

14. Nakamura Y, Nakamura K, Matsumura K et al. Direct pyrogenic input from prostaglandin EP3 receptor-expressing preoptic neurons to the dorsomedial hypothalamus. *Eur J Neurosci* 2005; 22 (12): 3137–46.
15. Takabashi A, Isbimaru H, Ikarashi Y et al. Hypothalamic cholinergic regulation of body temperature and water intake in rats. *Auton Neurosci* 2001; 94 (1–2): 74–83.
16. Karlsson U, Haage D, Johansson S. Currents evoked by GABA and glycine in acutely dissociated neurons from the rat medial preoptic nucleus. *Brain Res* 1997; 770 (1–2): 256–60.
17. Peskov AB, Maevskii EI, Uchitel ML et al. Succinate-based preparation alleviates manifestations of the climacteric syndrome in women. *Bull Exp Biol Med* 2005; 140 (3): 312–4.
18. Dormire S, Howbarn C. The effect of dietary intake on hot flashes in menopausal women. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2007; 36 (3): 255–62.
19. Dormire SL, Reame NK. Menopausal hot flash frequency changes in response to experimental manipulation of blood glucose. *Nurs Res* 2003; 52 (5): 338–43.
20. Hill CA, Harris RC, Kim HJ et al. Influence of beta-alanine supplementation on skeletal muscle carnosine concentrations and high intensity cycling capacity. *Amino Acids* 2007; 32 (2): 225–33.
21. Lynch JW. Native glycine receptor subtypes and their physiological roles. *Neuropharmacology* 2009; 56 (1): 303–9.
22. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22 (3): 293–312.
23. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (1): 66–70.
24. Harris RC, Tallon MJ, Dunnett M et al. The absorption of orally supplied beta-alanine and its effect on muscle carnosine synthesis in human vastus lateralis. *Amino Acids* 2006; 30 (3): 279–89.
25. Torsbin IY. Bioinformatics in the Post-Genomic Era: The Role of Biophysics 2006 Nova Biomedical Books, NY, ISBN: 1-60021-048, p. 96–108.
26. Торшин ИЮ, Громова ОА, Рудаков КВ. Сравнительный анализ диоргестерона и других прогестагенов: расчет энергий связывания со стероидными рецепторами. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011; 2 (10): 68–80.
27. Lynch JW. Molecular structure and function of the glycine receptor chloride channel. *Physiol Rev* 2004; 84 (4): 1051–95.
28. Langosch D, Thomas L. Conserved quaternary structure of ligand-gated ion channels: the postsynaptic glycine receptor is a pentamer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 7394–8.
29. Corringer PJ, Le Novère N, Changeux JP. Nicotinic receptors at the amino acid level. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40: 431–58.
30. Mobammadi B, Krampfl K, Cetinkaya C et al. Kinetic analysis of recombinant mammalian α -1 and β -1 glycine receptor channels. *Eur Biophys J* 2003; 32: 529–36.
31. Lester HA. The permeation pathway of neurotransmitter-gated ion channels. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 1992; 21: 267–92.
32. Bormann J, Rundstrom N, Betz H. Residues within transmembrane segment M2 determine chloride conductance of glycine receptor homo- and hetero-oligomers. *EMBO J* 1993; 12: 3729–37.
33. Lynch JW, Rajendra S, Pierce KD et al. Identification of intracellular and extracellular domains mediating signal transduction in the inhibitory glycine receptor chloride channel. *EMBO J* 1997; 16: 110–20.
34. Han NL, Haddrell JL, Lynch JW. Characterization of a glycine receptor domain that controls the binding and gating mechanisms of the α -amino acid agonist, taurine. *J Neurochem* 2001; 79: 636–47.
35. Rajendra S, Vandenberg RJ, Pierce KD et al. The unique extracellular disulfide loop of the glycine receptor is a principal ligand binding element. *EMBO J* 1995; 14: 2987–98.
36. Laube B, Kubse J, Rundstrom N et al. Modulation by zinc ions of native rat and recombinant human inhibitory glycine receptors. *J Physiol* 1995; 483: 613–9.
37. Ребров ВГ, Громова ОА. Витамины, макро- и микроэлементы. ГЭОТАР-Мед, 2008; с. 647.
38. Chen Z, Dillon GH, Huang R. Molecular determinants of proton modulation of glycine receptors. *J Biol Chem* 2004; 279: 876–83.

Значение оценки состояния репродуктивной системы в лечении бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста

РА.Саидова, Е.В.Воробьева, О.А.Монастырская
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Резюме

Решение вопросов, связанных с диагностикой и лечением бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста, на сегодняшний день является одной из самых актуальных и сложных проблем репродуктивной гинекологии. Известно, что у женщин старше 35 лет имеются выраженные индивидуальные особенности секреции половых стероидов, что определяет различия клинико-лабораторных проявлений нарушений репродуктивной системы, а также структуры гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. Возможность комплексной оценки состояния репродуктивной системы с определением формы (ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы) и типа (гиперэстрогенный, нормоэстрогенный/гипопрогестероновый, гипоэстрогенный) нарушений позволяет осуществить подбор адекватной, безопасной и высокоэффективной гормонотерапии с целью восстановления фертильности.

Ключевые слова: бесплодие, поздний репродуктивный возраст, нарушения репродуктивной функции, преждевременный выбор доминантного фолликула, недостаточность лютеиновой фазы, гормональная терапия.

