

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН С ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

Л.Ф. Зайнетдинова
ЧелГМА, г. Челябинск

С помощью базального теста, гистологической оценки биоптатов яичников и определения уровня гормонов (E_2 , прогестерона, ФСГ, АМГ) оценивалась функция яичников у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ). Уровень E_2 в крови пациенток был значительно снижен, уровень прогестерона достоверно не отличался от контрольных значений, хотя по данным гистологического исследования в большинстве случаев желтое тело в яичниках у женщин с ТПБ было представлено кистой или определялось его кистозное изменение. Уровень сывороточного антимюллерового гормона (АМГ) был достоверно выше в сравнении с контрольными показателями ($p < 0,02$). Количество фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) отличалось от значений в контрольной группе на уровне статистически вероятной тенденции ($p < 0,09$).

Ключевые слова: трубно-перитонеальное бесплодие, фолликулостимулирующий гормон, антимюллеровый гормон, эстрадиол, прогестерон, яичники.

Трубно-перитонеальное бесплодие (ТПБ), как правило, развивается на фоне персистирующего хронического воспалительного процесса и может сопровождаться вторичным нарушением функциональной активности яичников [3, 5]. Общая частота трубно-перитонеального бесплодия, развившегося на фоне хронического воспалительного процесса в матке и придатках, составляет 65 %, с превалированием хронического сальпингоофорита [4]. При длительном и, особенно, рецидивирующем течении хронического воспалительного процесса в трубах отмечается их утолщение, деформация, удлинение, развитие интра- и перитубарных спаек, нарушение их перистальтики и проходимости. Воспалительное поражение яичников возможно на этом фоне в результате восходящей инфекции из маточных труб, а также метастатическим путем. В стадии хронического оофорита выражено развитие фиброзной ткани в стромах яичников, склеротические изменения в сосудах органа, утолщение белочной оболочки, образование рубцов. Этим процессам сопутствует нарушение развития фолликулов и их атрезия [1].

Для оценки овариального резерва наиболее информативным является определение уровня антимюллерового гормона (АМГ). АМГ относится к семейству трансформирующего ростового фактора β [8]; экспрессируется только растущими фолликулами и не определяется в преовуляторных фолликулах [7]. АМГ идентифицирован как регулятор размера фолликулярного пула, роста фолликулов на ранней стадии, а также селекции доминантного фолликула у женщин [9, 10, 12, 14]. Уровень сывороточного АМГ косвенно отражает число растущих фолликулов в яичниках и

является более чувствительным маркером овариального резерва, чем фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) [11].

Цель исследования: оценка гормональной функции яичников пациенток с ТПБ на основе определения уровней эстрадиола (E_2), прогестерона в сыворотке крови и анализ функционального овариального резерва путем определения количества сывороточного ФСГ и АМГ.

Материалы и методы исследования. В I гинекологическом отделении клиники Челябинской государственной медицинской академии обследовано 89 пациенток с ТПБ. Критериями включения в исследование были: репродуктивный возраст пациенток (20–45 лет), трубно-перитонеальное бесплодие, хронический сальпингоофорит в фазе ремиссии, отсутствие приема гормональных препаратов в течение 2–3 месяцев.

Длительность бесплодия составила у пациенток в среднем $5,7 \pm 1,6$ лет. Первичное бесплодие было у 37 %, вторичное у 63 %. У всех (100 %) женщин ранее диагностирован методом лапароскопии и гистологически (биоптаты яичников) хронический сальпингоофорит. На момент обследования обострения воспалительного процесса не было. Нарушение менструальной функции отметили 52 % пациенток, при этом олигоменорея выявлена у 29 %, дисменорея – у 54 %, гиперполименорея – у 17 % женщин.

Всем пациенткам проводилось общеклиническое обследование с определением общего и биохимического анализа крови, мочи, бактериоскопического и бактериологического исследования отделяемого влагалища и цервикального канала.

Для диагностики функции яичников исполь-

зовали: тест определения базальной температуры, который проводили пациентки по стандартной методике; уровень в сыворотке крови ФСГ, Э₂, АМГ исследовали на 5-й день и прогестерона на 20–22-й день менструального цикла. Гистологическое исследование биоптатов яичников проведено ранее во время манипуляционно-диагностической лапароскопии, выполненной в пролиферативную фазу менструального цикла. Группу контроля для показателей сыворотки крови составили 20 здоровых женщин репродуктивного возраста ($M \pm m$, $25,0 \pm 2,3$ лет).

Концентрацию в сыворотке крови гормонов определяли методом иммуноферментного анализа. Для оценки количества в сыворотке крови ФСГ, Э₂ и прогестерона использовали тест-системы фирмы Immunotech (Франция); при определении уровня сывороточного АМГ тест-систему DSL-10-14400 ACTIVE Mullerian Inhibiting Substance/Anti – Mullerian Hormone (MIS/AMH) Enzyme – Linked Immunosorbent (ELISA).

Гистологическое исследование биоптатов яичников осуществляли на основе унифицированного алгоритма, предложенного О.К. Хмельницким [6] для обеспечения наиболее достоверной верификации патологического процесса.

