

Оваріальний резерв у безплідних жінок репродуктивного віку з неоперованими ендометріомами яєчників

В.Г. Дубініна¹, О.М. Носенко¹, О.І. Чужик², Г.С. Гриценко¹

¹Одеський національний медичний університет

²Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: вивчення показників оваріального резерву у безплідних жінок репродуктивного віку з неоперованими ендометріомами кістами яєчників з діаметром понад 3 см.

Матеріали та методи. Обстежено 63 пацієнтки репродуктивного віку з ендометріомами яєчників, у тому числі 33 – з монолатеральними і 30 – з білатеральними. Контрольну групу склали 30 умовно соматично здорових жінок репродуктивного віку з вторинною трубною безплідністю та регулярним овуляторним менструальним циклом. Усі жінки були прооперовані. Перед проведенням оперативного втручання були вивчені біохімічні та ехографічні маркери оваріального резерву, а після патоморфологічного дослідження операційних матеріалів – гістологічні.

Результати. У жінок з ендометріомами яєчників зареєстровано зниження біохімічних, ехографічних та гістологічних показників оваріального резерву ще до проведення оперативного втручання.

Заключення. Ендометріоз безпосередньо впливає на ооцити та оваріальний резерв, і у жінок з ендометріомами та репродуктивними порушеннями доцільно його оцінювати не тільки після, але й перед оперативним втручанням, що є важливим для визначення тактики їхнього ведення.

Ключові слова: ендометріома, яєчник, оваріальний резерв, операція, антимюллерів гормон, інгібін В, фолікулостимулювальний гормон, естрадіол, кількість антральних фолікулів.

Ендометріоми яєчників виявляють у 6,5% пацієнток репродуктивного віку і у 11,3–31,1% жінок, прооперованих з приводу об'ємних утворень яєчників. Повідомляється про поширеність їх від 0,5% до 5% серед фертильних жінок і від 25% до 40% – у субфертильних [1]. Оскільки ендометріоми часто діагностують у жінок репродуктивного віку, збереження фертильності відіграє важливу роль у їхньому менеджменті [2].

Оцінювання оваріального резерву є важливим питанням при безплідності [3]. Кілька біохімічних тестів (базальний рівень антимюллерова гормону (АМГ), фолікулостимулювального гормону (ФСГ), естрадіолу (E₂) і інгібіну В) та ехографічних показників (об'єм яєчників, кількість антральних фолікулів) можуть бути використані для прогнозування народжуваності [4, 5].

Ланка досліджень продемонструвала зв'язок між рівнями АМГ і тяжкістю ендометріозу [6]. А. Pacchiarotti та співавтори (2014) [5] повідомили, що сироваткові рівні АМГ знижуються у жінок з ендометріозом, які ніколи не мали оперативних втручань на яєчниках. Проте залишається неясним, чи дійсно пацієнтки з ендометріомами мають реальне зменшення резерву яєчників [2]. Також не відомо, що спричинює зменшення оваріального резерву.

Мета дослідження: вивчення показників оваріального резерву у безплідних жінок репродуктивного віку з неоперо-

ваними ендометріомами кістами яєчників з діаметром понад 3 см.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 63 безплідних пацієнтки репродуктивного віку – група А з ендометріомами яєчників, які були прооперовані лапароскопічним доступом і не отримували будь-якого гормонального лікування до операції (група АІ (n=33) – з монолатеральними ендометріомами кістами; група АІІ (n=30) – з білатеральними ендометріомами кістами). Контрольну (К) групу склали 30 умовно соматично здорових жінок репродуктивного віку з вторинною трубною безплідністю та регулярним овуляторним менструальним циклом (МЦ), яким була проведена лапароскопія і біопсія яєчників.

Критерії включення у групу А були наступні: діаметр ендометріоїдних кіст (з приводу яких виконували операцію) не менше 3 см; зацікавленість у настанні вагітності; активний репродуктивний вік (не більше 35 років). Діагноз «Ендометріоїдна кіста» у всіх випадках був підтверджений гістологічно після оперативного лікування.

