

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КУЗЬМИНА НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРЕОДОЛЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ У БОЛЬНЫХ С
ЭНДОМЕТРИОМАМИ ЯИЧНИКОВ ПРИ СНИЖЕНИИ ОВАРИАЛЬНОГО
РЕЗЕРВА

14.01.01 - акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
В.Ф. Беженарь

Санкт-Петербург

2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА У БОЛЬНЫХ С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ НАЛИЧИИ СНИЖЕННОГО ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ..	32
1.1. Эндометриоз: современный взгляд на проблему и перспективы лечения бесплодия при эндометриозе.....	32
1.2. Роль воспалительного процесса в развитии бесплодия при эндометриозе, возможности и перспективы диагностики.....	38
1.3. Понятие овариального резерва, способы его измерения, значение в диагностике и лечении бесплодия при эндометриозе	43
1.4. Современные методы диагностики эндометриоза. Особенности лечения эндометриоза яичников при наличии бесплодия и сниженного овариального резерва	48
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ.....	64
2.1. Клиническая характеристика женщин, которым проводилось лечение бесплодия с применением программ ВРТ	65
2.2. Клиническая характеристика больных, которым проводилось хирургическое лечение по поводу эндометриоза яичников	69
2.3 Характеристика пациенток, включенных в морфологический этап исследования.....	75
ГЛАВА III. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ, КОНСЕРВАТИВНЫХ И ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ И ЭНДОМЕТРИОЗА ЯИЧНИКОВ, МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ.....	79
3.1. Результаты обследования и лечения больных методами ВРТ	80
3.2. Результаты хирургического метода обследования и лечения	86

3.2.1. Оценка зависимости исхода лечения бесплодия от типа интраоперационного гемостаза	98
3.2.2 Оценка зависимости исхода лечения бесплодия у больных эндометриозом яичников от группы лекарственных препаратов, используемым для гормонотерапии	101
3.2.3. Прогностическая оценка показателей и оценка вероятности между наступлением беременности и исследуемыми показателями с использованием модели бинарной логистической регрессии.....	103
3.3. Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования.....	107
3.3.1 Результаты сравнительного морфологического исследования капсулы кисты	108
3.3.2 Результаты сравнительного анализа гистологического и иммуногистохимического исследования эутопического эндометрия.....	113
3.3.3 Результаты сравнительного анализа динамики иммуногистохимических показателей альфа-SMA и CD-68 макрофагов в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриодными кистами яичников на фоне гормонотерапии агонистами ГнРГ	118
3.4. Алгоритм ведения пациенток с эндометриозом яичников при наличии бесплодия	122
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	126
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	141
ВЫВОДЫ.....	143
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	145
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	148
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	169

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Эндометриоз считается одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний - он занимает третье место в структуре гинекологической патологии после воспалительных процессов и миомы матки [1, 41, 122]. Эндометриоз является до конца нерешенной научной и клинической проблемой, приводящей к различным функциональным и структурным изменениям в женской репродуктивной системе [1,13,40,48,92].

Наличие у пациентки наружного генитального эндометриоза (НГЭ) является сложной и многогранной проблемой для практикующего врача при выборе тактики ведения больной, особенно при наличии бесплодия и сниженного овариального резерва [15].

Учитывая тот факт, что, согласно современным представлениям, почти 2/3 больных эндометриозом находятся в возрасте моложе 30 лет, приоритетное значение имеет определение для больных с эндометриозами яичников (ЭЯ) органосберегающей стратегии лечения [154]. Также, не менее актуален вопрос выбора терапии бесплодия у больных эндометриозом старшего репродуктивного возраста или имевших в анамнезе хирургические вмешательства на яичниках [17,18, 156, 172, 174].

Причинно-следственные связи отрицательного влияния НГЭ на фертильность остаются до конца неизученными, что в современной медицинской науке, при частоте бесплодия в Российской Федерации (РФ) составляющей 7-18% и не имеющей тенденции к снижению, представляют особый интерес [12].

Эндометриоз яичников встречается с частотой 17-44% от общего количества больных с эндометриозом и занимает второе место среди всех остальных локализаций и первое в группе НГЭ [56].

Многие исследователи отмечают, что имеются изменения в корковом слое яичника, окружающем ЭЯ, по сравнению с другими,

неэндометриоидными кистами яичников [71,84,103,140,152,156,165]. В настоящее время в литературе нет окончательного ответа на вопрос, насколько велико влияние хирургии яичников на снижение овариального резерва при эндометриозе.

Несмотря на активно дискутируемые, в современной литературе, вопросы лечения пациенток с НГЭ и бесплодием, необходимо подчеркнуть, что основным подходом к лечению ЭЯ является эндовидеохирургический. Однако, существует множество противоречий: ряд авторов негативно относится к хирургическому лечению эндометриом яичника методом цистэктомии и проведению гемостаза путем наложения швов или биполярной коагуляции у женщин, заинтересованных в сохранении репродуктивной функции, так как следствием подобных хирургических вмешательств становится частичная или полная утрата примордиальных фолликулов [90, 91, 188]. В то же время, известно, что риски рецидива заболевания значительно выше при неэксцизионных методиках, считающихся более щадящими по отношению к ткани яичника [87].

Учитывая возможный риск снижения овариального резерва после хирургического лечения, достичь удовлетворительных результатов с полноценным восстановлением функции яичников невозможно без использования наиболее безопасных, для овариальной ткани, методик хирургического лечения и технологий гемостаза во время оперативного вмешательства [166, 183,189].

По результатам различных клинических исследований установлено, что хирургическая травма (удаление части овариальной ткани при резекции яичника, гемостаз с применением высокочастотных энергий, наложение швов на яичник) может приводить к необратимым нейрогенным и микроциркуляторным нарушениям в овариальной ткани с последующим апоптозом части фолликулов. Это может быть вызвано изменением кровоснабжения на микроциркуляторном уровне и нарушением функционирования вегетативной нервной системы, как из-за наличия ЭЯ, так

и дополнительно, вследствие хирургического лечения [33,42,162, 182].

В настоящее время многими исследователями ведется поиск новых методологий органосохраняющих и щадящих хирургических вмешательств, которые, в настоящее время, крайне востребованы и постоянно совершенствуются [39,162,182,186]. Усилия специалистов всего мира, занимающихся проблемой эндометриоза и репродукции, направлены на улучшение хирургической техники, уменьшающей интраоперационную травму ткани яичника при удалении эндометриом [81,173,182].

Известно, что барьер между кистой и здоровой тканью представлен тонкой мембраной, состоящей из самой ткани яичника и фиброзной ткани, представляющей капсулу кисты, содержимое кисты оказывает повреждающее воздействие на прилежащую к кисте овариальную ткань. Протеолитические ферменты и активные формы кислорода из содержимого кисты, проникая в окружающие ткани яичника, могут вызывать замещение ткани яичника фиброзной тканью [162].

Фиброз ассоциируется с метаплазией гладкомышечных клеток, повреждением стенок сосудов, потерей фолликулярной ткани, что доказывает снижение овариального резерва не только за счет растяжения окружающих тканей вокруг кисты. На наш взгляд, изучение вопроса влияния и прогрессирования фиброза при эндометриозе является перспективным направлением для дальнейшего понимания механизмов этиопатогенеза заболевания. Также одним из немаловажных вопросов улучшения репродуктивных исходов при эндометриозе и бесплодии является состояние эндометрия у данной категории больных. Известны исследования, посвященные изучению изменений эутопического эндометрия, которые могут иметь прогностическое значение в отношении успешности лечения бесплодия при эндометриозе [8].

В настоящее время нет методов, позволяющих радикально излечить генитальный эндометриоз [47]. При наличии бесплодия наиболее часто используются методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ),

значительно увеличивающие шансы наступления беременности при эндометриозе.

Многими авторами доказано, что присутствие эндометриомы неблагоприятно влияет на исходы ВРТ, [153,170,171,184,186] и они считают, что без хирургического лечения, а также адекватной гормонотерапии увеличивается риск невынашивания беременности.

Для успешного преодоления бесплодия при эндометриозе необходимо использовать сочетанный подход к лечению, включающий и хирургическое, и гормонотерапевтическое лечение, и методы ВРТ. В настоящее время ни одна из групп лекарственных препаратов, используемых в качестве гормонотерапии, не дает гарантированного излечения, отсутствия рецидивов заболевания, нет единого мнения об эффективности этих препаратов в отношении репродуктивных исходов при наличии бесплодия у больных эндометриозом.

Важные индивидуальные и социальные проблемы эндометриоза, особенно у больных с наличием бесплодия, подчеркивают значимость дальнейшего изучения патогенеза и патофизиологии данного заболевания для поиска новых методов его профилактики и эффективного лечения [9,68,75].

Все вышеизложенное предопределяет цель проведенного нами исследования.

Степень разработанности темы. В настоящее время сохранение овариального резерва у больных эндометриозом при наличии бесплодия становится одной из наиболее приоритетных задач для врачей репродуктологов и гинекологов при решении вопроса лечения данного контингента больных, особенно, если это касается больных с уже сниженным овариальным резервом. До сих пор нет однозначного ответа на вопрос о причинах его снижения при эндометриозе. Очевидно, что снижение овариального резерва зависит от возраста, а также от повреждения

яичниковой ткани, чаще всего возникающем при хирургических вмешательствах.

Вероятно, понимание этиологии и патогенеза развития заболевания и причин возникновения бесплодия при эндометриозе будет способствовать появлению возможностей для сохранения овариального резерва, а, следовательно, и репродуктивной функции. В настоящее время выбор метода хирургического лечения при ЭЯ, в частности, показаний к операции, объема оперативного вмешательства и метода интраоперационного гемостаза, часто осуществляется субъективно и зависит от наличия соответствующего оборудования в медицинском учреждении, предпочтений и квалификации хирурга, опыта его работы с контингентом больных с бесплодием. Кроме того, отсутствуют утвержденные стандарты и научно обоснованные клинические рекомендации по лечению больных с бесплодием и эндометриозом яичников при снижении овариального резерва.

Настоящее исследование предполагает оценку степени влияния наличия ЭЯ и их хирургического лечения на качество ооцитов и эмбрионов в программах ВРТ; разработку наиболее щадящего метода хирургического лечения эндометриом, позволяющего максимально сохранить овариальный резерв и репродуктивную функцию у больных с бесплодием; подбора наиболее эффективного и подходящего именно для данной категории больных препарата послеоперационной гормонотерапии; своевременное исследование наличия и степени воспалительных изменений, фиброза и коллагенообразования в эндометрии для прогноза и подбора индивидуальной программы терапии.

Использование научно обоснованных рекомендаций по ведению больных ЭЯ при наличии бесплодия, особенно при сниженном овариальном резерве, позволит своевременно использовать необходимые методы диагностики и лечения эндометриоза с целью максимального сохранения возможности деторождения у этих больных и позволит уменьшить долю

пациенток, нуждающихся в использовании донорских программ для реализации их репродуктивной функции.

Цель исследования: усовершенствовать методы диагностики и лечения бесплодия у больных эндометриозом яичников со сниженным овариальным резервом.

Задачи исследования:

1. На основании данных обследования больных, оперированных ранее по поводу односторонней эндометриомы, оценить влияние хирургического лечения ЭЯ на качество эмбрионов, полученных в программах ВРТ.

2. Сравнить параметры оогенеза и эмбриогенеза у больных, оперированных по поводу односторонней ЭЯ, в яичниках, пораженных эндометриозом и интактных, оценить результаты преодоления бесплодия при использовании программ ВРТ у этих больных.

