

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ**О.Б. Калинин, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, О.Р. Аравина, С.В. Стулова**

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара

Для цитирования: Калинин О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., и др. Лабораторные предикторы восстановления фертильности у пациенток с кистами яичников после лапароскопического лечения бесплодия // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 1–2. – С. 54–58. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.54-58>

Поступила: 25.01.2019

Одобрена: 22.02.2019

Принята: 18.03.2019

Основной целью лечения бесплодия в паре является достижение желаемой беременности и рождение здорового ребенка. Лапароскопические методы лечения бесплодия широко применяются в современной практике у пациенток с рецидивирующими кистами яичников и эндометриодным поражением одного или двух яичников. Нами было обследовано на базе Самарской областной клинической больницы им В.Д. Середавина с ноября 2015 г. по декабрь 2017 г. 258 пациенток с бесплодием и доброкачественными образованиями яичников. В исследование были включены 54 пациентки с бесплодием. В первую группу наблюдения вошли 20 пациенток с эндометриодным поражением яичников, 34 пациентки с рецидивирующими кистами яичников диаметром более 3 см были включены во вторую группу. Критериями исключения послужили следующие причины бесплодия: трубный фактор, мужской фактор, ИМТ > 25 и сопутствующие метаболические нарушения. Определялся уровень СА-125 до оперативного лечения, пред- и постоперационно определялся уровень антимюллера гормона. Наступление беременности отслеживали в течение 6 месяцев после операции по данным ультразвукового исследования и уровню хорионического гонадотропина крови. У 42,6 % пациенток после лапароскопического лечения функциональных и эндометриодных кист яичника наступила желаемая беременность. Частота наступления беременности в группе с эндометриодными кистами яичников была существенно ниже по сравнению с группой пациенток с функциональными кистами яичников (35 % в I группе против 47,1 % во II группе, $p = 0,007$). Послеоперационный уровень антимюллера гормона нами рассматривается как наиболее достоверный лабораторный предиктор наступления спонтанной беременности у пациенток, получивших лапароскопическое лечение бесплодия.

Ключевые слова: эндометриоз яичников; рецидивирующие кисты яичников; бесплодие; лапароскопия; антимюллеров гормон; частота наступления беременности.

LABORATORY PREDICTORS OF SPONTANEOUS PREGNANCY OCCURRENCE IN WOMEN WITH OVARIAN CYSTS AFTER LAPAROSCOPIC TREATMENT OF INFERTILITY**O.B. Kalinkina, Yu.V. Tezikov, I.S. Lipatov, O.R. Aravina, S.V. Stulova**

Samara State Medical University, Samara, Russia

For citation: Kalinkina OB, Tezikov YuV, Lipatov IS, et al. Laboratory predictors of spontaneous pregnancy occurrence in women with ovarian cysts after laparoscopic treatment of infertility. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2019;(1-2):54-58. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.54-58>

Received: 25.01.2019

Revised: 22.02.2019

Accepted: 18.03.2019

The main goal of treating couples with infertility is achieving pregnancy and successful delivery of the newborn. Laparoscopy is used worldwide for treating patients with infertility due to endometriosis or recurrent functional uni- or bilateral ovarian cysts. In our prospective study we examined 258 women with the diagnosis of benign mass of the ovaries who underwent treatment for infertility at Samara State Clinical Hospital n.a. V.D. Seredavin within the period from November 2015 to December 2017. 54 women with infertility were enrolled in the current study. We divided them into two groups: the first group included patients with endometrioid cysts ($n = 20$) and the second one included patients diagnosed with functional ovarian cysts ($n = 34$). Exclusion criteria comprised the tubal factor of infertility, male factor, BMI > 25 of female and other metabolic disorders. Anti-Mullerian hormone (AMH) ng/ml and CA-125 were determined preoperatively. Patients were compatible with age, parity, and duration of infertility. Post-operative levels of AMH were measured on the first cycle after surgery. Postoperatively the patients were followed up for 6 months in order to confirm the presence/absence of pregnancy by ultrasound examination and the level of human chorionic gonadotropin in blood. 42,6% of total women enrolled in this study became pregnant within

6 months after surgery. The proportion of pregnancies in the group with treated endometriomas was significantly lower in comparison with the group of functional cysts: 7 patients (35%) in the first group and 16 patients (47,05%) in the second one, $p < 0.007$ respectively. We consider post-operative AMH level to be more accurate prognostic tool for predicting results of laparoscopic infertility treatment in women both with ovarian cysts and endometriomas.

