

## СОСТОЯНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ САЛЬПИНГООФОРИТОМ

Новикова В.А.<sup>1</sup>, Сороченко А.А.<sup>1</sup>, Аутлева Ф.Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», Краснодар, e-mail: vladislavan@mail.ru;

<sup>2</sup>Общество с ограниченной ответственностью «Медосмотр23», Краснодар, e-mail: autleva\_fatima@hotmail.com

Проведена сравнительная оценка овариального резерва у 202 женщин с хроническим сальпингоофоритом в различные фазы репродуктивного возраста: 44 женщины соответствовали раннему репродуктивному возрастному периоду (РРП), 56 - периоду расцвета (ПР), 38 - позднему репродуктивному периоду (ПП). Распределение женщин в соответствии с фазами репродуктивного периода основывалось на рекомендациях STRAW10+ и подходах, принятых Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (ESHRE). Установлено достоверно отличие значений основных параметров овариального резерва их в зависимости от фазы репродуктивного возраста. При проведении дискриминантного анализа отличительными для фаз репродуктивного возраста явились только три показателя – число антральных фолликулов, уровень эстрадиола, антимюллерова гормона: Лямбда Уилкса = 0,35021,  $p < 0,0000$ . Рассчитана корреляционная связь между длительностью болевого синдрома, обусловленного сальпингоофоритом, и параметрами овариального резерва, которая отличалась в зависимости от фазы репродуктивного возраста. Представилось возможным рассчитать уравнения линейной регрессии со значимостью  $p < 0,05$  для некоторых параметров овариального резерва в зависимости от длительности болевого синдрома, обусловленного хроническим сальпингоофоритом: для всех женщин независимо от фазы репродуктивного возраста число АФ =  $7,1635 - 0,0665 * \text{длительность болей внизу живота (месяцы)}$ ; уровень эстрадиола =  $93,330 + 0,90582 * \text{длительность болей внизу живота (месяцы)}$ . Таким образом, оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста имеет прикладное значение в плане прегравидарного консультирования. Установлено, что параметры овариального резерва могут отличаться у женщин в различные фазы репродуктивного возраста. Несмотря на то что до настоящего времени параметры овариального резерва рекомендовано оценивать для прогноза эффективности процедур ВРТ, полученные результаты подтверждают необходимость сохранения репродуктивного здоровья женщины, реализации фертильности в РРП.

Ключевые слова: овариальный резерв, хронический сальпингоофорит, репродуктивный возраст, фертильность женщины, репродуктивное здоровье.

## THE STATE OF THE OVARIAN RESERVE FOR WOMEN WITH CHRONIC SALPINGOFORITIS

Novikova V.A.<sup>1</sup>, Sorochenko A.A.<sup>1</sup>, Autleva F.R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia", Krasnodar, e-mail: vladislavan@mail.ru;

<sup>2</sup>Limited Liability Company "Medical Inspection23", Krasnodar, e-mail: autleva\_fatima@hotmail.com

A comparative assessment of the ovarian reserve was conducted in 202 women with chronic salpingoophoritis in different phases of reproductive age: 44 corresponded to the early reproductive age, 56 to the peak reproductive age, 38 to the late reproductive age period. The distribution of women in accordance with the phases of the reproductive period was based on the recommendations of STRAW10 + and the approaches adopted by the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE). The difference in the values of the main parameters of the ovarian reserve was found to be significantly dependent on the phase of reproductive age. When carrying out the discriminant analysis, only three indicators were indicative for the phases of the reproductive age: the number of antral follicles, the level of estradiol, the Anti-Müllerian hormone:  $\text{Lambda Wilks}' = 0.35021$ ,  $p < 0.0000$ . The correlation between the duration of the pain syndrome caused by salpingoophoritis and parameters of the ovarian reserve is calculated. Differs depending on the phase of reproductive age. It was possible to calculate the linear regression equations with significance  $p < 0.05$  for some parameters of the ovarian reserve, depending on the duration of the pain syndrome caused by chronic salpingoophoritis: for all women, regardless of the phase of reproductive age number of antral follicle =  $7.1635 - 0.0665 * \text{duration of pain below abdomen, months}$ ; level of estradiol =  $93.330 + 0.90582 * \text{duration of pain in the lower abdomen, months}$ . Thus, the evaluation of the ovarian reserve in women of reproductive age is of practical

**importance in terms of pregravid counseling. It was established that the parameters of the ovarian reserve may differ for women in different phases of reproductive age. Despite the fact that up to now the parameters of the ovarian reserve have been recommended to be evaluated for the prognosis of the effectiveness of ART procedures, the results confirm the need to preserve the reproductive health of a woman, the realization of fertility in the early reproductive age.**

Keywords: ovarian reserve, chronic salpingoophoritis, reproductive age, female fertility, reproductive health.