3. Провести оценку состояния овариального резерва у больных с ЭЯ, оперированных с использованием гемостатических матриц и обосновать целесообразность данной методики хирургического лечения больных эндометриозом яичников для профилактики термической травмы овариальной ткани.

4. Оценить результаты преодоления бесплодия у пациенток обследованных групп в естественном цикле и при использовании программ ВРТ, провести сравнительный анализ различных видов гормонотерапии после хирургического лечения ЭЯ с учетом влияния на овариальный резерв.

5. Провести сравнительное исследование маркеров воспалительной инфильтрации и раннего фиброгенеза (CD – 68, альфа-SMA) в капсуле ЭЯ, а также в эндометрии до и после гормонотерапии. Выявить ранние прогностические критерии клинического течения эндометриоза при сравнительной оценке биоптатов эндометрия до и после лечения.

6. Разработать и внедрить алгоритм комплексной диагностики и лечения больных НГЭ с наличием ЭЯ и бесплодием в условиях сниженного

овариального резерва, включающего хирургическое лечение, гормонотерапию, а также методы ВРТ.

Научная новизна исследования.

Впервые, у больных, имеющих в анамнезе хирургическое лечение по поводу односторонней ЭЯ проведена оценка влияния заболевания на количество антральных фолликулов, ооцитов и качество эмбрионов, полученных в программах ВРТ и произведено сравнение параметров оогенеза и эмбриогенеза в яичниках, пораженных эндометриозом в сравнении с интактными.

Разработана и внедрена в клиническую практику методика хирургического лечения больных с ЭЯ, позволяющая избежать термической травмы овариальной ткани с использованием гемостатических матриц.

Впервые предложено и проведено исследование маркеров воспаления и раннего фиброгенеза (CD – 68, альфа-SMA) в капсулах эндометриоидных кист, а также в эндометрии до и после лечения. На основании полученных результатов и оценки степени фиброгенеза и воспаления выявлены ранние прогностические критерии клинического течения эндометриоза при сравнительной оценке биоптатов эндометрия до и после лечения. Доказано, что биомаркер альфа-SMA является достоверным показателем для выявления эндометриальных миофибробластов и сети миофибробластических волокон, качественные и количественные значения которых в эндометрии позволяют дифференцировать раннюю стадию фиброза.

Проведен сравнительный анализ различных видов гормонотерапии после хирургического лечения ЭЯ с учетом влияния на овариальный резерв. На основании результатов проведенного исследования показана эффективность комплексного подхода к лечению данной категории больных, включающего хирургическое лечение, гормонотерапию, а также методы ВРТ.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Результаты проведенного исследования позволили разработать и внедрить, для практического использования, методику хирургического лечения, позволяющую уменьшить степень травматизации ткани яичника во время хирургического лечения ЭЯ, избежать термической травмы овариальной ткани с применением современных гемостатических матриц по сравнению с использованием биполярной коагуляции, что позволяет в большей степени сохранить овариальный резерв у больных с ЭЯ, особенно при наличии бесплодия.

По результатам сравнительной оценки маркеров воспаления и раннего фиброгенеза (CD-68, альфа-SMA) в капсуле ЭЯ и в эндометрии разработаны критерии определения степени активности эндометриоза после лечения или перед планируемой беременностью по результатам биопсии эндометрия.

Разработан алгоритм комплексного подхода к лечению пациенток с бесплодием, имеющих низкий овариальный резерв с наличием ЭЯ, включающий хирургическое лечение, гормонотерапию и, при необходимости, методы ВРТ.

Методология и методы исследования.

Настоящее исследование проведено в период с мая 2015 по октябрь 2018 гг. в отделении гинекологии клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава РФ на базе кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии (зав кафедрой д.м.н., профессор В.Ф. Беженарь), отделении оперативной гинекологии клиники «Ава-Петер» (гл. врач - д.м.н., профессор Т.Н.Трофимова); обследование и лечение бесплодия у больных эндометриозом проводилось в клинике «Ава-Петер» (руководитель - зам. главного врача по акушерству, гинекологии и репродуктологии д.м.н. А.С.Калугина); морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование было проведено в отделении патологической анатомии ФГБУ ВЦЭиРМ им А.М.Никифорова МЧС России

(зав.отделением - к.м.н., заслуженный работник здравоохранения РФ В.Н.Эллиниди).

Научно-статистическая программа исследования включала в себя сбор клинических и анамнестических данных, разработку критериев включения, невключения и исключения пациенток из исследования, регистрацию данных медицинской документации, статистическую обработку полученных данных, анализ и обобщение полученных результатов. В соответствии с поставленными целью и задачами разработана программа исследований, предусматривающая клиничко-анамнестические и инструментальные методы диагностики (включая ультразвуковые, эндоскопические); лабораторные (включая морфологические, иммуногистохимические); методы исследования и статистическую обработку полученных данных.

В настоящее исследование включено 305 женщины, из них – 250 больных эндометриозом и 55 пациенток составили контрольную группу (рис. 1).

Дизайн диссертационной работы включал 3 этапа.

На первом этапе в исследование были включены пациентки, имевшие в анамнезе хирургическое лечение по поводу односторонней ЭЯ, которым планировалось лечение бесплодия с использованием программ ВРТ. По результатам этого этапа проведена оценка влияния хирургического лечения эндометриоидных кист яичников на качество ооцитов, полученных в программах ВРТ, проведено сравнение параметров оогенеза и эмбриогенеза в яичниках, пораженных эндометриозом и интактных. По результатам первого этапа оценены исходы циклов ЭКО/ИКСИ у данной группы пациенток.

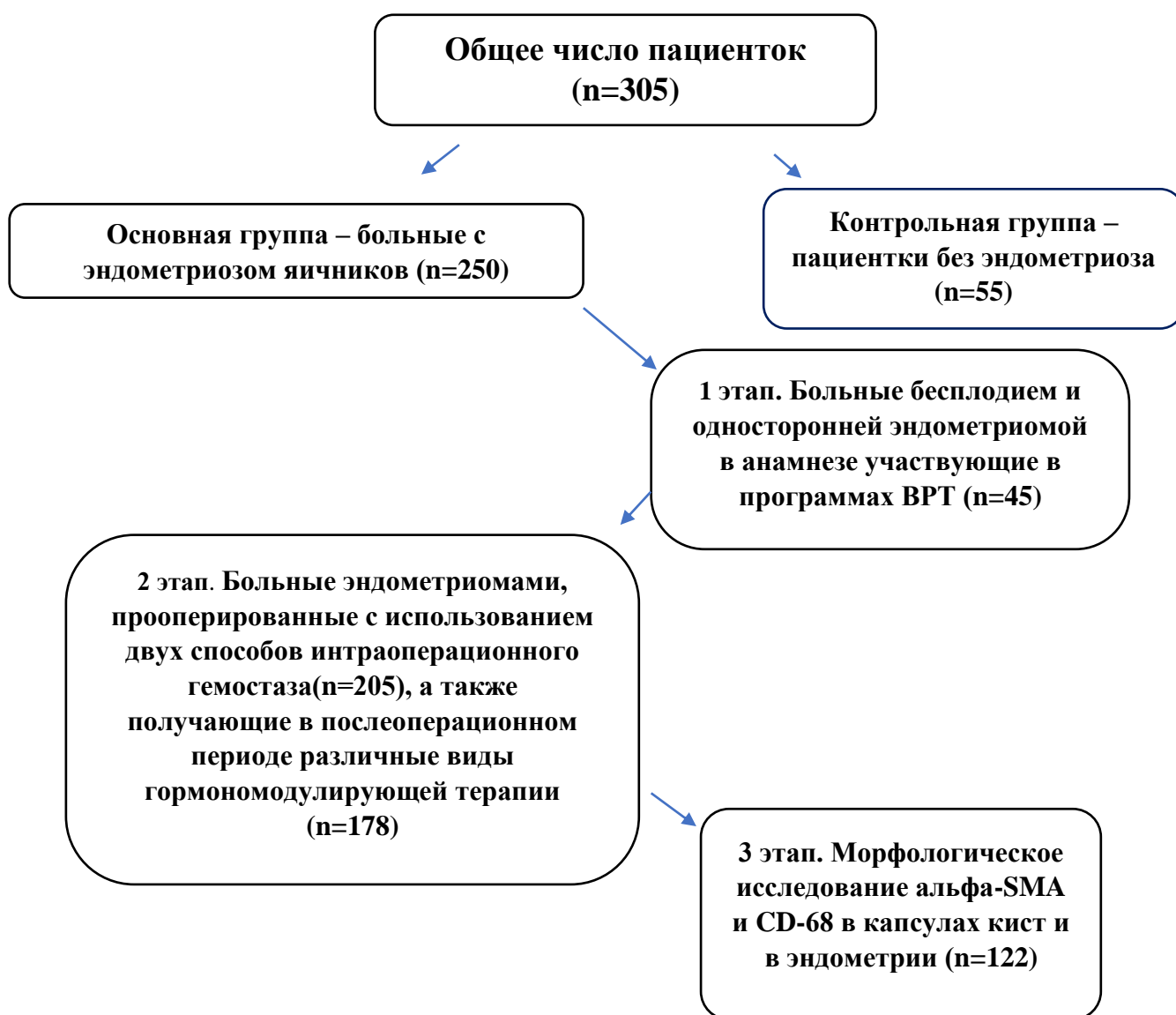


Рис. 1. Схема этапов проведения исследования

Целью второго этапа исследования было обоснование и разработка наиболее щадящего способа хирургического лечения, позволяющего избежать дополнительной термической травмы овариальной ткани. В исследование включены 205 больных ЭЯ, прооперированные методом цистэктомии с использованием двух способов интраоперационного гемостаза, из них – у 127 пациенток была использована точечная биполярная коагуляция, у 78 больных с целью гемостаза применялись гемостатические матрицы. При этом оценивали овариальный резерв по содержанию в сыворотке крови уровней АМГ, ФСГ, числу антральных фолликулов в яичниках до оперативного лечения и, повторно, через 6 месяцев после

лечения. Исходя из полученных результатов была обоснована методика хирургического лечения ЭЯ, позволяющая избежать термической травмы яичника с целью максимального сохранения гормональной и, соответственно, репродуктивной функции у женщин с бесплодием. В послеоперационном периоде проведена оценка эффективности методов гормонотерапии эндометриоза после хирургического лечения ЭЯ. В данное исследование включена группа из 178 больных ЭЯ, которым проводилось сравнение различных видов послеоперационной гормонотерапии эндометриоза.

На третьем этапе исследования проведено сравнительное морфологическое исследование ИГХ маркеров раннего фиброгенеза (альфа-SMA) и воспаления (CD-68) в капсуле эндометриомы и в эндометрии у 121 пациентки, из них - 86 больных эндометриозом и 35 пациенток в контрольной группе – без эндометриоза. Также проведено сравнение этих показателей в капсуле ЭЯ, в биоптате здоровой ткани интактного яичника и в эндометрии, а также в эндометрии через 6 месяцев, после проведения гормонотерапии. Проведено сравнительное исследование ИГХ маркера раннего фиброгенеза альфа-SMA в эндометрии у больных эндометриозом и здоровых пациенток.

По результатам проведенного исследования разработан алгоритм, позволяющий усовершенствовать существующие подходы к лечению бесплодия у больных ЭЯ.

Критерии включения в исследование: возраст 20-45 лет, наличие гистологически подтвержденного эндометриоза яичников, бесплодие не менее 1 года, отсутствие в настоящее время и в анамнезе злокачественных заболеваний и тяжелой соматической патологии, наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст старше 45 лет, преждевременная недостаточность яичников, наличие подтвержденных онкологических заболеваний в настоящее время и в анамнезе, хронические соматические

заболевания в стадии декомпенсации, эндокринные заболевания, поливалентная аллергия, психические заболевания, а также наличие тяжелых форм мужского бесплодия, требующих проведения хирургических вмешательств.

