

©О. Ю. Курило

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

ГОРМОНАЛЬНИЙ ФОН ХВОРИХ З ВЕЛИКИМИ ЕНДОМЕТРІОЇДНИМИ КІСТАМИ ЯЄЧНИКІВ

ГОРМОНАЛЬНИЙ ФОН ХВОРИХ З ВЕЛИКИМИ ЕНДОМЕТРІОЇДНИМИ КІСТАМИ ЯЄЧНИКІВ. Було обстежено 74 хворих з одно- та двобічними ендометріоїдними кістами яєчників. Виявлено суттєву різницю в рівні СА-125, АМГ, кількості антральних фолікулів та об'ємі здорової тканини яєчників у жінок з одно- та двобічними ендометріоїдними кістами, що свідчило про негативний вплив захворювання на стан оваріального резерву хворої жінки та рівень гіпофізарно-гіпоталамічної регуляції репродуктивної функції.

ГОРМОНАЛЬНИЙ ФОН БОЛЬНЫХ С БОЛЬШИМИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ. Было исследовано 74 больных с одно- и двухсторонними кистами яичников. Выявлено существенную разницу в уровнях СА-125, АМГ, количестве антральных фолликулов и объеме здоровой ткани яичников у женщин с одно- и двухсторонними кистами, что свидетельствовало о негативном влиянии заболевания на состояние овариального резерва и уровень гипофизарно-гипоталамической регуляции репродуктивной функции.

HORMONAL LEVEL OF PATIENTS WITH LARGE OVARIAN ENDOMETRIOTIC CYSTS. There were studied 74 patients with single and bilateral ovarian cysts. It was revealed a significant difference in the levels of CA-125, AMH, number of antral follicles and the amount of healthy ovarian tissue in women with single and bilateral cysts that testified about the negative impact of the disease on the state of the ovarian reserve and the level of the pituitary regulation of reproductive functions.

Ключові слова: ендометріоз, оваріальний резерв, антимюллеровий гормон, кількість антральних фолікулів.

Ключевые слова: эндометриоз, овариальный резерв, антимюллеров гормон, количество антральных фолликулов.

Key words: endometriosis, ovarian reserve, antimuller hormone, the number of antral follicles.

ВСТУП. Проблема рецидивуючого ендометріозу турбує не лише пацієнтів, викликаючи у них тривалі болі, значні матеріальні витрати на медикаментозне лікування, повторні хірургічні втручання, втрату репродуктивної функції, але й лікарів, що лікують таких хворих. На думку ряду авторів [10], його поширеність спостерігається від 2 до 20 % у жінок репродуктивного віку, а у жінок з альгодисменореєю – від 40 до 60 % [9]. Встановлено, що в популяції у фертильних жінок під час лапароскопії ендометріоз виявляють у 10–15 %, тоді як у пацієток з безпліддям – у 15–80 % [2, 3, 4, 6, 8, 9].

Кожна третя жінка з непліддям при прицільному дослідженні має вірогідність діагнозу ендометріозу. У світі існує близько 300 млн жінок з діагнозом ендометріозу [4]. Так, у структурі гінекологічної захворюваності ендометріоз займає третє місце після запальних захворювань жіночих статевих органів і міом матки [1, 2]. Разом з тим, клінічна картина не завжди відповідає тяжкості захворювання [1, 2, 3, 10]. Частота зовнішнього генітального ендометріозу (ЗГЕ) складає 10–15 % у загальній популяції, 25–60 % – у жінок з безпліддям, 80 % – у хворих з синдромом тазових болів [1, 3, 4]. Опосередковану роль у розвитку ендометріоїдних вогнищ відводять дисфункції щитоподібної залози [1, 5–8]. Відхилення від фізіологічної секреції тиреоїдних гормонів, які є модулятором дії естрогенів на клітинному рівні, можуть сприяти прогресуванню порушень гісто- і органогенезу гормоночутливих структур і формуванню ЗГЕ [9].

Існуючі на сьогодні види хірургічного та медикаментозного лікування цього захворювання ефективні далеко не у всіх випадках та супроводжуються високою частотою рецидивів. Частина досліджень показує, що лапароско-

пічне вилущування ендометріом пов'язане із зменшенням оваріального резерву через надмірне видалення тканини яєчників і гемостаз шляхом біполярної коагуляції тканини яєчника за рахунок термічного пошкодження або накладання швів, здавлювання тканин і місцевої гіпоксії [10].

