

Состояние овариального резерва у пациенток с функциональными кистами яичников

Волченко Д.А., Тихоновская О.А., Петров И.А., Логвинов С.В., Мунгалова А.Д.

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

The state of ovarian reserve in patients with functional ovarian cysts

Volchenok D.A., Tikhonovskaya O.A., Petrov I.A., Logvinov S.V., Mungalova A.D.

Siberian State Medical University (Tomsk)

АННОТАЦИЯ

В исследование, посвященное изучению показателей овариального резерва у пациенток с функциональными кистами яичников (ФКЯ), включены 137 пациенток с бесплодием и хирургическим лечением ФКЯ в анамнезе. Проведен ретроспективный анализ историй болезни, проспективно определены показатели функционального овариального резерва: сывороточные значения антимюллерова гормона и фолликулостимулирующего гормона, ингибина В, эстрадиола; объем яичников, число антральных фолликулов (ФАС) при сонографии на 2–3-й день менструального цикла. Основную группу ($n = 53$) составили пациентки, отвечающие Болонским критериям бедного ответа, принятым Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (ESHRE, 2011); группу сравнения — женщины с хорошим ответом на контролирующую индукцию овуляции ($n = 84$). Контроль — условно здоровые женщины ($n = 15$).

Наиболее выраженное снижение овариального резерва выявлено при осложненном клиническом течении ФКЯ (разрыв, кровоизлияние). Снижение показателей овариального резерва наблюдалось у пациенток с повторными инвазивными вмешательствами на яичниках, спаечным процессом 3-й и 4-й степени, а также с сопутствующими воспалительными процессами органов малого таза в виде хронического сальпингита.

Ключевые слова: функциональные кисты яичников, овариальный резерв, бедный ответ.

ABSTRACT

The study of ovarian reserve indices in patients with functional ovarian cysts (FOC) included 137 patients with infertility and surgical treatment of functional ovarian cysts in history. A retrospective analysis of medical histories was carried out, the indicators of functional ovarian reserve were prospectively determined: serum values of Anti-Müllerian hormone (AMH) and follicle stimulating hormone (FSH), inhibin B, estradiol; volume of ovaries, ovarian antral follicle count (AFC) at sonography on the 2nd–3rd day of the menstrual cycle. The main group ($n = 53$) consisted of patients who met the Bologna criteria for poor response adopted by the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE, 2011); the comparison group consisted of women with a good response to the controlled induction of ovulation ($n = 84$). Control — conditionally healthy women ($n = 15$).

The most pronounced decrease in ovarian reserve was revealed in complicated clinical course of FOC (rupture, hemorrhage). Reduction of ovarian reserve indices was observed in patients with repeated invasive interventions on the ovaries, adhesive process of the 3rd and 4th degree, as well as with concomitant inflammatory processes of the pelvic organs in the form of chronic salpingitis.

Keywords: functional ovarian cysts, ovarian reserve, poor response.

ВВЕДЕНИЕ

Функциональные кисты яичников (ФКЯ) возникают преимущественно (60 %) в репродуктивном возрасте. В структуре оперативных вмеша-

INTRODUCTION

Functional ovarian cysts (FOC) occur predominantly (60 %) at reproductive age. In the structure of surgical interventions performed in gynecologi-

Поступила 13.12.2018
Принята 25.12.2018

* Автор, ответственный за переписку
Волченко Дарья Александровна: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
E-mail: daria.trus.2017@gmail.com

Received 13.12.2018
Accepted 25.12.2018

*Corresponding author
Volchenok Daria Aleksandrovna: Siberian State Medical University, 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia.
E-mail: daria.trus.2017@gmail.com

тельств, выполняемых в гинекологических стационарах, данная патология достигает 25–30 % [1–3]. Частота ФКЯ за последние 10 лет увеличилась с 6–12 до 25 %.

В настоящее время ФКЯ относят к полиэтиологическим заболеваниям, в их формировании участвует много факторов — воспалительные и аутоиммунные процессы, хирургические вмешательства на органах брюшной полости и малого таза и гормональные нарушения. Имеет значение не только гипоталамо-гипофизарная недостаточность или дисфункция, но и гиперпролактинемия, нарушение функции щитовидной железы [3].

Методом выбора при лечении больных с ФКЯ, особенно в репродуктивном возрасте, является эндоскопическая цистэктомия с максимальным сохранением тканей яичника [4, 5]. Однако воздействия (механическое, электрическое и др.) приводят к опосредованному повреждению яичника и снижению его функции [6–8].

В патогенезе формирования вторичной овариальной недостаточности важную роль играет повреждение фолликулярного аппарата за счет нарушения кровоснабжения и иннервации, что наблюдается у пациенток с оперативными вмешательствами на органах малого таза (ОМТ) без прямого воздействия на яичники (миомэктомия, сальпингэктомия) [9, 10].

Интерес представляет анализ клинических данных и выявление факторов, обуславливающих снижение показателей овариального резерва в группе пациенток с оперативным лечением ФКЯ в анамнезе.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить показатели овариального резерва у пациенток с бесплодием и различным клиническим течением функциональных кист яичников после оперативного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 137 пациенток с бесплодием в возрасте от 19 до 45 лет, прооперированных по поводу функциональных кист яичников, находившихся на лечении в Центре вспомогательных репродуктивных технологий ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (СибГМУ) (Томск) в 2012–2016 гг. Исследование одобрено этическим комитетом СибГМУ (протокол № 4357 от 30.11.2015).