По данным ВОЗ (2017), с начала 2000-х годов многие государства, члены Европейского региона ВОЗ, достигли значительного прогресса в улучшении ключевых показателей сексуального и репродуктивного здоровья (СЗЗ) населения [1]. Однако для СРЗ в Европейском регионе ВОЗ остаются проблемы. Так, 21% подростков в возрасте 15 лет являются сексуально активными, и многие имеют ИППП или незапланированные беременности, так как не используют презервативы или эффективные методы контроля рождаемости. Увеличилось количество хламидийной инфекции в странах Европейского союза и Европейского экономического пространства, в то время как эти инфекции недооценены в Содружестве Независимых Государств. Каждая шестая пар в Европе страдает бесплодием. Неудовлетворенные потребности в планировании семьи, основанные на самых последних доступных данных, варьируются от 5% до почти 23% в государствах-членах Европейского региона ВОЗ.

Воспалительные заболевания органов малого таза являются одной из ключевых проблем не только гинекологии, но и репродуктологии [2]. Известно, что воспаление является неотъемлемым необходимым компонентом фолликулогенеза. Например, клетки гранулезы антральных фолликулов инициируют воспаление в ответ на бактериальные патоген-ассоциированные молекулярные структуры через Toll-подобные рецепторные пути [3]. В 2017 году Волкова Н. и соавт. изучили влияние воспаления в ткани яичника (созданного экспериментально у мышей) на снижение овариального резерва и способность стволовых клеток оказывать противовоспалительное и регенерирующее действие, восстанавливая фертильность при помощи мезенхимальных стволовых клеток [4].

Несмотря на многолетние исследования, сохраняется дискуссия по выбору и значимости маркеров для оценки овариального резерва у женщин [5-7].

В течение последних десятилетий ведется поиск достоверных объективных параметров, позволяющих оценить «биологический возраст» яичников, овариальный резерв. В 2008 году Nikolaou D. опубликовал статью «Насколько старые ваши яичники?» («How old are your eggs?»), ставшей очень популярной среди исследователей данного вопроса. Учитывая быстрое истощение овариального резерва у 10% женщин после 30 лет, были выделены и предложены конкретные маркеры для оценки овариального резерва, которые используются до настоящего времени с целью прогнозирования шансов на успех при помощи репродуктивных технологий (ВРТ), а именно: сывороточного

фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, ингибина В, антимюллера гормона (АМГ), биофизических тестов, таких как объем яичников и максимальная скорость стромального кровотока яичника и число антральных фолликулов (ЧАФ). Подчеркивается, что все маркеры, кроме ЧАФ, косвенно характеризуют когорту антральных фолликулов, которые являются пулом фолликулов, готовых к росту [8].

Егсан С.М. и соавт. в 2013 году опубликовали собственные результаты исследования, приводит ли трубная стерилизация к потере овариального резерва на основании гормональной и ультрасонографической оценки параметров овариального резерва у женщин, подвергшихся лапароскопическим биполярной электродиссекции и трансекции. Овариальный резерв (сывороточный фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол и уровень антимюллера гормона (АМН), объем яичников и количество антральных фолликулов) оценивали в раннюю пролиферативную фазу в предоперационном (исходном) и послеоперационном (через три месяца) периодах. Ультрасонографические параметры овариального резерва до операции и после операции были основными параметрами оценки исхода. Дооперационный и третий месяц послеоперационных уровней ФСГ, ЛГ, Е2 и АМГ не имели статистически значимых различий ( $p = 0,101$ ,  $p = 0,175$ ,  $p = 0,254$  и  $p = 0,079$  соответственно). Ультрасонографические показатели овариального резерва не изменялись с точки зрения общего объема яичников и общего числа антральных фолликулов ( $p = 0,793$  и  $p = 0,098$  соответственно). Следовательно, при оценке овариального резерва у женщин, подвергшихся лапароскопическим биполярной электродиссекции и трансекции, в краткосрочной перспективе ожидаемы незначительные изменения, особенно АМГ [9].

