

Стан оваріального резерву у жінок раннього репродуктивного віку, що не народжують, з ендометріомами яєчників

О.О. Трушкевич, О.Д. Мысенко, А.А. Довгань, А.А. Степур

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского

Враховуючи той факт, що незважаючи на численні дослідження в області ендометріозу, встановлення діагнозу досі залишається відстроченим, що призводить до значного пролонгування захворювання. Це стає причиною зниження фертильності жінок раннього репродуктивного віку. У даній роботі обстежені 154 жінки з діагностованими ендометріомами яєчників. Проведено визначення фолікулярного резерву яєчників з визначенням маркерів раннього ураження фолікулярного апарату яєчників.

Ключові слова: ендометріоз, ендометріодні кісти, оваріальний резерв яєчників.

Оваріальний резерв яєчника асоціюється з індивідуальним резервом ооцитів у жінки на даний момент часу, який має тенденцію до витрачання з віком внаслідок автоімунних, ятрогенних, психогенних причин, а також після оперативних втручань на яєчниках. Ураження фолікулярного апарату яєчників спостерігається при певних захворюваннях яєчників, особливо при ендометріодному ураженні яєчників.

Незважаючи на великий інтерес до глобальної проблеми ендометріозу, досі залишаються не вирішеним питання стану оваріального пулу у жінок з ендометріодними кістами яєчників. Оскільки за даними ВІЗ, затримка зі встановленням діагнозу ендометріозу становить в середньому 6,7 року, – це той проміжок часу, протягом якого можливе катастрофічне безповоротне ураження тканини яєчників і в першу чергу його фолікулярного апарату, стає очевидним, що скорочення часу на встановлення діагнозу можливо при виявленні групи ризику пацієнток з розвитку ендометріозу з наступним цілеспрямованим поглибленим обстеженням щодо цієї патології. Оскільки відбувається ураження фолікулярної тканини яєчників при ендометріомах, логічно припустити наявність змін оваріального резерву у жінок з ендометріодними ураженнями яєчників. Установлення цих змін в контексті з клінічними, лабораторно-діагностичними заходами дозволить окреслити критерії ранньої діагностики ендометріозу, що дасть можливість поліпшити показники репродуктивного здоров'я жінок з такою поширеною в популяції патологією.

Сьогодні загальноприйнятими методами, що дозволяють визначити оваріальний резерв яєчника, є методики, засновані на визначенні рівня різних пептидів, що виробляються в яєчнику і відносяться до лігандів суперсімейства трансформінового фактора росту [2, 8].

Досить точно визначити стан оваріального резерву можна за допомогою методів, суть яких зводиться до встановлення рівня цілої низки пептидів, що виробляються в яєчнику, – інгібіни А і В, активін А, антимюллеровий гормон (АМГ). Органами-мішенями для інгібінів і активінів є гіпофіз і яєчники. У міру зростання фолікула змінюється експресія ізоформ інгібіну: при малих розмірах антральних фолікулів відзначається високий рівень інгібіну В, тобто в ранню фолікулінову фазу. Тоді як експресія інгібіну А максималь-

на в пізню фолікулінову фазу, оскільки інгібін А секретується великим домінантним фолікулом. Очевидно, що рівень інгібіну В є показником оваріального резерву. Зниження рівня інгібіну В менше 45 пг/мл відзначається у жінок зі зниженим оваріальним резервом, незважаючи на відсутність у них підвищення рівня фолікулостимулювального гормону (ФСГ). У зв'язку з цим тенденція до зниження рівня інгібіну В може бути раннім маркером зниженого оваріального резерву у пацієнток з ендометріомами, навіть у разі ще нормальних показників ФСГ [1, 4]. Традиційно вважається, що АМГ – пептид сімейства трансформінового фактора росту, з огляду на те, що синтезується зростаючими оваріальними фолікулами, а точніше, клітинами гранулози вторинних преантральних фолікулів, малих антральних фолікулів, також може бути віднесений до маркерів оваріального резерву. За даними R. Fancin і співавторів [3, 5], рівень АМГ більшою мірою зумовлений кількістю антральних фолікулів, ніж інші маркери оваріального резерву (інгібін В, ФСГ та ін.).