Основную группу ($n = 53$) составили пациентки с бедным ответом, согласно Болонским критериям

cal hospitals, this pathology reaches 25–30 % [1–3]. The frequency of functional ovarian cysts has increased from 6–12 to 25 % over the past 10 years.

Currently, FOC are referred to as polyetiologic diseases, their formation involves many factors — inflammatory and autoimmune processes, surgical interventions on the abdominal and pelvic organs and hormonal disorders. Not only hypothalamic-pituitary insufficiency or dysfunction is important, but also hyperprolactinemia, thyroid dysfunction [3].

Endoscopic cystectomy with maximum preservation of ovarian tissues is the method of choice in the treatment of patients with FOC, especially at reproductive age [4, 5]. However, the effects (mechanical, electrical, etc.) lead to indirect damage to the ovary and reduce its function [6–8].

In the pathogenesis of secondary ovarian insufficiency, damage to the follicular apparatus due to impaired blood supply and innervation plays an important role, which is observed in patients with surgical interventions on the pelvic organs without direct impact on the ovaries (myomectomy, salpingectomy) [9, 10].

Of interest is the analysis of clinical data and the identification of factors that cause a decrease in ovarian reserve in the group of patients with surgical treatment of FOC in history.

AIM OF THE RESEARCH

To study the indicators of ovarian reserve in patients with infertility and different clinical course of functional ovarian cysts after surgical treatment.

MATERIALS AND METHODS

In a retrospective study included 137 infertile patients aged 19 to 45 years old, was operated concerning functional ovarian cysts who were treated at the Center for Assisted Reproductive Technologies of Siberian State Medical University (Tomsk) in 2012–2016. Study was approved by ethics Committee of the Siberian State Medical University (Protocol No. 4357 from 30.11.2015).

The study group ($n = 53$) consisted of patients with poor response according to the Bologna criteria adopted by the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE, 2011); the comparison group consisted of women with potentially good response to controlled induction of superovulation ($n = 84$). The study groups were divided into subgroups according to age, before and after 35 years. The control group consisted of

риям, принятым Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (ESHRE, 2011); группу сравнения — женщины с потенциально хорошим ответом на контролируруемую индукцию суперовуляции ($n = 84$). Исследуемые группы были разделены на подгруппы согласно возрасту, до и после 35 лет. Контрольной группой являлись условно здоровые женщины ($n = 15$), обратившиеся за консультацией по поводу планирования беременности.

Изучали данные анамнеза, общего и гинекологического осмотра, показатели функционального овариального резерва (ОР): концентрацию антимюллерова (АМГ), фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), ингибина В, эстрадиола методом иммуноферментного анализа; объем яичников и число антральных фолликулов (ФАС) при сонографии на 2–3-й день менструального цикла. Клиническое исследование проведено в соответствии с национальным стандартом ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», идентичным ICH GCP (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; Good Clinical Practice).

Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета SPSS® 22.0 (©SPSS Inc.). Методы статистического исследования включали расчет описательных статистик, проверку формы распределения, определение значимости различий между анализируемыми выборками H -тестом Краскела — Уоллиса, U -критерием Манна — Уитни. Уровни статистической значимости обозначали согласно рекомендациям Н.Н. Хромова-Борисова (2014). Значения, имеющие вероятность ошибки $p > 0.05$, считали незначимыми, $p [0.05; 0.01]$ — неопределенно значимыми, $p [0.01; 0.001]$ — значимыми, $p < 0.001$ — высоко значимыми. Анализ качественных независимых данных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при ожидаемой частоте значения меньше 5).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток раннего репродуктивного возраста составил 30.2 ± 3 года, в группе пациенток позднего репродуктивного возраста — 37 ± 2.5 года. Статистический анализ не выявил значимых различий между пациентками основной группы и группы сравнения в каждой возрастной категории.

Установлена высокая частота встречаемости нейрообменно-эндокринных нарушений. У пациенток с потенциально бедным ответом чаще

healthy women ($n = 15$) who sought advice on pregnancy planning.

The data of anamnesis, general and gynecological examination, indicators of functional ovarian reserve (OR) were studied: the concentration of Anti-Müllerian hormone (AMH), follicle stimulating hormone (FSH), inhibin B, estradiol by enzyme immunoassay; the volume of ovaries and ovarian antral follicle count (AFC) in sonography on the 2nd–3rd day of the menstrual cycle. The clinical study was conducted in accordance with the national standard GOST R 52379-2005 “Good Clinical Practice”, identical to ICH GSP (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; Good Clinical Practice).

Statistical analysis of the data was carried out using the statistical package SPSS® 22.0 (©SPSS Inc.). Methods of statistical research included calculation of descriptive statistics, verification of the form of distribution, determination of the significance of differences between the analyzed samples by the Kruskal — Wallis H -test, Mann — Whitney U -criterion. Levels of statistical significance were indicated according to the recommendations of N.N. Khromov-Borisov (2014). Values with error probability $p > 0.05$ were considered insignificant, $p [0.05; 0.01]$ — vaguely significant, $p [0.01; 0.001]$ — significant, $p < 0.001$ — highly significant. Independent analysis of qualitative data was performed using Pearson’s chi-squared test (χ^2) or Fisher’s exact test (when expected frequency values less than 5).