Критерии исключения: острые воспалительные заболевания органов малого таза во время исследования, отказ от участия в исследовании.

С помощью разработанной статистической программы на каждую больную была составлена индивидуальная карта, в которую зашифровывались данные из амбулаторных карт и стационарных историй болезни.

При сборе анамнеза обращали внимание на возраст менархе, характер менструальной функции, регулярность и продолжительность менструального цикла, возраст начала половой жизни. Также учитывали длительность лечения, течение, исход, перенесенных гинекологических заболеваний; особенности детородной функции, сведения о предыдущих беременностях, особенности их течения. Данные об экстрагенитальных заболеваниях получали из детального изучения анамнеза и сведений медицинской документации (выписки из амбулаторных карт, историй болезни, эпикризы, протоколы исследований, результаты гистологических исследований).

Клинические методы обследования. Клиническое обследование больных, перед хирургическим лечением и началом протокола ЭКО, включало стандартные методы: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, определение группы крови и резус фактора, фенотипирование; определение сифилиса экспресс-методом, иммуноферментные анализы на ВИЧ, гепатиты В и С. Проводили оценку состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной, мочевыделительной систем; обследование молочных желез. Всем пациентам проводилось стандартное гинекологическое исследование.

Гинекологический статус определяли на основании осмотра, исследования слизистой влагалища и шейки матки в зеркалах,

бимануального влагалищного исследования (при необходимости – ректовагинального исследования). При гинекологическом исследовании оценивали положение матки относительно продольной оси таза, величину матки, ее форму, характер поверхности, консистенцию, подвижность, чувствительность при пальпации, размеры и форму шейки матки, определяли состояние придатков матки. Особое внимание уделяли области заднего свода влагалища, месту прикрепления крестцово-маточных связок, как наиболее частой зоне образования эндометриoidных инфильтратов. Всем пациенткам проведено онкоцитологическое исследование мазков соскобов эндоцервикса и эндометрия, мазков из мочеполовых путей на микрофлору и степень чистоты; патоморфологическое исследование удаленных макропрепаратов.

Гормональный метод исследования проведен на базе лаборатории ООО «Ава-Петер» (зав. отделением Т.В.Алиева, главный врач д.м.н., профессор Т.Н.Трофимова). Гормональное обследование пациенток, участвующих в исследовании, проводили в предоперационном периоде и через 6 месяцев после операции и проведенного гормономодулирующего лечения. Оно включало исследование антимюллерова гормона (АМГ), на 2-3 день менструального цикла измеряли базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови. Метод основан на твердофазном ИФА (ELISA) и используется для количественного определения в сыворотке крови после центрифугирования. ИФА — лабораторный иммунологический метод выявления антигенов и антител, в основе которого лежит определение комплекса «антиген-антитело» за счет введения в один из компонентов реакции ферментативной метки с последующей ее детекцией с помощью соответствующего субстрата, изменяющего свою окраску. В основе проведения ИФА лежит определение продуктов ферментативных реакций при исследовании тестируемых образцов в сравнении с негативными и позитивными контрольными образцами. В качестве твердой фазы использовали полистироловые 96-луночные планшеты или полистироловые шарики фирмы “Рош™” (Австрия).

Гормональное обследование проводили для оценки овариального резерва до и после оперативного лечения ЭЯ и в протоколах ЭКО перед началом стимуляции яичников. У пациенток, участвующих в программах ЭКО, на 14 день после переноса эмбрионов, определяли уровень β -субъединицы хорионического гонадотропина в крови иммунохемилюминесцентным методом.

Ультразвуковой метод. Ультразвуковое исследование органов малого таза выполнялось на базе ООО «Ава-Петер» (зав. отделением ультразвуковой диагностики — д.м.н., профессор Е.В.Синельникова). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов малого таза проводили инструментальную оценку функционального состояния яичников с использованием двухмерного и трехмерного ультразвукового исследования на сканере «GE Voluson 8» с функцией объемного изображения и направленного доплера трансабдоминальным (M6C-D) и трансвагинальным конвексным (RiC6-12D) датчиками частотой 6,0-12,0 МГц и 2,14-10,0 МГц. Исследование проводили на 3-5 дни менструального цикла как до операции, так и через 6 месяцев после оперативного вмешательства. С целью изучения фолликулогенеза ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводили в первую и вторую фазу менструального цикла. Для определения васкуляризации доминантного фолликула и жёлтого тела производили доплерометрию. Применяли следующие эхографические и доплерометрические критерии диагностики эндометриоидной кисты: чаще однокамерное, округлой формы образование, фиксированное спаечным процессом к задней или боковой поверхности матки, заднему листку широкой маточной связки; практически стабильные размеры на протяжении двух менструальных циклов; стенка капсулы кисты более 3-5 мм с эффектом «двойного контура»; внутренняя стенка капсулы кисты ровная; содержимое — мелкодисперсная эхогенная взвесь, иногда с более гиперэхогенными плотными включениями не более 5 мм (в зависимости от длительности существования кисты); встречается до двух, иногда трех образований аналогичного строения в одном яичнике;

отсутствуют периферический кровоток и признак «акустического эффекта». Критерии диагностики простой серозной цистаденомы: однокамерное гладкостенное образование с капсулой менее 3-4 мм и диаметром менее 6 см; папиллярные разрастания и внутрипросветные перегородки отсутствуют; содержимое анэхогенное, однородное; чаще смещаемое, без периферического кровотока.

Морфологический метод исследования. Гистологическое и ИГХ исследования проводили на базе патологоанатомического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» (зав. отделением - к.м.н, доцент, заслуженный работник здравоохранения РФ В.Н. Эллиниди).

Для гистологического исследования препараты операционного материала фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, проводили обработку ткани через серию изопропанолового спирта в автомате LeicaASP 200, заливали в парафин, изготавливали срезы толщиной 3-5мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, заключали в бальзам.

С целью оценки фибробластических процессов и раннего этапа фиброгенеза нами были использованы следующие иммуногистохимические маркеры:

Альфа SMA – гладкомышечный актин альфа, является белком, который у человека кодируется геном *ACTA2*, расположенным на *10q22-q24*, экспрессия которого определяется в миофибробластах, гладкомышечных клетках. CD-68 (кластер дифференцировки 68, макросиалин) – представляет собой гликопротеин из семейства LAMP, экспрессия которого определяется на поверхности моноцитов и макрофагов и используется в качестве маркера макрофагов.

ИГХ исследование выполняли полимерным методом автоматизированным способом в автомате Bond-maxLeica с использованием моноклональных мышинных антител к альфа-SMA, (clone1A4, RTU) фирмы

«ДАКО» (Дания) и моноклональных мышинных антител к CD68 (Bond™RTU-CD68, clone 514H12) фирмы «Leica Biosystems» (Великобритания) и полимерной системы Bond™Polymer Refine Detection фирмы «Leica Biosystems» (Великобритания). Для морфометрической оценки использовали микроскоп Leica DM 2000 и цифровую камеру Leica DFC320.

Результаты положительной реакции в виде коричневого окрашивания альфа-SMA позитивных клеток стромы, так называемых, эндометриальных миофибробластов (ЭМ) и альфа-SMA интерстициальной сети миофибробластических волокон (МФВ) оценивали полуколичественным способом и подсчитывали площадь экспрессии (%) при увеличении микроскопа 100 (10x10). Полуколичественную оценку тканевых CD68-макрофагов проводили при увеличении микроскопа 400 (40x10), подсчитывали в 10 полях зрения и выражали относительными единицами (о.е.) – как среднее количество позитивно-окрашенных CD68 клеток в поле зрения.

Методы вспомогательных репродуктивных технологий, используемые в данном исследовании, проводились в клинике ООО «Ава-Петер» (руководитель – зам. главного врача по акушерству, гинекологии и репродуктологии д.м.н. А.С. Калугина).

Во время проведения ЭКО/ИКСИ циклов пациентки находились под наблюдением, согласно стандартному клиническому протоколу. Данные о наличии в анамнезе операций по поводу эндометриомы одного из яичников получены из выписных эпикризов с протоколами оперативных вмешательств и результатами гистологического исследования, подтверждающими наличие эндометриоидной кисты яичника.

За месяц до назначения контролируемой овариальной стимуляции (КОС) яичников пациенткам производилось УЗИ органов малого таза с подсчетом количества антральных фолликулов в яичниках, проведены стандартное общеклиническое и гормональное обследование. Режим и доза гонадотропинов были подобраны индивидуально, в зависимости от возраста,

уровней ФСГ сыворотки крови на 3 день менструального цикла, уровня АМГ сыворотки, ультразвукового подсчета числа антральных фолликулов, а также с учетом результатов предшествующих циклов стимуляции.

Во время протоколов ЭКО/ИКСИ, в течение КОС пациенткам проводилось динамическое наблюдение: ультразвуковой мониторинг за динамикой роста фолликулов, контроль уровня эстрогенов и прогестерона в сыворотке крови. КОС осуществлялась со 2-3 дня менструального цикла с использованием препаратов рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (р-ФСГ) («Пурегон», N.V.Organon, Нидерланды; «Гонал-Ф», Merck Serono, Италия). Ультразвуковой мониторинг роста фолликулов проводился на 5-е сутки от начала стимуляции, затем - в зависимости от динамики роста фолликулов.

При достижении лидирующим фолликулом диаметра 14 мм назначался препарат антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона («Оргалутран» Ганиреликс, N.V.Organon, Нидерланды; «Цетротид», Цетрореликс, Merck Serono, Италия). Рекомбинантный хориогонадотропин альфа «Овитрель», 250 мкг Merck Serono, Италия вводился, когда доминантные фолликулы имели средний диаметр 18 мм. Через 36 часов после введения ХГЧ, трансвагинально были пунктированы все фолликулы диаметром более 10 мм.

Для данного исследования, фолликулы из правого и левого яичников были пунктированы отдельно, в отдельные, маркированные чаши Петри, после чего были подсчитаны и оценены полученные яйцеклетки отдельно из яичника, оперированного по поводу ЭЯ и интактного (здорового) яичника (рис. 2).



Рис. 2. Микрофотография ооцитов на 1-й день развития (метафаза второго деления)

Эмбрионы культивировали в индивидуальных каплях на одноступенчатой среде CSM (Irvine) при сниженной концентрации O₂ 5% в условиях инкубатора PLANER (Origio, Дания) до 5-6 дня развития (рис. 3). Оценку оплодотворения проводили через 18 часов после процедуры ЭКО или ИКСИ. Оценку дробления проводили на второй и третий день культивирования. Эмбрионы для переноса или криоконсервации отбирали на пятый день развития по морфологическим критериям Гарднера.



Рис. 3. Микрофотография последовательных стадий развития эмбрионов

Оценка эмбрионов также была произведена отдельно, подсчитано, сколько высококачественных эмбрионов (типа А и В) было получено из

яичника, оперированного по поводу эндометриомы и сколько из контралатерального яичника. Оценка качества эмбрионов производилась по степени фрагментации (A. Van Steiterghem et al., 1995) Тип А — эмбрион отличного качества без ануклеарных (безъядерных) фрагментов (4А), Тип В — эмбрион хорошего качества с содержанием ануклеарных фрагментов до 20% (4В).

