

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНДОМЕТРИОЗА ЯИЧНИКОВ, АССОЦИИРОВАННОГО С БЕСПЛОДИЕМ

Т. Клинышкова<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
О. Перфильева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Омская государственная медицинская академия

<sup>2</sup>ООО «Клиника доктора Шаталовой».

Гинекологическая эндокринология и репродукция», Омск

E-mail: klin\_tatyana@mail.ru

*Представлены результаты обследования 78 пациенток с эндометриозом яичников и бесплодием в сравнении с таковыми у пациенток с опухолевидными образованиями яичников неэндометриоидной природы и группой контроля.*

**Ключевые слова:** бесплодие, эндометриоз яичников, овариальный резерв.

Наружный генитальный эндометриоз — одна из наиболее распространенных форм нарушения репродуктивной функции у женщин [1, 2], а эндометриоз яичников занимает 1-е место среди форм наружного генитального эндометриоза, являясь причиной бесплодия у 40–50% женщин репродуктивного возраста [3]. При бесплодии неоспорима диагностическая значимость овариального резерва (уровни фолликулостимулирующего гормона — ФСГ, антимюллерова гормона — АМГ, ингибина В, активина А и эхографические параметры — число антральных фолликулов — ЧАФ) [4, 5]. Установлено, что состояние овариального резерва у женщин с эндометриозом яичников, подвергшихся по этому поводу хирургическому лечению (цистэктомия), характеризуется снижением уровней биохимических маркеров, коррелируя с возрастом женщин и объемом оперативного вмешательства (особенно — билатеральная эксцизия). Однако данные об исходном состоянии овариального резерва на фоне эндометриоза противоречивы [6–8]. Неоднозначно мнение и о показателях овариального резерва в зависимости от степени распространенности эндометриоза яичников, а также от размера эндометриомы у женщин с бесплодием [9, 10].

Нами изучены клиничко-лабораторные особенности эндометриоза яичников у пациенток с бесплодием по данным комплексной оценки анамнестических, эхографических и гормональных параметров.

В сравнительное проспективное когортное исследование была включена 131 женщина в возрасте от 19 до 40 лет. Для оценки анамнестических, эхографических, гормональных параметров сформированы 3 группы: основная — пациентки с эндометриозом яичников на фоне бесплодия (n=78); группа сравнения — пациентки с опухолевидными образованиями яичников неэндометриоидной природы (n=20); группу контроля составили пациентки репродуктивного возраста без нарушения репродуктивного здоровья (n=33).

Критериями включения в исследование являлись: репродуктивный возраст; эндометриоз яичников; беспло-

дие; отсутствие сочетанных факторов бесплодия (трубно-перитонеальный, маточный, мужской).

Критерии исключения из исследования: отсутствие эндометриоза яичников; наличие трубно-перитонеального, маточного факторов бесплодия, мужского бесплодия, злокачественных новообразований женских половых органов.

При обследовании больных с эндометриозом яичников и бесплодием в диагностический комплекс, включая репродуктивный анамнез, входили данные исследования базального уровня гипотазарных, яичниковых гормонов — ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, АМГ, ингибина В, активина А в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Для определения уровня активина использовали тест-систему Human/Mouse/Rat Activin A Immunoassay (США), ингибина В — тест-систему Inhibin B Gen II ELISA (США), уровня АМГ — тест-систему AMH Gen II ELISA (США). Эхографическое исследование и цветовую доплерографию органов малого таза проводили в фолликулярную фазу менструального цикла (5–7-й день цикла) в режимах 3D и 4D с использованием аппаратов Voluson E-8 (США), Hitachi-Aloka (ProSound SSD-3500 SX, Япония), относящихся к системе контактного сканирования, с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков с частотой 3,5 и 5,0 МГц. Комплексное обследование пациенток включало в себя также эндоскопическое исследование (лапароскопия, гистероскопия, хромогидротубация) с гистологическим изучением биоптатов ткани яичника и эндометрия для верификации диагноза и подтверждения критериев включения в исследование.

