

31. Lockett D.C., Mukherjee A.B. Embryonic characteristics in super-ovulated mouse strains // J. Hered. 1986. Vol. 77. No. 1. P. 39-42.
32. McGregor A. H., Johnston J.E. Bundt C A. Further clinical experience with clomiphene citrate // Fertil. Steril. 1968. Vol. 18. No. 4. P. 616-622.
33. Oakley G.P., Flynt J.W. Increased prevalence of Down's syndrome among the offspring of women treated with ovulation — inducing agents // Teratology. 1972. Vol. 5. No.1. P. 264-269.
34. Peters H., Me Natfy K. The ovary. Granada publishing, 1980. 490 p.
35. Pieters M.H., Dumoulin J.C., Einhelhart C.M., et al. Immaturity and aneuploidy in human oocytes after different stimulation protocols // Fertil. Steril. 1991. Vol. 56. No. 2. P. 306-310.
36. Plachot M., Crozet N. Fertilization abnormalities in human in vitro fertilization // Hum. Reprod. 1992. Vol. 7. Suppl. 1. P. 89-94.
37. Plachot M., De Grouchy J.I., Junca A., et al. From oocyte to embryo: a model, deduced from in vitro fertilization, for natural selection against chromosome abnormalities // Ann. Genet. P. 1987.
38. Raoul Otival A., Bcrlrand-Servais M., Letur-Konirsch H., Frydman K. Physiological, follow-up of children born after in vitro fertilization // Hum. Reprod. 1994. Vol. 9. No. 6. P. 1097-1101.
39. Rock J., Menkin M. In vitro fertilization and cleavage of human ovarian eggs // Science. 1944. Vol. 100. No.1. P. 105-108.
40. Sakai N., Endo A. Potential teratogenicity of gonadotrophin treatment for ovulation induction in the mouse offspring // Teratology. 1987. Vol. 36. No.12. P. 229-233.
41. Steptoe P.C., Edwards R.G. Birth after the reimplantation of a human embryo // Lancet. 1978. Vol. 2. No.8085b. P.366.
42. Tejada M., Mendoza ft, Corcostegui ft, Bcnito J. Chromosome studies in human unfertilized oocytes and uncleaved zygotes after treatment with gonadotropin-releasing hormone analogs // Fertil. Steril. 1991. Vol. 56. No. 5. P. 874-880.
43. Tsuji K., Nakano H. Chromosome studies of embryos from induced abortions in pregnant women age 35 and over // Obstet. Gynecol. 1987. Vol. 52. No. 3. P. 542-548.
44. Winston N.J, Braude P.R., Picenehg S.J., et al. The incidence of abnormal morphology and nucleocytoplasmic ratios in 2,3 and 5-day human pre-embryo // Hum. Reprod. 1991. Vol. 6. No. 1. P. 17-24.
45. Zcnzcs M., Betkicn L., Bordt J., et al. Cytologic investigation of human in vitro fertilization failures. Fertil. Steril. 1985. Vol. 43. No. 6. P. 883-891.
46. Zcnzcs M., Wang P., Casper R. Chromosome normality of IVF patients spare embryos correlates with pregnancy // Abstr. 8th meet. ESHRE 1992. Hague. P. 182.
47. Под ред. Кулакова В.И., Леонова Б.В., Кузьмичева Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии // М.: Медицинское информационное агенство, 2005. — 592 с.: ил., табл.
48. Корсак В.С., Вахарловский В.Г., Исакова Э.В. и др. Внутриматочная искусственная инсеминация. Донорство спермы. // СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002 — 32 с.

УДК 618.177-06:616-056.52:618.11-008.6-07

А.Д. Вітюк, Ю.Ф. Чернописька

## ОЦІНКА ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ В ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ПРИ НАДЛИШКОВІЙ МАСІ ТІЛА

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика*

ОЦІНКА ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ В ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ПРИ НАДЛИШКОВІЙ МАСІ ТІЛА. Провели оцінку овариального резерву та прогноз відповіді на контрольовану стимуляцію яєчників у жінок із безпліддям при надлишковій масі тіла. Детально з практичної точки зору розглядаються етапи ультразвукового та гормонального моніторингу фолікулогенезу в циклах моно- та суперовуляції в жінок із безпліддям при надлишковій масі тіла.

