
ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ В ДИНАМИКЕ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЯИЧНИКОВ

Т.Н. Зулумян, М.Б. Хамошина, В.Д. Петрова,
Н.Д. Плаксина, З.М. Сохова, С.Д. Семятов

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Медицинский факультет
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Проведена оценка состояния овариального резерва у 51 женщины 15—25 лет после оперативного и консервативного лечения по поводу доброкачественных невоспалительных болезней яичника при помощи определения уровня АМГ, объема яичников и количества антральных фолликулов в каждом из них в динамике сразу и через 6 месяцев после операции. Дополнены имеющиеся представления о негативном влиянии на состояние овариального резерва оперативного вмешательства и определенных нозологий.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, девушки-подростки, женщины детородного возраста, овариальный резерв, АМГ, фолликулометрия.

В последние десятилетия в РФ сложилась крайне неблагоприятная медико-демографическая ситуация. Прогрессирующее снижение численности детей и подростков в сочетании с ухудшением состояния репродуктивного здоровья женщин создает предпосылки к реальной угрозе депопуляции и отрицательно влияет на демографический прогноз [5, 9, 11]. Вместе с тем статистические отчеты и научные исследования констатируют ежегодный прирост частоты гинекологических операций, более половины которых сопровождаются оперативной травмой яичников [3, 4, 10]. Операции на придатках создают угрозу количественного снижения овариального резерва, сопровождаются высокой частотой послеоперационной дисфункции яичников и ухудшают прогноз для репродуктивного здоровья женщин [2, 6, 8]. Для оценки состояния яичников предлагается широкий набор тестов, однако диагностически значимыми принято считать возраст женщины, уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), объем яичников и число антральных фолликулов в каждом из них, уровень ингибина. Указанные параметры, как правило, коррелируют между собой, представляя достаточно четкую картину репродуктивного потенциала пациентки. Вместе с тем каждый отдельно взятый признак, кроме фатально высокого уровня ФСГ, вряд ли можно считать достоверным в оценке овариального резерва. Исследования последних лет направлены на поиск более точных маркеров, способных оценить индивидуальные особенности репродуктивной системы женщины и определить биологический возраст и состояние яичников. В этой связи привлекает внимание антимюллеровый гормон (АМГ). Уровень АМГ отражает количество и качество антральных фолликулов малых размеров (до 6 мм), не зависит от уровня гипофизарных гонадо-

тропинов, резко не изменяется в течение менструального цикла, отражая процессы, происходящие в яичнике. Многие отечественные и зарубежные исследователи предлагают использовать АМГ как в комплексной оценке овариального резерва, так и отдельно в качестве single-маркера [1, 12, 13].

Цель исследования: оценить состояние овариального резерва в динамике у женщин юного и молодого возраста после оперативного вмешательства по поводу доброкачественных невоспалительных болезней яичников.

Материалы и методы исследования. Исследование было проведено на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (зав. кафедрой — засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф. В.Е. Радзинский) — гинекологическом отделении ГКБ № 12 г. Москвы (зав. отделением — д.м.н., проф. В.Д. Петрова), в период с 2010 по 2012 гг. Исследуемую группу ($n = 51$) формировали выборочным методом из числа 142 пациенток, поступивших на стационарное лечение. Критериями включения явились возраст 15—25 лет, наличие доброкачественных невоспалительных болезней яичника (апоплексия яичника — N83.8, фолликулярная киста яичника — N83.0, киста желтого тела яичника — N83.1, эндометриоидная киста яичника — N80.1, доброкачественные опухоли яичников — D27), согласие участвовать в исследовании. Критериями исключения были определены наличие в анамнезе односторонней овариэктомии, повторные операции на яичнике, отказ от участия в исследовании, несоблюдение рекомендаций врача. По тактике ведения женщины были рандомизированы на основную группу ($n = 31$) и группу сравнения ($n = 20$). Пациенткам основной группы были выполнены оперативные вмешательства в объеме резекции (54,8%), коагуляции яичника (45,2%), по поводу апоплексии яичника геморрагической формы (23%), разрыва кисты яичника (15,5%), эндометриоидной кисты яичника (38,5%), зрелой тератомы яичника (23%). Женщинам группы сравнения проводили консервативную терапию апоплексии яичника (болевого формы, геморрагической формы с непродолжительной кровопотерей менее 300 мл — 75%) и функциональных кист яичника (25%) согласно медико-экономическим стандартам: покой, ледовые компрессы на нижнюю часть живота, купирование болевого синдрома (суппозитории с индометацином 50 мг 2 раза в день ректально 7 дней или диклофенак 3,0 мл внутримышечно через день на протяжении 7 дней). При наличии признаков внутрибрюшного кровотечения проводилась кровоостанавливающая терапия — транексам 500 мг 3 раза в день перорально или 5 мл 2 раза в день внутривенно капельно.