Relevance of reproductive system examination in treatment of infertility in women of later reproductive age

RA.Saidova, EV.Vorobyeva, OA.Monastyrskaia

Summary

Problems which are associated with diagnostics and treatment of infertility in women of later reproductive age nowadays are the most actual and complicated challenges for reproductive gynecology. It is known that women older 35 years have individual particularities of secretion of sex steroids which defines differences in clinical and laboratory manifestations of reproductive system disorders, and also structure of gynecological and extragenital diseases. Possible complex evaluation of reproductive system and determination of form (anovulation, luteal phase defect) and type of disorders (hyperestrogenic, normoestrogenic/hypoprogesterone, hypoestrogenic) allow to select an adequate, safe and highly effective hormonal therapy to recover fertility.

Key words: infertility, later reproductive age, reproductive function disorders, early selection of the dominant follicle, luteal phase defect, hormonal therapy.

Сведения об авторах

Саидова Равшат Абдулатиповна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии медико-профилактического фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ. E-mail: saidovara@gmail.com

Воробьева Екатерина – аспирант каф. акушерства и гинекологии медико-профилактического фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ. E-mail: yekavorobieva@yandex.ru

Монастырская Ольга Аркадьевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии медико-профилактического фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Актуальность многостороннего изучения состояния репродуктивной системы (РС) и совершенствование новых методов лечения бесплодия у женщин позднего репродуктивного периода обусловлена тенденцией к увеличению в популяции доли женщин, решающих родить ребенка к 40 годам. Эта тенденция прослеживается не только в России, но и во всех цивилизованных странах мира. Согласно данным эпидемиологических исследований около 40% женщин обращаются по поводу лечения бесплодия в возрасте 35–39 лет и около 20% – уже после 40 лет, не имея детей или имея одного ребенка, рожденного в молодые годы [1, 2]. В первую очередь это связано с тем, что за последнее время положение женщины в обществе значительно изменилось и наравне с мужчинами она пытается получать образование, строить карьеру и вести активный образ жизни. Все это привело к тому, что такие основные и, несомненно, важные женские функции, как создание семьи и рождение ребенка, в большинстве случаев отходят на второй план. А к моменту, когда женщина решает на этот шаг, ее возможности в реализации репродуктивной функции весьма ограничены, потому как возраст уже сам по себе оказывает влияние на фертильность [3].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) репродуктивным периодом жизни женщины считается возраст от 19 до 49 лет, который, в свою очередь, условно делится на ранний – от 19 до 24 лет, средний – от 25 до 34 лет и собственно поздний репродуктивный период – от 35 до 44 лет. Вместе с тем известно, что в отличие от прочих функциональных систем организма человека РС жестко детерминирована во времени и проявляет свою активность только по достижении оптимального возраста для зачатия, вынашивания, рождения и вскармливания ребенка. Исследования показали, что незначительное снижение репродуктивной способности отмечается уже с 27–28 лет, более выраженное – между 35 и 40 годами, а к 45 годам репродуктивная способность приближается к нулю [3].

Таким образом, достижение беременности в позднем репродуктивном периоде влечет за собой целый ряд медицинских аспектов, осложняющих деторождение, а именно: состояние соматического и гинекологического здоровья женщин, затрудняющее возможность проведения лечения, функциональное старение РС, плохое качество ооцитов, низкий процент достижения беременности, проблемы вынашивания беременности и рождения здорового ребенка как категории нарушения функции РС [4–10].

Комплексная оценка состояния РС до начала терапии позволит адекватно подобрать тактику лечения, дозу препаратов и избежать возможное развитие осложнений.

Цель исследования – изучить состояние репродуктивной функции женщин позднего репродуктивного периода, страдающих бесплодием, и оценить эффективность дифференцированной гормонотерапии.

Материалы и методы исследования

Место проведения. Исследование проводилось на базе гинекологического отделения Городской клинической больницы №67 Департамента здравоохранения г. Москвы и Медицинского женского центра (Москва).

Участники исследования

В соответствии с поставленной целью нами было проведено полное клинико-лабораторное обследование 122 женщин, включая группу контроля. В зависимости от репродуктивного возраста все пациентки были распределены на 2 клинические группы: 1-я группа (основная) включила 47 пациенток ($n=47$) позднего репродуктивного возраста (ПРВ) от 35 до 44 лет (средний возраст $38,57 \pm 0,39$ года), которые, в свою очередь, были распределены на подгруппы: 1-я А группа – 16 пациенток ($n=16$) в возрасте от 40 до 44 лет (средний возраст $41,81 \pm 0,42$ года); 1-я Б группа – 31 пациентка ($n=31$) в возрасте от 35 до 39 лет (средний возраст $36,90 \pm 0,23$ года). 2-я группа (сравнения) – 45 пациенток ($n=45$) среднего репродуктивного возраста (СРВ) от 25 до 34 лет (средний возраст $29,98 \pm 0,45$ года). Контрольную группу составили 30 относительно здоровых женщин