Биометрический анализ осуществлялся с использованием пакета Statistica 6, возможностей программы Microsoft Excel. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05. Проверку нормальности распределения производили с использованием критерия Шапиро–Уилка, проверку гипотез о равенстве генеральных дисперсий — с помощью F-критерия Фишера. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде  $M \pm SE$ , где  $M$  — среднее выборочное,  $SE$  — стандартная ошибка среднего. При распределении значений в ряду, отличном от нормального, указывались также медиана ( $P_{50}$ ) и интерквартильный размах в виде  $P_{50} (P_{25}; P_{75})$ . Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы, для сравнения числовых данных 2 связанных групп — критерий ранговых знаков Уилкоксона ( $T$ ), числовых данных 2 независимых групп —  $U$ -критерий Манна–Уитни, числовых данных более чем 2 групп — критерий Краскела–Уоллиса ( $H$ ), критерий Данна.

На момент обследования возраст пациенток основной группы колебался в пределах от 23 до 39 лет, пациенток группы сравнения — от 19 до 39 лет, женщин контрольной группы — от 20 до 40 лет. В основной группе преобладали (84,6%) женщины 25–35 лет (рис. 1), в группе сравнения и контроля таковых было соответственно 85 и 63,6%. Средний возраст пациенток основной группы составил  $30,53 \pm 0,59$  года ( $M \pm SE$ ), группы сравнения —  $29,15 \pm 1,07$  года ( $U=609,0$ ;  $p=0,132$ ), группы контроля —  $30,27 \pm 1,00$  года ( $U=1177,0$ ;  $p=0,478$ ).

У всех пациенток основной группы на момент обследования установлено отсутствие беременности при регулярной половой жизни. Нарушения менструальной функции в виде дисменореи с момента менархе отмечались у 46 (59%) пациенток основной группы, в группе сравне-

ния – у 6 (30%;  $\chi^2=5,37$ ;  $p=0,021$ ), в группе контроля – у 14 (42%;  $\chi^2=2,56$ ;  $p=0,109$ ). Анализ характера менструальной функции в группах исследования показал, что преобладал возраст наступления менархе 12–14 лет: соответственно у 65 (83,3%), 15 (75%) и 23 (69,7%). Средний возраст менархе в группах был сопоставим и составил в основной группе  $13,15 \pm 0,13$  года, в группе сравнения –  $13,10 \pm 0,32$  года ( $U=760,5$ ;  $p=0,864$ ), в группе контроля –  $13,67 \pm 0,26$  года ( $U=1061,0$ ;  $p=0,145$ ).

Длительность бесплодия у пациенток основной группы колебалась в диапазоне от 1 до 13 лет, в среднем – 2,0 (1,0; 5,0) года; P50 (P25; P75). Установлена корреляция между наличием бесплодия и распространенностью эндометриоза яичников ( $r_s=-0,52$ ;  $p=0,000$ ); наличие эндометриоидной кисты яичника (ЭКЯ) у пациенток с бесплодием коррелировало с длительностью бесплодия ( $r_s=0,15$ ;  $p=0,041$ ).

У пациенток с эндометриозом яичников первичное бесплодие доминировало (56 – 71,8% – больных). Проведена детализация влияния эндометриоза на тип бесплодия в зависимости от тяжести эндометриоза яичников и размера ЭКЯ при одностороннем процессе. Установлено преобладание первичного бесплодия независимо от тяжести процесса: 43 (67,2%) при односторонней ЭКЯ и 13 (92,9%) – при двусторонней; ( $\chi^2=3,74$ ;  $p=0,053$ ; рис. 2). В зависимости от размера односторонней ЭКЯ ( $n=56$ ) наблюдалась подобная картина: первичное бесплодие доминировало над вторичным бесплодием независимо от размеров ЭКЯ: у 26 (66,7%) пациенток с ЭКЯ  $\leq 3$  см и у 30 (76,9%) – с ЭКЯ  $> 3$  см ( $\chi^2=1,01$ ;  $p=0,314$ ).

Пациентки с эндометриозом яичников на фоне вторичного бесплодия (22 – 28,2%) в 63,6% случаев имели осложненный акушерский анамнез (искусственное прерывание беременности – 31,8% случаев, самопроизвольный выкидыш – 9,1%, неразвивающаяся беременность – 22,7%), что отрицательно сказывается на реализации репродуктивной функции.