Данные о том, из какого яичника были получены яйцеклетки и, в дальнейшем, эмбрионы, были зафиксированы в клинических протоколах. Для выбора эмбрионов, оценку их индивидуального развития производили на 2,3 или 5 день культивирования. Эмбрионы второго дня развития содержали 2-4 бластомера класса А, эмбрионы третьего дня – 6-8 бластомеров класса А. Эмбрионы пятого дня формировали бластоцисту с развитой компактной внутриклеточной массой и многоклеточной трофэктодермой. Оценка эмбрионов 2-го дня производили через 44-48 часов после оплодотворения, оценку эмбрионов 3-го дня проводили через 68-72 часа после оплодотворения (рис. 4).

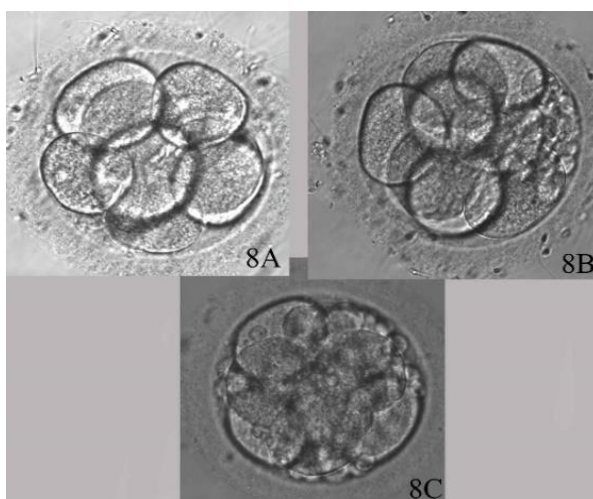


Рис. 4. Микрофотографии эмбрионов разного качества на 3-й день развития (A. Van Steiterghem et al., 1995)

Буквами обозначено изображение эмбрионов разного качества: А - тип А — эмбрион отличного качества без ануклеарных (безъядерных) фрагментов (8А); В - тип В — эмбрион хорошего качества с содержанием ануклеарных фрагментов до 20% (8В); С - тип С — эмбрион удовлетворительного качества с содержанием ануклеарных фрагментов 21- 50% (8С)

Оценку бластоцист проводили через 120-144 часа после оплодотворения (рис. 5).

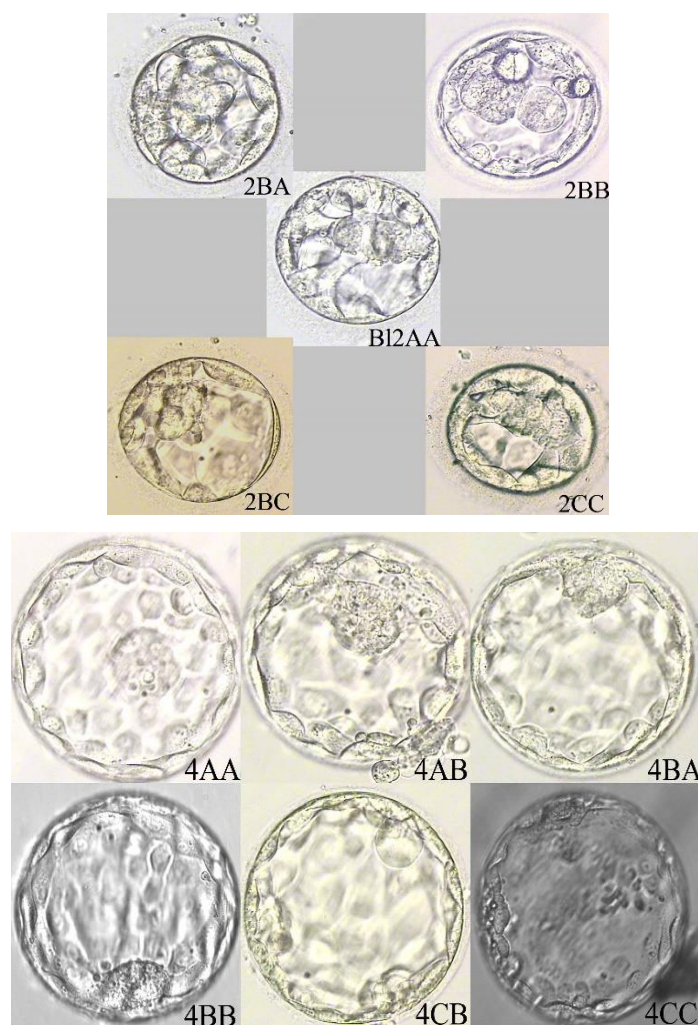


Рис. 5. Микрофотографии эмбрионов разного качества на 5-й день развития (A. Van Steiterghem et al., 1995)

Буквами обозначено изображение эмбрионов разного качества: А - тип А — эмбрион отличного качества без ануклеарных (безъядерных) фрагментов (4АА); В - тип В — эмбрион хорошего качества с содержанием ануклеарных фрагментов до 20% (4ВВ); С - тип С — эмбрион удовлетворительного качества с содержанием ануклеарных фрагментов 21- 50% (4СС)

Хирургический метод лечения. Все хирургические операции выполнены лапароскопическим доступом с помощью оборудования и инструментов фирмы «Karl Storz™» (Германия), включающей в себя модуль по обработке видеосигналов IMAGE 1 SPIES, широкоформатный монитор, ксеноновый источник света, биполярный электрокоагулятор-диссектор тип

Robi, систему ирригации и аспирации, систему инфуляции углекислого газа с автоматическим сбросом в случае превышения заданного внутрибрюшного давления, торцевой лапароскоп и эндоскопические атравматичные зажимы по типу Mannes, одноразовые контейнеры для извлечения биоматериала из брюшной полости Endobag, иглу для прошивания апоневроза по Bersi. С целью коагуляции сосудов использовали многофункциональный высокочастотный электрохирургический аппарат – коагулятор «ERBE VIO 300D», производитель — компания «ERBE Elektromedizin™» (Германия) с применением биполярного инструмента тип Robi фирмы Karl Storz™ (запрограммированная мощность 20 ватт, значение эффекта на уровне «1»).

Оперативное лечение пациенток проводилось в плановом порядке, в первую фазу менструального цикла с целью уменьшения риска рецидивов заболевания. Во всех случаях была использована классическая методика лапароскопического доступа. Пневмоперитонеум создавали путем введения в брюшную полость углекислого газа через иглу Вереша, введенную параумбиликально слева. Введение газа прекращали при достижении уровня внутрибрюшного давления 12 мм рт. ст. Основной троакар (12 мм) вводили в месте введения иглы Вереша и через гильзу троакара вводили в брюшную полость видеоэндоскоп. Под визуальным контролем вводили 2 дополнительных порта (5 мм) на 4 см выше и медиальнее верхней подвздошной ости, и один троакар (5 мм) по средней линии на 10-12 см ниже основного троакара. Выполняли ревизию брюшной полости.

После оценки состояния внутренних органов выбирали адекватный объём оперативного лечения. После осмотра органов брюшной полости и малого таза производили адгезиолизис с целью восстановления нормального анатомического расположения органов, вовлеченных в спаечный процесс, оценивали проходимость маточных труб. После адгезиолизиса и пункции кисты яичника проводили эвакуацию (аспирацию) «шоколадного» содержимого кисты и удаляли ее капсулу методом стриппинга, используя 2 зажима типа Mannes (рис. 6).

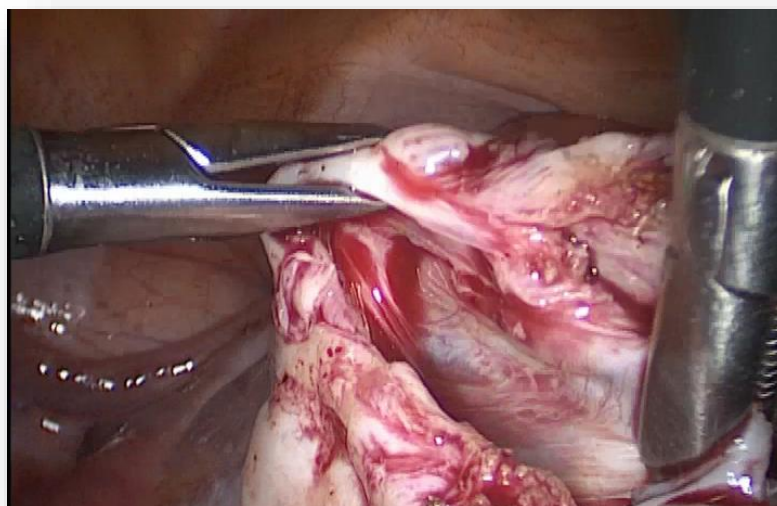


Рис. 6. Этап удаления капсулы эндометриомы методом «стриппинг» (вылушивание) с применением зажимов типа Mannes

К оставшейся ткани яичника относились исключительно бережно. Во время удаления капсулы кисты, в случаях ее плотного сращения с окружающей тканью, использовали гидропрепаровку ткани яичника под капсулой, чтобы уменьшить вероятность случайного удаления здоровой ткани яичника. После удаления капсулы кисты, гемостаз происходил отчасти самостоятельно, после чего полость, оставшаяся после цистэктомии, промывали и, с целью гемостаза, в 1-й группе больных использовали гемостатические матрицы Surgiflo и Surgicel («Ethicon Johnson and Johnson», США) с быстрым, доказанным эффектом гемостаза. Они являются продуктами биологического происхождения. Surgiflo — это стерильная матрица из свиного желатина, пенистой консистенции, что способствует улучшению контакта для адгезии тромбоцитов и прилеганию к неровным поверхностям, обеспечивает быстрый и надежный гемостаз, может быть легко удален с помощью ирригации физиологическим раствором или аспирацией (рис. 7). Время приготовления — менее 1 мин, время гемостаза — не более 2 мин. Surgicel — это стерильный, 7-слойный рассасывающийся гемостатический материал из окисленной регенерированной целлюлозы на

нетканой основе. Благодаря низкому рН Surgicel изменяет структуру альбумина и глобулина крови, что способствует наступлению гемостаза. В свою очередь кополимеры глюкозы под воздействием жидкости организма подвергаются гидролизу и полностью рассасываются через 7–14 дней. Имеет кислую среду, что обуславливает дополнительный бактерицидный эффект, позволяет уменьшить время гемостаза на 29%. После введения одной из гемостатических матриц в ложе капсулы кисты, по нашим наблюдениям, как правило, полный гемостаз наступает в течение нескольких минут, что не удлиняет время операции.



Рис. 7. Этап операции с использованием гемостатика Surgiflo с целью интраоперационного гемостаза

Во второй группе больных после аналогичного удаления капсулы кисты, промывания ложа кисты и достижения частичного естественного гемостаза, использовали классический вариант прецизионной биполярной коагуляции кровоточащих сосудов. Вторым этапом была произведена диагностическая гистероскопия, при которой оценивали размеры и форму полости матки, при этом особое внимание обращали на состояние эндометрия: цвет, толщину, складчатость, наличие деформаций, полиповидных образований, внутриматочных синехий, эндометриоидных ходов. Производили биопсию

эндометрия. При выявлении полипов или субмукозных узлов они были удалены гистерорезектоскопом. Удаленные во время операции макропрепараты осмотрены, и в 100 % случаев произведена гистологическая верификация диагноза с подтверждением эндометриоза. Необходимо отметить, что хирургические вмешательства у пациенток обеих групп, участвовавших в исследовании, протекали без осложнений, рецидивов кровотечения ни в одном случае не отмечено.