($n=30$) в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст $31,13 \pm 0,95$ года) с регулярным овуляторным менструальным циклом длительностью 28–30 дней, отсутствием осложненного акушерско-гинекологического анамнеза и тяжелой соматической патологии. Критериями включения в исследование являлись: эндокринные формы бесплодия у пациенток в возрасте от 25 до 44 лет с нарушением состояния РС по форме (недостаточность лютеиновой фазы – НЛФ, ановуляция) и типу (гиперэстрогенному, гипопрогестероновому, гипозестрогенному). Критериями исключения были: трубный фактор бесплодия (состояние после одно-/двусторонней тубэктомии, непроходимость маточных труб, подтвержденная гистеросальпингографией), мужской фактор бесплодия (аспермия, азооспермия), наличие таких эндокринопатий, как сахарный диабет в стадии декомпенсации, выраженный тиреотоксикоз, гипотиреоз, онкологические заболевания. Обследование бесплодной супружеской пары выполнялось поэтапно, согласно общепринятым мировым стандартам. Первоначально проводился анализ спермограммы партнера с последующей оценкой инфекционного статуса, проходимости маточных труб и свертывающей системы крови. *Оценка мужской фертильности* проводилась при исследовании качества эякулята в соответствии с требованиями ВОЗ (1999 г.). *Инфекционный скрининг* женщин выполняли на основании микробиологических методов исследования. *Оценка состояния маточных труб* проводилась с помощью рентгенологических (гистеросальпингография) и эндоскопических методов исследования (лапароскопия). *Исследование системы гемостаза* проводилось при первичном обследовании, а также в процессе лечения и было направлено на диагностику тромбофилического состояния.

Диагностика состояния репродуктивной системы

При оценке РС пациенток проводилось ультразвуковое сканирование органов малого таза с помощью прибора Sono Ace–8000 Live компании Medison (Корея) с использованием абдоминального и трансвагинального датчиков 3,5, 5 и 7,5 МГц. Определяли положение и размеры матки, толщину и структуру эндометрия, наличие патологических образований, их размеры, структуру и локализацию. При исследовании яичников оценивали их размеры, состояние фолликулярного аппарата. Данное исследование выполнялось при первичном обследовании на 5–7-й и на 21–23-й день от начала менструации или на фоне задержки менструации у женщин с нарушением менструального цикла при поступлении, а также на фоне лечения в течение 12 мес.

Гормональное исследование включало в себя определение в крови на 2–3-й день менструального цикла: антимюллерового гормона (АМГ) в нг/мл, ингибина В в пг/мл фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в мЕд/мл, а также на 5–7-й и 21–23-й день менструального цикла; на фоне дифференцированной гормонотерапии в течение 12 мес: ФСГ в мЕд/мл, лютеинизирующего гормона (ЛГ) в мЕд/мл, пролактин в мЕд/мл, эстрадиола в пмоль/л, прогестерона в нмоль/л, тестостерона общего (Тоб) в нмоль/л, тестостерона свободного (Тсв) в пг/мл, дигидротестостерона в пг/мл, 17-гидроксипрогестерона (17-ОН-Р) в нмоль/л, дигидроэпиандростендион-сульфата (ДГЭА-С) в мкмоль/л, андростендиона в нмоль/л, кортизола в нмоль/л, тиреотропного гормона (ТТГ) в мЕд/л, трийодтиронина (Т3) в пмоль/л, тироксина (Т4) в пмоль/л при помощи иммунохемилюминесцентного метода с использованием стандартных наборов Abbott и DPC на автоматических анализаторах Architect c8000 и Immulite 2000 (США).

В соответствии с результатами ультразвукового и гормонального исследований сыворотки периферической крови у всех пациенток определялись формы (НЛФ и ановуляция) и типы (гиперэстрогенный, нормоэстрогенный/гипопрогестероновый, гипозестрогенный) нарушения репродуктивной функции (НРФ). По уровню прогестерона в сыворотке периферической крови на 21–23-й день менструального цикла определяли гормональные критерии формы нарушения РС: $16 < \text{прогестерон} < 30$ нмоль/л – НЛФ; проге-

стерон <16 нмоль/л – ановуляция. По уровню эстрадиола в сыворотке периферической крови на 21–23-й день менструального цикла определяли гормональные критерии типа нарушения РС: эстрадиол <350 пмоль/л – гипозстрогенный; эстрадиол >750 пмоль/л – гиперэстрогенный; эстрадиол 350–750 пмоль/л и 16<прогестерон<30 нмоль/л – нормоэстрогенный или гипопрогестероновый. В качестве критериев гиперандрогении рассматривалось повышение хотя бы одного из нижеперечисленных гормонов: Тоб>3 нмоль/л, Тсв>2,5 пг/мл, андростендиона>10 нмоль/л, дигидротестостерона>350 пг/мл. Диагноз «гиперпролактинемия» ставился при повышении уровня пролактина>550 мЕд/л. Патологию щитовидной железы позволяли заподозрить уровни 0,4>ТТГ>4 мЕд/л, 2,6>Т3 (свободного)>5,7 пмоль/л, 9,0>Т4 (свободного)>22,0 пмоль/л.

На момент обследования при первичном выявлении патологии со стороны щитовидной железы пациентки направлялись на консультацию к врачу-эндокринологу, где находились под динамическим наблюдением и получали соответствующую терапию.

После коррекции перечисленных состояний нами проводилась дифференцированная гормонотерапия в зависимости от формы (ановуляция, НЛФ) и типа НРФ (гиперэстрогенный, нормоэстрогенный/гипопрогестероновый, гипозстрогенный), сопутствующих гинекологической и соматической патологии. В качестве гормональной поддержки лютеиновой фазы менструального цикла использовались натуральный микронизированный прогестерон (Утрожестан 100 мг, Франция) в суточной дозе 200–300 мг и аналог эндогенного прогестерона – дидрогестерон (Дюфастон 10 мг, Нидерланды) в суточной дозе 10–20 мг, по 21–14–10 дневной схеме. При умеренной гипозстрогенной ановуляции и НЛФ дополнительно назначался Актовегин в таблетках по 200 мг. Актовегин назначался по 200–600 мг/сутки с 16 дня по 10–12 дней на 3–4 цикла.