Гинекологический анамнез у 53 (67,9%) пациенток основной группы отличался наличием сопутствующих или перенесенных заболеваний, которые чаще отмечались у пациенток с первичным бесплодием (у 23 – 60,5%). Из сопутствующих гинекологических заболеваний хронический сальпингоофорит встречался у каждой 4-й пациентки основной группы (у 20 – 25,6%). Установлена корреляция между наличием хронического сальпингоофорита и длительностью бесплодия ( $r_s=0,18$ ;  $p=0,013$ ). Наиболее значимым явился следующий факт: каждая 5-я пациентка (15 – 19,2%) в прошлом подвергалась хирургическому вмешательству по поводу ЭКЯ, из них 13 (86,7%) были с первичным бесплодием. Хирургическое лечение выполняли в объеме односторонней овариэктомии у 2 пациенток, цистэктомии/резекции яичников – у 13. Длительность периода между операцией по поводу эндометриоза яичника в анамнезе и рецидивом заболевания на этапе включения в исследование колебалась от 1 года до 18 лет. Средний стаж эндометриоза яичников у пациенток основной группы с учетом анамнеза составил 2,5 (1,0; 6,0) года; P50 (P25; P75). По данным литературы, частота возникновения рецидивов эндометриоза яичников в течение 2–5 лет после операции варьирует от 12 до 47% [11].

Предполагается, что развитие эндометриоза как фактора, влияющего на фертильность, может способствовать изменению базального уровня сывороточных гормонов в сравнении с таковым у здоровых женщин [5]. Функцио-

нальное состояние репродуктивной системы у женщин в группах исследования оценивали по уровню базальной секреции гипофизарных и яичниковых гормонов в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла, которой соответствует 3-й день от начала менструации. Дополнительным критерием включения в исследование на следующем его этапе явилось отсутствие хирургического лечения яичников (цистэктомия) по поводу эндометриоза и других заболеваний в прошлом во избежание искажения гормональных и ультразвуковых данных.

В нашем исследовании выявлена тенденция к повышению уровня эстрадиола при эндометриозе яичников в сравнении с таковым в контроле и группе сравнения соответственно на 33,2 и 25,1%: соответственно 203,5 (161,0; 320,0) пмоль/л против 136,0 (97,0; 203,8) пмоль/л ( $p=0,05$ ) и 152,5 (113,0; 190,5) пмоль/л; ( $p=0,05$ ); см. таблицу. Полученные данные находят подтверждение в работах других исследователей, поскольку эндометриоз рассматривается как эстрогензависимое забо-

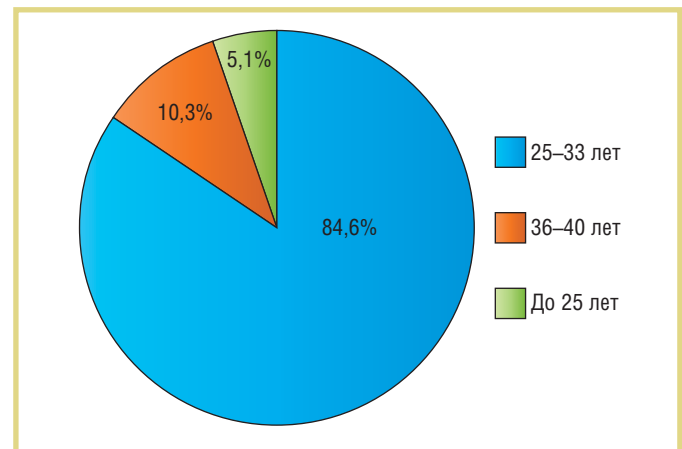


Рис. 1. Распределение женщин с эндометриозом яичников и бесплодием по возрасту

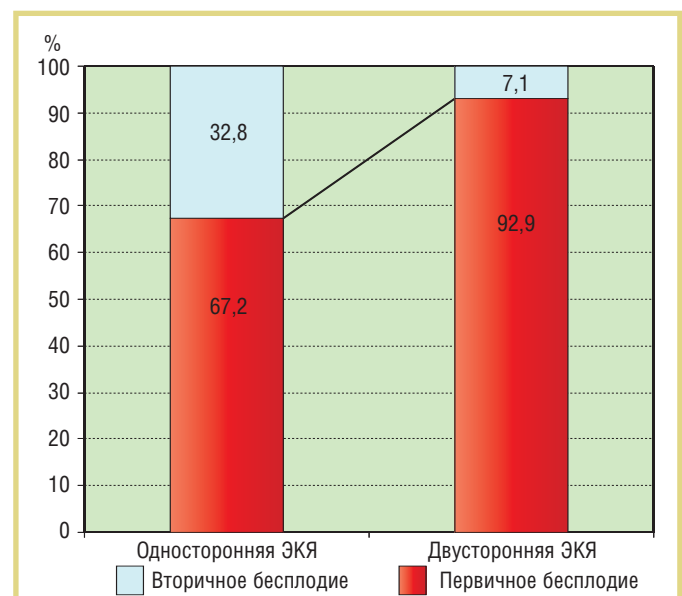


Рис. 2. Характеристика вида бесплодия у женщин с эндометриозом яичников

**Базальный уровень гипофизарных и яичниковых гормонов у женщин с эндометриозом яичников и бесплодием до хирургического лечения (P50; P25; P75)**