ОЦЕНКА ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЕ ТЕЛА. Провели оценку овариального резерва и прогноз ответа на контролируемую стимуляцию яичников у женщин с бесплодием при избыточной массе тела. Детально с практической точки зрения оценили этапы ультразвукового и гормонального мониторинга фолликулогенеза в циклах моно- и суперовуляции у женщин с бесплодием при избыточной массе тела.

EVALUATION OF OVARIAN RESERVE IN WOMEN WITH INFERTILITY ACCOMPANIED BY OVERWEIGHT. The ovarian reserve of overweight infertile women has been evaluated and the response to controlled stimulation of ovaries has been estimated. The article provides a detailed practical description of the stages of ultrasound and hormonal monitoring of folliculogenesis in mono- and superovulation cycles for infertile overweight women.

**Ключові слова:** безпліддя при надлишковій масі тіла, гормональний гомеостаз, ультразвуковий моніторинг.

**Ключевые слова:** бесплодие при избыточной массе тела, гормональный гомеостаз, ультразвуковой мониторинг.

**Key words:** infertility accompanied by overweight, hormonal homeostasis, ultrasound monitoring.

**ВСТУП.** Рівень ожиріння до 2010 року збільшиться на 8%, а до 2025 року в світі буде нараховуватись більше 300 млн людей з діагнозом ожиріння. Особливістю ожиріння є те, що воно не завжди адекватно оцінюється пацієнтами як патологічний стан, тому вони рідко звертаються до лікаря. Проблему надмірно маси тіла необхідно вирішувати лікарям багатьох спеціальностей [4,6]. Велика кількість досліджень свідчить, що у жінок із безпліддям при надлишковій масі тіла діагностується інсулінорезистентність, дисліпідемія, гіперінсулінемія, порушення менструального циклу, а також низька частота фізіологічно та індуковано овуляції [1,2,4]. Згідно класифікації ВООЗ нормальний діапазон ваги, охарактеризований в індексі маси тіла (ІМТ) коливається в межах 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>. ІМТ в межах 25-29,5 кг/м<sup>2</sup> розцінюють як надлишкову масу (перед ожиріння), а більше 30 кг/м<sup>2</sup> – як ожиріння. ІМТ 40 кг/м<sup>2</sup> та більше свідчить про наявність патологічного (морбідного) ожиріння. Навіть незначне зниження надлишкової маси тіла дає можливість знизити ризик виникнення серцево-судинно патології, знизити чи нормалізувати артеріальний тиск при гіпертонії, нормалізувати рівень глюкози, знизити показники жирів крові, зменшити симптоми враження суглобів, нормалізувати функціональний стан жіночих статевих органів та збільшити статеву потенцію чоловіків [2,4].

Для діагностики безпліддя при надмірній масі тіла використовують клінічні тести, тести функціонально діагностики та гормональне обстеження, яке проводять на 2-3й день менструального циклу. Ультразвукове дослідження є неінвазивним та високоінформативним методом діагностики порушення репродуктивно системи жінки. Однією із провідних методик ультразвукового дослідження функціонального стану яєчників є трансвагінальне сканування із кольоровим доплерометричним картуванням і доплерометрією [2,5].

Відомо, що фізіологічні зміни гемодинаміки в яєчниках впродовж овуляції та утворення жовтого тіла проходять на фоні багатьох біохімічних та морфологічних змін. Для забезпечення синтезу стероидних гормонів, утворення домінуючого фолікула, овуляції та жовтого тіла необхідний відповідний фізіологічний ангиогенез.