Циклическая гормонотерапия проводилась 17β-эстрадиолом 1–2 мг в сочетании с дидрогестероном 10 мг (Фемостон 2/10, 1/10, Нидерланды) в непрерывном режиме.

Статистический анализ

Обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft Inc, США). Количественные признаки представлены в виде среднего арифметического значения ± стандартное отклонение. Сравнение количественных признаков в группах проводилось с использованием t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении значений признаков). Сравнение частоты бинарных признаков в анализируемых группах выполнено с помощью точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Суммируя результаты комплексного клиничко-лабораторного и инструментального методов обследования пациенток с бесплодием старшего возраста, было выявлено, что данная группа отличается от группы сравнения и контроля по целому ряду параметров. Согласно результатам проведенного исследования было выявлено, что большая часть 35 (74,5%) женщин основной группы ПРВ предъявляли жалобы на вторичное бесплодие, процент которого с возрастом имел тенденцию к увеличению. Так, если в 1-й Б группе пациенток (35–39 лет) на долю вторичного бесплодия приходилось 67,7% ($p < 0,01$), то в 1-й А группе (40–44 года) аналогичный показатель уже увеличивался до 81,3% ($p < 0,001$), что имеет достоверную разницу по отношению к значению 42,2% в группе сравнения (25–34 года). Известно, что в последние годы отмечается неуклонный рост доли мужского фактора в бесплодном браке, который достигает 30–50%, составляя не менее половины всех причин бесплодия [12–16], что также подтверждается результатами нашего исследования, согласно которым у большей части обследуемых были выявлены те или иные варианты нарушения сперматогенеза. Причем если среди пациенток СРВ диагноз сочетанного бесплодия был поставлен примерно в половине всех случаев – 48,9%, то с возрастом частота значи-

тельно увеличивалась до 74,2 и 81,3% случаев в 1-й А и 1-й Б группах соответственно, что, по всей видимости, объясняется более старшим возрастом мужчин, состоящих в браке с женщинами основной группы.

Характеристика менструальной функции является наиболее ярким проявлением функционального состояния РС, а его нарушение – это первый признак расстройства стероидогенеза и репродуктивной функции. При изучении менструальной функции было определено, что ее нарушение среди пациенток обеих групп с бесплодием встречались приблизительно с одинаковой частотой – у 46 (97,9%) и 42 (93,3%) больных соответственно, однако носили разный характер. Основная доля пациенток 1-й группы ПРВ отмечали появление первых нарушений приблизительно с 35 лет (76,6%), а длительность их в среднем составила $2,74 \pm 2,72$ года, в то время как более половины больных в группе сравнения СРВ (60%) жаловались на наличие дисфункции практически с менархе, и средняя продолжительность составила $7,75 \pm 2,24$ года. Доказано, что с возрастом продолжительность менструальных циклов имеет тенденцию к укорочению [13] и может являться предиктором снижения овариального резерва. Так, если в 1-й Б группе пациенток ПРВ 35–40 лет длительность менструального цикла составляла 28–30 дней (в среднем $27,58 \pm 0,44$ дня), то значительная доля 62,5% женщин 1-й А группы от 40 до 44 лет отметила укорочение менструального цикла до 23–27 дней (в среднем $26,56 \pm 1,02$ дня; $p < 0,05$). По нашим данным, так же как по данным других исследователей [17, 18], большинство женщин к возрасту 35–40 лет уже имеют значимую для реализации репродуктивной функции гинекологическую патологию, преимущественно дисгормонального характера. При подробном анализе данных следует отметить, что частота этих заболеваний имеет тенденцию к росту в соответствии с увеличением возраста, поэтому в 1-й А группе они встречаются гораздо чаще (75%), чем в 1-й Б группе (54,8%) и достоверно отличаются по сравнению со 2-й группой сравнения СРВ (26,7%; $p < 0,001$). Преобладание указанных гинекологических заболеваний среди женщин старшего возраста, по нашему мнению, является результатом длительных предшествующих дисфункциональных нарушений в более молодом возрасте. Как, например, в группе сравнения СРВ, где основной гинекологической патологией являлась дисфункция яичников в виде гиперандрогенных состояний, выявленная у 38 (84,4%) пациенток, против 16 (34%) в основной группе; $p < 0,05$.

При подготовке к беременности нами также учитывался репродуктивный анамнез обследуемых пациенток. Так, при проведении сравнительного анализа мы отметили относительно благоприятный акушерский анамнез у пациенток основной группы ПРВ и неполноценность репродуктивной функции среди женщин группы сравнения СРВ. В ходе обследования было обнаружено, что среднее число беременностей, приходившееся на одну женщину ПРВ, жившую регулярной половой жизнью более 2 лет без контрацепции, составило $2,36 \pm 0,38$, что было достоверно ($p < 0,001$) больше чем в группе сравнения СРВ – $0,67 \pm 0,13$ и приближено к значению контрольной группы – $2,48 \pm 0,24$. Так, у 18 (38,3%) пациенток ПРВ зафиксировано от 1 до 2 беременностей, у 13 (27,7%) – от 3 до 5, а у 4 (8,5%) диагностировано от 6 до 12 беременностей, но основная масса всех беременностей закончилась репродуктивными потерями (70,3%). Среди пациенток 40–44 лет большинство случаев репродуктивных потерь составляли искусственные аборты (45,9%), а в группе пациенток 35–39 лет их доля практически поровну разделилась на искусственные аборты – 39,4% и самопроизвольное прерывание беременности сроком до 12 нед (в том числе неразвивающаяся беременность и синдром потери плода) – 31,8%, то в группе сравнения основная масса всех беременностей (48,4%) приходилась на самопроизвольное прерывание в сроке до 12 нед. Данная особенность репродуктивного анамнеза является дополнительным подтверждением наличия вторичных изменений репродуктивной функции женщин старше 40 лет, связанных с возрастной перестройкой организма, в то время как женщинам 35–39 лет свойственны черты как возрастной

Рис. 1. Показатели ФСГ, ингибина В и АМГ у пациенток с бесплодием на 2–3-й день менструального цикла.