Кров для визначення гормонів забирали натще з кубітальної вени у кількості 10 мл у вакуутайнери на 2–3-й день МЦ, центрифугували при 1500 обертах протягом 10 хв. Зразки сироватки зберігали при t=-70 °C до проведення аналізу. Імуноферментні методи використовували для визначення у сироватці периферійної крові АМГ та інгібіну В за допомогою стандартних наборів для імуноферментного аналізу Beckman Coulter (США) та IBL (Німеччина) на аналізаторі ELISA. Імунохімічні методи з електрохемілюмінесцентною детекцією застосовували для визначення у сироватці периферійної крові ФСГ та E₂ за допомогою стандартних наборів Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000 (e 601 модуль). Референтні значення склали для ФСГ – 3,5–12,5 мМО/мл; E₂ – 12,5–166 пг/мл; інгібіну В – 15–70 нг/л; АМГ – 1,0–2,5 нг/мл.

Ехографію органів малого таза здійснювали на 2–3-й день МЦ за допомогою ультразвукових апаратів експертного класу.

Усі операційні матеріали яєчників піддавали гістологічному дослідженню. Їх фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, заливали у парафін, вивчали з використанням методики східчастих зрізів товщиною 5 мкм. Зрізи фарбували гематоксиліном і еозином. Мікроскопію препаратів і усі морфометричні дослідження проводили на мікроскопі Olympus AX70 Provis («Olympus», Японія) за допомогою програми аналізу зображення Analysis 3.2 Pro («Soft Imaging», Німеччина) згідно з рекомендаціями виробника програмного забезпечення.

Таблиця 1

Дані ехографії яєчників в обстежених жінок (M±m, см)

Група	Середній найбільший діаметр яєчника з ендометріюдною кістою		Середній найбільший діаметр ендометріюдної кісти	
	Правий яєчник	Лівий яєчник	Правий яєчник	Лівий яєчник
A, n=63	5,31±0,21	5,45±0,20	4,75±0,23	4,92±0,22
AI, n=30	5,31±0,27	5,57±0,33	4,81±0,28	5,10±0,35
All, n=33	5,30±0,31	5,37±0,26	4,72±0,35	4,80±0,29

Примітка. Вірогідних відмінностей між групами не виявлено (p>0,05).

Таблиця 2

Передопераційний об'єм яєчників в обстежених жінок (M±m, см³)

Група	Середній загальний об'єм яєчника з ендометріюдною кістою		Середній резидуальний об'єм яєчника з ендометріюдною кістою	
	Правий яєчник	Лівий яєчник	Правий яєчник	Лівий яєчник
A, n=63	89,75±11,74 [*]	94,81±11,47 [*]	8,31±0,70 [*]	8,33±0,63 [*]
AI, n=30	85,57±12,62 [*]	112,03±21,15 [*]	8,80±1,25 [*]	8,70±0,55 [*]
All, n=33	91,71±18,72 [*]	83,90±11,89 [*]	8,08±0,86 [*]	8,10±1,08 [*]
K, n=30	6,06±0,45	5,15±0,42	6,06±0,45	5,15±0,42

Примітка. ^{*} – Вірогідна різниця з групою K (p<0,05).

Таблиця 3

Кількість антральних фолікулів за даними ехографії у обстежуваних пацієнток у яєчниках з ендометріомами до оперативного лікування, M±m

Група	Правий яєчник	Лівий яєчник
A, n=63	3,18±0,13 [*]	3,24±0,12 [*]
AI, n=30	3,36±0,18 [*]	3,53±0,15 [*]
All, n=33	3,10±0,19 [*]	3,07±0,17 [*]
K, n=30	6,00±0,15	6,17±0,19

Примітка. ^{*} – Вірогідна різниця з групою K (p<0,05).