При проведенні оперативного лікування ендометріом у жінок репродуктивного віку дуже важливо прогнозувати і зберегти функцію їх яєчників. Оваріальний резерв вважається як функціональний потенціал яєчника і відображає кількість і якість фолікулів, які залишаються в яєчниках у будь-який момент часу. В даний час тестами, що відображають оваріальний резерв, є: сироватковий рівень антимюллерового гормону (АМГ), підрахунок на 2-3-й день менструального циклу (МЦ) кількості антральних фолікулів (КАФ), вимірювання сироваткового рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ) [2]. Рівень АМГ не залежить від дня МЦ і від використання медикаментозних середників [1, 2, 3, 6].

Питання ранньої діагностики, пошук нових методів лікування ендометріозу та підвищення ефективності терапії, а особливо в поєднанні з непліддям потребують подальшого вивчення [1–4].

Метою нашого дослідження слугувало вивчення маркерів оцінки оваріального резерву, функціональної здатності яєчничкової тканини та репродуктивної функції жінок, що страждають від ендометріозу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. До нашого обстеження увійшли 74 пацієнтки, що знаходились на лікуванні з приводу зовнішнього генітального ендометріозу в гінекологічному відділенні Тернопільської комунальної міської лікарні № 2 з 2008 до 2015 року. Всі обстежені були поділені на 3 групи. Контрольну групу (n=25) склали умовно здорові

жінки аналогічного віку, що не мали в анамнезі оперативних втручань на яєчниках, з регулярним менструальним циклом. Першу (I) групу складала 24 пацієнтки з одnobічними ендометріодними кістами яєчників, до II групи увійшли 25 жінок, що мали двобічні ендометріодні кісти. Вік хворих коливався від 19 до 40 років.

Критеріями включення у дослідження були такі: репродуктивний вік, діаметр кістозних утворів більше 3 см, наявність больового синдрому, регулярний менструальний цикл. Всім пацієнткам проводилось комплексне обстеження, що включало збір анамнестичних даних, ультразвукове дослідження органів малого тазу, дані гормонального обстеження базального рівня антимюллерового гормону (АМГ), ФСГ, ЛГ, тестостерону, пролактину, ТТГ, СА-125 в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу.

Групи були однорідні за даними антропометрії, гінекологічного, репродуктивного, соматичного, інфекційного анамнезу, співвідношенням односторонніх і двосторонніх ендометріом, розмірами овариальних утворень.

Всім пацієнткам виконувалася лапароскопічна цистектомія, клініко-лабораторне обстеження, УЗД.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що основними скаргами у хворих з ендометріозом були: хронічний тазовий біль, який загострювався перед менструацією – у 65,1 % при ГЕ та диспареунія – у 61,6 %. Дані симптоми захворювання частіше всього поєднувались в різній комбінації і зустрічались з однаковою частотою у жінок із ЗГЕ при різних ступенях ушкодження. Значний біль діагностований у всіх жінок з III ступенем прояву ендометріозу, а незначний і помірний – з I і II ступенем. Первинне непліддя спостерігалось у 71,8 % обстежених, вторинне непліддя – 28,2 %. Рецидивуючий перебіг кіст яєчника діагностовано у 19 (33,3 %) пацієнток, з них у 14 – оперативне лікування в анамнезі: в 35,7 % випадків виконана резекція яєчника, у 64,3 % – цистектомія. Всі пацієнти протягом 3–4 місяців знаходились на медикаментозному лікуванні з використанням КОК без суттєвого ефекту.

Аналізуючи дані таблиці, можна сказати, що рівень АМГ суттєво відрізнявся між жінками I і II груп ($p < 0,05$). Так, у хворих з двобічним процесом він становив $(1,11 \pm 0,22)$ нг/мл, тоді як у жінок з ендометріодними кістами, розміщеними в одному яєчнику, середнє значення АМГ становило $(2,20 \pm 0,25)$ нг/мл, що свідчило про негативний вплив захворювання на стан овариального резерву хворої жінки.

Аналогічна тенденція спостерігалась при обстеженні ФСГ та ЛГ. Так, у II групі хворих рівень ФСГ становив $(4,20 \pm 0,80)$ мМО/л проти $(7,76 \pm 0,28)$ мМО/л ($p < 0,05$) в I групі жінок. Відповідно, ЛГ у II групі хворих становив $(5,22 \pm 0,85)$ мМО/л проти $(8,26 \pm 0,16)$ мМО/л ($p < 0,05$) у I групі жінок. Порівняно зі здоровими пацієнтками достовірні зміни у відношенні ФСГ і ЛГ спостерігались лише у II групі. Отже, ендометріодна тканина, що розміщується в структурі яєчника, має негативний вплив не лише на стан фолікулярного апарату яєчника, але й опосередкований вплив на гіпоталамо-гіпофізарний рівень регуляції обміну, що збігається з даними літератури. На думку деяких авторів, розвиток ендометріодних структур залежить від порушення продукції та співвідношення не лише стероїдних гормонів, але й пептидів гіпофіза, у хворих з ендометріозом виникають хаотичні пікові викиди фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів на фоні зниженого базального рівня прогестерону [2, 4].