Положения, выносимые на защиту

1. Эндометриоз яичников и хирургическое лечение по поводу ЭЯ не оказывает значимого негативного влияния на качество эмбрионов, полученных при КОС в программах ВРТ. При этом у больных с бесплодием, имеющих в анамнезе хирургическое лечение по поводу односторонней эндометриомы яичника, значимо снижено количество ооцитов, полученных при пункции фолликулов и общее число эмбрионов из оперированного яичника.

2. Методика лапароскопической цистэктомии с использованием гемостатических матриц является эффективным и безопасным способом сохранения овариального резерва у больных эндометриомами яичников при наличии бесплодия.

3. Исследование маркеров воспаления и раннего фиброгенеза (CD-68, Alpha-SMA) в капсулах эндометриом, а также в эндометрии до и после лечения позволяет выявить ранние прогностические критерии клинического течения эндометриоза при сравнительной оценке биоптата эндометрия до и после лечения.

4. Индивидуализированный комплексный подход к лечению пациенток с наружным генитальным эндометриозом, эндометриомами яичников, состоящий из хирургического этапа с применением щадящих методов операционного гемостаза, гормонотерапии после операции и методов ВРТ, улучшает репродуктивные исходы у пациенток с бесплодием.

Степень достоверности и апробация результатов работы.

Для создания базы данных и оформления результатов исследования использовался пакет Microsoft Office, для анализа данных – SAS v9.4.

Для описания разных значений категориальных показателей рассчитывались абсолютные частоты и проценты от общего количества наблюдений. Обработка категориальных показателей проводилась с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия ХИ-квадрат или точного критерия Фишера (в случае малого число наблюдений).

Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные, распределение которых не отличается от нормального, описывались через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описывались при помощи медианы, 25 и 75 квартилей.

Для сравнения групп по нормально распределенным данным использовался критерий ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличаются от нормального, использовались критерий Манна-Уитни (в случае сравнения 2 групп) и критерий Краскела-Уоллиса (в случае 3 и более групп).

Для исследования взаимосвязи количественных показателей вычислялись коэффициенты корреляции, оценивающие меру линейной связи между признаками.

Динамика для нормально распределенных данных по нескольким временным точкам исследована при помощи критерия ANOVA Repeated, для данных, распределение которых отличаются от нормального, применялся непараметрический критерий Вилкоксона.

Для прогностической оценки показателей и оценки вероятности наступления беременности использовалась модель бинарной логистической регрессии. Вероятность наступления беременности у пациентки вычислялась по формуле:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}};$$

где P – вероятность беременности, e – основание натурального логарифма, z – логит.

Для нахождения логита решалось уравнение регрессии по формуле:

$$Z = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_xX_n;$$

где b_0 – константа; b_1, b_2, b_x – коэффициент регрессии, X_1, X_2, X_n – значение независимых переменных.

Построенная модель логистической регрессии оценивалась затем при помощи ROC-анализа.

ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) – способ оценки полезной информации того или иного типа тестирования, она может быть использована для сравнения двух разных тестов и выбора оптимального значения, граничного значения для конкретного теста. Рисуя ROC-кривую для данного теста, мы рассматриваем все точки отсечения, которые дают уникальную пару значений чувствительности и специфичности, и график взаимосвязи чувствительности с величиной «единица минус специфичность» (тем самым сопоставляя вероятность положительного результата тестирования у пациенток с наступлением беременности и тех, у кого беременность не наступила). ROC-кривая для теста, который имеет некоторое полезное применение, будет расположена слева от диагонали. В зависимости от весомости последствий ложноположительных и ложноотрицательных результатов тестирования и распространенности состояния, мы можем выбрать оптимальную точку разделения для теста из этого графика. Понижение значения точки разделения повышает чувствительность, а повышения значения точки разделения повышает специфичность модели. Чем ближе ROC-кривая к верхнему левому углу диаграммы, тем лучше прогнозная возможность полученной модели. Чем больше площадь под ROC-кривой (верхний предел равен 1), тем лучше

модель, объясняющая различия между сравниваемыми группами зависимой переменной [35].

Настоящая работа выполнена в 2015-2018 гг. на кафедре акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад И.П. Павлова Минздрава РФ (зав. кафедрой – д.м.н, профессор В.Ф.Беженарь) в рамках научно-исследовательской работы в соответствии с государственным заданием МЗ РФ № АААА-А16-116060710010-3 по теме «Разработка и внедрение методов лечения больных эндометриозной болезнью со снижением овариального резерва».

Результаты исследований и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях и конгрессах: 2-nd Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders (SEUD) (Барселона, Испания, 2016); научно-практической конференции "Миома матки и эндометриоз. Современный взгляд на ведение больных" (Москва, 2016); 18-м Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2017); 1-м международном научном конгрессе «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Санкт-Петербург, 2017); научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения гинекологических заболеваний» (Санкт-Петербург, 2017); научно-практической конференции «Репродуктивная медицина XXI века. Взгляд экспертов» (Москва, 2018); II-м Евразийском саммите «Женское здоровье» (Москва, 2018); XXXI-м Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2018); II-м региональном форуме акушеров-гинекологов с международным участием (Москва, 2018); научно-практической конференции «II-я неделя образования в Елизаветинской больнице» (Санкт-Петербург, 2018).

Обсуждение диссертации состоялось на совместной научной конференции сотрудников кафедр акушерства, гинекологии и неонатологии,

и акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад И.П. Павлова Минздрава РФ 07 ноября 2018 года, протокол №8.

Автором лично проведены клиническое и инструментальное обследование пациенток, оперативное лечение и организация реабилитационных мероприятий, назначение послеоперационной гормонотерапии; определены показания у больных с бесплодием для дальнейшего лечения методами ВРТ; выполнены обработка первичной медицинской документации, систематизация, статистическая обработка полученных данных. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке – более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все представленные в работе научные положения получены автором лично. Проведен статистический анализ результатов исследования, на основании которого сформулированы положения, выносимые на защиту, и сделаны обоснованные выводы.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 5 - в журналах, рекомендуемых ВАК.

ГЛАВА I

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА У БОЛЬНЫХ С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ НАЛИЧИИ СНИЖЕННОГО ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эндометриоз: современный взгляд на проблему и перспективы лечения бесплодия при эндометриозе

Эндометриоз – гормонально- и иммунозависимое, генетически обусловленное заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, по морфологическому строению сходной с эндометрием, но находящемся за пределами полости матки [11,13,27,28,174].

Учитывая тот факт, что для точной диагностики эндометриоза необходимо хирургическое вмешательство, точная степень его распространенности неизвестна, однако имеющиеся, на сегодняшний день, данные позволяют установить, что он присутствует примерно у до 10% женщин репродуктивного возраста, а среди женщин с бесплодием и тазовой болью встречается с частотой до 50% [8,10,49,75,84,92], в настоящее время им болеет около 176 млн человек в мире [49]. Самое печальное, что заболеваемость эндометриозом в России за 10 лет (с 1999 по 2009 год) выросла на 73%, при этом сходную тенденцию отмечают и в других странах [34]. В США эндометриозом страдают более 5 миллионов женщин [115], и 176 млн по всему миру [49,115, 127,154]. По различным данным, диагноз эндометриоза чаще всего устанавливают у женщин 25-34 лет, однако болезнь неуклонно «молодеет» и все чаще ее обнаруживают у подростков 11-14 лет – они составляют около 6% больных [32]. Это хроническое воспалительное заболевание, клинически проявляющееся диспареунией, бесплодием, хронической тазовой болью различной степени выраженности [66,68,92]. Вследствие того, что заболевание не имеет клинически специфичных

симптомов и может не манифестировать в течение длительного времени [60,92,95,110,121,154], а также учитывая необходимость хирургического вмешательства для установки диагноза [113,115,154], часть пациентов остается без лечения в течение нескольких лет из-за отсутствия своевременной диагностики [95,169]. Эта диагностическая задержка, охватывающая период от появления первых симптомов до постановки диагноза, длится от 2 до 9 лет [54,148]. По данным отчета мультицентрового исследования с участием 10 стран, в среднем проходит 6,7 лет до того момента, когда эндометриоз диагностирован хирургически [148].

Эндометриоз - заболевание, вызывающее, на сегодняшний день, множество вопросов у врачей-гинекологов по поводу его рациональной диагностики и лечения страдающих им больных. Имеется очень широкий диапазон клинических форм эндометриоза - от бессимптомных до тяжелых, с выраженными клиническими проявлениями, практически не поддающихся никакому лечению. При этом, далеко не всегда тяжесть заболевания коррелирует с его клиническими симптомами. Известно, что большинство больных эндометриозом имеют различной степени выраженности болевой синдром, что существенно снижает качество их жизни, а, учитывая вышеуказанную распространенность заболевания, является важной социальной проблемой во всем мире [154,163].

По данным литературы, начало истории эндометриоза начинается уже с 1600 лет до н.э., в одном из обнаруженных учеными египетских папирусов, были описаны изменения, подобные «эндометриозу», о чем утверждает J.S. Sanfilippo в 1994 году в своей публикации [163]. Интересна работа V. Knapp (1999), который изучил ряд диссертационных работ в нескольких университетах Европы в 1690 – 1795 годах и заключил, что заболевание, которое мы считаем «эндометриозом», описано не менее 300 лет назад [120]. Известный ученый, профессор медицинского университета г. Вены Carl von Rokitansky в 1860 году впервые подробно описал «шоколадные кисты» и «наружный эндометриоз». Он первый опубликовал описание желез

эндометрия и стромы, обнаруженных в яичниках и других репродуктивных органах [7,61]. Одним из ученых, считающихся первооткрывателями эндометриоза, по праву является John A. Sampson. Оперировав пациенток во время менструации, он обнаружил на брюшине малого таза и яичниках «кровооточающие очаги», аналогично тому, что происходит в слизистой оболочке полости матки. В то время он предполагал, что наличие клеток и стромы эндометрия вне полости матки связано с трубной регургитацией и попаданием менструальной крови в полость матки через маточные трубы. Таким образом он впервые предложил первую патогенетическую теорию эндометриоза – имплантационную [120].

В настоящее время существует множество вариантов классификации эндометриоза. Исторически одной из первых была предложенная M.J.Wicks и соавт. в 1949 году классификация, в которой описаны 4 стадии заболевания в зависимости от морфофункциональных особенностей и этиопатогенеза. Почти одновременно, в 1951 году J.W.Huffman была предложена новая классификация, включающая 4 стадии заболевания с учетом анатомических данных [1,2]. Появившиеся в дальнейшем классификации эндометриоза, предложенные A.A. Acosta (1973), Kistner R.W. (1977), Ingersoll F.M. (1977), Buttam V.C. (1978), Dmowski W.P., Cohen M.R. (1979) основаны на анатомических характеристиках, данных лапароскопии, использовались для прогнозирования необходимого объема вмешательства и терапии [2,53,67].

Л.В. Адамян в 1993 году предложила классификацию в зависимости от локализации эндометриоза в теле матки, яичниках и позадматочном пространстве, при этом каждая из них состоит из 4 стадий, что позволяет определить объем предполагаемого вмешательства и тактику дальнейшего лечения [2]. В настоящее время наиболее актуальной считается классификация эндометриоза, предложенная Американским Обществом по Репродуктивной Медицине (AFS) в 1996 году. Она состоит из 4 стадий, выраженных в баллах (минимальный: 1-5 баллов, легкий: 6-15 баллов, умеренный 16-40 баллов, тяжелый более 40 баллов) и зависит от площади и

глубины эндометриоидных гетеротопий.

Несмотря на проводимые учеными и клиницистами отечественной и зарубежной медицинской общественности, в течение многих десятилетий, исследования, этиология, патогенез и лечение эндометриоза до сих пор представляют одну из наиболее актуальных проблем современной гинекологии.

