

ВЛИЯНИЕ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ АГОНИСТАМИ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНОВ (аГнРГ) НА ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЭНДОМЕТРИОМАМИ ЯИЧНИКОВ

Чужик Е.И.

Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи Донецкого национального медицинского университета, Донецк, Украина (83003, Украина, Донецк, ул. Левицкого, 4), e-mail : just_chu@mail.ru

Целью работы явилось изучение влияния периоперационного применения аГнРГ на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с эндометриомами яичников. Под наблюдением находилось 199 женщин репродуктивного возраста, прооперированных лапароскопическим доступом по поводу эндометриом яичников: группа А (n=63) – не получали какого-либо гормонального лечения до и после операции; группа В (n=62) – получали агонисты гонадотропин-релизинг-гормонов (аГнРГ) в течение 3 месяцев после операции; группа С (n=74) – получали аГнРГ в течение 2 месяцев до и 3 месяцев после операции. Контрольную группу составили 30 условно соматически и гинекологически здоровых фертильных женщин репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом. Проведено изучение показателей овариального резерва до и после лечения: уровня антимюллерова гормона, ингибина В, фолликулостимулирующего гормона и количества антральных фолликулов. Установлено, что персистенция эндометриом в яичниках женщин репродуктивного возраста приводит к снижению показателей овариального резерва. Послеоперационное применение аГнРГ не влияет на показатели овариального резерва у женщин с эндометриомами, тогда как дооперационное применение аГнРГ (не более двух инъекций) в сочетании с послеоперационным, приводит к снижению повреждения овариального резерва после оперативного лечения.

Ключевые слова: репродуктивный возраст, эндометриома яичника, лапароскопия, агонисты гонадотропин-релизинг-гормона, предоперационная подготовка, овариальный резерв, антимюллеровгормон, фолликулостимулирующий гормон, ингибин В, количество антральных фолликулов.

INFLUENCE OF PREOPERATIVE PREPARATION BY GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE (aGnRH) ON OVARIAN RESERVE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH OVARIAN ENDOMETRIOSIS

Chuzhik E.I.

Research Institute of Medical Family Problems, Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine (83003, Ukraine, Donetsk, st. Levitsky, 4), e-mail: just_chu@mail.ru

The aim was to study the effect of GnRHa perioperative application on ovarian reserve in women of reproductive age with ovarian endometriosis. We observed 199 women of reproductive age who had surgery laparoscopic ovarian endometriomas about: group A (n = 63) - did not receive any hormonal treatment before and after surgery; Group B (n = 62) - received aGnRH within 3 months after the operation; group C (n = 74) - received aGnRH for 2 months before and 3 months after surgery. The control group consisted of 30 conditional somatic and gynecological healthy fertile women of reproductive age with a regular menstrual cycle. Ovarian reserve indicators were studied before and after treatment: the level of AMH, inhibin B, FSH, the antral follicle count. It was found that the persistence of endometriomas in the ovaries of women of reproductive age leads to a decrease in ovarian reserve. Postoperative GnRHa application does not affect the ovarian reserve in women with endometriosis, aGnRH as preoperative application (no more than two injection) combined with postoperative one leads to a reduction of ovarian reserve damage after surgery.

Keywords: reproductive age, ovarian endometrioma, laparoscopy, agonists of gonadotropin-releasing hormone, preoperative preparation, ovarian reserve, Anti-Müllerian hormone, follicle stimulating hormone, inhibin B, the count of antral follicles.

Поражение эндометриозом яичников наблюдается у 17–44 % пациенток, страдающих эндометриозом [3]. Эндометриомы определяются как кистозные образования яичников при эндометриозе [15]. Лапароскопическое вылуцивание эндометриом является методом выбора

при консервативном лечении и считается лучшим, чем фенестрация и абляция капсулы из-за снижения боли, частоты рецидивов и увеличения числа спонтанных беременностей [8].

При проведении оперативного лечения эндометриом у женщин репродуктивного возраста очень важно прогнозировать и защитить функцию их яичников. Овариальный резерв определяется как функциональный потенциал яичника и отражает количество и качество фолликулов, остающихся в яичниках в любой момент времени. В настоящее время тестами, отражающими овариальный резерв, являются: сывороточный уровень антимюллера гормона (АМГ), подсчет на 2–3-й день менструального цикла (МЦ) количества антральных фолликулов (АФК), измерение сывороточного уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ингибина-В [12]. Только уровень АМГ не зависит от дня МЦ и от использования аГнРГ или оральных контрацептивов (ОК) [2, 10, 13, 16].