Учитывая отсутствие окончательного представления о влиянии хронических воспалительных процессов в органах малого таза, и в придатках матки в частности, на состояние овариального резерва женщины, нами было проведено настоящее исследования.

**Цель** исследования: сравнить овариальный резерв у женщин с хроническим сальпингоофоритом в различные фазы репродуктивного возраста.

### **Материал и методы**

Проведено проспективное, контролируемое, открытое когортное исследование за период 2013-2018 гг. Критерии включения в исследование: клинические проявления хронического сальпингоофорита (ХрСО) на момент включения в исследования, прегравидарное консультирование (фертильные планы женщины), проходимость обеих труб. Критериями исключения помимо не репродуктивного возраста являлось наличие другой конкурентной гинекологической патологии, оперативные вмешательства на органах малого таза, способные повлиять на овариальный резерв.

Всего включено 202 женщины. Основную группу составили 138 женщин с

хроническим ХрСО, группу контроля представили 64 условно здоровых женщин. Женщины основной группы были разделены согласно фазам репродуктивного возраста: 44 соответствовали раннему репродуктивному возрастному периоду (РРП), 56 периоду расцвета (ПР), 38 позднему репродуктивному периоду (ППП). Распределение женщин в соответствии с фазами репродуктивного периода основывалось на рекомендациях STRAW10+ [10] и подходах, принятых Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) [11; 12].

На основании общеклинического обследования выяснялись особенности менструального, гинекологического, репродуктивного анамнеза. Учитывая репродуктивные планы женщин, помимо рутинных обследований, нами проводилась оценка особенностей овариального резерва, позволяющая сравнить фертильный потенциал женщин с учетом возраста. Определялись следующие критерии: в сыворотке крови уровень антимюллера гормона (АМГ), эстрадиола (Э) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ); на основании УЗИ – число антральных фолликулов (АФ), объем яичников.

Статистическую и математическую обработку полученных данных производили с помощью компьютерных программ Statistica v12.0 и Microsoft Excel 2013. Рассчитывались средние статистические характеристики вариационного ряда: число женщин (n); среднее значение (Mean); стандартное отклонение (Std.Dev); достоверность различия (p) на основании t-критерия Стьюдента. Вычислялись коэффициент линейной (Пирсона) корреляции (r). Для дискриминации параметров в зависимости от группы производился дискриминантный анализ: определялась тестовая величина - лямбда Уилкса (Wilk's Lambda), p-значение лямбды Уилкса.

### Результаты и обсуждение

При оценке и сравнении основных параметров овариального резерва было установлено достоверное различие их значений в зависимости от фазы репродуктивного возраста (табл. 1).

Таблица 1

Сравнение отличий средних величин параметров овариального резерва при различных фазах репродуктивного периода у женщин с ХрСО (t-tests)