Всем женщинам исследуемой группы после первой очередной менструации и через 6 месяцев после поступления в стационар на 3—5-й день менструального цикла исследовали уровень АМГ методом иммуноферментного анализа. За нормативные значения принимали: 1—10,6 нг/мл [1]. Сразу после оперативного и консервативного лечения на 3—4-е сутки и через 6 месяцев был исследован объем яичников и количество антральных фолликулов в каждом из них при помощи ультразвукового исследования. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате «Toshiba aplio XG» (Япония) с использованием абдоминального датчика частотой 3,5 МГц и вагинального датчика частотой 6,5 МГц.

Маркером овариального резерва считали количество антральных фолликулов до 10 мм в диаметре в одном срезе яичника, определяемых по УЗИ на 3—4-й день менструального цикла и объем яичников. В зависимости от их числа выделяли пациенток с нормальным фолликулярным аппаратом (6—10 фолликулов в обоих яичниках), низким фолликулярным аппаратом (5 и менее фолликулов в обоих яичниках), мультифолликулярными яичниками — более 10 фолликулов в обоих яичниках. За нормативные значения объема яичника в репродуктивном возрасте считали 5,3—6,1 см³ [7].

Для статистической обработки результатов в качестве основного программного обеспечения использовали пакет прикладных программ «STATISTICA 8,0 for Windows» фирмы StatSoft Inc. (США). Достоверность различий оценивали непараметрическими критериями Вилкоксона—Манна—Уитни для несвязанных совокупностей и методами вариационной статистики с использованием *t*-критериев Стьюдента. Различие между сравниваемыми величинами признавали достоверным при $p < 0,05$ ($t > 2,0$). Для корреляционного анализа использовали методы Пирсона и Спирмена, при абсолютном значении коэффициента корреляции $r \geq 0,75$ связь оценивали как сильную, при $r > 0,25$ но $< 0,75$ — как умеренную, и при $r < 0,25$ — как слабую.

Результаты исследования и обсуждение. В ходе исследования было отмечено, что 64% поражений пришлось на долю правого яичника, 36% — на левый яичник. Установлено, что после оперативного вмешательства средний уровень АМГ у пациенток основной группы имеет достоверные отличия от группы сравнения ($p = 0,03$), составив соответственно $2,50 \pm 0,54$ нг/мл ($SD = 1,93$) и $4,80 \pm 0,86$ нг/мл ($SD = 2,97$).

Интересен тот факт, что АМГ оказался значительно ниже у лиц, перенесших резекцию яичника по поводу эндометриоидной кисты яичника, средний уровень в этой подгруппе составил $1,15 \pm 0,62$ нг/мл ($SD = 1,40$). Вместе с тем у 60% пациенток АМГ снижался до критических уровней ($\leq 0,6$ нг/мл). У женщин, перенесших резекцию яичника по поводу зрелой тератомы яичника, средний уровень АМГ составил $4,03 \pm 0,51$ нг/мл ($SD = 0,89$), что достоверно выше, чем у пациенток, оперированных по поводу эндометриоидных кист ($p = 0,02$). Не выявлено достоверных различий уровня АМГ у лиц, перенесших оперативное вмешательство по поводу апоплексии и разрыва кисты яичника ($p > 0,05$). В данных подгруппах средний уровень АМГ составил $2,38 \pm 1,53$ нг/мл ($SD = 2,64$) и $2,78 \pm 1,01$ нг/мл ($SD = 1,43$) соответственно. У консервативно излеченных женщин выявлены высокие уровни АМГ. Так, у пациенток с функциональными кистами яичника его среднее значение достигало $9,03 \pm 0,26$ нг/мл ($SD = 0,46$), что близко к верхнему порогу референтных значений АМГ, у женщин с апоплексией яичника средний уровень АМГ составил $3,38 \pm 0,59$ нг/мл ($SD = 1,76$). Интересен тот факт, что достоверные различия среднего уровня АМГ между оперированными и консервативно излеченными женщинами сохранились и через 6 месяцев после выписки из стационара ($p = 0,01$), в основной группе он составил $2,57 \pm 0,60$ нг/мл ($SD = 1,59$), в группе сравнения — $5,43 \pm 0,89$ нг/мл ($SD = 2,82$). В обеих группах средние уровни АМГ достоверно не отличались от исходного уровня ($p > 0,05$).