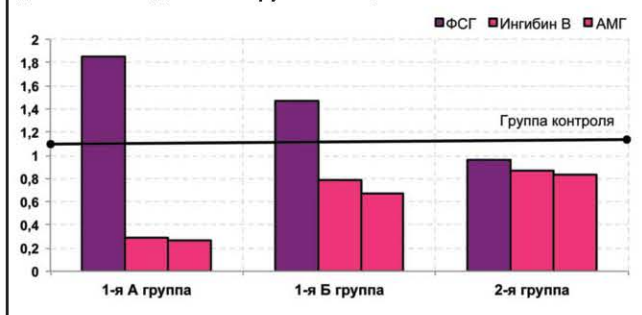
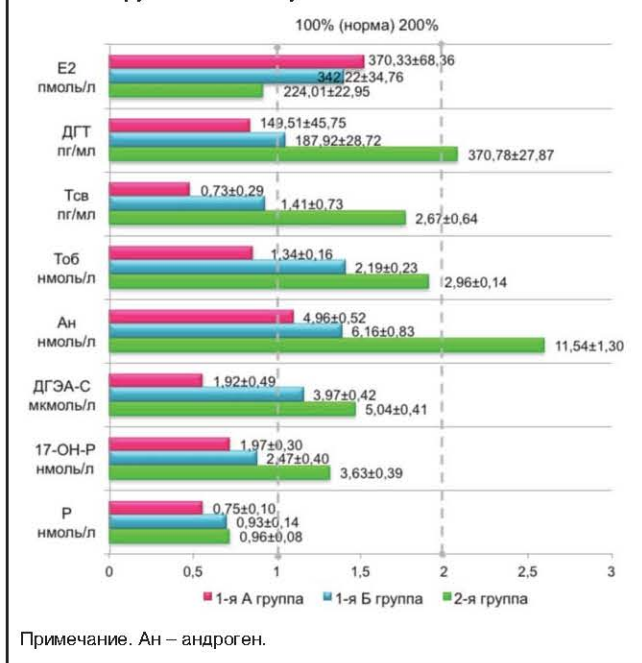


Рис. 2. Показатели объема яичников у пациенток с бесплодием на 5–7-й день менструального цикла.



Рис. 3. Результаты исследования стероидных гормонов на 5–7-й день менструального цикла у больных с бесплодием до лечения.



перестройки, так и дисфункциональных нарушений, начавшихся, по-видимому, еще в среднем репродуктивном периоде. Наличие большого процента беременностей среди пациенток ПРВ, которые заканчивались искусственными абортами, является свидетельством достаточно высокой сохранности фертильности, что в случае адекватной коррекции имеющихся НРФ дает неплохой шанс на наступление беременности. Однако среди пациенток ПРВ, в анамнезе которых отмечается достаточно высокий процент самопроизвольных прерываний беременности в сроке до 12 нед требуется более серьезная и тщательная подготовка, в то время как шансы на наступление беременности значительно снижаются.

Для более подробной оценки состояния репродуктивной функции и овариального резерва пациенток ПРВ мы изучали уровни АМГ, ингибина В и ФСГ. Большое внимание как наиболее точному предиктору функционального со-

стояния РС в настоящее время уделяется АМГ, который вырабатывается в преантральных и малых антральных фолликулах (менее 4 мм) и отражает величину пула примордиальных фолликулов [19]. В процессе старения яичников изменение уровня АМГ происходит гораздо раньше, чем изменения других параметров. Так, значение АМГ, определяемое на 2–3-й день цикла, начинало уменьшаться в группе больных 35–39 лет – $1,53 \pm 0,21$ нг/мл ($p < 0,01$) и было значительно снижено в группе пациенток после 40 лет – $0,62 \pm 0,08$ нг/мл ($p < 0,001$) в отличие от $2,2 \pm 0,34$ и $2,3 \pm 0,26$ нг/мл в группе сравнения и контроля соответственно. Что касается ингибина В, известно, что он является продуктом клеток гранулезы растущих антральных фолликулов размером 3–10 мм, который по механизму отрицательной обратной связи определяет базальный уровень ФСГ [20]. Из-за сниженного количества растущих антральных фолликулов у женщин в ПРВ, соответственно, наблюдается низкая концентрация ингибина В в крови, что приводит к резкому возрастанию концентрации ФСГ в начале менструального цикла. Так, значение ингибина В на 2–3-й день цикла в 1-й Б и 2-й группах женщин до 40 лет ($89,74 \pm 8,11$ и $98,37 \pm 7,31$ пг/мл соответственно) значительно не отличалось от норм в общей популяции ($101,31 \pm 4,22$ пг/мл), тогда как в группе бесплодных больных от 40 до 44 лет было отмечено его достоверное снижение до $29,25 \pm 9,31$ пг/мл ($p < 0,001$). Та же тенденция прослеживается и в отношении уровня ФСГ, а именно: в группе сравнения до 35 лет повышения уровня ФСГ не наблюдалось ни в одном случае, в основной группе 35–39 лет таких пациенток оказалось всего 3 (9,7%), а среди больных от 40 до 44 лет их было уже 8 (50%). Причем если концентрация ФСГ, измеренная на 5–7-й день менструального цикла в группах ПРВ, имела лишь тенденцию к увеличению, то на 2–3-й день цикла было зафиксировано достоверно большее его значение по отношению к группе сравнения и контроля ($10,77 \pm 0,9$ и $8,56 \pm 0,8$ мЕд/мл против $5,59 \pm 0,2$ и $5,81 \pm 0,2$ мЕд/мл соответственно), что в свою очередь на данном этапе определяет преждевременный выбор доминантного фолликула (рис. 1).