RESULTS AND DISCUSSION

The average age of patients of early reproductive age was 30.2 ± 3 years, in the group of patients of late reproductive age — 37 ± 2.5 years. Statistical analysis revealed no significant differences between the patients of the main group and the comparison group in each age group.

A high frequency of neurotransmission-endocrine disorders was established. Patients with potentially poor response were more likely to have thyroid pathology ($\chi^2 = 8.853$; $p = 0.003$). Oligomenorrhea (duration of menstrual cycle more than 42 days) was significantly more common in the main group ($\chi^2 = 4.382$; $p = 0.037$).

The patients complained about the absence of pregnancy during regular sexual life, the duration of infertility did not differ in the study groups ($p = 0.386$) and averaged 6 (1.5–15) years. Primary infertility was detected in 65 (47.4 %) cases, second-

встречалась патология щитовидной железы ($\chi^2 = 8.853$; $p = 0.003$). Олигоменорея (продолжительность менструального цикла более 42 дней) значительно чаще встречалась в основной группе ($\chi^2 = 4.382$; $p = 0.037$).

Пациентки предъявляли жалобы на отсутствие беременности при регулярной половой жизни, длительность infertility не различалась в исследуемых группах ($p = 0.386$) и составила в среднем 6 (1.5–15) лет. Первичное бесплодие было выявлено в 65 (47.4 %) случаях, вторичное — в 72 (52.5 %). Пациентки с вторичным бесплодием имели в анамнезе до 3 беременностей.

В анамнезе у 61 пациентки (44.5 %) имелись оперативные вмешательства на маточных трубах, миомэктомия — у 16 (11.7 %). Восемь пациенток (5.8 %) перенесли аппендэктомию. В основной группе пациенткам чаще выполнялись повторные операции на органах малого таза ($\chi^2 = 22.15$; $p < 0.001$). При выполнении лечебно-диагностической лапароскопии всем пациенткам проводились хромогидротубация, гистероскопия.

Показаниями для операций на яичниках являлись: разрыв кисты, внутрибрюшное кровотечение, болевой синдром, большие размеры объемных образований (более 5–7 см), сохраняющиеся в течение 2–3 менструальных циклов, бесплодие, подозрение на истинную опухоль или эндометриоз. Осложненное течение ФКЯ наблюдалось у 44 (32.1 %) женщин, чаще в основной группе ($p < 0.001$).

Операции были выполнены лапароскопическим доступом у 132 (96.4 %) пациенток, лапаротомическим — у 5 (3.6 %). В 76 (55.6 %) случаях ФКЯ были представлены фолликулярными кистами, в 61 (44.4 %) — кистами желтых тел. Параовариальные кисты были обнаружены у 6 (4.4 %) пациенток.

При лапароскопии фолликулярные кисты определялись в виде округлых образований эластической консистенции, диаметром от 30 до 35 мм, с тонкой капсулой, с прозрачным содержимым однородного характера. Кисты желтого тела достигали 50 мм в диаметре, имели более выраженную, утолщенную стенку и складчатую внутреннюю поверхность. В ряде случаев отмечались разрыв стенки кисты и кровоизлияние в просвет кисты желтого тела.

Цистэктомия была выполнена 110 пациенткам (80.3 %), адгезиолизис — 75 (54.7 %), резекция яичника — 21 (15.3 %), сальпингоовариолизис — 39 (28.5 %), электрокоагуляция — 22 (16.1 %), биопсия яичника — 14 (10.2 %), пункция кисты —

ary — in 72 (52.5 %). Patients with secondary infertility had a history of up to 3 pregnancies.

A history of 61 patients (44.5 %) had surgery on the fallopian tubes, myomectomy — 16 (11.7 %). Eight patients (5.8 %) underwent appendectomy. In the main group of patients, repeated operations on the pelvic organs were more often performed ($\chi^2 = 22.15$; $p < 0.001$). During perform medical diagnostic laparoscopy all patients were chromohydrotubation, hysteroscopy.

Indications for ovarian surgery were: cyst rupture, intra-abdominal bleeding, pain syndrome, large size formations (more than 5–7 cm), persisting during 2–3 menstrual cycles, infertility, suspicion of a true tumor or endometriosis. Complicated course of FOC was observed in 44 (32.1 %) women, more often in the main group ($p < 0.001$).

The operations were performed by laparoscopic approach in 132 (96.4 %) patients, laparotomy — in 5 (3.6 %). 76 (55.6 %) cases of functional ovarian cysts was represented by follicular cysts, 61 (44.4 %) of cysts of the yellow bodies. Paraovarian cysts were detected in 6 (4.4 %) patients.

In laparoscopy, follicular cysts were determined in the form of rounded formations of elastic consistency, with a diameter of 30 to 35 mm, with a thin capsule, with transparent content of a homogeneous nature. Cysts of the yellow body reached 50 mm in diameter, had a more pronounced, thickened wall and a folded inner surface. In some cases, there was a rupture of the cyst wall and hemorrhage in the lumen of the corpus luteum cyst.