Показатель	Основная группа; n=34 (1)	Группа сравнения; n=20 (2)	Контрольная группа; n=33 (3)	H-критерий	p-level	P <sub>1-3</sub>	P <sub>1-2</sub>
ФСГ, мМЕ/л	5,8 (4,8; 6,8)	5,5 (4,9; 6,6)	5,2 (4,6; 6,0)	H=0,50	0,779	–	–
ЛГ, мМЕ/л	6,0 (4,9; 7,9)	4,0 (3,5; 4,8)	5,0 (3,6; 6,4)	H=5,7	0,041	0,188	0,017
Эстрадиол, пмоль/л	203,5 (161,0; 320,0)	152,5 (113,0; 190,5)	136,0 (97,0; 203,8)	H=5,10	0,078	0,058	0,054
Ингибин В, пг/мл	95,5 (76,0; 136,5)	97,1 (76,2; 119,5)	98,9 (77,4; 116,3)	H=0,94	0,626	–	–
Активин А, пг/мл	134,1 (108,2; 155,1)	114,8 (104,0; 117,2)	117,0 (104,9; 132,3)	H=1,06	0,589	–	–
АМГ, нг/мл	2,7 (1,2; 5,1)	3,0 (2,5; 3,5)	3,7 (1,9; 4,7)	H=0,32	0,853	–	–

ление, связанное с процессами хронического воспаления [12]. Уровень ЛГ в основной группе был выше (соответственно на 34 и 17%), чем в группе сравнения (p=0,017) и группе контроля (p=0,188). Полагают, что увеличение уровня ЛГ при эндометриозе приводит к увеличению длительности фолликулярной фазы, ановуляции (лютеинизации неовулирующего фолликула), дисфункции лютеиновой фазы менструального цикла [13].

У пациенток основной группы средние уровни гормонов ФСГ, АМГ, ингибина В существенно не отличались от таковых в контроле и группе сравнения, что согласуется с данными других исследований [9]. В нашем исследовании уровень АМГ коррелировал с возрастом пациенток ( $r_s = -0,32$ ; p=0,008), что находит подтверждение в одних работах [8] и не находит – в других [10].

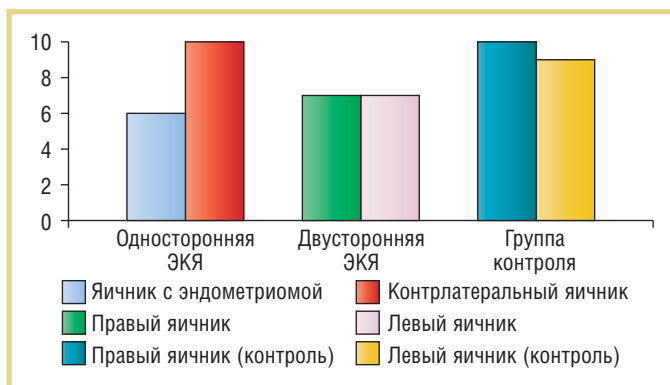
По результатам исследования, уровень активина А, недостаточно изученного как маркера овариального резерва при эндометриозе яичников, варьировал в диапазоне от

82,42 до 207,02 пг/мл. У пациенток с эндометриозом яичников и бесплодием уровень сывороточного активина А был незначительно выше, чем в группах контроля и сравнения (соответственно на 13 и на 14,4%). Наши данные принципиально не отличаются от результатов других исследователей [14]. Установлена корреляция между уровнем активина А и уровнем эстрадиола ( $r_s = 0,55$ ; p=0,028), что подтверждено результатами экспериментального исследования, доказавшего взаимосвязь между уровнями активина и эстрадиола [15].