При проведении ультразвукового исследования на 5–7-й день менструального цикла у большинства 12 (75%) пациенток 40–44 лет и у 11 (35,5%) больных 35–39 лет основной группы был обнаружен доминантный фолликул размером 13–19 мм (средний диаметр $16,34 \pm 0,59$ мм), что в сочетании с увеличенной толщиной эндометрия ($6,8 \pm 1,6$ мм против $5,7 \pm 0,6$ мм в группе контроля; $p = 0,02$) и повышенной концентрацией эстрадиола свидетельствовало о гиперэстрогенном состоянии РС.

Помимо этого мы выявили, что одним из самых заметных маркеров старения РС является уменьшение объема яичников, что, на наш взгляд, указывает на начало возрастной перестройки и истощение фолликулярного запаса яичников. Так, снижение данного показателя до $5,09 \pm 0,55$ см³ ($p < 0,001$) отмечалось в группе 35–39 лет и вплоть до $3,46 \pm 0,69$ см³ ($p < 0,001$) у пациенток 40–44 лет по сравнению с группой контроля ($7,84 \pm 0,21$ см³) и группой сравнения СРВ, в которой аналогичное значение было даже несколько увеличено до $9,23 \pm 0,83$ см³ и, по-видимому, служит косвенным признаком дисфункциональных нарушений (рис. 2).

Как известно, уменьшение объема яичников происходит за счет значительного сокращения объема текального компонента, проявлением чего становится снижение уровней всех основных андрогенов, которые, в свою очередь, в цепочке биосинтеза гормонов являются предшественниками эстрогенов. Как мы и предполагали, у большей части 12 (75%) пациенток ПРВ 40–44 лет базальные уровни некоторых андрогенов как яичникового, так и надпочечникового происхождения (по отношению к группе контроля) были значительно снижены, в то время как группа женщин от 35 до 39 лет занимала некое промежуточное положение, а именно: у 10 (32,3%) пациенток уровни основных андрогенов были достоверно снижены, в то время как у 12 (38,7%) отмечено их повышение, а у 9 (29%) больных соответствующие значения не отличались от общепопуляционных норм. В группе сравнения СРВ лишь у 7 (15,6%) уровни ос-

Результаты лечения пациенток с бесплодием (%)		
Эффективность терапии	1-я группа ПРВ	2-я группа СРВ
Нормализация менструальной функции	85	88,9
Восстановление полноценных овуляторных циклов	85,1 (46,8 – НЛФ)	84,4 (44,4 – НЛФ)
Реализация генеративной функции	42,6	68,9

Рис. 4. Состояние РС в 1-й группе ПРВ до и после лечения.

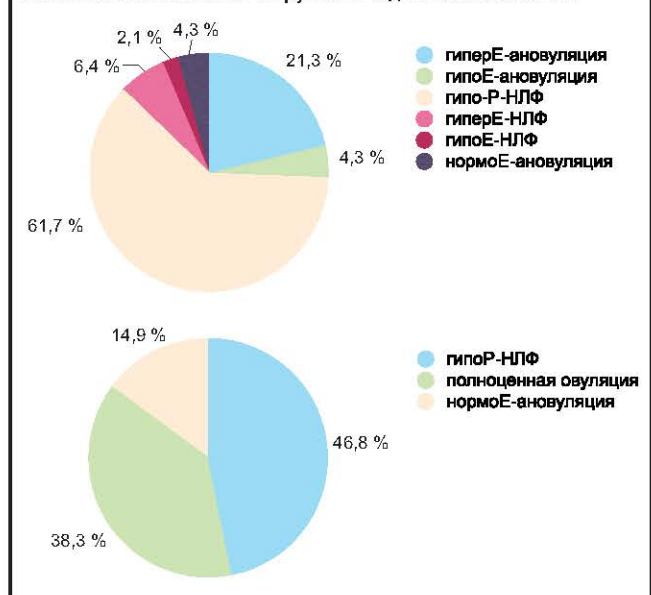
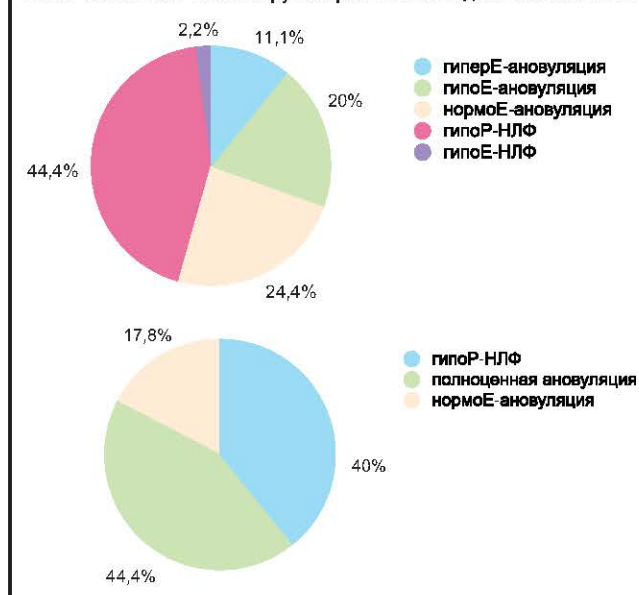


Рис. 5. Состояние РС во 2-й группе сравнения СРВ до и после лечения.