▪ **Keywords:** endometriosis; recurrent ovarian cysts; infertility treatment; laparoscopy; AMH level; spontaneous pregnancy.

Введение

В настоящее время расстройства в репродуктивной сфере затрагивают все большее количество супружеских пар [1]. В некоторых случаях для лечения бесплодия требуется выполнение лапароскопии с диагностической и одновременно лечебной целью. Во время проведения лапароскопии возможны удаление спаек, яичниковых образований, эндометриодных очагов, оценка проходимости труб минимально инвазивным методом [2, 3]. Однако эффективность данной методики для наступления планируемой беременности напрямую зависит от определения репродуктивного потенциала обоих партнеров.

Наиболее значимыми предикторами успеха в наступлении желанной беременности у женщины с бесплодием можно назвать ее возраст, овариальный резерв, наличие эндометриоза в анамнезе и удовлетворительные параметры спермограммы партнера. Тщательная оценка перечисленных факторов дает возможность выбрать оптимальный метод лечения бесплодия без критических потерь во времени [3, 4].

Эндометриодные кисты одного или обоих яичников, встречающиеся у женщин репродуктивного возраста, могут приводить к развитию бесплодия [3]. Овариальный резерв отражает состояние фолликулярного аппарата, опираясь на количество и качество оставшихся фолликулов [3]. В последнюю декаду прошлого столетия для количественной оценки овариального резерва начали определять уровень антимюллера гормона (АМГ). Метод нашел широкое применение в рутинной практике в качестве скрининга [2, 3]. Помимо этого, уровень АМГ используется для оценки тяжести поражения яичника после оперативных вмешательств (например, после цистэктомии) или химиотерапии [1–3].

Лапароскопическая цистэктомия — золотой стандарт лечения как эндометриодного поражения яичника у женщин с бесплодием, так и фолликулярных кист яичника больше 3 см в диаметре, не поддающихся консервативной терапии [5]. С позиции доказательной медицины в результате такого метода лечения существенно ниже уровень рецидивирования процесса и выше частота наступления спон-

танной беременности по сравнению с другими методиками, например, клиновидной резекцией и каутеризацией ложа кист [6]. Однако ряд авторов показали снижение овариального резерва после лапароскопической цистэктомии [7]. Возможной причиной этого может быть уменьшение толщины белочной оболочки яичника и поражение его структуры вследствие электромеханического воздействия.

Существует мнение ряда исследователей, что уровень АМГ снижается сразу после выполнения цистэктомии при эндометриодных кистах яичников [7]. При этом нами найдено ограниченное количество среднесрочных и длительных послеоперационных наблюдений за уровнем овариального резерва пациенток, перенесших цистэктомию по поводу эндометриодного поражения яичников, и совсем редко встречались данные по овариальному резерву у пациенток, получавших оперативное лечение по поводу простых кист яичника [1, 5, 7].

Цель исследования — установление частоты наступления спонтанной беременности после лапароскопического лечения пациенток с бесплодием, обусловленным эндометриодными и рецидивирующими фолликулярными кистами яичников, с выделением наиболее значимого прогностического критерия восстановления фертильности.

Материал и методы

Проведено проективное наблюдение за всеми пациентками, которым было выполнено лапароскопическое лечение кист яичников в гинекологическом отделении Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середякина с ноября 2015 г. по декабрь 2017 г., с последующим сбором информации и подтверждением наступления спонтанной беременности в полугодовом интервале с момента выполнения оперативного вмешательства. Нами были проанализированы результаты обследования и лечения 258 пациенток, планировавших беременность впервые, с установленным диагнозом бесплодия в течение года, предшествующего первому обращению. Критериями исключения стали: наличие уста-