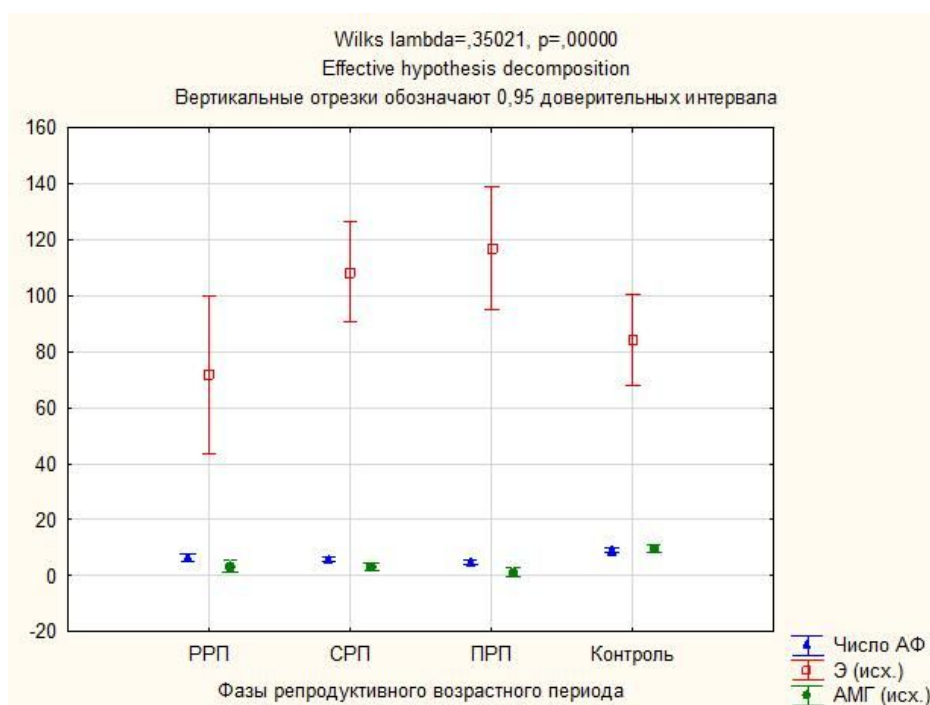
РРП vs. ПР						
Параметр овариального резерва	Mean (РРП)	Mean (ПР)	t	p	Std.Dev. (РРП)	Std.Dev. (ПР)
Число АФ	6,55	5,78	0,82	0,42	1,97	2,82
ФСГ, МЕ/л	7,09	8,18	-0,79	0,43	2,24	4,31

Э, пмоль/л	71,70	106,90	-2,24	<b>0,03</b>	26,15	49,26
АМГ, нг/мл	3,45	3,18	0,30	0,76	2,23	2,67
Ингибин В, пг/мл	94,15	92,27	0,16	0,87	22,57	34,98
Объем яичника, см <sup>3</sup>	10,20	9,38	0,57	0,58	3,43	4,30
<b>РРП vs. ПРП</b>						
Параметр овариального резерва	Mean (РРП)	Mean (ПРП)	t	p	Std.Dev. (РРП)	Std.Dev. (ПРП)
Число АФ	6,55	4,79	1,95	0,06	1,97	2,57
ФСГ, МЕ/л	7,09	12,56	-1,87	0,07	2,24	9,48
Э, пмоль/л	71,70	116,86	-2,00	0,06	26,15	71,51
АМГ, нг/мл	3,45	1,58	2,76	<b>0,01</b>	2,23	1,19
Ингибин В, пг/мл	94,15	76,32	1,17	0,25	22,57	46,00
Объем яичника, см <sup>3</sup>	10,20	6,84	3,30	<b>0,00</b>	3,43	2,17
<b>РРП vs. Контроль</b>						
Параметр овариального резерва	Mean (РРП)	Mean (Контроль)	t	p	Std.Dev. (РРП)	Std.Dev. Контроль)
Число АФ	6,55	9,06	-5,65	<b>0,00</b>	1,97	0,95
ФСГ, МЕ/л	7,09	5,30	3,56	<b>0,00</b>	2,24	1,06
Э, пмоль/л	71,70	84,19	-1,29	0,21	26,15	28,28
АМГ, нг/мл	3,45	9,69	-4,00	<b>0,00</b>	2,23	4,97
Ингибин В, пг/мл	94,15	117,39	-2,42	<b>0,02</b>	22,57	28,87
Объем яичника, см <sup>3</sup>	10,20	11,38	-0,57	0,57	3,43	6,46
<b>ПР vs. ПРП</b>						
	Mean (ПР)	Mean (ПРП)	t	p	Std.Dev. (ПР)	Std.Dev. (ПРП)
Число АФ	5,78	4,79	1,21	0,23	2,82	2,57
ФСГ, МЕ/л	8,18	12,56	-2,15	<b>0,04</b>	4,31	9,48
Э, пмоль/л	106,90	116,86	-0,56	0,58	49,26	71,51
АМГ, нг/мл	3,18	1,58	2,19	<b>0,03</b>	2,67	1,19