Cystectomy was performed in 110 patients (80.3 %), lysis of adhesions — 75 (54.7 %), resection of the ovary — 21 (15.3 %), salpingoovariolysis — 39 (28.5 %), electrocoagulation — 22 (16.1 %), biopsy of the ovary — 14 (10.2 %), puncture of cyst — 13 (9.5 %), endothermocauterization — 8 (5.8 %), paraovariocystectomy — 8 (5.8 %), drilling — 6 (4.4 %) patients. Nine patients underwent two surgical interventions for recurrent ovarian cysts, six patients — 3. Patients of the main group had a history of repeated invasive interventions on the ovaries ($p < 0.001$).

Chronic salpingitis in 92 (67.1 %) patients and paraovarian cyst in 6 (4.4 %) patients were diagnosed during therapeutic and diagnostic laparoscopy. The adhesive process of the small pelvis (3rd and 4th degree) ($\chi^2 = 4.382$; $p = 0.037$) and chronic salpingitis ($\chi^2 = 7.215$; $p = 0.008$) were more often diagnosed in patients of the main group. The results of chromohydrotubation disturbance of patency of the fallopian tubes in the form of full or partial obliteration detected in 20 (14.6 %) patients.

13 (9.5 %), эндотермокаутеризация — 8 (5.8 %), параовариоцистэктомия — 8 (5.8 %), дреллинг — 6 (4.4 %) пациенткам. Девять пациенток перенесли два оперативных вмешательства по поводу рецидивующих кист яичников, шесть пациенток — 3. У пациенток основной группы в анамнезе чаще присутствовали повторные инвазивные вмешательства на яичниках ($p < 0.001$).

При проведении лечебно-диагностической лапароскопии были диагностированы хронический сальпингит у 92 (67.1 %) пациенток, параовариальная киста у 6 (4.4 %). Спаечный процесс малого таза (3-й и 4-й степени) ($\chi^2 = 4.382$; $p = 0.037$) и хронический сальпингит ($\chi^2 = 7.215$; $p = 0.008$) чаще диагностировались у пациенток основной группы. По результатам хромогидротубации нарушение проходимости маточных труб в виде полной либо частичной облитерации выявлено у 20 (14.6 %) пациенток.

Исследуемые группы были разделены на подгруппы: А — раннего репродуктивного возраста (18–34 года), Б — позднего репродуктивного возраста (35–45 лет). В табл. 1 представлены значения серологических и ультразвуковых показателей овариального резерва у пациенток исследуемых групп. В группе пациенток раннего и позднего репродуктивного возраста были выявлены значимые отличия в концентрации ФСГ и АМГ, а также ФАС ($p < 0.001$), отличия в концентрации ингибина В были неопределенно значимыми в группе пациенток моложе 35 лет ($p = 0.04$). При анализе не выявлено статистически значимых различий в суммарном объеме яичников в исследуемых группах.

У 41 пациентки основной группы (77.3 %) концентрация АМГ была ниже уровня 1.1 нг/мл, тогда как в группе сравнения подобное снижение фиксировалось только у 4 пациенток (4.8 %). Значения ФСГ у пациенток группы сравнения, как правило, находились в пределах от 3 до 8 мМЕ/мл. У 31 (58.5 %) пациентки основной группы концентрация ФСГ оказывалась выше 10 мМЕ/мл и значимо отличалась от таковой в группе сравнения ($p < 0.001$). У 10 пациенток основной группы (18.9 %) концентрация ингибина В была ниже 45 пг/мл.

В табл. 2 представлены показатели овариального резерва у пациенток с различными факторами снижения овариального резерва в анамнезе. Суммарный объем яичников не отличался в исследуемых группах. В группе пациенток с повторными операциями на органах малого таза выявлены значимое повышение концентрации ФСГ, снижение концентрации АМГ. У пациенток с ослож-

The study groups were divided into subgroups: А — early reproductive age (18–34 years), В — late reproductive age (35–45 years). In Table 1 the values of serological and ultrasound parameters of ovarian reserve in patients of the studied groups are presented. In the group of patients of early and late reproductive age, significant differences in the concentration of FSH and AMH, as well as AFC ($p < 0.001$), differences in the concentration of inhibin В were found to be vaguely significant in the group of patients younger than 35 years ($p = 0.04$). The analysis revealed no statistically significant differences in the total volume of ovaries in the study groups.

In 41 patients of the main group (77.3 %), the concentration of AMH was lower than 1.1 ng/ml, while in the comparison group such a decrease was recorded only in 4 patients (4.8 %). The values of FSH in patients of the comparison group were usually in the range of 3 to 8 mIU/ml. In 31 (58.5 %) patients of the main group the concentration of FSH was higher than 10 IU/ml, and significantly differed from that in the comparison group ($p < 0.001$). In 10 patients of the main group (18.9 %) inhibin В concentration was below 45 pg/ml.

Table 2 presents indicators of ovarian reserve in patients with different factors of ovarian reserve decrease in history. Total ovarian volume did not differ in the study groups. In the group of patients with repeated operations on the pelvic organs revealed a significant increase in the concentration of FSH, a decrease in the concentration of AMH. In patients with a complicated course of functional ovarian cysts diagnosed pronounced increase in the concentration of FSH, a reduction of the AFC. In patients with pelvic inflammatory diseases in history, the concentration of AMH did not show statistically significant differences from the indicators in the comparison group, and the number of antral follicles was lower than in the comparison group.