новленного трубного и мужского факторов бесплодия до проводимого лапароскопического лечения, индекс массы тела (ИМТ) более 25, сопутствующие метаболические нарушения и выраженные эндокринопатии в сочетании с экстрагенитальной патологией. Также из исследования были исключены 3 пациентки с дермоидными кистами яичника, по интраоперационным данным, ввиду немногочисленности данной группы (1,2 % от общего числа прооперированных женщин). Для исключения мужского фактора бесплодия всем партнерам пациенток назначалась спермограмма в условиях 3–5-дневного воздержания от половых контактов, хронических интоксикаций (курения) и употребления алкоголя. Критериями исключения мужского фактора бесплодия при проведении данного исследования было принято считать: общее заключение лабораторного эксперта — нормозооспермия и МАР-тест без особенностей, отсутствие снижения подвижных классов сперматозоидов ниже 32 % (согласно действующим нормам Всемирной организации здравоохранения), отсутствие нарушения вязкости спермы и выраженной патологической морфологии сперматозоидов [5]. Для определения тяжести распространения наружного генитального эндометриоза использовались интраоперационные данные и результаты гистологического исследования по классификации Л.В. Адамян и др. (2013) [3].

Для углубленного комплексного клинко-лабораторного исследования были выбраны 54 пациентки с кистами яичников различной этиологии, которым было запланировано лечение методом лапароскопии. Средний возраст пациенток составил $27,2 \pm 4,3$ года. Предоперационно для постановки предварительного диагноза использовался ультразвуковой метод диагностики. Всем пациенткам назначалось определение методом иммуноферментного анализа уровней СА-125, АМГ до операции и уровень АМГ через 1 месяц после оперативного вмешательства. Верификация маточной спонтанной беременности, в случае ее наступления, осуществлялась методом иммуноферментного определения хорионического гонадотропина (ХГЧ) крови и ультразвуковым исследованием в течение 6 месяцев после проведенной лапароскопии. Интраоперационно у пациенток были обнаружены одно- или двусторонние кисты яичников эндометриоидного происхождения и фолликулярные кисты, сочетанное поражение висцеральной брюшины эндометриоидными очагами, в некоторых случаях выполнялось иссечение спаек. Пациентки были разделены на две группы, сопоставимые по

возрасту: в первую группу вошли 20 женщин с эндометриоидным поражением одного или обоих яичников, вторую группу составили 34 женщины с рецидивирующими функциональными кистами яичников.

Полученные в ходе исследования результаты были обработаны статистически с использованием программного обеспечения. Распределение изученных показателей соответствовало нормальному закону, что позволило применять параметрические методы статистического анализа. Корреляционный анализ проводился по Спирмену. Сравнение результатов обследования двух независимых групп пациенток проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для определения признаков, измеренных в номинальной шкале, выполняли анализ таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 и, в ряде случаев, точного метода Фишера. Уровень статистической значимости был принят за $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты обследования групп сравнения представлены в табл. 1.

В проведенном нами исследовании у женщин, страдающих бесплодием вследствие доброкачественных образований яичников, согласно интраоперационным данным, не выявлены различия между группами сравнения. Средний размер наибольшего диаметра кист яичника в группе пациенток с рецидивирующими функциональными кистами яичников составил $6,3 \pm 2,2$ см, что сопоставимо с группой пациенток с эндометриоидным поражением яичников — $5,4 \pm 1,9$ см ($p = 0,206$). Средний размер кист с наименьшим диаметром при множественных поражениях также статистически не различался в обеих группах ($p = 0,691$). Средний сывороточный уровень СА-125 был в 1,8 раза выше в группе больных эндометриозом, но не достигал порогового значения для подозрения на злокачественный процесс в обеих группах (см. табл. 1).

У 42,6 % женщин обеих групп спонтанная беременность наступила в течение полугодия после проведенного оперативного лечения. Частота наступления беременности была существенно ниже у пациенток первой группы с эндометриозом — 35 % (7 женщин) по сравнению с группой пациенток с функциональными кистами — 47,1 % (16) ($p = 0,007$). В целом, у всех женщин через 1 месяц после лапароскопической операции средний уровень АМГ составил $1,53 \pm 0,98$ нг/мл: в группе больных с эндометриозом яичников — $0,59 \pm 0,35$ нг/мл, у пациенток с ре-