**Мета роботи.** Оцінити відповідь яєчників на контрольовану стимуляцію з вивченням процесу змін гемодинаміки в інтраоваріальних судинах у жінок із безпліддям при надмірній масі тіла за допомогою гормонального та ультразвукового методів дослідження.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 42 жінки із безпліддям при надмірній масі тіла у віці від 22 до 40 років. Контрольну групу склали 25 жінок із непорушеним менструальним циклом. Функціональний стан гіпофізарно-яєчниково системи вивчали за допомогою гормональних, біохімічних, ультразвукових, рентгенологічних та ендоскопічних методів досліджень. При ретроспективному дослідженні нами вивчені дані соціально-економічного статусу, соматичного, гінекологічного, акушерського,

імунологічного та алергологічного анамнезу. Всім жінкам проводилось повне клініко-лабораторне обстеження. При оцінці антропометричних даних визначали масу тіла, зріст та розраховували масоростовий індекс (MPI) за формулою:  $MPI = \text{маса тіла} / \text{ріст}^2$ . Вивчили виразність гірсутизму шляхом визначення гірсутного числа згідно «гормонально» шкали Ферімана-Галвея за чотирьохбальною системою по локалізації волосся в 9 гормональних зонах. Всім жінкам проводили трансабдомінальну та трансвагінальну ехографію органів малого таза (конвексні датчики 3–5МГц та 5–9МГц) з використанням УЗ системи HAWK 2102 EXL B-K medical (Німеччина). При дослідженні яєчників вимірювали х об'єм та яєчничково-матковий індекс (ЯМІ) (И.А. Озерская, 2005). Лапароскопічне та гістероскопічне дослідження органів малого таза виконували за допомогою апаратури фірми «Karl-Storz». Рівень гормонів у сироватці крові досліджували імуноферментним методом за допомогою тест-системи «Хема-медіка» (Росія) на 2–3 день менструального циклу.

Результати дослідження опрацьовані за допомогою пакета програм Excel-2007, STATISTICA 5A. Дані наведені у вигляді середніх арифметичних значень та стандартних відхилень. При порівнянні варіаційних рядів враховувались достовірні розходження ( $p < 0,05$ ).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ.** Середній вік обстежених жінок становив  $28,4 \pm 5,1$  року. Вони мали нерегулярний менструальний овуляторний цикл, прохідні маткові труби, фертильну сперму чоловіка та позитивний постко тальний тест. Тривалість безпліддя в середньому становила  $5,8 \pm 2,4$  року. У 24 жінок (57,1%) діагностовано первинне безпліддя, а у 18 (42,9%) – вторинне.

Базальна та циклічна секреція ЛГ не відрізнялась від показників норми та становила  $24,8 \pm 3,81$  МО/л. Рівень ФСГ є одним із маркерів оваріального резерву. Він характеризує секрецію інгібіну в та естрадіолу в фолікулах. ФСГ вважають більш достовірним прогностичним критерієм для оцінки оваріального резерву, ніж вік жінки. Для оцінки ймовірного оваріального резерву користувались даними, які наведені в табл.1.

Рівень пролактину в плазмі крові у жінок із безпліддям при надмірній масі тіла становив  $376,2 \pm 10,7$  МО/л, що було в межах норми. Концентрація естрадіолу становила  $118,5 \pm 21,4$  МО/л та прогестерону  $10,2 \pm 0,02$  нг/мл. Більш низька концентрація прогестерону в жінок із синдромом резистентних яєчників свідчить про зміну балансу стероидних гормонів, який забезпечує реалізацію генеративної функції жінки.

Ультразвуковий моніторинг проводили з метою оцінки динаміки росту фолікулів та ендометрія, а також для визначення необхідно корекції лікування. Під час проведення першого УЗД (2-3 день менструального циклу) звертали увагу на стан ендометрія, міометрія, порожнини матки та маткових труб (табл. 2).