The wall of the cyst of the yellow body histologically consisted of connective tissue, on the inner surface of which a layer of luteal cells was located. The wall of follicular cysts also consisted of connective tissue, the inner surface of which was lined with small cubic cells. Luteinization of the epithelium was noted. Functional cysts with almost complete absence of epithelial lining were revealed.

Thus, in the group of patients with potentially poor response to controlled ovarian hyperstimulation, repeated operations on the pelvic organs were

Таблица 1. Показатели овариального резерва, $Me (Q_{25}-Q_{75})$
Table 1. Ovarian reserve indices, $Me (Q_{25}-Q_{75})$

Показатель Indicator	Ранний репродуктивный возраст — А / Early reproductive age — А			Поздний репродуктивный возраст — Б / Late reproductive age — В			Контроль III / Control III (n = 15)
	Основная группа I / Main group I (n = 25)	Группа сравнения II / Comparison group II (n = 62)	IA–IIA p	Основная группа I / Main group I (n = 28)	Группа сравнения II / Comparison group II (n = 22)	IB–IIB p	
ФСГ, мМЕ/мл FSH, mIU/ml	11.7 (8.02–17.45)***	7.2 (5.6–8.9)**	<0.001	11.2 (7.7–15.0)****	7.2 (6.5–8.2)**	<0.001	3.61 (2.10–5.30)
АМГ, нг/мл AMH, ng/ml	0.6 (0.5–0.8)****	3.94 (2.08–5.87)	<0.001	0.79 (0.21–1.16)****	1.98 (1.5–3.33)*	<0.001	3.21 (2.80–3.81)
Ингибин В, пг/мл Inhibin B, pg/ml	38.0 (16.3–66.2)***	72.7 (41.2–95.0)*	0.040	56.6 (19.4–99.5)**	64.7 (43–91.6)*	0.586	126.00 (116.00–128.00)
Суммарный объем яичников, см ³ The total volume of the ovaries, cm ³	15.7 (9.5–23.2)	18.2 (12.7–24.4)	0.316	13.0 (10.7–23.7)	14.0 (11.2–16.5)	0.825	13.30 (11.00–16.60)
ФАС AFC	6.0 (4.2–9.7)****	11.0 (8.0–19.7)	<0.001	3.5 (2–5.2)****	8.5 (7.0–10.0)*	<0.001	15.00 (7.00–18.00)

Примечания: Me — медиана; Q_{25} и Q_{75} — 25-й и 75-й проценти соответственно; * в сравнении с группой сравнения выявлены различия со значимостью $p < 0.05$; ** в сравнении с группой сравнения выявлены различия со значимостью $p < 0.001$; * в сравнении с группой контроля выявлены различия со значимостью $p < 0.05$; ** в сравнении с группой контроля выявлены различия со значимостью $p < 0.001$.

Notes: Me — median; Q_{25} and Q_{75} — 25th and 75th percentiles respectively; * compared with the comparison group differences with significance of $p < 0.05$; ** compared with the comparison group differences with significance of $p < 0.001$; * in comparison with the control group differences with significance of $p < 0.05$; ** in comparison with the control group differences with significance of $p < 0.001$.

ненным течением ФКЯ диагностированы выраженные повышение концентрации ФСГ, снижение ФАС. У пациенток с воспалительными заболеваниями ОМТ в анамнезе концентрация АМГ не демонстрировала статистически значимых отличий от показателей в группе сравнения, а количество антральных фолликулов было ниже, чем в группе сравнения.

Гистологически стенка кисты желтого тела состояла из соединительной ткани, на внутренней поверхности которой располагался слой лютеиновых клеток. Стенка фолликулярных кист также состояла из соединительной ткани, внутренняя поверхность которой была выстлана мелкими кубическими клетками. Отмечалась лютеинизация эпителия. Выявлялись функциональные кисты с практически полным отсутствием эпителиальной выстилки.

Таким образом, в группе пациенток с потенциально бедным ответом на контролируруемую овариальную гиперстимуляцию чаще выполнялись повторные операции на органах малого таза, чаще

performed more often, complicated course of FOC was diagnosed more often. The adhesive process of the small pelvis (3rd and 4th degree) and chronic salpingitis were more common in patients of the main group.

Surgical aggression during surgery for functional ovarian cysts is one of the risk factors for reduction of ovarian reserve and a criterion of potentially poor response to controlled induction of superovulation using assisted reproductive technologies [6]. The decrease in ovarian reserve is characterized by the following indicators: FSH more than 10 mIU/ml, inhibin B in less than 40 pg/ml, AMH < 1.1 ng/ml, ovarian volume less than 5 cm³, the number of antral follicles less than 3 in each ovary (or less than 7 in both ovaries) [11].