Таблица 1 / Table 1

Результаты обследования женщин с эндометриоидными и рецидивирующими функциональными кистами яичников ($M \pm \delta$)
 Clinical characteristics of the studied groups of women with endometriomas and recurrent cysts of ovaries ($M \pm \delta$)

Показатели	Общее число прооперированных женщин ($n = 54$)	Группа 1 ($n = 20$)	Группа 2 ($n = 34$)	p -критерий 1-2
Средний возраст (годы)	$27,2 \pm 4,3$	$27,5 \pm 5,1$	$27,0 \pm 4,4$	0,715
Односторонний/двусторонний процесс (n (%)) интраоперационно	33 (60) / 21 (40)	10 (71) / 4 (29)	28 (72) / 11 (28)	0,003
Размер кисты 1 (см)	$6,2 \pm 2,1$	$5,4 \pm 1,9$	$6,3 \pm 2,2$	0,206
Размер кисты 2 (см)	$3,3 \pm 1,4$	$3,4 \pm 1,1$	$3,2 \pm 1,7$	0,691
Уровень СА-125 (МЕ/мл) до операции	$49,6 \pm 25,2$	$54,8 \pm 17,4$	$29,8 \pm 12,3$	0,067
Уровень АМГ предоперационный (нг/мл)	$2,73 \pm 1,98$	$2,63 \pm ,84$	$2,98 \pm 1,98$	0,552
Уровни АМГ через 1 месяц после операции (нг/мл)	$1,53 \pm 0,98$	$0,59 \pm 0,35$	$1,99 \pm 0,8$	0,003
Частота наступивших беременностей (n (%))	23 (42,6)	7 (35)	16 (47,1)	0,007

Примечание. Размер кисты 1 отражает среднее значение максимального диаметра кист одного яичника в группе или размер наибольшей кисты при двустороннем процессе; размер кисты 2 отражает средний наименьший диаметр кист у пациенток с билатеральными кистами яичников.

Note. The size of the cyst 1 reflects the mean value of the maximum diameter of a cyst of one ovary in the group or the size of the largest cyst in ambilateral involvement; the size of the cyst 2 reflects the mean value of the smallest diameter of a cyst in patients with bilateral ovarian cysts.

цидивирующими функциональными кистами — $1,99 \pm 0,8$ нг/мл ($p = 0,003$). Наиболее значимым предиктором в плане прогнозирования наступления спонтанной беременности мы считаем уровень АМГ после проведенного оперативного лечения, так как до оперативного лечения статистически значимой разницы в группах сравнения по данному показателю обнаружено не было ($p = 0,552$). Корреляционный анализ между уровнем АМГ после оперативного лечения и частотой наступления беременности показал наличие сильной и средней силы положительной связи (коэффициент корреляции от 0,65 до 0,81 — в обеих группах женщин с бесплодием).

Эндометриоз — достаточно распространенное гинекологическое заболевание, поражающее до 10 % женщин репродуктивного возраста, важная причина женского бесплодия. В течение последних лет распространенность бесплодия среди пациенток с эндометриозом выросла до 25–50 %. При этом успех лечения бесплодия вследствие эндометриоза хирургическим методом в отношении наступления спонтанной беременности и живорождения, по некоторым данным, не превышает 5–40 %. Полученные нами результаты лапароскопического лечения бесплодия женщин с эндометриомами яичников укладываются в данную закономерность и согласуются с наблюдениями Л.В. Адамян (2013), Е.А. Коган и др. (2017) [1, 3].

Поражение органов репродуктивной системы женщин, страдающих эндометриозом, может существенно осложнить реализацию детородной функции. Основным механизмом развития бесплодия вследствие эндометриоза до конца не ясен и остается темой постоянных дискуссий в современном научном обществе. В работах А. Wdowiak et al. (2016), А.М. Sanchezetal (2017) описано негативное влияние эндометриоидных очагов на функцию яичников и маточных труб, а также на готовность матки к имплантации [6, 7]. Более того, эндометриоз может существенно изменять анатомию органов малого таза, способствуя развитию крупных образований придатков, быть причиной как системного дисбаланса провоспалительных цитокинов, так и местной воспалительной реакции в яичниках. Данными патологическими процессами в яичниках мы объясняем значительное снижение овариального резерва после оперативного вмешательства — в 4,5 раза (АМГ до операции $2,63 \pm 1,84$ нг/мл против $0,59 \pm 0,35$ нг/мл через месяц после операции).