Тем не менее, в последних исследованиях было показано, что лапароскопическое вылушивание эндометриом связано с уменьшением овариального резерва из-за чрезмерного удаления ткани яичников и гемостаза путем биполярной коагуляции ткани яичника (термическое повреждение) или наложения швов (сдавливании местных тканей и местной гипоксии) [11]. Гистопатологические исследования показали нежелательное удаление фрагментов поблизости эндометриом здоровых тканей яичников при цистэктомии, особенно опасных в районах, близких к воротам яичников [5]. В то же время другие исследователи считают, что лапароскопическая цистэктомия при эндометриоидных кистах с аккуратной высококвалифицированной хирургической техникой не приводит к значительному удалению и повреждению овариальной ткани и овариального резерва [6].

L. Muzii et al. (2014) [17] провели систематический обзор на основе электронных поисков в PubMed, MEDLINE и Embase до апреля 2014 с целью выявления статей, оценивающих АФК до и после операции по поводу эндометриом яичников в прооперированном яичнике по сравнению с контралатеральным непрооперированным яичником. Проанализировано 13 исследований из 24 (11 исключено из-за неоднородности). АФК для оперированного яичника существенно не изменилось после операции (средняя разница 0,10, 95 % ДИ: 1,45-1,65, $p=0,90$). Снижение АФК для больного яичника по сравнению с контралатеральным однако присутствовало до операции, хотя разница не была значимой (средняя разница -2,79; 95 % ДИ: -7,10 до 1,51, $p=0,20$). После операции прооперированный яичник имел значительно меньшее АФК по сравнению с контралатеральным яичником (средняя разница -1,40; 95 % ДИ: -2,27 до -0,52; $p=0,002$).

A.D. Ebert et al. (2009) показали, что желатинообразный герметик на тромбиновой матрице (FloSeal ©) является эффективным гемостатиком и предупреждает повреждение

овариального резерва [7]. Тем не менее, этот агент был связан с обструкцией тонкой кишки у некоторых пациенток, перенесших гинекологическую операцию [9, 14].

Показано, что введение вазопрессина при лапароскопическом удалении эндометриом снижает использование коагуляции и, таким образом, может защитить овариальный резерв [18, 19].

В работе Х.Н. Yang et al. (2014) [4] выявлено, что назначение после операции трехмесячного курса агонистов ГнРГ после двусторонней лапароскопической цистэктомии по поводу эндометриом, может улучшить послеоперационное наступление беременности, которое зависит от клинической стадии и возраста пациентки, и снизить количество рецидивов и влияние на овариальный резерв.

Целью нашей работы явилось изучение влияния периоперационного применения аГнРГ на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с эндометриомами яичников.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 199 женщин репродуктивного возраста, прооперированных лапароскопическим доступом по поводу эндометриом яичников:

группа А (n=63) – не получали какого-либо гормонального лечения до и после операции;

группа В (n=62) – получали аГнРГ в течение 3 месяцев после операции;

группа С (n=74) – получали аГнРГ в течение 2 месяцев до и 3 месяцев после операции.

Контрольную группу составили 30 условно соматически и гинекологически здоровых фертильных женщин репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом.

Критериями включения в исследование были следующие: диаметр эндометриом не менее 3 см; регулярный менструальный цикл. Критериями исключения были: беременность; индекс массы тела свыше 30 кг/м²; сахарный диабет и другие эндокринные заболевания; системные заболевания; патология печени; злокачественные опухоли; послеоперационное патологоанатомическое исключение эндометриоидного гистогенеза кист; использование ОК до операции; предыдущая хирургия эндометриоза; сочетание эндометриом и СПКЯ; выбытие из-под наблюдения.

Все пациентки прошли трансвагинальное ультразвуковое исследование с подсчетом АФК до и после лечения.

Определение уровней гормонов сыворотки крови (ФСГ, пролактина (ПРЛ), тиреотропного гормона (ТТГ), АМГ, ингибина В осуществляли с помощью иммуноферментного анализа на анализаторе Cobas e-411 («Roche Diagnostics», Швейцария) на 2-3-й день МЦ до проведения лечения и на 2-3-й день первой менструации после окончания лечения.