новых андрогенов не отличались от показателей здоровых женщин, тогда как у 38 (84,4%) пациенток абсолютно все андрогены были достоверно повышены, что являлось диагностическим критерием гиперандрогенных состояний (рис. 3).

Итак, полагаясь на полученные нами результаты, была выявлена еще одна характерная особенность, которая по сути отражает состояние стероидной активности эндокринных желез и как следствие – репродуктивного потенциала женского организма. Так, значительные изменения в биосинтезе половых гормонов начинают происходить приблизительно с 35 лет, а в возрасте старше 40 лет приобретают стремительный характер. Таким образом, снижение уровней основных андрогенов, продуцируемых как яичниками, так и надпочечниками, могут также являться своего рода маркерами старения женского организма.

При детальном изучении состояния РС у больных позднего репродуктивного периода с бесплодием на 21–23-й день менструального цикла было выявлено, что основной формой нарушения репродуктивной функции является НЛФ (68%), протекающая преимущественно на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении: гипопрогестероновый тип обнаружен у 27 (57%) пациенток, гиперэстрогенный – у 4 (9%). Кроме того, у 15 (32%) пациенток была зафиксирована ановуляция в основном гиперэстрогенного типа – у 10 (21%) пациенток (рис. 2). При этом уровень эстрадиола составил $608,2 \pm 237,3$ пмоль/л (разброс $231 \div 1145$ пмоль/л), а концентрация прогестерона – $21,9 \pm 16,2$ нмоль/л (разброс $1,1 \div 41,6$ нмоль/л). По данным ультразвукового исследования во вторую фазу менструального цикла, у 32 (68%) больных желтое тело имело диаметр до $16,6 \pm 1,8$ мм (против $23 \pm 1,1$ мм в группе контроля; $p < 0,001$), а у 15 (32%) отсутствовало. Снижение уровня прогестерона (по отношению к общепопуляционной норме) практически в 2 раза позволяет утверждать, что возрастные нарушения РС, проявляющиеся преждевременным выбором доминантного фолликула, являются результатом десинхронизации менструального цикла и нарушением процесса фолликулогенеза, что в свою очередь приводит к снижению функции желтого тела и собственно НЛФ. Что касается пациенток группы сравнения СРВ, общий процент

нарушений репродуктивной функции практически поровну распределен между ановуляцией (53,3%) и НЛФ (46,7%), среди которых доминирует нормоэстрогенный тип с тенденцией к гипоэстрогенному: у 20 (44,4%) пациенток определена гипопрогестероновая НЛФ, у 11 (24,4%) – нормоэстрогенная ановуляция, у 9 (20%) женщин – гипоэстрогенная ановуляция, у 5 (11%) – гипоэстрогенная НЛФ и у 1 (2,2%) женщины – гипоэстрогенная НЛФ. Таким образом, у женщин старшей возрастной группы преобладает более легкая форма нарушения репродуктивной функции (НЛФ), что, по нашему мнению, является благоприятным в плане лечения и прогноза, тогда как в группе среднего возраста достаточно высокий процент нарушений приходится на ановуляцию и определяет сложность выбора терапии и менее благоприятный прогноз.

Дифференцированная гормонотерапия была проведена всем обследуемым пациенткам, с учетом состояния РС в зависимости от формы (НЛФ, ановуляция) и типа (гипер-, нормо-, гипоэстрогенный) нарушений репродуктивной функции, что в свою очередь позволило добиться следующих результатов (см. таблицу).

В результате проведенной адекватной индивидуальной терапии в группе больных ПРВ произошла нормализация менструальной функции (сохранились лишь эпизоды метроррагии в 10,6% наблюдений, меноррагии и отсутствовали) и восстановились овуляторные циклы (85,1%), при этом 46,8% перешли в более легкую группу с НЛФ, а 38,3% имели полноценные овуляторные циклы, и только у 7 (14,9%) пациенток сохранились ановуляции, но все нормоэстрогенные (рис. 4).

По данным ультразвукового и гормонального методов обследования, произошла синхронизация менструального цикла и наблюдались изменения репродуктивных органов: толщины эндометрия, увеличение диаметра желтого тела, а также показателей пептидных и стероидных гормонов (эстрадиол – E_2 , прогестерон – Р) в динамике цикла, что указывает на восстановление функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Реализация генеративной функции составила 42,6%.

На фоне проведенной терапии пациенток группы сравнения уменьшились проявления гиперандрогении, от-

мечена нормализация менструальной функции (явления опсоменореи сохранились в 8,9% случаев) и восстановление полноценных овуляторных циклов (84,4%), при этом овуляторные менструальные циклы наблюдались у 20 (44,4%) больных, НЛФ прослеживалась в 40% случаев, ановуляция сохранялась у 8 (17,8%) больных. На фоне проведенной терапии реализация генеративной функции составила 68,9% (рис. 5).