Таблица 1

Параметры оценки овариального резерва пациенток в динамике

Группы	n	Средн. уровень АМГ сразу после лечения (нг/мл)	Средн. объем яичников сразу после лечения (см ³)	Средн. количество антральных фолликулов сразу после лечения	Средн. уровень АМГ через 6 мес. после лечения (нг/мл)	Средн. объем яичников через 6 мес. после лечения (см ³)	Средн. количество антральных фолликулов через 6 мес. после лечения
Оперативное лечение	31	2,50±0,54	8,99±1,03	3,68±0,34	2,38±1,53	3,07±0,75	2,28±0,42
Консервативное лечение	20	4,80 ±0,86	8,06±1,03	5,85±0,28	5,43±0,89	5,11±0,22	6,1±1,33

Как видно из данных, представленных в табл. 1, средний объем яичников, перенесших операционную травму, на 3—4-е сутки после операции составил $8,99 \pm 1,03 \text{ см}^3$ ($SD = 5,75$), что значительно превышает норму, а среднее количество антральных фолликулов — $3,68 \pm 0,34$ ($SD = 1,9$) — соответствовало яичникам «с низким фолликулярным аппаратом». Установлено, что средний объем яичников после консервативного лечения достоверно не отличается от оперированных ($p > 0,05$) и составляет $8,06 \pm 1,03 \text{ см}^3$ ($SD = 4,26$). Последнее связано с тем, что 25% консервативно излеченных составляют пациентки с функциональными кистами яичника, которые значительно увеличивают средний объем яичников. Среднее количество антральных фолликулов у женщин этой группы составило $5,85 \pm 0,28$ ($SD = 1,27$), что достоверно ($p = 0,001$) выше в сравнении с пациентками первой группы и соответствует яичникам «с нормальным фолликулярным аппаратом». Через 6 месяцев после операции средний объем оперированных яичников составил $3,07 \pm 0,75 \text{ см}^3$ ($SD = 2,0$), среднее количество антральных фолликулов — $2,28 \pm 0,42$ ($SD = 1,11$), что значительно ниже нормы. У женщин, избежавших оперативного вмешательства, средний объем яичников через 6 месяцев составил $5,11 \pm 0,22 \text{ см}^3$ ($SD = 0,97$), среднее количество антральных фолликулов — $6,1 \pm 1,33$ ($SD = 0,30$), что достоверно ($p > 0,05$) не отличается от исходного состояния и значительно выше ($p = 0,001$) показателя в группе оперативно излеченных. Полученные данные свидетельствуют, что через 6 месяцев объем яичников, перенесших операционную травму, значительно ниже, чем в группе консервативно излеченных ($p = 0,001$). Что касается количества антральных фолликулов, то как сразу после операции, так и через 6 месяцев после нее количество антральных фолликулов значительно ниже нормы и достоверно отличается от показателей консервативно излеченных женщин. В ходе исследования была выявлена умеренная прямая корреляционная зависимость между уровнями АМГ и количеством антральных фолликулов ($r = 0,59$), что подтверждает имеющиеся представления о значимости АМГ как маркера фолликулярного потенциала яичников.

Заключение. Проведенное исследование подтверждает гипотезу, что оперативное вмешательство на яичниках негативно влияет на их функциональное со-