Мета дослідження: визначення оваріального резерву яєчників у жінок раннього репродуктивного віку з ендометріомами, що дозволить разом з іншими методами діагностики на доопераційному етапі як можна раніше запідозрити ендометріодне ураження яєчників, що запобігають безповоротним змінам у фолікулярному апараті останніх.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 154 жінки у віці 18–24 роки (середній показник – 21,6±1,8 року) з діагностованими одно- і двосторонніми ендометріодними кістами яєчників. Діагноз був підтверджений після проведення лапароскопічного лікування ендометріозу. Контрольну групу склали 20 пацієнток з виключенням ендометріозу після проведеного лапароскопічного лікування тубно-перитонеального чинника безпліддя.

Функціональний стан гіпофізарно-яєчничкової системи вивчали за допомогою гормональних, біохімічних, ультразвукових і ендоскопічних методів дослідження. При ретроспективному аналізі даних вивчали показники соціально-економічного статусу, соматичного, акушерсько-гінекологічного, імунологічного і алергологічного анамнезу.

Усім пацієнткам проводили повне клініко-лабораторне обстеження, включаючи трансабдомінальну і трансвагінальну ехографію органів малого таза (конвексні датчики з частотою 3,5 і 7 МГц) з використанням УЗ-системи «Acuson» (США).

Рівень гормонів у сироватці крові досліджували імуноферментним методом за допомогою тест-системи на автоматичному аналізаторі Cobas Core 2.

Оцінювання оваріального резерву проводили на підставі визначення рівнів ФСГ, АМГ і інгібіну У в сироватці крові на 3-й день менструального циклу.

Оцінка оваріального резерву у пацієнток з ендометріомами яєчників у ранньому репродуктивному віці

Показники	Односторонні ендометріоми (n=98)	Двосторонні ендометріоми (n=56)	Контрольна група (n=20)
Інгібін А, пг/мл	11,33±0,23*	9,63±0,56*	14,6±1,02
Інгібін В, пг/мл	46,3±12,8*	38,87±8,54*	82,4±7,24
Антимюллеровий гормон, нг/мл			2,63±0,65

Лапароскопічне оперативне лікування проводили за допомогою спеціальної апаратури фірми «Karl Storz» (Німеччина).

Результати дослідження обробляли за допомогою пакета прикладних комп'ютерних програм «Statistica for Windows v. 7.0, StatSoft Inc» (США). Усі дані наведені у вигляді середніх арифметичних значень і стандартних відхилень. При порівнянні варіаційних рядів урахували достовірні розбіжності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Віковий діапазон пацієнток склав 18–24 року, середній вік – 21,3±1,24 року. При зборі сімейного анамнезу встановлено, що у матерів пацієнток виявлені різні порушення оваріально-менструального циклу (НОМЦ) в 21,8% випадків, діагноз ендометріозу встановлювали в 21,4% випадків.

Обтяжений оперативний анамнез відзначений у 98 пацієнток (63,6%), серед них з апендектомією – 24 пацієнтки (15,6%); резекція яєчників з приводу кіст яєчників була виконана у 16 жінок із серозними й ендометріоїдними кістами, що склало 10,4%; виконана тубектомія лапаротомічним доступом з приводу ектопічної вагітності в 12 клінічних випадках (7,8%), потім неосальпінгостомії проведені лапароскопічно в 8,2%; в анамнезі діагностичні лапароскопії з приводу ендометріозу виконані у 3 пацієнток.