Surgical trauma of the ovary leads to deep disorders of blood circulation and innervation of the organ, to the death of some of its key elements, which, in turn, causes hormonal imbalance with subsequent clinical manifestations in the form of

Таблица 2. Показатели овариального резерва у пациенток с различными факторами снижения овариального резерва в анамнезе, $Me (Q_{25}-Q_{75})$ **Table 2.** Ovarian reserve indices in patients with various factors of an ovarian reserve decrease in the anamnesis, $Me (Q_{25}-Q_{75})$

Показатели / Indicators		ФСГ, мМЕ/мл FSH, mIU/ml	АМГ, нг/мл AMH, ng/ml	Ингибин В, пг/мл Inhibin B, pg/ml	ФАС / AFC	Суммарный объем яични- ков, см ³ The total volume of the ovaries, cm ³
Опера- ции на ОМТ / Opera- tions on the pelvic organs	Повторная Repeated (n = 65)	9.04 (6.7–11.7)*	1.81 (0.76–3.7)*	64.8 (37.8–92.0)	9.0 (5.0–12.0)	17.0 (11.6–23.0)
	Первичная Primary (n = 72)	7.50 (5.9–9.8)	1.70 (0.7–4.48)	62.9 (38.1–99.2)	7.0 (5.0–10.0)	14.6 (11.1–23.3)
	<i>p</i>	0.024	0.031	0.660	0.215	0.989
Течение ФКЯ / The course of FOC	Осложненное Complicated (n = 33)	10.60 (7.6– 13.5)*	1.90 (0.9–2.9)	72.9 (46.8–96.3)	6.0 (3.5–10.9)*	13.3 (8.3–19.3)
	Неосложнен- ное Uncomplicated (n = 104)	9.20 (8.3–10.2)	2.60 (2.2–4.4)	70.7 (52.4–110)	8.0 (7.3–14.6)	16.5 (13.9–30.7)
	<i>p</i>	0.037	0.553	0.912	0.028	0.128
Воспа- литель- ные забо- левания ОМТ / Inflam- matory diseases of the pelvic organs	Есть / Present (n = 78)	8.2 (7.1–10.4)	3.3 (2.2–4.3)	64.4 (43.4–134)	7.0 (5.3–13.1)*	17.8 (11.3–34.3)
	Нет / Not present (n = 59)	9.4 (8.1–12.9)	1.3 (1.1–4.3)	73.5 (53.2–86.2)	8.5 (6.4–16.2)	13.1 (10.2–27.3)
	<i>p</i>	0.133	0.304	0.823	0.036	0.345

Примечание. Me — медиана; Q_{25} и Q_{75} — 25-й и 75-й процентиля соответственно; * в сравнении с группой сравнения выявлены различия со значимостью $p < 0.05$.

Note. Me — median; Q_{25} and Q_{75} — 25th and 75th percentiles respectively; * compared with the comparison group differences with significance of $p < 0.05$.

диагностировалось осложненное течение ФКЯ. Спаечный процесс малого таза (3-й и 4-й степени) и хронический сальпингит чаще встречались у пациенток основной группы.

Хирургическая агрессия при операциях по поводу ФКЯ является одним из факторов риска снижения овариального резерва и критерием потенциально бедного ответа на контролируруемую индукцию суперовуляции при использовании вспомогательных репродуктивных технологий [6]. Снижение овариального резерва характеризуется следующими показателями: ФСГ более 10 мМЕ/мл, ингибин В менее 40 пг/мл, АМГ < 1.1 нг/мл, объем яичников менее 5 см³, количество антральных фолликулов менее 3 в каждом яичнике (или менее 7 в обоих яичниках) [11].

menstrual dysfunction, reduction of ovarian reserve, infertility [6].

In the present study, menstrual disorders were more common in the main group of patients, which is a symptom of a decrease in the functional activity of the reproductive system of women with a reduced ovarian reserve. Various thermal energies, realized in the ovarian tissues, in the later periods after the operation have a significant suppressive effect on steroidogenesis, as evidenced by the increase in the concentration of FSH in the follicular phase of the menstrual cycle. Menstrual disorders by type of chronic abnormal uterine bleeding was observed in every third patient in the form of heavy uterine bleeding and intermenstrual uterine bleeding. Abnormal uterine bleeding in the form of inter-

Операционная травма яичника ведет к глубоким расстройствам кровообращения и иннервации органа, к гибели части ее ключевых элементов, что, в свою очередь, вызывает гормональный дисбаланс с последующими клиническими проявлениями в виде нарушения менструальной функции, снижения овариального резерва, инфертильности [6].

В настоящем исследовании в основной группе пациенток чаще встречались нарушения менструальной функции, что является симптомом уменьшения функциональной активности репродуктивной системы женщин со сниженным овариальным резервом. Различные термические энергии, реализованные в тканях яичника, в поздние сроки после операции оказывают значительное супрессивное влияние на стероидогенез, о чем свидетельствует повышение концентрации ФСГ в фолликулярную фазу менструального цикла. Нарушения менструального цикла по типу хронических аномальных маточных кровотечений (АМК) наблюдались у каждой третьей пациентки в виде обильных маточных кровотечений и межменструальных маточных кровотечений (ММК). АМК в виде ММК, олигоменорея чаще встречались в основной группе.

Тесная анатомическая и функциональная взаимосвязь матки, маточных труб и яичников предполагает, что оперативное вмешательство на одном из этих органов приводит к изменениям в другом. Повторные операции на ОМТ нарушают кровоснабжение и приводят к снижению ОР. В основной группе пациенткам чаще выполнялись повторные операции на органах малого таза. Спаечный процесс малого таза (3-й и 4-й степени) и хронический сальпингит с окклюзией маточных труб чаще диагностировались у пациенток основной группы. Осложненное течение ФКЯ наблюдалось чаще в основной группе ($p < 0.001$). Повторные операции на яичниках также чаще выполнялись пациенткам основной группы.