Лапароскопические операции проводились под общим наркозом в группах А и В в первой половине МЦ, в группе С – через две недели после второй инъекции аГнРГ. Отделение стенки эндометриом от ткани яичников осуществляли после того, как яичник был прорезан ножницами над стенкой кисты. Затем стенку кисты вылучивали с помощью тяги и противоположной тяги двумя зажимами. Гемостаз раневой поверхности ложа кисты проводили биполярным электрокоагулятором. Все операционные материалы были представлены на патологоанатомическую экспертизу.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы EXCEL.

Результаты исследования и их обсуждение

Возраст обследованных пациенток в группе А составил $27,46 \pm 0,46$ года, в группе В – $27,37 \pm 0,50$, в группе С – $27,84 \pm 0,52$, в группе К – $27,13 \pm 0,64$ года и достоверно между группами не различался. Группы были также однородны по данным антропометрии, гинекологического, репродуктивного, соматического, инфекционного анамнеза, соотношению односторонних и двухсторонних эндометриом, размерам овариальных образований, показателям овариального размера.

Так, средние размеры эндометриом в правом яичнике в группе А составили $4,34 \pm 0,24$ см; в группе В – $4,91 \pm 0,18$ см; в группе С – $4,71 \pm 0,16$ см; в левом соответственно – $4,54 \pm 0,24$; $4,73 \pm 0,20$; $4,73 \pm 0,22$ см.

Следует отметить, что такие показатели овариального резерва, как уровень АМГ и ингибина В, АФК у обследованных пациенток с эндометриомами яичников были достоверно снижены относительно показателей контрольной группы еще до проведения лечения (таблица) : в группе с эндометриомами яичников уровень АМГ был ниже такового в группе К в 1,23 раза ($p < 0,01$), ингибина В – в 1,44 ($p < 0,01$), АФК – в 1,19 ($p < 0,01$). Выявлена обратная корреляционная зависимость между временем персистенции эндометриоидных образований и уровнем АМГ ($r = -0,38$, $p < 0,05$), что возможно связано с развитием дистрофических изменений фолликулов в связи с длительной баротравмой, гипоксией, оксидативным стрессом и склеротическими процессами в строме яичника.

Таблица 1

Показатели овариального резерва у обследованных пациенток репродуктивного возраста с эндометриомами яичников до и после лечения, $M \pm m$

Показатель	Время относительно лечения	Группа А	Группа В	Группа С	Группа К
АМГ,	до	$1,44 \pm 0,04^k$	$1,46 \pm 0,03^k$	$1,40 \pm 0,04^k$	$1,76 \pm 0,04$

В нГ/мл	после	1,07±0,04 ^{к,с}	1,12±0,03 ^{к,с}	1,27±0,04 ^{к,а,в}	
АФК	до	3,93±0,14 ^к	4,00±0,11 ^к	4,01±0,12 ^к	5,49±0,25
	после	4,48±0,14 ^{к,с}	4,46±0,13 ^{к,с}	4,89±0,12 ^{к,а,в}	
ФСГ, в мМЕ/л	до	3,88±0,17	3,71±0,11	3,66±0,14	4,02±0,18
	после	4,23±0,16	4,26±0,19	4,17±0,17	
Ингибин-В, в нГ/л	до	29,79±0,60 ^к	29,32±0,39 ^к	29,67±0,49 ^к	42,72±1,00
	после	31,73±0,85 ^{к,с}	32,29±0,62 ^{к,с}	37,61±0,95 ^{к,а,в}	

Примечание: ^{а, в, с, к} – достоверные различия с показателями групп А, В, С, К (p<0,05).

Не отмечено достоверной разницы показателей овариального резерва после окончания лечения между группами А и В. В группе С зарегистрировано достоверно меньшее снижение уровня АМГ, большее увеличение АФК и ингибина В (см. таблицу), что связано, как было показано нами в ранее проведенных исследованиях [1], с дооперационным назначением аГнРГ, способствующим снижению кровоснабжения капсулы кисты, уменьшению пролиферативной активности эндометриоза, уменьшению интенсивности и продолжительности коагуляционного гемостаза раневой поверхности ложа кисты.