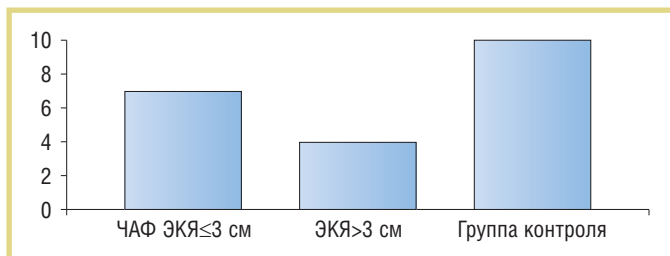
УЗИ органов малого таза проводили в фолликулярную фазу менструального цикла (5–7-й день цикла) с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков. Во время эхографического исследования яичников уточнялись следующие признаки: наличие опухолевидного образования в яичнике (одностороннее, двустороннее), сохраняющегося при динамическом наблюдении (в течение 3 мес); размер, структура образования – однородная (анэхогенная) или неоднородная; наличие включений внутри кисты (высокоэхогенная или среднеэхогенная мелкодисперсная взвесь, не смещаемая при перкуссии образования, или солидная структура); наличие капсулы и ее толщина; наличие двойного контура стенки образования.

По данным УЗИ органов малого таза, у пациенток основной группы до операции были диагностированы ЭКЯ размером от 10 до 120 мм, в последующем верифицированные гистологически. ЭКЯ ≤3 см и >3 см у пациенток основной группы встречались с одинаковой частотой. При односторонней локализации ЭКЯ ее диаметр в среднем составлял 30,0 (13,0; 47,0) мм; P50 (P25; P75), при двусторонней – 20,0 (20,0; 40,0) мм в правом яичнике и 30,0 (20,0; 60,0) мм – в левом. Односторонняя локализация ЭКЯ у женщин с бесплодием (основная группа) встречалась чаще двусторонней (соответственно 82 и 18% случаев). При односторонней локализации ЭКЯ у пациенток основной группы левостороннее поражение яичника встречалось чаще правостороннего (48,7 против 33,3% случаев). В 26,9% случаев ЭКЯ сочетались с миомой матки с интерстициальным и интерстициально-субсерозным расположением миоматозных узлов, не превышающих 2 см.

Ультрасонографическим маркером овариального резерва является ЧАФ в яичниках [4]. Для уточнения ультразвуковых параметров овариального резерва были обследованы 36 неоперированных пациенток с эндометриозом яичников, ассоциированным с бесплодием. Подсчитывали ЧАФ в яичниках в зависимости от патологического процесса (рис. 3) как на стороне поражения, так и в контралатеральном яичнике: при односторонней локализации эндометри-



**Рис. 3.** Среднее ЧАФ в яичниках пациенток с эндометриозом яичников и бесплодием в зависимости от тяжести эндометриоза



**Рис. 4.** Среднее ЧАФ в яичниках пациенток с эндометриозом яичников и бесплодием в зависимости от размера эндометриоза

омы данный показатель составил 6,0 (0,0; 10,0); P50 (P25; P75), а в контралатеральном яичнике – 10,0 (7,0; 10,0). В группе контроля ЧАФ не подвергалось изменениям, составив 10,0 (7,0; 10,0) в правом яичнике и 9,0 (7,0; 10,0) – в левом. Уменьшение ЧАФ зарегистрировано в обоих яичниках у неоперированных пациенток с двусторонними ЭКЯ: 7,0 (5,0; 7,0) ЧАФ в правом яичнике и 7,0 (3,0; 8,0) – в левом. Итак, при односторонних и двусторонних ЭКЯ снижение ЧАФ в яичниках у пациенток с бесплодием не являлось статистически значимым в сравнении с таковым у здоровых женщин ( $p>0,05$ ).

В зависимости от размера ЭКЯ (рис. 4) у неоперированных пациенток с эндометриозом яичников установлены более выраженные изменения ЧАФ на стороне поражения: по мере увеличения ЭКЯ ЧАФ снижалось. Так, ЧАФ в яичнике у пациенток с размером ЭКЯ $\leq$ 3 см составило 7,0 (6,0; 10,0) на стороне поражения, что не отличалось от такового в контроле ( $p=0,817$ ). ЧАФ в яичнике у пациенток с размером ЭКЯ $>$ 3 см составило 4,0 (0,0; 10,0), что было достоверно меньше, чем в контроле ( $p=0,033$ ). По данным литературы, ЧАФ $<$ 5 в каждом яичнике указывает на сниженный овариальный резерв [4].