При становленні менструального циклу виявлено, що середній вік менархе склав 11,1±1,1 року, в підлітковому віці дисменорея відзначалася в 66,2% випадків, ПОМЦ – в 57,1%. Статевий дебют припадав в середньому на вік пацієнтки 16±1,2. До встановлення діагнозу застосовували різні методи контрацепції 86 пацієнток (55,8%), при цьому: комбіновані оральні контрацептиви – 66 пацієнток (76,7%), внутрішньо маткові засоби – 12 (13,95%), бар'єрні – 8 (9,3%).

У репродуктивному віці явища вираженої дисменореї відзначені у 124 пацієнток (80,5%), «шоколадні» мажучі виділення зі статевих органів відзначали 98 пацієнток (63,6%). ПОМЦ у вигляді гіперполіменореї відзначені у 16 пацієнток, що склало 24,6%, оліго-опсоменорею – у 26 пацієнток (40%).

Первинне безпліддя діагностовано у 34 пацієнток (22,1%), вторинне безпліддя – у 16 (10,4%).

Під час оцінювання гормонального статусу було встановлено:

- рівень ФСГ в межах вікової норми;
- гіперпролактинемія спостерігалася у 102 пацієнток, що склало 66,23% з діапазоном рівня пролактину 28–42 нг/мл (при нормальних показниках за даними лабораторії Синево Україна 4,79–23,3 нг/мл);
- гіперестрогенемія в межах 240–328 нг/мл спостерігалася в першій фазі менструального циклу у 96 пацієнток, що склало 62,34% (при нормативних показниках у фолікулярну фазу 12,5–166,0 пг/мл);
- гіпоестрогенемія спостерігалася в 22,78% випадків;
- гіпопрогестеронемія з недостатністю лютеїнової фази (НЛФ) спостерігалася у 126 пацієнток, при цьому зниження рівня прогестерону до критичних цифр – до нульових показників відзначено в 8 клінічних випадках;
- гіперкортизолемія в ранковий час, як правило, син-

хронізувалася з гіперпролактинемією і склала в середньому 26,3 мкг/дл (при нормі 6,2–19,4 мкг/дл).

Рівень неспецифічного маркера СА–125 був помірно підвищений в 72% випадків і склав у 110 пацієнток в середньому 44,5 ОД/мл (при нормі до 35 ОД/мл)

З метою оцінки оваріального резерву в сироватці крові у пацієнток з ендометріомами яєчників визначали рівень інгібінів А і В, АМГ порівняно з пацієнтками тієї самої вікової групи з безпліддям трубно-перитонеального генезу. Отримані результати представлені в таблиці з урахуванням одностороннього ураження яєчників

Наші дані, отримані під час оцінювання результатів гормонального дослідження повністю узгоджуються з проведеними раніше дослідженнями [1, 7, 8]. Серед характерних порушень слід зазначити: гіперпролактинемію (у 66,23% випадків) у поєднанні з гіперкортизолемією, гіперестрогенемією відзначена в 62,34% у поєднанні з НЛФ в переважній більшості випадків на тлі незмінених показників ФСГ.

Нині в плані оцінки оваріального резерву виключно важливу роль відіграють пептиди, такі, як, інгібіни А і В, рівень яких достовірно зменшується при ендометріоїдних кістах яєчників, корелюючи з прогресивним зменшенням показників при двосторонньому ураженні останніх. У ході дослідження встановлено, що при односторонньому ураженні яєчника, діагностованого при лапароскопії, рівень інгібіну А достовірно знижується до 11,33±0,23 пг/мл в порівнянні з групою контролю 14,6±1,02 пг/мл, при двосторонніх ендометріомах цей показник знижується до 9,63±0,56 пг/мл відповідно.

Оскільки інгібін А секретується великим домінантним фолікулом, тобто в пізню фолікулинову фазу, то закономірне зниження цього показника цілком пояснює одну з причин зниження фертильності жінок з ендометріомами.