Таблиця 4

Гормональні показники оваріального резерву в обстежуваних пацієнток на 2–3-й день менструального циклу, M±m

Група	АМГ, нг/мл	Інгібіт В, нг/мл	ФСГ, мМО/л	E ₂ , пг/мл
A, n=63	1,44±0,04 ^к	29,79±0,60 [*]	5,90±0,11 [*]	81,78±5,47 [*]
AI, n=30	1,58±0,07 ^{к,all}	32,30±0,87 ^{к,all}	6,11±0,15 [*]	74,32±5,25 [*]
All, n=33	1,29±0,03 ^{к,al}	27,04±0,42 ^{к,al}	5,68±0,16 [*]	89,99±9,82 [*]
K, n=30	1,76±0,04	42,72±1,00	4,02±0,18 [*]	60,60±2,47
Норма	1-2,5	30-90	3,5-12,5	12,5-166,6

Примітка. ^{к, al, all} – Вірогідна відмінність з групами K, AI, All (p<0,05).

Отримані дані оброблені за допомогою IBM PC з використанням електронної таблиці «EXCEL» і методів аналітичної та варіаційної статистики.

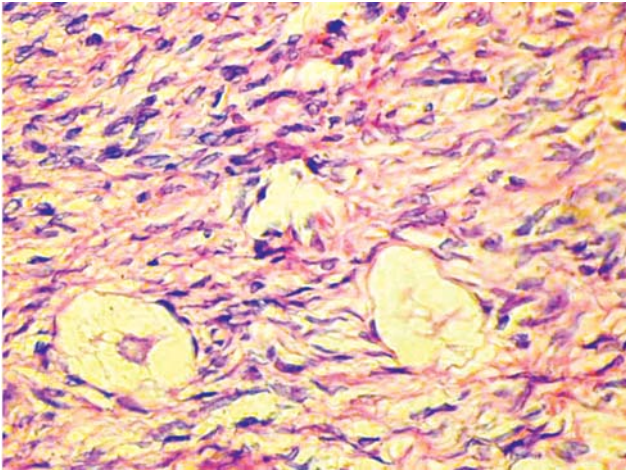
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік обстежених жінок коливався від 18 до 35 років і в середньому склав у групі A 27,50±0,28 року, у групі K – 27,13±0,64 року. Середня маса тіла у жінок з ендометріюдними кістами була 57,71±0,70 кг; середній зріст – 1,67±0,00 м; середній індекс маси тіла – 20,68±0,23 кг/м², які вірогідно не відрізнялися від таких у групі K (58,27±2,24 кг; 1,63±0,01 м; 21,92±0,72 кг/м² відповідно).

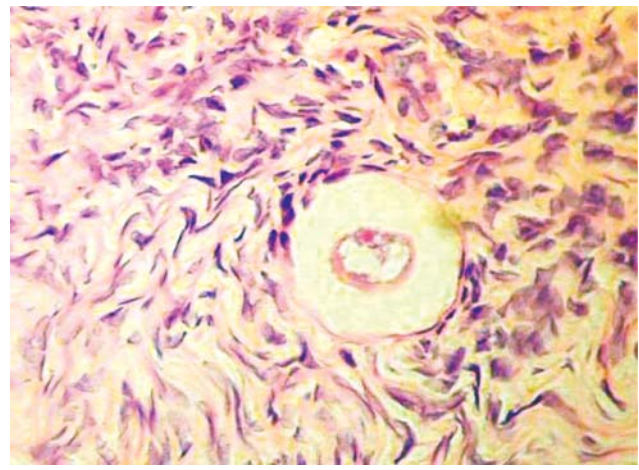
У всіх випадках діаметр ендометрію, з приводу яких виконували оперативне втручання, був більший за 3 см. У се-

редньому найбільший діаметр яєчника з ендометріюмою у правому яєчнику дорівнював 5,31±0,21 см; у лівому – 5,45±0,20 см; середній найбільший діаметр ендометріюми склав відповідно – 4,75±0,23 і 4,92±0,22 см (табл. 1); передопераційний загальний об'єм яєчника з ендометріюмою – 89,75±11,74 см³ і 94,81±11,47 см³ і передопераційний резидуальний об'єм яєчника (тобто без ендометріюми) – 8,31±0,70 см³ і 8,33±0,63 см³ (табл. 2).