Ингибин В, пг/мл	92,27	76,32	1,24	0,22	34,98	46,00
Объем яичника, см <sup>3</sup>	9,38	6,84	2,37	<b>0,02</b>	4,30	2,17
<b>ПР vs. Контроль</b>						
	Mean (ПР)	Mean (Контроль)	t	p	Std.Dev. (ПР)	Std.Dev. (Контроль)
Число АФ	5,78	9,06	-6,20	<b>0,00</b>	2,82	0,95
ФСГ, МЕ/л	8,18	5,30	3,66	<b>0,00</b>	4,31	1,06
Э, пмоль/л	106,90	84,19	2,22	<b>0,03</b>	49,26	28,28
АМГ, нг/мл	3,18	9,69	-6,20	<b>0,00</b>	2,67	4,97
Ингибин В, пг/мл	92,27	117,39	-3,02	<b>0,00</b>	34,98	28,87
Объем яичника, см <sup>3</sup>	9,38	11,38	-1,39	0,17	4,30	6,46
<b>РРП vs. Контроль</b>						
	Mean (РРП)	Mean (Контроль)	t	p	Std.Dev. (РРП)	Std.Dev. (Контроль)
Число АФ	4,79	9,06	-8,52	<b>0,00</b>	2,57	0,95
ФСГ, МЕ/л	12,56	5,30	4,32	<b>0,00</b>	9,48	1,06
Э, пмоль/л	116,86	84,19	2,30	<b>0,03</b>	71,51	28,28
АМГ, нг/мл	1,58	9,69	-6,20	<b>0,00</b>	1,19	4,97
Ингибин В, пг/мл	76,32	117,39	-3,68	<b>0,00</b>	46,00	28,87
Объем яичника, см <sup>3</sup>	6,84	11,38	-2,95	<b>0,00</b>	2,17	6,46

*Примечание:* АФ – антральные фолликулы, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, Э – эстрадиол, АМГ – антимюллеров гормон, мес. – месяц, РРП – ранний репродуктивный период, ПР – период расцвета, ПРП – поздний репродуктивный период, СО - сальпингоофорит; Mean – среднее значение, Std.Dev. – стандартное отклонение; vs. – в сравнении.

При проведении дискриминантного анализа отличительными для фаз репродуктивного возраста явились только три показателя – число антральных фолликулов, уровень эстрадиола, антимюллерова гормона: Лямбда Уилкса = 0,35021,  $p < ,0000$  (рисунок).



*Графическая демонстрация различия значимых параметров овариального резерва исходя из фазы репродуктивного возраста*

Нами была рассчитана корреляционная связь ( $r$ ) между длительностью болевого синдрома, обусловленного  $\text{ХрСО}$ , и параметрами овариального резерва (табл. 2). Оказалось, что данная связь также имеет отличия в зависимости от фазы репродуктивного возраста.

Таблица 2

Коэффициенты корреляции ( $r$ ) между длительностью болевого синдрома, обусловленного  $\text{ХрСО}$ , и значениями параметров овариального резерва (выделены значения со значимостью  $p < 0,05$ )

Все						
Параметр	Число АФ	Объем яичника	ФСГ	Э	АМГ	Ингибин В
$r$	- <b>00,2938</b>	-0,0412	0,0078	<b>0,2237</b>	-0,2001	-0,2011
Достоверность	<b>p=0,006</b>	p=0,705	p=0,943	<b>p=0,037</b>	p=0,063	p=0,062
РРП						
$r$	0,2264	-0,1372	0,1210	0,4316	-0,0234	-0,5038
Достоверность	p=0,529	p=0,706	p=0,739	p=0,213	p=0,949	p=0,138
ПР						
$r$	-0,1560	0,0084	-0,1145	0,2959	0,1548	0,2084
Достоверность	p=0,437	p=0,967	p=0,570	p=0,134	p=0,441	p=0,297

ПРП						
r	-0,2180	<b>0,4810</b>	-0,2137	0,1175	0,0578	-0,0857
Достоверность	p=0,385	<b>p=0,043</b>	p=0,395	p=0,643	p=0,820	p=0,735

Более того, представилось возможным рассчитать уравнения линейной регрессии со значимостью  $p < 0,05$  для некоторых параметров овариального резерва в зависимости от длительности болевого синдрома, обусловленного ХрСО: для всех женщин независимо от фазы репродуктивного возраста число АФ =  $7,1635 - ,0665 * \text{длительность болевого синдрома (месяцы)}$ ; уровень эстрадиола =  $93,330 + ,90582 * \text{длительность болевого синдрома (месяцы)}$ . Для ПРП это уравнение, в отличие от других возрастных периодов, было отличительным - объем яичника =  $6,4034 + 0,04616 * \text{длительность болевого синдрома (месяцы)}$ .