Существует множество теорий причин возникновения эндометриоза, среди которых наиболее значимые: теория ретроградной менструации, метаплазия мезотелия брюшины, влияние половых гормонов, наличие оксидативного стресса и воспаления, состояние иммунной дисфункции и супрессии апоптоза, изменение клеточной гибели в клетках эндометриоидных очагов, происхождение эндометриоидных очагов из стволовых клеток [43,174].

Теории возникновения эндометриоза можно классифицировать в две группы – одни из них предполагают, что импланты происходят из эндометрия. Другие считают, что импланты имеют внематочное происхождение, возникают из других тканей, например, теория целомической метаплазии, при которой происходит трансформация нормальной ткани брюшины в, подобную эндометрию, эктопическую ткань. К сожалению, в настоящее время ни одна из теорий не имеет подтверждения. Все они говорят о том, что механизм развития эндометриоза представляет собой сложный многофакторный процесс, состоящий из различных компонентов гормонального, генетического, иммунного, экологического и др. Одно из существующих в настоящее время предположений говорит о том, что ретроградная менструация может быть основным инициирующим фактором в патогенезе поверхностного эндометриоза, а сопутствующие, например, генетические и микробиологические факторы могут препятствовать элиминации эктопических очагов и способствовать ремоделированию брюшины, которые важны для распространения эндометриоидных очагов [11,25,57,58,68].

Также имеются предположения, что эндометриоз распространяется благодаря изменению свойств перитонеальной жидкости, как результат генетических, гормональных факторов, а также различных факторов окружающей среды [174].

Часть авторов предполагает, что возникновение и развитие эндометриоза может быть связано с патологией иммунной системы в эутопическом эндометрии. При этом может происходить патологическое изменение функции иммунной системы как в эндометриоидных очагах, так и в пределах эутопического эндометрия больных эндометриозом, что может нарушать функцию эутопического эндометрия [177]. По результатам одного из исследований иммунного ответа эутопического эндометрия больных эндометриозом и контрольной группы пациенток без эндометриоза, обнаружено, что у пациенток, больных эндометриозом, в отличие от пациенток, не страдающих этим заболеванием, имеется патологическое распределение макрофагов в эутопическом эндометрии, о чем более подробно говорится в соответствующей главе, посвященной эндометриозу и воспалению.

Крайне актуальным и нерешенным, до настоящего времени, является вопрос причин возникновения бесплодия при эндометриозе. В обзоре И.О Шуляк и соавт. (2008) проведен углубленный анализ многочисленных патогенетических механизмов бесплодия при эндометриозе [45]. Авторы указывают на то, что сопутствующее бесплодие при эндометриозе может быть связано со следующими множественными расстройствами:

- анатомическими нарушениями органов малого таза вследствие развития спаечного процесса;
- изменениями качественных характеристик перитонеальной жидкости: повышение концентрации макрофагов и их продуктов, протеаз, фактора некроза опухолей-альфа, интерлейкина-1, оказывающих отрицательное влияние на качество ооцитов, сперматозоидов, эмбрионов и функциональную активность маточных труб;

- нарушением сократительной способности матки, особенно, при сочетании эндометриоза с аденомиозом;

- биохимическими и иммунологическими нарушениями в эндометрии, приводящими к нарушениям имплантации (снижение экспрессии в эндометрии молекул клеточной адгезии альфа и бета-интегринов, уровня ферментов, вовлеченных в синтез эндометриальных лиганд белков, покрывающих трофобласт на поверхности бластоцист).

Эндометрий у женщин с эндометриозом характеризуется повышенной продукцией эстрадиола, простагландина E₂, а также резистентностью к прогестерону [70]. Другие признаки дисфункции эутопического эндометрия, которые приводят к изменениям рецептивности эндометрия в период «окна имплантации», включают усиление ангиогенеза и повышение плотности демиелинизованных сенсорных нервных волокон в функциональном слое эндометрия [181].

По данным исследования, проведенного В.А.Бурлевым и соавт. (2014) иммуногистохимические нарушения (плотность нервных волокон и экспрессия изоформ и типов рецепторов к половым гормонам) в эутопическом эндометрии у пациенток с подтвержденной в ходе лапароскопии перитонеальной формой эндометриоза были более выраженными среди женщин, у которых беременность не наступила в течение 12 месяцев после хирургического лечения и проведенного им курса агонистов гонадотропин-релизинг гормона в течение 3 месяцев, по сравнению с теми женщинами, у которых она наступила в эти сроки, и с контрольной группой пациенток без эндометриоза, которым лапароскопия была произведена с целью стерилизации [21].

В настоящее время продолжают исследования, посвященные изучению изменений эутопического эндометрия, которые могут иметь прогностическое значение в отношении успешности лечения бесплодия при эндометриозе, однако полученные до сих пор данные мало прогностически значимы [11].

1.2. Роль воспалительного процесса в возникновении бесплодия при эндометриозе, возможности и перспективы диагностики

Принимая во внимание литературные данные, известно, что эндометриоз является полиэтиологическим и полипатологическим процессом, характеризующимся включением каскада воспалительных реакций [13,128,154,162]. По данным J.C. Lousse и соавт. (2012) перитонеальный эндометриоз является хроническим воспалительным заболеванием, характеризующимся увеличением количества перитонеальных макрофагов и их секретируемых продуктов. Воспаление играет важную роль в возникновении болей и бесплодия, связанных с эндометриозом, но также активно участвует в молекулярных процессах, которые приводят к развитию перитонеального поражения. Перитонеальный окислительный стресс, в настоящее время, считается основным компонентом воспалительного ответа, связанного с эндометриозом. Чрезмерное производство активных форм кислорода, вторичное по отношению к перитонеальному притоку прооксидантов, таких как гем и железо, во время ретроградной менструации, может вызвать клеточное повреждение и усиление экспрессии провоспалительных генов посредством активации ядерного фактора-каппа В. В частности, экспрессия фермента биосинтеза простагландина регулируется этим транскрипционным фактором, и повышенная концентрация перитонеального простагландина была продемонстрирована при эндометриозе [128].

При хроническом эндометрите (ХЭ) имеют место следующие морфологические признаки: лимфоидные инфильтраты, фиброз стромы, склеротические изменения спиральных артерий. В эндометрии снижается количество рецепторов к половым гормонам, в результате чего появляется неполноценность превращений слизистой оболочки матки в течение менструального цикла. Недавние исследования показали, что хронический

эндометрит связан с бесплодием и привычным невынашиванием беременности. Он был выявлен в 12-46% случаев бесплодия у женщин с повторными неудачными имплантациями в программах ЭКО, у 28% женщин при бесплодии неясного генеза и у 12% - при необъясненных повторяющихся самопроизвольных абортах [114].

В одном из исследований, проведенном А. Takebayashi и соавт. (2014), сравнили заболеваемость ХЭ пациенток с эндометриозом и без него. При этом обнаружили значимое различие: воспалением слизистой оболочки тела матки страдали 53% больных эндометриозом и только 27% пациенток без эндометриоза. ХЭ был обнаружен в 40% случаев у пациенток, имеющих первую стадию эндометриоза, в 50% - у больных, имеющих вторую стадию, в 70% случаев при третьей и в 47% при четвертой стадиях эндометриоза. Во время проведенного исследования не было обнаружено значительной разницы по наличию хронического эндометрита между ранними стадиями (первой и второй) и поздними стадиями (третьей и четвертой) эндометриоза [177].

По данным исследования J.L. Tong и соавт. (2012), в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом приблизительно в 20% (35 из 176 случаев) при гистологическом исследовании подтвержден полип эндометрия; в 4% (7 из 176) случаев у пациенток с эндометриозом была диагностирована атипичная гиперплазия эндометрия. Уровень патологических изменений в эутопическом эндометрии составил 22% (39 из 176). Среди пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, уровень патологических изменений в эутопическом эндометрии составил 36%, что оказалось значительно выше по сравнению с фертильными пациентками, имеющими сохранную репродуктивную функцию (16,3%) [179].

Имеются исследования, показывающие, что у больных эндометриозом, в эутопическом эндометрии изменена генная экспрессия и секреция протеинов. Исследование экспрессии генов выявило ряд кандидатных генов, которые различно экспрессированы при эндометриозе [11,25,174].

По некоторым предположениям, при эндометриозе имеет место патологическое изменение функции иммунной системы не только в эндометриоидных очагах, но и в пределах эутопического эндометрия женщин с эндометриозом, что выражается в изменении и функции эутопического эндометрия [177]. В результате исследования иммунного ответа эутопического эндометрия женщин с эндометриозом было выявлено, что у женщин с наличием эндометриоза и без него имеет место различное распределение макрофагов в эутопическом эндометрии. Воспалительные изменения в эндометрии играют значительную роль в развитии эндометриоза. ХЭ –воспалительное заболевание слизистой оболочки тела матки с поражением как функционального, так и базального слоя, при этом, в эндометрии снижается количество рецепторов к половым гормонам, в результате не происходит полноценная трансформация эндометрия в течение менструального цикла. Известно, что при диагностике ХЭ имеет место наличие плазматических клеток в строме эндометрия [177], а также другие морфологические признаки: лимфоидные инфильтраты, фиброз стромы, склеротические изменения спиральных артерий.

ХЭ выявлен в 12-46% случаев бесплодия у женщин с повторными неудачными имплантациями в программах ЭКО [114]. При сопоставлении заболеваемости хроническим воспалением слизистой оболочки тела матки среди пациенток с эндометриозом и без него было выявлено существенное различие: хроническим эндометритом страдали 63% пациенток с эндометриозом и всего 27% без эндометриоза.

Среди пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, уровень патологических изменений в эутопическом эндометрии составил 35,9%, что было значительно выше по сравнению с женщинами с сохранной репродуктивной функцией (16,3%) [179].

Фиброз тканей является результатом внутренней ранозаживляющей реакции на повреждение ткани, в том числе и на хроническое воспаление и характеризуется избыточным отложением белков внеклеточного матрикса,

включая коллагены и фибронектин. При этом ранней стадией фиброгенеза, предшествующей отложению фиброзной ткани, является появление в тканях миофибробластов, надежным маркером для идентификации которых служит альфа-SMA. Миофибробласты играют ведущую роль в репарации, ремоделировании ткани и хорошо изучены в условиях рецидивирующего хронического гепатита, фиброза легких, цирроза печени, почечного склероза [73,98,191,192]. Известно, что обнаружение в печени альфа-SMA позитивных клеток является надежным маркером для определения самой ранней стадии фиброза при хроническом гепатите, что позволяет использовать этот биомаркер для контроля эффективности терапии [99].

Известно, что актин гладкомышечных клеток (альфа-SMA) является специфическим маркером миофибробластов — специализированных клеток, продуцирующих основную массу внеклеточного матрикса, состоящего из коллагена, ламинина, фибронектина, сократительные свойства которых служат для уменьшения размера очага деструкции и поддерживают клеточное окружение поврежденного участка ткани или органа [72].

Известно, что одной из важнейших функций организма является его способность замещать поврежденные или погибшие клетки. В случаях, когда регенераторного резерва тканей не хватает, в этом органе появляются миофибробласты, экспрессирующие альфа-гладкомышечный актин и синтезирующие макромолекулы соединительной ткани, что может привести к развитию фиброза ткани [91].