Выводы

Персистенция эндометриом в яичниках женщин репродуктивного возраста приводит к снижению показателей овариального резерва. Послеоперационное применение аГнРГ не влияет на показатели овариального резерва у женщин с эндометриомами, тогда как дооперационное применение аГнРГ (не более двух инъекций), в сочетании с послеоперационным, приводит к снижению повреждения овариального резерва после оперативного лечения.

Список литературы

1. Носенко, О.М. Вплив передопераційного призначення агоністів гонадотропін-релізінг-гормонів перед видаленням ендометріом яєчників у пацієток репродуктивного віку на морфофункціональний стан яєчників / О.М. Носенко, О.Г. Чужик, І.Г. Постолук // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2014. – Т. 19. – № 1. – С. 53-58.
2. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation / [Hehenkamp W.J., Looman C.W., Themmen A.P. et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91, № 10. – P. 4057-4063. doi: 10.1210/jc.2006-0331.

3. de Ziegler D. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management / de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 376, № 9742. – P. 730-738. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60490-4.11
4. Effects of laparoscopic ovarian endometriosis cystectomy combined with postoperative GnRH-a therapy on ovarian reserve, pregnancy, and outcome recurrence / [Yang X.H., Ji F., AiLi A. et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 41, № 3. – P. 272-275.
5. Hachisuga T. Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles / Hachisuga T, Kawarabayashi T. // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 432-435.
6. Laparoscopic cystectomy of endometrioma: Good surgical technique does not adversely affect ovarian reserve / [Bhat R.G., Dhulked S., Ramachandran A. et al.] // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 125-129. doi: 10.4103/0974-1208.138871.
7. Laparoscopic ovarian cystectomy without bipolar coagulation or sutures using a gelatinethrombin matrix sealant (FloSeal): first support of a promising technique / [Ebert A.D., Hollauer A., Fuhr N. et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 280, № 1. – P.161-165.
8. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques Part II: pathological results / [Muzii L., Bellati F., Bianchi A. et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20, № 7. – P.1987-1992.
9. Postoperative small bowel obstruction associated with use of hemostatic agents / [Hobday C.D., Milam M.R., Milam R.A. et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2009. – Vol. 16, № 2. – P.224-226.
10. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Mullerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound / [Deb S., Campbell B.K., Pincott-Allen C. et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 39, № 5. – P. 574-580. doi: 10.1002/uog.10114.
11. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas / [Benaglia L., Somigliana E., Vighi V. et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 678-682.
12. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3 / [Fanchin R., Schonauer L.M., Righini C. et al.] // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18, № 2. – P. 323-327. doi: 10.1093/humrep/deg042.
13. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle / [La Marca A., Stabile G., Artensio A.C., Volpe A.] // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21, № 12. – P. 3103-3107. doi: 10.1093/humrep/del291.

14. Small bowel obstruction associated with use of a gelatinthrombin matrix sealant (FloSeal) after laparoscopic gynecologic surgery / [Suzuki Y., Vellinga T.T., Istre O., Einarsson J.I.] // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2010. – Vol. 17, № 5. – P. 641-645.
15. Sonographic changes after laparoscopic cystectomy compared with three-stage management in patients with ovarian endometriomas: a prospective randomized study / [Pados G., Tsolakidis D., Assimakopoulos E. et al.] // Hum. Reprod.– 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 672-677.
16. The association between circulating levels of antimullerian hormone and follicle number, androgens, and menstrual cycle characteristics in young women / [Kristensen S.L., Ramlau-Hansen C.H., Andersen C.Y. et al.] // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 97, № 3. – P. 779-785. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.017.
17. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis / [Muzii L., Di Tucci C., Di Feliciano M. et al.] // Hum. Reprod.. – 2014. – Vol. 29, № 10. – P. 2190-2198. doi: 10.1093/humrep/deu199.
18. The vasopressin injection technique for laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a technique to reduce the use of coagulation / [Saeki A., Matsumoto T., Ikuma K. et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2010. – Vol. 17, № 2. – P. 176-179.
19. Vasopressin Effect on Operation Time and Frequency of Electrocauterization during Laparoscopic Stripping of Ovarian Endometriomas: A Randomized Controlled Clinical Trial / [Ghafarnejad M., Akrami M., Davari-Tanha F. et al.] // J. Reprod. Infertil. – 2014. – Vol.15, № 4. – P. 199-204.

Рецензенты:

Яковлева Э.Б., д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Донецк;

Железная А.А., д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Донецк.