При ехографічному оцінюванні доопераційного оваріального резерву у яєчниках з ендометріомами в обстежуваних пацієнток було виявлено, що кількість антральних фолікулів була знижена у правому яєчнику порівняно з контролем у 1,89 разу (3,18±0,13 проти 6,00±0,15; p<0,01), у лівому порівняно з контролем – в 1,90 разу (3,24±0,12 проти 6,17±0,19; p<0,01) (табл. 3).



Мал. 1. Група деформованих фолікулів з явищами дистрофії у яєчнику з ендометріомою. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 400$



Мал. 2. Фолікул з явищами дистрофії у яєчнику з ендометріомою. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 400$

Біохімічне дослідження показників оваріального резерву виявило, що сироватковий рівень АМГ у групі А був нижчий за такий у групі К в 1,22 разу ($1,44 \pm 0,04$ проти $1,76 \pm 0,04$ нг/мл; $p < 0,01$) та інгібіну В – в 1,43 разу ($29,79 \pm 0,60$ проти $42,72 \pm 1,00$ нг/мл; $p < 0,01$); тоді як вміст ФСГ був більший в 1,47 разу ($5,90 \pm 0,11$ проти $4,02 \pm 0,18$ мМО/л; $p < 0,01$) і E_2 – в 1,34 разу ($81,78 \pm 5,47$ проти $60,60 \pm 2,47$ пг/мл; $p < 0,01$).

Рівні ФСГ та E_2 у сироватці крові не відрізнялися між групами АІ та АІІ. Але виявлені вірогідні розбіжності таких показників овulatoryного резерву, як АМГ та інгібін В, залежно від поширення ендометріодного ураження яєчників. Рівні АМГ та інгібіну В у пацієток групи АІІ були нижчі за такі у групі АІ в 1,22 разу ($1,29 \pm 0,03$ проти $1,58 \pm 0,07$ нг/мл; $p < 0,01$) і в 1,19 разу ($27,04 \pm 0,42$ проти $32,30$ нг/мл; $p < 0,01$) відповідно.

Під час гістологічного дослідження операційних матеріалів було відзначено, що середня кількість фолікулів на одне поле зору при малому збільшенні мікроскопа склала у контролі в правому яєчнику $5,92 \pm 0,27$, у лівому – $6,07 \pm 0,23$, тоді як при ендометріомах була менше відповідно в 1,87 ($3,17 \pm 0,07$; $p < 0,01$) і в 1,84 разу ($3,29 \pm 0,07$; $p < 0,01$). У пацієток з двосторонніми ендометріомами порівняно з жінками з односторонніми ендометріомами реєстрували меншу кількість фолікулів: у групі АІІ порівняно з групою АІ у правому яєчнику в 1,07 разу ($p < 0,01$), у лівому – в 1,10 разу ($p < 0,01$). Фолікули реєстрували навіть при великих розмірах кіст (понад 7 см). Але у пацієток, у яких кісти персистували тривало, можна було спостерігати групи фолікулів (мал. 1) або поодинокі фолікули (мал. 2) з деформацією або дистрофічними явищами.

Аналіз літератури демонструє аналогічні дані щодо зниження резерву яєчників у хворих на ендометріоз [7–9]. Фолікулярна щільність у корі яєчників з ендометріозом нижче, а збільшення окисного стресу в корі яєчників навколо ендометріом може зумовлювати фолікулярне виснаження [10]. За об'ємних ефектів і місцевої реакції ендометріома може зменшити кількість навколишньої функціонально повноцінної тканини яєчників, а запалення, пов'язане з ендометріозом, спричинює овulatoryну дисфункцію, порушення фолікулогенезу, зниження якості ооцитів і підвищення апоптозу клітин гранульози [11].

