили прямий зв'язок між цими показниками [24], а під час подальших досліджень виявили взаємозв'язок між кількістю антральних фолікулів, виявлених під час УЗД, і позитивними результатами оваріальної стимуляції [31].

Отже, УЗД об'єму яєчників дає можливість зробити висновок про резерв фолікулів, оскільки існує чіткий взаємозв'язок між цим показником, вимірним на 2-3-й день менструального циклу, і кількістю фолікулів, які залишилися в яєчнику. З віком зменшується об'єм яєчників і кількість антральних фолікулів у них, що можна розцінювати як ознаку оваріального старіння [11].

Особливістю репродуктивної системи є її синхронність із фазами менструального циклу, у зв'язку з чим спостерігаються коливання судинного тону. Зрозуміло, що для нормального функціонування гонад необхідне адекватне кровопостачання [17, 31], яке пов'язане із системними і локальними коливаннями рівнів статевих гормонів. Тому для комплексної адекватної оцінки оваріального резерву доцільним є вивчення кровотоку з допомогою доплерометрії яєчничової артерії та стромальних судин яєчника.

Згідно з даними вивчення показників оваріального резерву запропоновано критерії його оцінки: нормальний, низький і вкрай низький [7].

Нормальний оваріальний резерв:

- регулярний менструальний цикл;
- рівень ФСГ не більше ніж 10 МО/л;
- рівень АМГ не менше ніж 1,0 нг/мл;
- об'єм яєчників не менше ніж 5 см³;
- кількість антральних фолікулів не менше ніж 5 у кожному яєчнику.

Знижений оваріальний резерв:

- скорочення менструального циклу на 2-3 дні;
- епізоди підвищення ФСГ >15 МО/л;
- рівень АМГ <1,0 нг/мл;
- об'єм яєчників від 3 до 5 см³;
- кількість антральних фолікулів не більше 3 у кожному.

Український низький оваріальний резерв:

- стійке порушення менструального циклу;
- стійке підвищення рівня ФСГ >15 МО/л;
- рівень АМГ <0,01 нг/мл;
- об'єм яєчників <3 см³;