**Заключение.** Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с ХрСО обязательна с учетом фертильных планов женщины. Учитывая риски естественной убыли овариального резерва с возрастом, необходимо учитывать, что ХрСО может дополнительно влиять на снижение овариального резерва, тем более в более поздние фазы репродуктивного возраста. Установленная положительная корреляционная связь между длительностью болевого синдрома, обусловленного ХрСО, и параметрами овариального резерва требует учета при лечении и диспансерном наблюдении женщин с ХрСО. Исходя из современного тренда по увеличению возраста женщин, реализующих фертильность, оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста имеет прикладное значение в плане прегравидарного консультирования. Несмотря на то что до настоящего времени параметры овариального резерва рекомендовано оценивать для прогноза эффективности процедур ВРТ, полученные результаты подтверждают, что профилактика и своевременное лечение ХрСО является мерой сохранения репродуктивного здоровья женщины. Риски естественной убыли овариального резерва, усугубляемые, например, ХрСО, объясняют преимущества реализации естественной фертильности в раннем репродуктивном возрасте.

### Список литературы

1. WHO. Fact sheets on sustainable development goals: health targets. - Sexual and Reproductive Health (SDG targets 3.7 and 5.6) Copenhagen, Denmark. 2017. 8 p.
2. Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Е. Радзинского. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 944 с.



3. Price J.C. and Sheldon I.M. Granulosa cells from emerged antral follicles of the bovine ovary initiate inflammation in response to bacterial pathogen-associated molecular patterns via Toll-like receptor pathways. *Biol. Reprod.* 2013 Nov. 89 (5): p. 119. doi: 10.1095/biolreprod.113.110965 PMID: 24089202.
4. Volkova N., Yukhta M., Goltsev A. Mesenchymal Stem Cells in Restoration of Fertility at Experimental Pelvic Inflammatory Disease. *Hindawi Stem Cells International* Volume 2017, Article ID 2014132, 9 p. doi 10.1155/2017/2014132.
5. Войташевский К.В., Симоновская Х.Ю., Руднева О.Д., Маклецова С.А. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения. Информационное письмо / под ред. В.Е. Радзинского. - М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. - 24 с.
6. Li H.W., Lee V.C., Lau E.Y. et al. Role of baseline antral follicle count and anti-Mullerian hormone in prediction of cumulative live birth in the first in vitro fertilisation cycle: a retrospective cohort analysis. *PLoS One.* 2013 Apr 23; 8 (4): e61095. doi: 10.1371/journal.pone.0061095.
7. Lin P.Y., Huang F.J., Kung F.T. et al. Evaluation of serum anti-Mullerian hormone as a biomarker of early ovarian aging in young women undergoing IVF/ICSI cycle. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014 Aug 15; 7 (9): 6245-653.
8. Nikolaou D. How old are your eggs? *Curr. Opin. Obstet.Gynecol.* 2008; 20: 540-544.
9. Ercan C.M., Sakinci M., Coksuer H. et al. Ovarian reserve testing before and after laparoscopic tubal bipolar electrodesiccation and transection. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013 Jan; 166 (1): 56-60. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.09.013.
10. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2012 Apr; 97 (4): 1159-1168. doi: 10.1210/jc.2011-3362.
11. Абляева Э.Ш. Индукция суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старшего репродуктивного возраста. Влияние экзогенного лютеинизирующего гормона на результативность программ вспомогательных репродуктивных технологий // *Русский медицинский журнал.* - 2015. – Т. 23. - N 14. - С. 821-824.
12. Особенности проведения программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин старше 40 лет за счет средств обязательного медицинского страхования / Д.А. Кулешова [и др.] // *Гинекология.* – 2016. - №18 (5). – С. 50–52.