Рівні АМГ відображають число преантральних фолікулів. Більшість авторів досліджували АМГ як інструмент оцінювання виснаження резерву яєчників після операції на яєчниках [12–14], прогнозування реакції на допоміжні репродуктивні технології [15–17]. Проведені нами дослідження підтвердили, що ендометріоз пов'язаний з

безплідністю або субфертильністю і може безпосередньо впливати на оваріальний резерв. У пацієток з ендометріомами понад 3 см можуть реєструвати низький рівень сироваткового АМГ без попереднього оперативного втручання на яєчниках незалежно від стану фертильності.

ВИСНОВКИ

1. Ендометріоз безпосередньо впливає на ооцити та оваріальний резерв.
2. Оваріальний резерв у безплідних пацієток з ендометріомами яєчників понад 3 см знижений, про що свідчать біохімічні, ультразвукові та гістологічні маркери.
3. У жінок з ендометріомами та репродуктивними порушеннями доцільно вимірювати рівень АМГ не тільки після, але й перед оперативним втручанням, що є важливим для визначення тактики їхнього ведення.

Оваріальний резерв у бесплодних жінок репродуктивного віку з неопераційними ендометріомами яєчників

В.Г. Дубинина, Е.Н. Носенко, Е.И. Чужик, А.С. Гриценко

Цель исследования: изучение показателей овариального резерва у бесплодных женщин репродуктивного возраста с неоперационными эндометриозами яичников диаметром свыше 3 см.

Материалы и методы. Исследовано 63 пациентки репродуктивного возраста с эндометриозами яичников, в том числе 33 – с монолатеральными и 30 с билатеральными. Контрольную группу составили 30 условно соматически здоровых женщин репродуктивного возраста с вторичным трубным бесплодием и регулярным овulatoryным менструальным циклом. Все женщины были прооперированы. Перед проведением оперативного вмешательства были изучены биохимические и эхографические маркеры овариального резерва, а после патоморфологического исследования операционных материалов – гистологические.

Результаты. Зарегистрировано снижение биохимических, эхографических и гистологических показателей овариального резерва еще до проведения оперативного лечения.

Заключение. Эндометриоз непосредственно влияет на ооциты и овариальный резерв, и у женщин с эндометриозами и репродуктивными нарушениями целесообразно оценивать его не только после, но и перед оперативным вмешательством, что представляется важным для определения тактики их ведения.

Ключевые слова: эндометриоз, яичник, овариальный резерв, операция, антимюллеров гормон, ингибин В, фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, количество антральных фолликулов.

Ovarian reserve in infertile women of reproductive age with non-operated ovarian endometriomas

V.G. Dubinina, O.M. Nosenko, O.I. Chuzhyk, G.S. Grytsenko

The objective: of the study was to investigate the indicators of ovarian reserve in infertile women of reproductive age with non-operated ovarian endometriomas more than 3 cm in diameter.

Patients and methods. It were examined 63 patients of reproductive age with ovarian endometriosis, including 33 with unilateral ones and 30 with bilateral. The control group consisted of 30 conditionally somatically healthy women of reproductive age with secondary tubal infertility, with regular ovulatory menstrual cycle. All the women were

operated on. Prior to the surgery it were studied biochemical and sonographic markers of ovarian reserve, and after pathological study of operational materials – histological markers.

Results. It was registered decrease in biochemical, ultrasonographic and histological indicators of ovarian reserve compared to control.

Conclusion. The authors conclude that endometriosis directly affects ovarian reserve and ovarian reserve should be assessed not only after it, but before surgery in women with endometriomas and reproductive disorders. It is important to determine the tactics of their management.

Key words: endometrioma, ovary, ovarian reserve, operation, Anti-Müllerian hormone, inhibin B, FSH, estradiol, the number of antral follicles.

Сведения об авторах

Дубинина Владлена Геннадьевна – Кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики, терапии и радиационной медицины Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (048) 723-84-41. E-mail: vladlena.od@gmail.com

Носенко Елена Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (048) 723-84-41. E-mail: nosenko.olena@gmail.com.