Заключение

Можно предполагать, что не во всех случаях возраст женщины – абсолютный критерий, влияющий на конечный результат лечения эндокринного бесплодия. Определяющую роль могут играть индивидуальные особенности, связанные со становлением менструальной функции, секрецией половых стероидов, перенесенными соматическими и гинекологическими заболеваниями. Наиболее прогностически значимыми критериями состояния РС у женщин с бесплодием старшего репродуктивного периода является сохранность овуляторного процесса с достаточно высокой стероидной активностью сформированного желтого тела.

Список использованной литературы

- Кулаков В.И., Лопатина Т.В. Репродуктивное здоровье населения. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. М., 2006; с. 10–9.
- Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. М.: ЭКСМО, 2009.
- Филиппов О.С. Бесплодный брак в Западной Сибири. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук М., 1999.
- Анишина М.В. Принципы гормональной диагностики в лечении бесплодия: показания, интерпретация результатов, ошибки. Проблемы репродукции. 2004; 10: 6–12.
- Кулаков В.И., Корнеева И.Е. Современные подходы к диагностике и лечению женского бесплодия. Акуш. и гинекол. 2002; 1: 56–9.
- Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников. М., 2005; с. 100–38.
- Назаренко Т.А., Дурина Э.Р., Чечурова Т.Н., Зыряева Н.А. Формы эндокринного бесплодия. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 129–47.
- Назаренко Т.А., Дурина Э.Р., Перминова С.Г. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия у женщин. Гинекология. 2004; 6: 323–25.
- Назаренко Т.А. Эндокринное бесплодие у женщин. Гинекология. 2001; 3 (5): 177–78.
- Овсянникова Т.В. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии. Гинекология. 2004; 6 (6): 320–23.
- Овсянникова Т.В., Глазкова О.И. Особенности лечения бесплодия при гиперандрогении. Гинекология. 2001; 2: 23–4.

- Овсянникова Т.В. Патогенез, клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин. Дис. ... д-ра мед. наук М., 1990; с. 316.
- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2004; с. 528.
- Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М., 2006; с. 174–89.
- Геворкян М.А. Эндокринно-метаболические и молекулярно-биологические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья у женщин с синдромом поликистозных яичников. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук М., 2001.
- Берштейн Л.М. Эстрогены, старение и возрастная патология. Успехи геронтологии. 1998; 2: 90–7.
- Menken J., Trussel J., Larsen U. Age and infertility. Science 1986; 26 (233): 1389–94.
- Боярский К.Ю. Старение репродуктивной системы и результативность вспомогательных репродуктивных технологий. Проблемы репродукции. 1996; 2 (4): 57–62.
- Кустаров В.Н., Боярский К.Ю. Влияние возраста на частоту наступления беременности в программе ЭКО. Проблемы репродукции. 1999; 1: 46–9.
- Назаренко Т.А., Мишнев Н.Г., Фанченко Н.Д. и др. Значение оценки овариального резерва в лечении бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста. Проблемы репродукции. 2005; 2: 56–9.
- Овсянникова Т.В. Эпидемиология бесплодного брака. Практическая гинекология. Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. М., 2001; с. 336–82.
- Antinori S. A child is a joy at any age. Hum Reprod 1993; 8: 1542.
- Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Pregnancy after age 50: application of oocyte donation to women after natural menopause. Lancet 1993; 341–21.
- Мишнев Н.Г. Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук М., 2008.
- Саидова Р.А., Макацария А.Д. Избранные лекции по гинекологии. М.: Триад-Х, 2005; с. 256.
- Бабичев В.Н. Нейроэндокринология репродуктивной системы. Проблемы эндокринологии. 1998; 1: 3–13.
- Саидова Р.А., Алексанян С.Г. Принципы выбора гормональной терапии женщин с нарушением менструального цикла. Материалы 2-го регионарного научного форума «Мать и дитя». Сочи, 2008; с. 201–02.
- Саидова Р.А., Алексанян С.Г., Тропынина Е.В. Современные принципы дифференциальной диагностики и тактика выбора гормональной терапии у женщин с нарушениями менструальной функции в перименопаузальном периоде. Гинекология. 2008; 10 (2): 39–44.
- Саидова Р.А., Алексанян С.Г., Тропынина Е.В. Современные принципы гормональной коррекции нарушений менструальной функции в перименопаузальном периоде. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008; 7 (4): 46–52.

Особенности оценки минеральной плотности кости у женщин в постменопаузе

В.А.Новикова¹, Г.А.Пенжоян^{1,2}, Ф.Р.Аутлева¹, О.К.Федорович^{1,2}, И.Л.Рыбин³, С.Р.Аутлева¹, З.М.Меретукова⁴, А.В.Зацетин⁵, Е.Е.Корчагина²

¹Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ Краснодар;

²МУЗ Городская больница №2 КМЛДО; ³Геронтологический центр «Екатеринодар», Краснодар;

⁴МУЗ «Шовгеновская центральная районная больница», Майкоп

⁵МБУ «Перинатальный центр», Новороссийск

Резюме

Существует сложность своевременной диагностики остеопороза у женщин, индивидуализации лечебно-диагностических мероприятий. Необходим комплекс мероприятий по своевременной диагностике патологического снижения минеральной плотности костей. Выполнение денситометрии в прямой и боковой проекциях взаимно дополняют друг друга, способствуют своевременному направлению на рентгеноморфометрическое обследование.