Аналізуючи рівень пролактину хворих I та II груп, нами виявлено достовірну різницю показників у групі здорових жінок та у II групі хворих. Так, середній рівень пролактину у здорових склав $(12,06 \pm 0,82)$ нг/мл проти $(28,06 \pm 0,62)$ нг/мл у другій групі хворих, $p < 0,05$. По відношенню до першої групи хворих така тенденція не спостерігалась. У 75 % від пацієнтів, що поступили на лікування з приводу великих форм ендометріозу, були виявлені порушення функції щитоподібної залози, що проявлялось зниженням рівня ТТГ у 35 % пацієнтів при нормальних рівнях Т3, Т4 вільних. У 8 % пацієнтів був знайдений автоімунний тиреоїдит. Усім хворим проведена корекція порушень за участю ендокринолога.

Таблиця. Гормональний фон хворих з великими ендометріодними кістами яєчників

Показники	Здорові (n=25)	Одnobічний процес (I група, n=24)	Двобічний процес (II група, n=25)
АМГ, нг/мл	3,91±0,20	2,20±0,25*	1,11±0,22*,**
Естрадіол, пмоль/л	452,81±25,60	498,21±13,26	628,26±16,08*,**
Тестостерон, нмоль/л	1,87±0,10	2,06±0,26	2,89±0,32
ФСГ, мМО/л	8,71±1,09	7,76±0,28	4,20±0,80*,**
ЛГ, мМО/л	9,52±1,02	8,26±0,16	5,22±0,85*,**
Пролактин, нг/мл	12,06±0,82	26,11±0,93*	28,06±0,62*
ТТГ, мкМО/мл	2,5±0,30	1,48±0,30	1,25±0,60
Т3 вільний, пг/мл	1,98±0,16	2,10±0,13	1,85±0,12
Т4 вільний, нг/дл	82,03±2,81	89,24±2,96	85,64±1,50
АТПО, МО/мл	12,07±1,52	9,84±0,92	13,02±6,18
СА-125, Од/мл	24,68±2,14	35,63±4,02	68,07±1,26*,**
КАФ	5,49±0,25	4,87±0,14	3,62±0,11*,**
Середній об'єм здорової тканини яєчника, см ³	6,48±0,49	5,21±0,26	3,42±0,26*,**

Примітки:

- * – достовірність різниці між показниками контрольної та першої груп.
- ** – достовірність різниці між показниками першої та другої груп.

Аналізуючи дані таблиці, можна стверджувати, що середній рівень онкомаркера яєчника СА-125 в крові жінок II групи становив $(68,07 \pm 1,26)$ Од/мл, що був достовірно вище порівняно з групою хворих з одностороннім процесом у яєчниках $((35,63 \pm 4,02)$ Од/мл ($p < 0,05$) та показниками здорових жінок $((24,68 \pm 2,14)$ Од/мл, $p < 0,05$). Таким чином, СА-125 можна вважати якісним маркером активності ендометріюідного процесу і його можна рекомендувати в передопераційний об'єм обстеження хворих з ендометріозом.

Одним із показників функціональної активності яєчника є кількість антральних фолікулів (КАФ) та середній об'єм здорової яєчничкової тканини за даними УЗД. Аналізуючи дані таблиці, видно, що КАФ у жінок з II групи достовірно зменшується $(3,62 \pm 0,11)$ по відношенню до здорових жінок $(5,49 \pm 0,25)$, $p < 0,05$ та достовірно відрізняється від показників жінок із одностороннім процесом $(4,87 \pm 0,14)$, $p < 0,05$. Отже, показник кількості антральних фолікулів може бути маркером стану оваріального резерву на рівні АМГ у пацієнток з ендометріюідними кістами.

Ще одним із показників оваріального резерву є середній об'єм здорової тканини яєчників, який вимірюється за допомогою УЗД. У групі здорових жінок він становив $(6,48 \pm 0,49)$ см³. За результатами наших досліджень, достовірної втрати здорової тканини яєчників у хворих з одностороннім процесом не відбувається $((5,21 \pm 0,26)$ см³, $p > 0,05$), тоді як двобічне враження ендометріюідним процесом здорової тканини яєчника приводить до її суттєвого зниження $((3,42 \pm 0,26)$ см³, $p < 0,05$), що свідчить про втрату нормального фолікулярного потенціалу яєчника вже на етапі передопераційного обстеження.