Миофибробласты активируются в ответ на повреждение ткани, их основной задачей является восстановление поврежденного внеклеточного матрикса. Миофибробласты являются подтипом активированных клеток фиброгенеза с особым протеомным строением - наличием комплекса белков экстрацеллюлярного матрикса и гладкомышечного актина - α -smooth muscle actin (альфа-SMA). Содержание последнего обеспечивает их сократительную способность и позволяет выявлять их в тканях ИГХ методом с применением моноклональных антител к гладкомышечному актину альфа-SMA [79, 192]. В

поврежденных тканях активированные миофибробласты мигрируют в зону повреждения, пролиферируют и участвуют в образовании коллагенового внеклеточного матрикса. Эффекторные функции миофибробластов, их активация и дифференцировка хорошо изучены в моделях фиброза при заболеваниях печени, легких, почек [157, 181,192].

Процесс фиброгенеза и роль миофибробластов в эндометрии при различных факторах его повреждения, в том числе и при хроническом воспалении остается плохо изученными. Имеются лишь единичные работы об исследовании альфа-SMA маркера в эндометрии [79]. Фиброгенез в эндометрии, как в целом, так и при хроническом эндометрите плохо изучен, имеются лишь единичные работы, затрагивающие данную тематику. Так по данным Чернобыльского и соавторов появление перигландулярной экспрессию альфа-SMA в эндометрии объяснили, как пример локальной модуляции фенотипа стромальных клеток, возможно, под действием микроэкологических факторов [79].

CD68 — гликопротеин из семейства LAMP. Экспрессирован на поверхности моноцитов и макрофагов, используется в качестве маркера макрофагов. CD68 играет роль в фагоцитарной активности тканевых макрофагов, как во внутриклеточном лизосомальном метаболизме, так и во внеклеточных взаимодействиях клетка-клетка и клетка-патоген. Связывается с лектинами и селектинами, что позволяет макрофагу фиксироваться в определенном участке ткани. Кроме этого, он присутствует на лимфоцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках. Из-за специфики CD68 иммуногистохимического пятна на макрофагах, и роль макрофагов в воспалительных процессах, CD68 иммуноокрашивание широко используется в иммунологических исследованиях.

1.3. Понятие овариального резерва, способы его измерения, значение в диагностике и лечении бесплодия при эндометриозе

Исследования последних лет значительно расширили представления о репродуктивной функции женщины и позволили сформировать представления об индивидуальном биологическом возрасте яичников - овариальном резерве [19], который имеет исключительное значение для прогноза лечения бесплодия.

Овариальный резерв – это функциональный резерв яичника, который определяет способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценным ооцитом и к адекватному ответу на стимуляцию. Процесс созревания фолликулов долгий и сложный [59,184]. Овариальный резерв, главным образом, состоит из примордиальных фолликулов в состоянии покоя, которые могут находиться на начальной стадии развития более чем 40 лет прежде чем начать развиваться в примордиальные фолликулы. Большинство (более 99%) примордиальных фолликулов подвергаются атрезии в процессе развития [59]. Однажды, в очередной менструальный цикл, один из примордиальных фолликулов выбирается для активного фолликулярного роста, гранулеза клеток нового первичного фолликула начинает вырабатывать АМГ [187,190]. При этом выработка АМГ происходит непрерывно на антральной стадии развития фолликула и прекращается, когда фолликул становится зависим от ФСГ для дальнейшего роста [190]. Ранее циркулирующая концентрация АМГ рассматривалась, в основном, как неизменная субстанция в течение менструального цикла [107,124].

Однако, по результатам проведенных в последнее время исследований было обнаружено, что уровень сывороточного АМГ значительно ниже в позднюю лютеиновую фазу по сравнению с ранней фолликулиновой фазой, аналогично уровню ФСГ [104]. Также небольшая, но значимая разница в уровне сывороточного АМГ в течение менструального цикла была описана в отдельном исследовании, хотя автор подчеркивает, что эта разница может не иметь клинической значимости [80].

Общепризнанный мировой стандарт оценки функционального овариального резерва состоит из трёх компонентов: определение концентрации антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови, оценка количества и диаметра антральных фолликулов (фолликулометрия), а также измерение объёма яичников методом трансвагинального ультразвукового исследования [22].

По данным различных исследований, в том числе, одного из последних S. Sourjal и соавт., известно, что, как правило, именно эндометриоз с поражением яичников является одной из серьезных причин снижения овариального резерва [174]. Также в последние годы в некоторых публикациях высказаны опасения относительно отрицательного воздействия на овариальный резерв хирургического удаления эндометриомы [166]. Известны два систематических обзора, которые сообщают о серьезных доказательствах сокращения овариального резерва, оцениваемого по уровню антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови после эксцизионной хирургии эндометриом [156,170]. Имеются сообщения о худшем ответе на стимуляцию гонадотропинами при ЭКО у яичников, которые подвергались ранее хирургическому вмешательству [171,166]. Наряду с этим, имеются публикации, в которых сообщается о повышенной частоте возникновения преждевременной яичниковой недостаточности [69], а также наступлении менопаузы в более молодом возрасте, по сравнению с общей популяцией, у пациенток, имеющих в анамнезе удаление двухсторонних эндометриом яичников [74].

Несмотря на то, что, до сих пор, не определены абсолютные показатели, позволяющие дать объективную оценку функциональному овариальному резерву в каждом конкретном клиническом случае, наиболее информативным из существующих параметров оценки овариального резерва считается содержание антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови. АМГ - димерный гликопротеин, относится к семейству бета-трансформирующих факторов роста, секретируется в клетках гранулезы

преантральных и антральных фолликулов, в связи с чем, концентрация его в сыворотке крови не зависит от дня менструального цикла и использования различных лекарственных препаратов, таких как гормональные контрацептивы или агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, не имеет значительных колебаний, в отличие от уровня ФСГ, ЛГ и эстрадиола. Поэтому измерение уровня АМГ в сыворотке крови, на современном этапе, широко используется в клинической практике для оценки овариального резерва [173,176,180]. Снижение уровня сывороточного АМГ после хирургического лечения эндометриоза яичников [100,149,170] и данные результатов циклов ЭКО показывают явно сниженную ответную реакцию на гиперстимуляцию в оперированных яичниках [111]. В связи с этим, нельзя не учитывать уже доказанный многочисленными клиническими исследованиями факт снижения овариального резерва после хирургического лечения эндометриоза яичников. Однако, по данным канадского исследования, включающего 341 пациентку, значительно выше число беременностей у женщин, которым была выполнена экцизия/абляция кисты в сравнении с группой пациенток, которым выполнялась только диагностическая лапароскопия (30% против 17%) [129].

Как результат, в настоящее время, усилия специалистов всего мира, занимающихся проблемой эндометриоза и репродукции, направлены на улучшение хирургической техники, уменьшающей интраоперационную травму ткани яичника при удалении эндометриом [81]. АМГ получил широкую популярность как маркер овариального резерва, поскольку он имеет ряд преимуществ перед другими маркерами: он стабилен на протяжении менструального цикла и относительно независим от гормональной терапии [149,154,158,166,180]. Хотя литературных данных о влиянии хирургического удаления эндометриом на изменение уровней АМГ становится все больше, недавно возник ряд методологических проблем, таких как нестабильность образцов, и некоторые авторы утверждают, что в

настоящее время следует проявлять осторожность при интерпретации уровней АМГ в клинических условиях [126,149,160].

По данным современной литературы, наличие эндометриомы может поражать овариальный резерв двумя путями: компрессия кистой тканей окружающих овариальную кору, затрудняя циркуляцию крови и, тем самым, являясь причиной уменьшения фолликулов и воспалительная реакция в очагах эндометриоза может быть причиной повреждения фолликулов [112]. Имеются косвенные доказательства, которые поддерживают обе эти теории. Согласно данным исследования, проведенного В. Ата и соавт. (2013) использование биполярной коагуляции с целью гемостаза после эксцизии эндометриомы оказалось более вредным для овариального резерва, чем использование шва или различных гемостатических материалов [55]. Коагуляция является причиной не только термического повреждения, но также наносит существенный ущерб васкуляризации овариальной ткани вокруг кисты. По данным исследований нескольких авторов, снижение овариального резерва сразу после эксцизии эндометриомы (т.е. снижение уровня сывороточного АМГ через 1 месяц после хирургического удаления эндометриомы) может быть приписано к термальному повреждению, прогрессивное снижение АМГ наблюдалось позднее (от 1 до 6 месяцев после хирургии) может быть связано с уменьшением васкуляризации [55,56,96,188,189]. Однако полученные данные неоднозначны, необходимо заметить, что несколько других исследований не отмечают прогрессивного снижения овариального резерва после эксцизии эндометриомы. Тем не менее, логично ожидать, что нарушение васкуляризации может поражать овариальную кору, так же, как и другие ткани. Оценка овариального резерва только по уровню сывороточного АМГ, без учета других маркеров (например, таких как ФСГ и т.д.) может быть рассмотрена как относительная. Однако, известно, что сывороточный уровень ФСГ имеет высокую вариабельность в течение цикла, по сравнению с уровнем АМГ и не может быть рассмотрен таким же надежным маркером, как АМГ.

Число антральных фолликулов, по результатам проведенных исследований, показало себя одним из надежных маркеров овариального резерва, поскольку оно значительно коррелирует с уменьшением количества фолликулов в зависимости от возраста пациенток и с ответом яичника на стимуляцию цикла при ЭКО [149,154,158]. По сравнению с АМГ, число антральных фолликулов имеет преимущество прямой корреляции с овариальным резервом одного яичника.

С другой стороны, АМГ как системный сывороточный маркер, выражает овариальный резерв обоих яичников, в котором балансирующий эффект здорового яичника может компенсировать снижение овариального резерва в контралатеральном пораженном яичнике. В условиях возможного вреда для овариального резерва, связанного с наличием эндометриомы, хирургическим лечением или обоими факторами, число антральных фолликулов может контролировать латеральность заболевания, и, следовательно, быть более точным маркером, чем АМГ.

По некоторым данным, спорным является вопрос подсчета числа антральных фолликулов (АФ) трансабдоминальным доступом, при этом, считается, что значение числа АФ, даже подсчитанных трансвагинально, является ограниченным, как маркер овариального резерва в присутствии эндометриомы. Среди других маркеров овариального резерва, АМГ и число антральных фолликулов лучше всего коррелируют с возрастной потерей ооцитов, обнаруживаемых гистологически [158] и поэтому они считаются наиболее надежными неинвазивными методами оценки состояния яичников [149,154]. Однако, несмотря на то, что АМГ, в настоящее время, считается предиктором овариального ответа в циклах ВРТ, все же это имеет ограниченную ценность [101]. Более того, связь между маркерами овариального резерва и вероятностью спонтанной беременности достаточно слабая, так как известно, что женщины даже с очень низким овариальным резервом могут иметь спонтанную беременность [82].

В настоящее время остро необходимы новые исследования, преимущественно включающие новые маркеры овариального резерва в дополнение к АМГ, подтверждающие или опровергающие полученные, на сегодняшний день, данные.

1.4 Современные методы диагностики эндометриоза.

Особенности лечения эндометриоза яичников при наличии бесплодия и сниженного овариального резерва

Существует большое количество различных диагностических методов при эндометриозе, включающих в себя анамнестические данные, оценку жалоб и клинических проявлений заболевания, бимануальное исследование, высокоинформативные инструментальные методы исследования, такие как ультразвуковое исследование органов малого таза, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, колоноскопия, цистоскопия, гистероскопия, гистеросальпингография, различные лабораторные методы (определение уровней онкомаркеров, половых гормонов и т.д.). При изучении данных анамнеза и клинической картины заболевания, большинство авторов предлагают обращать внимание на возраст женщин и возраст дебюта заболевания, данные семейного анамнеза, начало и становлении менструальной функции, генеративную функцию, перенесенные гинекологические и экстрагенитальные заболевания, проведенных ранее медикаментозных и оперативных методов лечения и их эффективности.