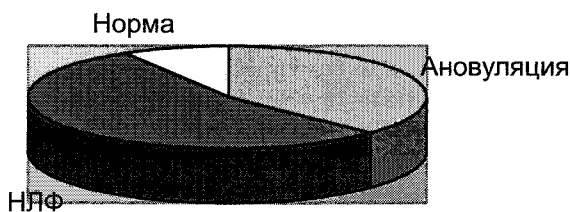
Результаты представлены в виде средней арифметической и ошибки ($M \pm m$). Различия между группами оценивали с помощью непараметрических критериев. Связь между различными параметрами была исследована с помощью коэффициента ранговой корреляции Spearman. Статистически достоверными результаты считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Для диагностики функции яичников был использован тест измерения базальной температуры в течение 2 месяцев. Результаты представлены на рисунке. Как видно

зальной температуры выявлены только у 8,5 % женщин. Таким образом, при скрининговой оценке овариальной функции у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием установлены изменения на стадии овуляции и функции желтого тела.

Гистологическое исследование биоптатов яичников было проведено на образцах, полученных у пациенток с ТПБ во время проведения реконструктивно-пластической лапароскопии. Всего исследовано 57 фрагментов ткани яичников. Патологические изменения обнаружены во всех случаях (100 %). Получены следующие результаты: почти с одинаковой частотой выявлены последствия перенесенного оофорита и периоофорита (46,7 %) и хронического оофорита (53,3 %). Признаками перенесенного оофорита и периоофорита были фиброз белочной оболочки яичника, развитие фиброзных спаек на поверхности яичника, склероз и гиалиноз сосудов. Преобладал (40 % случаев) хронический неактивный оофорит, в 13,3 % диагностирован хронический оофорит в стадии активности воспалительного процесса. Фолликулярный аппарат яичников был представлен премордиальными и кистозно-атрезирующимися фолликулами, в 13,3 % случаев выявлены растущие фолликулы. Киста или кистозно-измененное желтое тело были обнаружены у 33,3 % пациенток, желтое тело без кистозных изменений – у 13,3 %, фолликулярная киста – у 6,7 % женщин. Изменения, выявленные при гистологическом исследовании яичников, у пациенток с ТПБ свидетельствуют, что наличие хронического воспалительного процесса в тканях яичников, последствия перенесенного воспаления нарушают нормальное развитие фолликулов, процесс овуляции и функционирование желтого тела.

Следующим этапом исследования было опре-



Результаты исследования теста базальной температуры

из представленных данных, у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием нарушения в графиках базальной температуры выявлены в 91,4 % случаев (ановуляция была у 37,1 % пациенток, недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла (НЛФ) – у 54,3 %. Нормальные графики ба-

деление в сыворотке крови концентрации гормонов (Э₂, прогестерона и ФСГ, АМГ). Данные представлены в таблице.

Из таблицы следует, что количество Э₂ в крови у женщин с ТПБ значительно ($p < 0,001$) ниже ($M \pm m$, $68,0 \pm 10,2$ пг/мл), чем в контрольной

Уровень половых гормонов в сыворотке крови женщин с ТПБ в разные фазы менструального цикла

Показатель	Основная группа		Контроль	Р
	Фаза пролиферации (5–7 день цикла) n = 42	Фаза секреции (20–22 день цикла) n = 34		
	M ± m	M ± m		
Эстрадиол, пг/мл	68,0 ± 10,2		239,5 ± 22,7	0,001
Прогестерон, нг/мл	–	9,29 ± 1,75	9,95 ± 1,44	0,3
ФСГ, мМЕ/мл	7,03 ± 0,42	–	5,6 ± 0,21	0,09
АМГ, нг/мл	0,95 ± 0,16	–	0,70 ± 0,19	0,02

группе (M ± m, 239,5 ± 22,7 пг/мл). Достоверных изменений количества прогестерона в сыворотке крови пациенток с ТПБ в сравнении с контрольной группой на 20–22 день менструального цикла не установлено (9,29 ± 1,75 нг/мл и 9,95 ± 1,44 нг/мл).

При оценке резерва овариальной функции уровень ФСГ, определяемый на 5–7 день менструального цикла, несколько повышался у пациенток с ТПБ (7,03 ± 0,42 мМЕ/мл и 5,60 ± 0,21 мМЕ/мл). Выявленная тенденция не достигала степени статистической достоверности (p < 0,09) и фиксировалась лишь на уровне статистической вероятности.

Из таблицы видно, что средняя концентрация сывороточного АМГ была достоверно (p < 0,02) повышена у пациенток с ТПБ (АМГ M ± m, 0,95 ± 0,16 нг/мл) в сравнении с контролем (АМГ M ± m, 0,70 ± 0,19 нг/мл). Вместе с тем при анализе индивидуальных данных выявляется, что 20 % пациенток с ТПБ имели значительное повышение уровня сывороточного АМГ, в остальных случаях количество АМГ соответствовало контролю.