Чужик Елена Игоревна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 20-49-46

Гриценко Анна Сергеевна – Кафедра реконструктивной и восстановительной медицины с курсом репродукции Одесского национального медицинского университета, Университетская клиника «Центр восстановительной и реконструктивной хирургии», 65009, г. Одесса, ул. Тенистая, 8; тел.: (048) 787-14-41

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Чужик О.І. Оптимізація періопераційного ведення жінок репродуктивного віку з ендометріюїдними кістами яєчників [Текст]: Автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.01.01 / О.І. Чужик. – К., 2015. – 20 с.
2. Serum Anti-Müllerian Hormone Levels before Surgery in Patients with Ovarian Endometriomas Compared to Other Benign Ovarian Cysts [Текст] / Jeon J.H., Park S.Y., Lee S.R. [et al] // J. Menopausa.l Med. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 142–148. doi: 10.6118/jmm.2015.21.3.142.
3. Gleicher N. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging [Текст] / Gleicher N., Weghofer A., Barad D.H. // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2011. – Vol. 9. – P. 23.
4. Toner J.P. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone [Текст] / Toner J.P., Seifer D.B. // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 99. – P. 1825–1830.
5. Evaluation of serum anti-Müllerian hormone levels to assess the ovarian reserve in women with severe endometriosis [Текст] / Pacchiarotti A., Frati P., Milazzo G.N. [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Vol. 172. – P. 62-64.
6. Anti müllerian hormone serum levels in women with endometriosis: a case-control study [Текст] / Shebl O., Ebner T., Sommergruber M. [et al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2009. – Vol. 25. – P. 713–716.
7. Mostaejeran F. Evaluation of antimüllerian hormone levels before and after laparoscopic management of endometriosis [Текст] / Mostaejeran F., Hamoush Z., Rouholamin S. // Adv. Biomed. Res. – 2015. – Vol. 31, № 4. – P. 182. doi: 10.4103/2277-9175.164006.
8. Seyhan A. The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve [Текст] / Seyhan A., Ata B., Uncu G. // Semin Reprod Med. – 2015. – Vol. 33, № 6. – P. 422–428. doi: 10.1055/s-0035-1567820.
9. Haydardedeoglu B. The impact of endometriosis on fertility / Haydardedeoglu B., Zeyneloglu H.B. // Womens Health (Lond Engl). – 2015. – Vol. 11, № 5. – P. 619–23. doi: 10.2217/whe.15.48.
10. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis [Текст] / Kitajima M., Defrère S., Dolmans M.M. [et al.] // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 96. – P. 685–691.
11. Redoxinduced apoptosis of human oocytes in resting follicles in vitro [Текст] / Zhang X., Li X.H., Ma X. [et al.] // J. Soc. Gynecol. Investig. – 2006. – Vol. 13. – P. 451–458.
12. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Müllerian hormone levels [Текст] / Chang H.J., Han S.H., Lee J.R. [et al.] // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 94. – P. 343–349.
13. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery [Текст] / Streuli I., de Ziegler D., Gayet V. [et al.] // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27. – P. 3294–3303.
14. Surgical measures for endometriosis-related infertility: a plea for research [Текст] / Somigliana E., Benaglia L., Vignano P. [et al.] // Placenta. – 2011. – Vol. 32, Suppl 3. – P. 238–242.
15. Anti-müllerian hormone is the best predictor of poor response in ICSI cycles of patients with endometriosis [Текст] / de Carvalho B.R., Rosa-e-Silva A.C., Rosa-e-Silva J.C. [et al.] // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 38. – P. 119–122.
16. IVF outcome in women with endometriosis in relation to tumour necrosis factor and Anti-Müllerian hormone [Текст] / Falconer H., Sundqvist J., Gemzell-Danielsson K. [et al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2009. – Vol. 18. – P. 582–588.
17. Deep pelvic endometriosis negatively affects ovarian reserve and the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization [Текст] / Papaleo E., Ottolina J., Vignano P. [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2011. – Vol. 90, № 8. – P. 878–884.

Статья поступила в редакцию 14.04.2016