Кистозные образования чаще выявлялись в правом яичнике (70.1 %) по сравнению с левым (29.9 %). Это согласуется с данными, опубликованными в аналогичных исследованиях групп пациенток с ФКЯ, и является подтверждением теории более ранней и более высокой функциональной активности правого яичника по сравнению с левым.

В патогенезе формирования фолликулярных кист ключевые роли играют персистенция неовулировавшего фолликула и накопление в его полости фолликулярной жидкости. Стенки кист со-

menstrual uterine bleeding, oligomenorrhea were more common in the main group.

The close anatomical and functional relationship of the uterus, fallopian tubes and ovaries suggests that surgery on one of these organs leads to changes in the other. Repeated operations on the pelvic organs disrupt blood supply and reduce the OR. In the main group of patients, repeated operations on the pelvic organs were performed more often. Small pelvic adhesions (3rd and 4th degree) and chronic salpingitis with tubal occlusion were more often diagnosed in patients of the main group. Complicated course of FOC was observed more often in the main group ($p < 0.001$). Repeated operations on the ovaries were also performed more often in patients of the main group.

Cystic formations were more often detected in the right ovary (70.1 %) compared to the left one (29.9 %). This is consistent with the data published in similar studies of groups of patients with FOC, and is a confirmation of the theory of earlier and higher functional activity of the right ovary compared to the left.

In the pathogenesis of the formation of follicular cysts, the persistence of the unovulated follicle and the accumulation of follicular fluid in its cavity play key roles. The walls of the cysts contain granulosa and theca cells. Follicular cysts are the result of multifactorial causes, among which a key role is given to the disruption of the hypothalamus – pituitary – ovaries system, which leads to desynchronization of the activity of biochemical factors involved in the intrafollicular mechanism of ovulation, including prostaglandins, proteolytic enzymes, oxytocin and relaxin. The formation of cysts of the corpus luteum caused by hormonal imbalances and poor circulation and lymphatic drainage in the tissues of the ovary. Luteinized granulosa and theca cells are located in the wall of the cyst in the form of layers or separate groups.

Thus, for the formation of a potentially poor response to stimulation with characteristic indicators of reduced ovarian reserve (increased concentration of FSH, decreased concentration of AMH and AFC), significant factors are: surgery on the ovaries, repeated surgery not only on the ovaries, but also on other organs of the small pelvis (uterus, fallopian tubes), inflammatory processes (adhesions, salpingitis). It was found that the severity of ovarian reserve reduction was higher in complicated clinical course of functional ovarian cysts.

держат гранулезные и тека-клетки. Фолликулярные кисты являются результатом многофакторных причин, среди которых ключевая роль отводится нарушению в системе гипоталамус — гипофиз — яичники, что приводит к десинхронизации активности биохимических факторов, участвующих в интрафолликулярном механизме овуляции, включая простагландины, протеолитические ферменты, окситоцин и релаксин. Образование кист желтого тела вызвано также гормональным дисбалансом и нарушением кровообращения и лимфооттока в тканях яичника. Лютеинизированные гранулезные и тека-клетки располагаются в стенке кисты в виде пластов или отдельных групп.

Таким образом, для формирования потенциально бедного ответа на стимуляцию с характерными показателями сниженного овариального резерва (повышение концентрации ФСГ, снижение концентрации АМГ и ФАС) значимыми факторами являются: операции на яичниках, повторные хирургические вмешательства не только на яичниках, но и на других органах малого таза (матка, маточные трубы), воспалительные процессы (спаечный процесс, сальпингит). Установлено, что выраженность снижения овариального резерва выше при осложненном клиническом течении ФКЯ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гасимова Д.М., Рухляда Н.Н. Клинико-анамнестические особенности пациенток с осложнениями доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2017. Т. 17, № 4. С. 72–77. doi: 10.17116/rosakush201717472-77.
2. Abduljabbar H.S., Bukhari Y.A., Al Hachim E.G. et al. Review of 244 cases of ovarian cysts // Saudi Med. J. 2015. Vol. 36 (7). P. 834–838.
3. Никогосян С.О., Кузнецов В.В., Загаштоков А.З. Экстренное и плановое лечение новообразований придатков матки // Акушерство и гинекология. 2017. № 6. С. 10–17. doi: 10.18565/aig.2017.6.10-6.
4. Каримов З.Д., Исмаилова Ф.Т., Хусонходжаева М.Т., Азимова Ф.М. Стратегия и тактика лечения опухолевидных образований яичников в urgentной гинекологии // Акушерство и гинекология. 2012. № 5. С. 93–96.
5. Farghaly S.A. Current diagnosis and management of ovarian cysts // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 41 (6). P. 609–612.
6. Гасимова Д.М., Рухляда Н.Н. Состояние репродуктивной системы у женщин после хирургических вмешательств на яичниках // Забайкальский мед. вестн. 2014. № 3. С. 117–126.
7. Меджидова К.К., Алиева Х.Г., Гасанова М.А. и др. Лечение кист яичника // Проблемы репродукции. 2014. № 5. С. 35–38.