При анализе корреляционных зависимостей исследуемых показателей достоверная отрицательная связь получена между ФСГ и уровнем Э₂, (r = -0,7), что соответствует литературным данным о гипоталамо-гипофизарной регуляции стероидогенеза в яичниках по принципу отрицательной и положительной обратной связи.

Обсуждение. Воспалительные изменения в придатках матки при трубно-перитонеальном бесплодии встречаются у 65 % пациенток. Патологические процессы в яичниках как следствие перенесенных воспалительных заболеваний или текущего хронического воспалительного процесса проявляются изменениями теста базальной температуры и объективными гистологическими данными, свидетельствующими о нарушении фолликулогенеза, овуляции и функции желтого тела.

Следствием морфологических изменений в яичниках при ТПБ на фоне хронического сальпингоофорита является нарушение стероидогенеза, в частности, с помощью лабораторных методов обнаружено снижение в крови уровня Э₂.

Концентрация прогестерона в крови на 20–22 день цикла не отличалась от контрольных значений, однако данные предварительной оценки функционального состояния желтого тела по результатам графиков базальной температуры и,

особенно, гистологические данные (преобладание кист или кистозных изменений желтого тела) свидетельствуют об отклонении от нормального функционирования желтого тела.

При ТПБ установлено также изменение количества гормонов, определяющих функциональный резерв яичников. При этом ФСГ изменен на уровне статистически вероятной тенденции, а средний уровень АМГ повышен с высокой степенью достоверности (p = 0,02). В настоящее время состояние овариального резерва оценивают с помощью ультразвукового метода диагностики и гормональных методов, включающих определение ФСГ, ингибина-В в сыворотке крови на 2–3 день менструального цикла [2, 13]. По данным ряда авторов (R. Fanchin et al., 2003), уровень сывороточного АМГ является более чувствительным маркером в сравнении с другими вышеперечисленными. Данные нашего исследования полностью подтверждают это заключение. Средний уровень сывороточного АМГ у пациенток с ТПБ оказался достоверно выше в сравнении с контрольной группой, что позволяет оценить его как надежный маркер, отражающий функциональное состояние репродуктивной системы женщины.

Представленные результаты подтверждают положение о том, что хронические воспалительные процессы в придатках и их последствия снижают функциональные овариальные возможности у пациенток с ТПБ, негативно отражаются на процессах фолликулогенеза, овуляции и функции желтого тела.

Литература

1. Бодяжина, В.И. Хронические неспецифические воспалительные заболевания женских половых органов / В.И. Бодяжина. – М., 1978. – 318 с.
2. Ингибин В как маркер овариального резерва у женщин с различными формами бесплодия / Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишинева, Н.Г. Соловьева и др. // Проблемы репродукции. – 2005. – Т.11, № 3. – С. 15–19.
3. Вдовин, С.В. Опыт диагностики и лечения воспалительных процессов матки и ее придатков / С.В. Вдовин, В.Г. Куканов // Акушерство и гинекология. – 1985. – № 11. – С.75–78.
4. Патогенетическое обоснование использова-

ния препарата системной энзимотерапии «Вобэнзим» в лечении хронических сальпингоофоритов / Н.В. Стрижова, О.Н. Щегловитова, И.Н. Растегаева и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – Т. 1, № 1. – 2001. – С. 19–21.

5. Сухих, Г.Т. Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2006. – С. 17–24.

6. Хмельницкий О.К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний / О.К. Хмельницкий. – СПб., 1994.

7. *Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment* / C. Weenen, J.S. Laven, A.R. Von Bergh et al. // *Mol Hum Reprod.* – 2004. – V. 10. – P. 77–83.

8. *Anti-Mullerian hormone indicates early ovarian decline in fragile X mental retardation (FMR1) permutation carriers: a preliminary study* / J. Rohr, E.G. Allen, K. Charen et al. // *Human reproduction.* – 2008. – V. 23, № 5. – P. 1220–1225.

9. *Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function* / J.A. Visser, F.H. de Long, J.S. Laven,

A.P. Themmen // *Reproduction.* – 2006. – V. 131. – P. 1–9.

10. *Increased oocyte degeneration and follicular atresia during the estrous cycle in Anti-Mullerian hormone null mice* / J.A. Visser, A.L. Durlinger, I.J. Peters et al. // *Endocrinology.* – 2007. – V. 148. – P. 2301–2308.

11. *Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, FSH and LH on day 3* / R. Fanchin, L.M. Schonauer, C. Righini et al. // *Hum Reprod.* – 2003. – V. 18. – P. 323–327.

12. *Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve* / I.A. Van Rooji, F.J. Broekmans, E.R. Te Velde et al. // *Hum Reprod.* – 2002. – V. 17. – P. 3065–3071.

13. *The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin level in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome* / S.G. Muasher, S. Oehninger, S. Simonetti et al. // *Fertil Steril.* – 1988. – V. 50. – P. 298–307.

14. *Visser, J.A. Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis* / J.A. Visser, A.P. Themmanne // *Mol Cell Endocrinol.* – 2005. – V. 234. – P. 81–86.

Поступила в редакцию 15 января 2009 г.