Таблиця 1. Показники ФСГ для оцінки оваріального резерву

Концентрація ФСГ на 2-3й день циклу, МО/л	Ймовірна відповідь яєчників
3-8	Позитивна відповідь
8-10	Відповідь від позитивно до помірно знижено
10-12	Задовільна, знижена відповідь
12-17	«Бідна» відповідь із низькою частотою настання вагітності
>17	Вкрай незадовільна чи негативна відповідь

Таблиця 2. Дані УЗД дослідження

Антральний фолікул, d=2-10 мм в обох яєчниках	Ймовірна відповідь
<5	«бідна»
5-7	«Бідна» - збільшити дозу ФСГ
8-12	Задовільна, помірна частота настання вагітності
13-30	Позитивна
>30	Ризик виникнення СГЯ

В судинній сітці репродуктивно системи щомісячно відбуваються циклічні зміни. Адекватний кровообіг є необхідною умовою для нормального функціонування. Пікова систолічна швидкість (ПСШ) кровообігу в судинах строми яєчників – важливий доплерометричний критерій для оцінки ймовірно оваріально відповіді. У випадку «бідно» відповіді на стимуляцію овуляції середня ПСШ стромальних артерій в 2 рази нижча, ніж при позитивній відповіді (табл. 2).

Збільшення пульсаційного індекса (ПІ) та індекса резистентності (ІР) перифолікулярних судин яєчників спостерігається у жінок із недостатньою відповіддю на стимуляцію та високим рівнем ФСГ (рис.). Відмічена позитивна кореляція між кількістю введених гонадотропнів, рівнем ФСГ та ПІ в стромальних артеріях яєчників, яка склала  $1,48 \pm 0,3$ . До факторів ризику недостатньо відповіді яєчників відносять низьку ПСШ (менше 10 см/с), збільшення ПІ та ІР.

Порівнюючи показники перифолікулярного кровообігу на 6-8й день менструального циклу у досліджуваних жінок нами було виявлено, що повна систолічна швидкість (ПСШ) перифоліку-

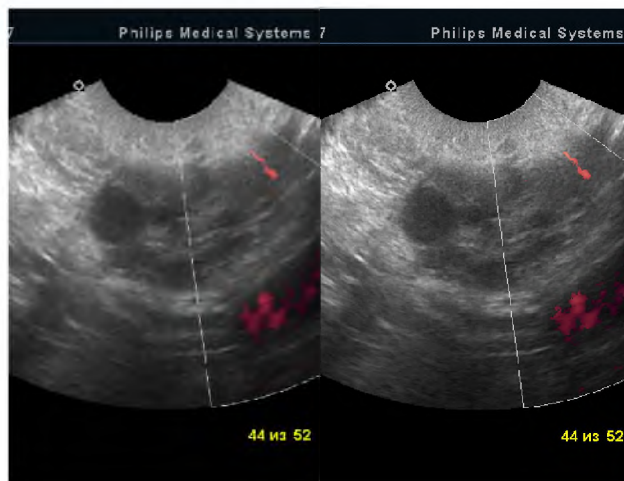


Рис. Характерна доплерівська ультразвукографічна картина у жінок із безпліддям при надмірній масі тіла

лярного кровообігу становила  $9,3 \pm 0,1$  см/с у жінок основної групи та  $15,9 \pm 0,2$  см/с контрольно ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Оцінюючи показники індекса ре-

Таблиця 3 Показники відповіді яєчників на стимуляцію в жінок із синдромом резистентних яєчників

Показники	Основна група (n=42)	Контрольна група (n=25)
Вік, роки	$29,8 \pm 4,2$	$25,9 \pm 5,1$
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$31,6 \pm 1,63$	$25,5 \pm 2,3$
ФСГ на 2-3й день м.ц.	$10,3 \pm 2,4^*$	$6,4 \pm 1,2$
ЛГ на 2-3й день м.ц.	$4,8 \pm 0,81$	$3,2 \pm 0,83$
Е <sub>2</sub> на 2-4 день м.ц., нмоль/л	$118,5 \pm 21,4^*$	$204 \pm 15,2$
Інгібінв на 2-4й день, пг/мл	$53,2 \pm 2,8^*$	$70,3 \pm 1,2$
Об'єм яєчників, см <sup>3</sup>	$2,8 \pm 1,5^*$	$3,8 \pm 2,1$
К-сть антр. фолік. d=2-10 мм на 2-4й день м.ц.	<8	>14
ПСШ артерій строми яєчника, см/с	$19,3 \pm 0,1^*$	$12,9 \pm 0,2$
ПІ	$1,6^*$	1,02
ІР	$0,67 \pm 0,002^*$	$0,47 \pm 0,002$
ПСО	$0,51 \pm 0,002$	$0,73 \pm 0,002$