Снижение ЧАФ коррелировало с размерами (увеличением) ЭКЯ (для правого яичника  $r_s=-0,45$ ;  $p=0,000$ , для левого  $r_s=-0,44$ ;  $p=0,000$ ), возрастом пациенток (для левого яичника  $r_s=-0,25$ ;  $p=0,020$ , для правого –  $r_s=-0,21$ ;  $p=0,059$ ) и уровнем АМГ (для левого яичника  $r_s=0,33$ ;  $p=0,052$ , для правого –  $r_s=0,46$ ;  $p=0,004$ ), что согласуется с данными других исследователей [16].

Таким образом, для больных с эндометриозом яичников, ассоциированным с бесплодием, при длительности бесплодия 2,0 (1,0; 5,0) года характерны: дисменорея (в 59% случаев); преобладание первичного бесплодия независимо от тяжести процесса и размера ЭКЯ; обратная корреляция между бесплодием и тяжестью эндометриоза; наличие хронического аднексита в анамнезе (в 25,6% случаев); рецидивирующее течение эндометриоза яичников в каждом 5-м случае ( $p<0,05$ ).

Биохимические параметры овариального резерва (средний уровень ФСГ, АМГ, ингибина В, активина А) у ранее не оперированных по поводу патологии яичников инфертильных женщин с эндометриозом яичников не отличаются от таковых у здоровых женщин ( $p>0,05$ ).

При оценке ультразвуковых параметров овариального резерва у неоперированных инфертильных пациенток с эндометриозом яичников не установлено связи снижения ЧАФ при одностороннем и двустороннем процессе ( $p>0,05$ ). При этом отмечено, что среднее ЧАФ при ЭКЯ $>$ 3 см меньше, чем при меньших кистах яичников у относительно здоровых женщин ( $p<0,05$ ).

## Литература

1. Корнеева И.Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003; 38 с.
2. Кулаков В.И. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 616 с.
3. Адамян Л.В. Эндометриозы: руководство для врачей. Изд. 2-е, перераб. и доп. / М.: Медицина, 2006; 416 с.
4. Назаренко Т.А. Стимуляция функции яичников / М.: МЕДпресс-информ, 2008; 272 с.
5. Uncu G., Kasapoglu I., Ozerkan K. et al. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve // Hum. Reprod. – 2013; 28 (8): 2140–5.
6. Hwu Y., Wu F., Li S. et al. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Müllerian hormone levels // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2011; 9: 80.
7. Kitajima M., Defrere S., Dolmans M. et al. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis // Fertil. Steril. – 2011; 96 (3): 685–91.
8. Streuli I., de Ziegler D., Gayet V. et al. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery // Hum. Reprod. – 2012; 27 (11): 3294–303.
9. Campos C., Vaamonde D., Andreoli C. et al. Follicular-fluid anti-Müllerian hormone concentration is similar in patients with endometriosis compared with non-endometriotic patients // Reprod. Biomed. Online. – 2010; 21 (4): 470–3.
10. Pacchiarotti A., Frati P., Milazzo G. et al. Evaluation of serum anti-Müllerian hormone levels to assess the ovarian reserve in women with severe endometriosis // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014; 172: 62–4.
11. Kim M., Kim J., Seong S. et al. Recurrence of ovarian endometrioma after second-line, conservative, laparoscopic cyst enucleation // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2014; 210 (3): 216.
12. Bulun S. Endometriosis // N. Engl. J. Med. – 2009; 360: 268–79.
13. Schenken R., Asch R., Williams R. et al. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions // Fertil. Steril. – 1984; 4: 122–130.
14. Reis F., Luisi S., Abrão M. et al. Diagnostic value of serum activin A and follistatin levels in women with peritoneal, ovarian and deep infiltrating endometriosis // Hum. Reprod. – 2012; 27 (5): 1445–50.
15. Trombly D., Woodruff T., Mayo K. Roles for transforming growth factor beta superfamily proteins in early folliculogenesis // Semin. Reprod. Med. – 2009; 27 (1): 14–23.
16. Visser J. et al. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function // Reproduction. – 2006; 131 (Suppl. 1): 1–16.

## OVARIAN ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED WITH INFERTILITY: DIAGNOSTIC ASPECTS

Professor T. Klinyshkova<sup>1</sup>, MD; O. Perfiljeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical Academy

<sup>2</sup>ООО «Doctor Shatalova Clinic. Gynecological Endocrinology and Reproduction» Omsk

The paper gives the results of examining 78 patients with ovarian endometriosis and infertility versus those with nonendometrioid ovarian tumors and a control group.

**Key words:** infertility, ovarian endometriosis, ovarian reserve.