Таке обстеження до операції дозволить реально оцінити стан репродуктивного потенціалу конкретної хворої відносно показників здорових жінок та, визначивши ці ж показники після операції, оцінити негативний вплив хірургічного втручання на яєчник. Таке обстеження забезпечить пацієнта від надмірних дій хірурга. Низький рівень АМГ, КАФ, середнього об'єму здорової тканини яєчника у II групі хворих на момент обстеження до оперативного лікування дозволяє віднести пацієнтів з двобічними ендометріюідними кістами в групу низького оваріального резерву, і ризик зниження його в післяопераційному

періоді зростає з можливістю видалення пошкодженої ендометріозом частини тканини яєчника. Тому багато авторів шукає шляхи обережного оперативного втручання у таких пацієнтів і виваженого відбору хворих до хірургічного лікування з переконливими показаннями до оперативного втручання.

Згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями медичної допомоги при генітальному ендометріозі, що ґрунтуються на принципах доказової медицини, показаннями до оперативного втручання при ендометріюідному ураженні яєчників є: розмір кіст не менше 3 см, наявність стійкого больового синдрому та відсутність ефекту від медикаментозного лікування. Хірургічне видалення ендометріозу лапароскопічним доступом шляхом ексцизії або абляції є ефективним лікуванням при ендометріозі.

ВИСНОВКИ. Основними скаргами у хворих з ендометріозом були хронічний тазовий біль, диспареунія та непліддя.

Рівень АМГ у даної групи хворих суттєво відрізнявся між жінками з одно- та двобічними ендометріюідними кістами, що свідчило про негативний вплив захворювання на стан оваріального резерву хворої жінки.

Ендометріюідна тканина, що розміщується в структурі яєчника, має негативний вплив не лише на стан фолікулярного апарату яєчника, але й опосередкований вплив на гіпоталамо-гіпофізарний рівень регуляції гормонального обміну, про що свідчили зміни у рівні ФСГ, ЛГ та пролактину в обстежених хворих.

СА-125 можна вважати якісним маркером активності ендометріюідного процесу і його можна рекомендувати в плановий передопераційний об'єм обстеження хворих з ендометріозом.

Показник кількості антральних фолікулів, об'єм здорової тканини яєчників та рівень АМГ можуть служити маркером стану оваріального резерву у пацієнток з ендометріюідними кістами.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Обстеження гормонального статусу та основних показників стану оваріального резерву до операції дозволить реально оцінити стан репродуктивного потенціалу конкретної хворої відносно показників здорових жінок і, визначивши ці ж показники після операції, оцінити негативний вплив хірургічного втручання на яєчники.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Влияние хирургического лечения эндометриомы яичников на овариальный резерв: итоги систематического обзора и мета-анализа // Проблемы женского здоровья. – 2012. – № 3.
2. Краснополский В. И. Влияние хирургического лечения эндометриюідных кист яичников на фолликулярный резерв при эндометриоз-ассоциированном бесплодии / В. И. Краснополский, С. Л. Горский // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 5. – С. 60–64.
3. Матвеева Н. В. Влияние эндохирургического коагулирующего воздействия на овариальный резерв / Н. В. Матвеева, А. Э. Тер-Овакимян // Доктор.Ру. – 2013. – № 1 (79). – С. 18–20.

4. Носенко О. М. Вплив передопераційного призначення агоністів гонадотропін-релізінг-гормонів перед видаленням ендометріом яєчників у пацієнток 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.
5. Пересада О. А. Эндометриоз – диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты / О. А. Пересада // Медицинские новости. – 2009. – № 14. – С. 14–25.
6. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation /

W. J. Hehenkamp, C. W. Looman, A. P. Themmen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91, № 10. – P. 4057–4063. doi: 10.1210/jc.2006-0331.

7. Laparoscopic cystectomy of endometrioma: Good surgical technique does not adversely affect ovarian reserve / R. G. Bhat, S. Dhulked, A. Ramachandran [et al.] // J. Hum. Reprod. Sci. – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 125–129. doi: 10.4103/0974-1208.138871.

8. Small bowel obstruction associated with use of a gelatin-hrombin matrix sealant (FloSeal) after laparoscopic gynecologic surgery / Y. Suzuki, T. T. Vellinga, O. Istre, J. I. Einarsson //

J. Minim. Invasive Gynecol. – 2010. – Vol. 17, № 5. – P. 641–645.

9. Sonographic changes after laparoscopic cystectomy compared with three-stage management in patients with ovarian endometriomas: a prospective randomized study / G. Pados, D. Tsolakidis, E. Assimakopoulos [et al.] // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 672–677.

10. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis / L. Muzii, C. Di Tucci, M. Di Feliciano [et al.] // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 29, № 10. – P. 2190–2198. doi: 10.1093/humrep/deu199.

Отримано 15.08.16