Примітка: \* -  $p < 0,05$

зистентності ми виявили його підвищення у жінок із безпліддям при надмірній масі тіла у порівнянні із таким у здорових жінок ( $0,67 \pm 0,002$  проти  $0,49 \pm 0,002$ ,  $p < 0,05$ ). Кровопостачання стінки домінуючого фолікула перед овуляцією у обстежених жінок не перевищувало 67% окружності у порівнянні із показником жінок контрольно групи (75-100%). Високий рівень кровообігу створює необхідні умови для повноцінної овуляції та розвитку ооциту високої якості. Слід зазначити, що у жінок контрольно групи перед овуляцією діагностовано суттєве збільшення повно систолічно швидкості кровообігу (15-21 см/с) та зниження показника периферичного судинного опору до  $0,51 \pm 0,002$  (табл. 2). Вивчені показники кровообігу в судинах стінки фолікула виявили відсутність прискорення швидкості кровообігу в них перед овуляцією, а також високий судинний опір, що безперечно сповільнює процес овуляції та знижує ймовірність запліднення.

#### Література

1. Аншина М.Б. Принципы гормональной диагностики в лечении бесплодия: показания, интерпритация результатов, ошибки (клиническая лекция) // Проблемы репродукции. – 2004. – № 2. – С. 6-13.
2. Босацький Я.В. Лапароскопічне лікування жіночого безпліддя різного генезу / Босацький Я.В., Воробій В.Д., Сніжко Т.Б. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Шупика. – Вип. 14, книга 4. – Ки в, 2006. – С. 161-162.
3. Боярский К.Ю. Клиническое значение тестов определения овариального резерва в лечении бесплодия: Автореф. дис... канд. мед. наук. Ст–Петербург 2000; 26.
4. Іванюта Л.І., Іванюта С.О. Поетапна діагностика та

**ВИСНОВОК.** Гормональний моніторинг та доплерометричне дослідження яєчників дозволяє ґрунтовно підійти до оцінки оваріально відповіді та корекції стимуляції. У жінок із безпліддям при надмірній масі тіла спостерігається недостатнє збільшення повно швидкості перифолікулярного кровообігу та діагностується високе значення індекса резистентності, що свідчить про недостатню васкуляризацію домінуючого фолікула в преовуляторному періоді.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Подальше вивчення діагностичних технологій безпліддя при надмірній масі тіла дозволить виявити патогенетичні складові цієї патології що дасть можливість створити нові програми допоміжних репродуктивних технологій.

Оцінка діагностичних та лікувальних заходів для корекції виявлених змін у жінок із безпліддям при надмірній масі тіла, дозволить підвищити ефект лікування і збільшити статеву потенцію чоловіків.

лікування безплідності в шлюбі // Нова медицина. – 2002. № 4. – С. 28-30.

5. Юзько О.М. Допоміжні репродуктивні технології в Україні / Юзько О.М., Камінський В.В., Жилка Н.Я., Руденко Н.Г., Юзько Т.А., Альошина Г.М., Онищук О.Д. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – Випуск 17. Книга 4. – 2008. С. 5–14.

6. Ardiles G., Neuspiller F., Remohi J. et al. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders (LR) with normal basal serum FSH levels using three-dimensional (3D) ultrasound. *Fertil Steril* 1998; 70: 3: Suppl 1: P-581: 309.

7. Galra F., Garijo E., Verdu V. et al. GnRH antagonist in low responder patient. *Hum Reprod* 2002; 17: Abstract Book 1: P-342: 118.