стояние, значительно уменьшая как объем яичников, так и количество антральных фолликулов, которые не восстанавливаются в динамике через 6 месяцев наблюдения. Сразу после операции объем яичников не может являться ультразвуковым критерием оценки овариального резерва из-за отека яичника, что выражается в ложно-больших его размерах. У оперированных женщин в сравнении с консервативно излеченными сразу после операции количество антральных фолликулов ниже почти в 1,5 раза, через 6 месяцев — в 2 раза. Средний уровень АМГ в этой группе также почти вдвое ниже, чем у консервативно излеченных. Подтверждена взаимосвязь между количеством антральных фолликулов и уровнем АМГ. Полученные результаты свидетельствуют также, что на состояние овариального резерва оперированного яичника влияет и нозология заболевания. Следует подчеркнуть, что речь идет о юных и молодых женщин, еще не реализовавших свой репродуктивный потенциал. Наличие истинной опухоли яичников является абсолютным показанием для оперативного вмешательства, однако апоплексию и функциональные кисты яичников в популяционном масштабе можно предупредить путем более широкого внедрения комбинированной гормональной контрацепции.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Боярский К.Ю., С.Н. Гайдуков, Е.А. Машикова Е.А.* Роль антимюллера гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — Т. LVIII. — Вып. 3. — С. 75—85.
- [2] *Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Чинчаладзе А.С.* Факторы, определяющие овариальный резерв женщины // Журнал акушерства и женских болезней. — 2008. — Т. LVIII. — Вып. 2. — С. 65—71.
- [3] *Кох Л.И., Содномова Н.В.* Ближайшие и отдаленные результаты лечения апоплексии яичника // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2008. — № 2 (130). — С. 20—24.
- [4] *Краснопеева Ю.В., Порицкий Е.А., Антоненко Ф.Ф., Хамошина М.Б.* Оптимизация хирургической тактики при перекруте кисты яичника у детей и подростков // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — № 1 (47). — 2006. — С. 72—75.
- [5] *Лебедева М.Г.* Медико-социальные и социально-географические особенности формирования репродуктивного здоровья девушек-подростков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2010.
- [6] *Мишинева Н.Г., Назаренко Т.А., Краснополяская К.В., Крстич Е.В.* Оценка овариального резерва женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия // Рос. Вестн. акушера-гинеколога. — 2008. — Т. 8. — № 4. — С. 62—66.
- [7] *Тер-Овакимян А.Э.* Современная концепция оказания помощи больным при апоплексии яичника и разрывах доброкачественных кист яичников: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2009.
- [8] *Хамошина М.Б., Антоненко Ф., Седая Л.В., Парух Л.Н., Чванова Н.А.* Обоснование необходимости реабилитации девушек-подростков после хирургических заболеваний органов брюшной полости и малого таза с учетом предстоящего материнства // International Journal on Immunorehabilitation. — 2003. — Т. 5. — № 1. — С. 71.
- [9] *Хамошина М.Б.* Региональные особенности репродуктивного здоровья девушек-подростков Приморского края: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2005.

- [10] Радзинский В.Е., Духин А.О., Костин И.Н. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний // Акуш. и гинек. — 2006. — № 4. — С. 51—54.
- [11] Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Абдуллаева П.Г., Лебедева М.Г. Гормональная контрацепция — лечение и профилактика репродуктивных нарушений у девушек-подростков у подростков и молодых женщин // Доктор.Ру. — 2008. — № 6. — С. 54—58.
- [12] Bruno Ramalho de Carvalho, Ana Carolina Japur de Sa Rosa e Silva, Julio Cesar Rosa e Silva, Rui Alberto Ferriani, Marcos Felipe Silva de Sa Ovarian reserve evaluation: state of the art // J. Assist. Reprod. Genet. — 2008. — Vol. 25. — P. 311—322.
- [13] La Marca A., Broekmans F.J., Volpe A., Fauser B.C., Macklon N.S. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? // Human Reproduction. — 2009. — Vol. 24. — № 9. — P. 2264—2275.

**OVARIAN RESERVE IN THE DYNAMICS
OF THE GIRLS-TEENAGERS AND YOUNG WOMEN
AFTER SURGICAL TREATMENT
FOR BENIGN OVARIAN DISEASE**

**T.N. Zulumyan, M.B. Khamoshina, V.D. Petrova,
N.D. Plaksina, Z.M. Sochova, S.D. Semyatov**

Department of obstetrics and gynecology
with course of perinatology
Medical Faculty

People's Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

It was done estimation the condition of ovarian reserve of 51 women 15—25 years old in dynamic after surgery and conservative treatment for benign non-inflammatory ovarian diseases, by identification of AMG level, ovarian volume and count of antral follicles in each ovarian immediately and after 6 month after treatment. Complemented the existing ideas about the negative effects on the state of ovarian reserve intervention and specific nosology.

Key words: reproductive health, adolescent girls, women of childbearing age, ovarian reserve, AMG, follikulometriya.