CONCLUSION

The most pronounced decrease in ovarian reserve is observed in complicated clinical course of FOC (rupture, hemorrhage). The degree of severity of reduction of ovarian reserve depends on the number of invasive interventions on the ovaries, the presence of adhesions 3rd and 4th degree, as well as concomitant inflammation of the pelvic organs in the form of chronic salpingitis.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее выраженное снижение овариального резерва наблюдается при осложненном клиническом течении ФКЯ (разрыв, кровоизлияние). Степень выраженности снижения овариального резерва зависит от количества инвазивных вмешательств на яичниках, наличия спаечного процесса 3-й и 4-й степени, а также сопутствующих воспалительных процессов органов малого таза в виде хронического сальпингита.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Gasymova D.M., Rukhlyada N.N. (2017). Clinical and anamnestic characteristics of patients with complications of benign tumors and tumor-like masses of the ovary. *Russ. Bull. Obstetrics-Gynecology*, 17, 4, 72–77. doi: 10.17116/rosakush201717472-77.
2. Abduljabbar H.S., Bukhari Y.A., Al Hachim E.G. et al. (2015). Review of 244 cases of ovarian cysts. *Saudi Med. J.*, 36, 7, 834–838.
3. Nikogosyan S.O., Kuznetsov V.V., Zagashnikov A.Z. (2017). Emergency and elective surgical management of tumors of the uterine appendages. *Obstetrics and Gynecology*, 6, 10–17. doi: 10.18565/aig.2017.6.10-6.
4. Karimov Z.D., Ismailova F.I., Khusonkhodzhaeva M.T., Azimova F.M. (2012). Treatment strategy and tactics for ovarian tumor-like lesions in urgent gynecology. *Obstetrics and Gynecology*, 5, 93–96.
5. Farghaly S.A. (2014). Current diagnosis and management of ovarian cysts. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 41, 6, 609–612.
6. Gasymova D.M., Rukhlyada N.N. (2014). State of the female reproductive system after surgery on the ovaries. *Transbaikalian Medical Bull.*, 3, 117–126. In Russ.
7. Medjidova K.K., Alieva Ch.G., Gasanova M.A. et al. (2014). The treatment of the ovarian cysts. *Russ. J. Human Reprod.*, 5, 35–38.

8. Kim J.H., Lee S.M., Lee J.-H. et al. Successful conservative management of ruptured ovarian cysts with hemoperitoneum in healthy women // *PLoSOne*. 2014. Vol. 9 (3): e91171. doi: 10.1371/journal.pone.0091171.
9. Ye X., Yang Y., Sun X. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMüllerian hormone level and ovarian reserve // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 212 (1): 53.e1-53.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.027.
10. Петров И.А., Тихоновская О.А., Куприянова И.И. и др. Механизмы вторичной недостаточности яичников при операциях на органах малого таза (экспериментальное исследование) // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015. Т. 9, № 4. С. 6–17.
11. Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Титов Д.С., Лаптева Н.В. Клиническое значение овариального резерва в реализации репродуктивной функции // *Акушерство и гинекология*. 2014. № 4. С. 11–16.
8. Kim J.H., Lee S.M., Lee J.-H. et al. (2014). Successful conservative management of ruptured ovarian cysts with hemoperitoneum in healthy women. *PLoSOne*, 9, 3: e91171. doi: 10.1371/journal.pone.0091171.
9. Ye X., Yang Y., Sun X. (2015). A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMüllerian hormone level and ovarian reserve. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 212, 1: 53.e1-53.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.027.
10. Petrov I.A., Tikhonovskaja O.A., Kuprijanova I.I. et al. (2015). The mechanisms of secondary ovarian failure at operations on the pelvic organs (experimental study). *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*, 9, 4, 6–17.
11. Gasparov A.S., Dubinskaya E.D., Titov D.S., Lapteva N.V. (2014). Clinical value of the ovarian reserve in reproductive function. *Obstetrics and Gynecology*, 4, 11–16.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Волченко Дарья Александровна — аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

Тихоновская Ольга Анатольевна — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

Петров Илья Алексеевич — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

Логвинов Сергей Валентинович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

Мунгалова Анастасия Дмитриевна — ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск).

Образец цитирования: Волченко Д.А., Тихоновская О.А., Петров И.А., Логвинов С.В., Мунгалова А.Д. Состояние овариального резерва у пациенток с функциональными кистами яичников // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019. № 1. С. 18–27.

ABOUT THE AUTHORS

Volchenok Daria Aleksandrovna — Graduate Student of the Department of Histology, Embriology and Cytology, Siberian State Medical University (Tomsk).

Tikhonovskaya Olga Anatolyevna — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University (Tomsk).

Petrov Ilya Alekseevich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University (Tomsk).

Logvinov Sergey Valentinovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology, Embriology and Cytology, Siberian State Medical University (Tomsk).

Mungalova Anastasia Dmitrievna — Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University (Tomsk).

Citation example: Volchenok D.A., Tikhonovskaya O.A., Petrov I.A., Logvinov S.V., Mungalova A.D. (2019). The state of ovarian reserve in patients with functional ovarian cysts. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 18–27.