Функциональные кисты яичников, резистентные к консервативной терапии, — часто встречаемая причина бесплодия, выявляемая почти у 35 % женщин репродуктивного возраста. Любое механическое воздействие на яичниках, в том числе лапароскопическая цистэктомия, по данным ряда авторов, может

снизить овариальный резерв [7]. В нашем исследовании выявлено снижение АМГ после лапароскопической операции лишь в 1,5 раза ($2,98 \pm 1,98$ нг/мл против $1,99 \pm 0,8$ нг/мл), что объясняет более частое преодоление бесплодия по сравнению с лапароскопическим лечением эндометриом яичников.

Заключение

В целом, лапароскопическое хирургическое вмешательство у пациенток с поражением яичников эндометриоидным процессом либо рецидивирующими кистами яичников считается нами оправданным и эффективным методом лечения бесплодия при тщательном обследовании обоих партнеров и оценке репродуктивного потенциала. Для прогнозирования наступления спонтанной беременности следует использовать контроль уровня АМГ через месяц после оперативного лечения. Оптимизация технологии лечения и тактики ведения женщин с доброкачественными образованиями яичников позволяет добиться значительных успехов в реализации репродуктивных планов супружеских пар.

Литература

1. Коган Е.А., Аكوпова Е.О., Унанян А.Л. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений // Пространство и Время. – 2017. – № 1. – С. 251–259. [Kogan EA, Akopova EO, Unanyan AL. Inferti-

- lity in Endometriosis: A Brief Sketch of Modern Concepts. *Prostranstvo i Vremya*. 2017;(1):251-259. (In Russ.)]
2. Радзинский В.Е. Преграavidарная подготовка: клинический протокол. – М.: StatusPraesens, 2016. – 80 с. [Radzinskiy VE. Pregravidarnaya podgotovka: klinicheskiy protokol. Moscow: StatusPraesens; 2016. 80 p. (In Russ.)]
 3. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных / Под ред. Л.В. Адамян. – М., 2013. – 65 с. [Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. Ed. by L.V. Adamyan. Moscow; 2013. 65 p. (In Russ.)]
 4. Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Тезикова Т.А., и др. Эффективность терапии пациенток с эндометриоидными кистами яичников // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 1–2. – С. 21–26. [Kalinkina OB, Tezikov YV, Tezikova TA, et al. Effectiveness of the therapy of patients with ovarian endometriotic cysts. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2016;(1-2):21-26. (In Russ.)]
 5. Slabuszewska-Jozwiak A, Ciebia M, Baran A, Jakiel G. Effectiveness of laparoscopic surgeries in treating infertility related to endometriosis. *Ann Agric Environ Med*. 2015;22(2):329-331. <https://doi.org/10.5604/12321966.1152089>.
 6. Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, et al. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res*. 2017;10(1):43. <https://doi.org/10.1186/s13048-017-0341-4>.
 7. Wdowiak A, Wdowiak E, Stec M, Bojar I. Post-laparoscopy predictive factors of achieving pregnancy in patients treated for infertility. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2016;11(4):253-258. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2016.64640>.

■ Информация об авторах

Ольга Борисовна Калинкина — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара. E-mail: majorof@mail.ru.

Юрий Владимирович Тезиков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара. E-mail: yra.75@inbox.ru.

Игорь Станиславович Липатов — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru.

Оксана Романовна Аравина — ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара. E-mail: dr.omaslova@gmail.com.

Светлана Васильевна Стулова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара. E-mail: stulovasv@mail.ru.

■ Information about the authors

Olga B. Kalinkina — Doctor of Medicine, Professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: majorof@mail.ru.

Yuriy V. Tezikov — Doctor of Medicine, Professor, Head of the Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: yra.75@inbox.ru.

Igor S. Lipatov — Doctor of Medicine, Professor of the Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru.

Oksana R. Aravina — Assistant of the Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: dr.omaslova@gmail.com.

Svetlana V. Stulova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: stulovasv@mail.ru.