Значне зниження інгібіну В у жінок раннього репродуктивного віку (менше 45 пг/мл), за даними Л.А. Марченко, Н.В. Александрова (2013), узгоджується з концепцією про значне зниження оваріального резерву при збережених показниках ФСГ, що спостерігалася нами при двосторонньому ураженню яєчників. Це у свою чергу дає можливість орієнтуватися на інгібін В як на ранній маркер зниження оваріального резерву яєчників і відповідно використовувати його при ранній діагностиці ендометріозу на дооперативному етапі, скорочуючи недиагностовану тривалість заворування.

ВИСНОВКИ

У ході проведеного нами дослідження можна зробити такі висновки:

1. Використовувати комплекс пептидів інгібінів А і В, АМГ як маркери ранньої неінвазивної діагностики ендометріоїдного ураження яєчників в комплексі з іншими методами.
2. Можливість як можна більш ранньої неінвазивної діагностики ендометріозу яєчників допоможе максимальному збереженню оваріального резерву яєчників, скороченню тимчасового проміжку зі встановлення діагнозу ендометріозу, що дозволить значно поліпшити показники репродуктивного здоров'я молодих жінок.

Состояние овариального резерва у нерожавших женщин раннего репродуктивного возраста с эндометриозами яичников
О.О. Трушкевич, О.Д. Мысенко, А.А. Довгань, А.А. Степур

State of ovarian reserve nulliparous women of reproductive age with early ovarian endometriosis
O.O. Trushkevich, O.D. Mysenko, A.A. Dovgan, A.A. Stepura

Учитывая тот факт, что несмотря на многочисленные исследования в области эндометриоза, установление диагноза по-прежнему остается отсроченной, приводя к значительному пролонгированию заболевания, что становится причиной снижения фертильности женщин раннего репродуктивного возраста. В данной работе обследованы 154 женщины с диагностированными эндометриозами яичников. Проведено определение фолликулярного резерва яичников с определением маркеров раннего поражения фолликулярного аппарата яичников.

Ключевые слова: эндометриоз, эндометриозные кисты, овариальный резерв яичников.

Taking into account circumstance that in spite of numerous researches in area of эндометриоза, raising of diagnosis still remains deferred, resulting in the considerable prolonging of disease, that becomes reason of decline of fecundity of women of early genesial age. In hired 154 women are inspected with diagnosed эндометриозами ovaries. Determination of follicle reserve of ovaries is conducted with determination of markers of early defeat of follicle vehicle of ovaries.

Key words: endometriosis, endometrial cysts, ovarian reserve of ovaries.

Сведения об авторах

Трушкевич Александра Александровна – ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, 95006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, тел.: (095) 146-60-62. E-mail: atrushkevich@mail.ru.

Мисенко Александр Данилович – ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, 95006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

Довгань Андрей Анатольевич – ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, 95006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

Степур Анна Андреевна – ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, 95006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н. Роль современной гормонопродуцирующей терапии в комплексном лечении генитального эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2011. – № 6. – С. 66–77.
2. Адамьян Л.В., Гаспарян С.А. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему. – Ставрополь: СГМА, 2002. – 228 с.
3. Адамьян Л.В., Сонова М.М., Тихонова

4. Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В. Эндометриозная болезнь // Гинекология: Руководство для врачей /Под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. – М.: Литера, 2008. – 840 с.
5. Колотовкина А.В., Калинина Е.А., Ко-

- ган Е.А. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриоз-ассоциированным бесплодием (обзор литературы) // Консилиум медикум. – 2012. – № 4. – С. 74–79.
6. Яроцкая Е.Л. Современные подходы к лечению больных с тазовыми болями в клинике оперативной гинекологии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – 2004. – 352 с.

7. ASRM (American Society for Reproductive medicine). The Practice Committee. Endometriosis and infertility: a committee opinion //Fertil Steril. – 2012.– Vol. 98. – P. 591–598.
8. Bedaiwy M.A. Long-term management of endometriosis: Medical therapy and treatment // SRM. – 2011. –Vol. 8, № 3. – P. 10–14.

Статья поступила в редакцию 23.05.2014