Квалифицированное бимануальное исследование, несмотря на существующие в настоящее время высокоинформативные методы исследования, по-прежнему, остается наиболее ценным методом диагностики тазовых болей при эндометриозе. Многими известными авторами, занимающимися проблемой эндометриоза, изучены и описаны различные дифференциально-диагностические признаки, позволяющие оценить величину, консистенцию и форму анатомических структур, наличие опухолевидных образований и спаечного процесса в малом тазу, наличие и

характер болевого синдрома при бимануальном исследовании (С.Н. Dogherty и М.Р. Anderson (1964), Л.С. Персианинов (1979), А.Н. Стрижаков и Л.В. Адамян (1980), В.П. Баскаков (1990), М.М. Дамиров и соавт. (1993)).

При диагностике эндометриоза нельзя не учитывать его наиболее частые клинические проявления: тазовые боли, бесплодие и нарушение менструального цикла. Однако, оценив только жалобы, и, даже проведя стандартное гинекологическое обследование, можно только предположить наличие у больной эндометриоза. При этом можно заметить очаги на поверхности шейки матки, или обнаружить опухолевидные образования придатков матки и болезненные уплотнения в области сводов влагалища или боковых стенок малого таза [2].

Практически всегда, для того чтобы установить данный диагноз требуется более углубленное исследование. Можно обнаружить повышение в сыворотке крови уровней СА-125 и РЭА, которые, однако, они не являются специфичными маркерами эндометриоза. При этом известно, что у здоровых женщин уровень СА-125 в среднем 8,3 Ед/мл, РЭА - 1,3 нг/мл, а при наличии эндометриоза - средний уровень АМГ - 27,2 Ед/мл, РЭА - 4,3 нг/мл. Однако, согласно данным World Endometriosis Society (WES), опубликованным в 2011 году, специфичность определения СА-125 при эндометриозе составляет 97%, а чувствительность не более 27% [5]. Сочетанное определение этих маркеров используется для мониторинга содержания их после операции и на фоне гормональной терапии. Доказано, что повышение маркеров СА-125 и РЭА является ранним прогностическим признаком рецидива эндометриоза, при этом риск рецидива может быть выявлен за 2 месяца до начала клинически проявлений. [5].

Специфичность и чувствительность трансвагинального ультразвукового метода в диагностике различных форм эндометриоза варьирует от 44% до 99%. Достаточно давно разработаны критерии, позволяющие, с высокой степенью точности, диагностировать любую форму эндометриоза [23]. Ультразвуковая диагностика является простым, высокоэффективным,

неинвазивным методом диагностики эндометриоза, при этом, чаще всего, эндометриоидные кисты имеют характерные эхографические признаки: относительно небольшие размеры (чаще до 7 см), средняя и повышенная эхогенность несмещаемой мелкодисперсной взвеси, двойной контур образования.

Особое место, в последние годы, в диагностике различных форм эндометриоза занимает магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая определить характер, локализацию патологического процесса и его отношение к смежным органам малого таза. Данный метод обладает рядом преимуществ: имеет высокую разрешающую способность контрастирования мягких тканей и возможность получения изображения в любой плоскости, без лучевой нагрузки и необходимости применения контрастирующих веществ. При МРТ особенностью эндометриоидных кист яичников является инверсия МР-сигнала на T1-и-T2 взвешенных изображениях, что характерно для объектов, содержащих продукты биodeградации гемоглобина; гомогенный характер повышения или понижения сигнала с эффектом его равномерного «затенения» с кольцом гемосидерина по периферии.

Важно отметить, что диагностическая ценность гистеросальпингографии (ГСГ) в диагностике эндометриоза, на сегодняшний день, весьма низка и является малоинформативным методом, в связи с чем этот метод исследования практически не применяется.

Общеизвестно, что в клинической практике на протяжении многих лет «золотым стандартом» в диагностике и лечении эндометриоза является лапароскопия, позволяющая провести осмотр органов малого таза и брюшной полости, визуализировать различные эндометриоидные очаги с последующим их удалением и произвести морфологическое исследование. Лапароскопия позволяет, наиболее точно, определить локализацию, распространенность, зрелость, активность и размеры эндометриоидных гетеротопий, однако, большие трудности возникают при оценке глубины

инвазии инфильтративных форм эндометриоза [3,12,29,30,185,186]. Известно, что необходимой является гистологическая верификация эндометриоза, при этом положительные результаты гистологического исследования подтверждают наличие эндометриоза, а отрицательные не исключают его существования [5]. Также проведение гистологического исследования иссеченных пораженных тканей имеет большое значение для дифференциальной диагностики со злокачественными новообразованиями, в частности при ЭЯ больших размеров (более 3см) и глубоких инфильтративных формах эндометриоза [1,3,6,23,24,26,37].

Анализируя результаты научных исследований различных авторов, можно заметить, что, при наличии у пациентки эндометриоза, врач сталкивается с трудностями с выбором метода лечения, определяемыми многими факторами: до конца не изученные этиология и патогенез заболевания; несоответствие клинических проявлений и тяжести заболевания; отсутствие высокоспецифичных и высокочувствительных неинвазивных диагностических маркеров; в случаях персистирования заболевания – вовлечение в патологический процесс окружающих тканей и органов; недостаток доказательных данных эффективности медикаментозного лечения по сравнению с плацебо и другими методами лечения; ограниченное количество возможных методов лечения эндометриоза [5].

Как известно, в настоящее время, не существует способов, позволяющих радикально излечить эндометриоз. Нет универсального или стандартизованного подхода, который идеально подходил бы всем пациенткам. Основными целями лечения являются устранение выраженности или снижение болевого синдрома; уменьшение степени распространенности эндометриоза; сохранение или восстановление репродуктивной функции; предотвращение или максимальная отсрочка рецидива заболевания; улучшение качества жизни.

Терапию эндометриоза целесообразно планировать в зависимости от потребностей каждой конкретной пациентки. Задачи индивидуализированной терапии включают устранение жалоб (бесплодие, болевой синдром, нарушения менструального цикла), оптимизацию соотношения профилей эффективности, безопасности и переносимости, а также увеличение приверженности к проводимому лечению [46].

По мнению преобладающего большинства исследователей, оперативное вмешательство – основной этап в лечении эндометриоза. Операцию необходимо выполнять на 5-12-й день менструального цикла, что позволяет в два раза снизить риск рецидивов. Преимущества лапароскопического доступа не вызывают сомнений, но необходимо учитывать возможность проведения полноценного вмешательства с адекватным объемом хирургического лечения [5].

Применение хирургического метода, кроме подтверждения диагноза, уточнения степени его распространения, подразумевает максимальное удаление эндометриоидных имплантов, тем самым способствуя купированию или уменьшению болевого синдрома [2,20,44,48]. Известно, что на сегодняшний день, хирургическое лечение остается единственным методом, позволяющим уничтожить морфологический субстрат эндометриоза с применением различных видов энергий (механическая, лазерная, электрическая, крио-, ультразвуковая, плазменная и др.). Однако, особенно при распространенном эндометриозе, можно удалить лишь видимые и доступные очаги, а мелкие или атипичски расположенные очаги могут остаться незамеченными и персистировать длительное время. Поэтому, современный подход включает и хирургическое лечение, и медикаментозную терапию [5].

Несмотря на многочисленные публикации, подтверждающие, что хирургическое удаление является наиболее подходящим методом лечения эндометриом яичников [84,127], в последнее время, в литературе появляется определенная обеспокоенность по поводу потенциального вреда от

хирургического удаления ЭЯ для овариального резерва оперированного яичника. Уменьшение резерва после операции может быть связано с непреднамеренным удалением здоровой ткани яичника вместе с пораженной частью [106,145]. Данные об уменьшении овариального резерва опубликованы в двух систематических обзорах [156, 170], сообщающих о снижении уровней АМГ после операции. В метаанализе F.Raffi и соавторов (2012) статистически значимое снижение уровня АМГ (на 38%) было зарегистрировано после эксцизионной хирургии по удалению кисты [156].

Известны несколько публикаций, в которых исследованы результаты циклов ЭКО, показывающие снижение ответа на гиперстимуляцию в оперированных, по поводу ЭЯ [171,172,166]. Также имеются сообщения о повышенной частоте преждевременной недостаточности яичников [69] и наступлении менопаузы в более молодом возрасте после удаления двухсторонних ЭЯ [74]. Однако, по данным канадского исследования, включающего 341 пациентку, значительно выше число беременностей у женщин, которым была выполнена эксцизия/абляция кисты в сравнении с группой пациенток, которым выполнялась только диагностическая лапароскопия (30% против 17%) [129] с эндометриомой должны быть консультированы о возможном снижении репродуктивного потенциала и им необходимо настоятельно рассмотреть их репродуктивные планы.

По результатам двух крупных когортных исследований, женщины, имеющие в анамнезе эндометриоз и бесплодие, ассоциированное с эндометриозом, имели более раннюю менопаузу, чем женщины без эндометриоза [193,155]. Неэксцизионные методы хирургического лечения ЭЯ были предложены некоторыми авторами, как более щадящие к овариальному резерву [87]. В настоящее время, усилия многих специалистов в области лечения бесплодия направлены на улучшение хирургических техник и применение прецизионных хирургических энергий с целью минимизации операционной травмы овариальной ткани [186,168].

С другой стороны, общеизвестен факт снижения овариального резерва при эндометриозе яичников вне зависимости, было ли оперативное вмешательство или нет. В нескольких публикациях имеются данные, показывающие, что имеются изменения в корковом слое яичника, окружающем ЭЯ, по сравнению с другими, неэндометриоидными кистами яичников [103,130,165]. В литературе, на сегодняшний день, нет окончательного ответа на вопрос, насколько велико влияние хирургии яичников на снижение овариального резерва при эндометриозе. Разрастание ткани кисты влечет за собой нарушение васкуляризации и атрофию коркового слоя яичника, а, следовательно, уменьшение числа антральных фолликулов.

В настоящее время нет достоверных данных, позволяющих понимать, что ведет к большему снижению числа фолликулов: оперативное лечение или непосредственное влияние эндометриомы. Было доказано, что яичники, содержащие эндометриому, имеют худшую васкуляризацию и меньшее число антральных фолликулов по сравнению с другими доброкачественными кистами яичников [130]. В исследовании K.L.Schmidt и соавт. (2003), показано, что в яичнике, пораженном эндометриомой, плотность распределения фолликулов в корковом слое значительно ниже, чем в противоположном яичнике без эндометриомы. Гистологические изменения в корковом слое яичника, такие как фиброз и потеря стромы коркового вещества, положительно коррелировали со снижением плотности распределения фолликулов. В «здоровом» яичнике этот показатель варьировал, в значительной степени, среди исследуемых пациенток, однако, при сравнении с поражённым яичником, всегда был значительно больше. Плотность распределения фолликулов не является специфичным показателем и как известно, уменьшается с увеличением возраста пациентки [166]. Однако, несмотря на то, что снижение плотности распределения фолликулов считается не точным предиктором уменьшения овариального резерва, в исследованиях M.Kitajima (2014) и F.Maneschi (2003) подтверждено

снижение овариального резерва в яичнике, пораженном эндометриомой. Известно, что диаметр кисты также может коррелировать с длительностью и выраженностью воспаления воздействующего на здоровую ткань яичника [116].

Однако потеря овариального резерва может происходить и при небольшом размере эндометриомы. Помимо местной воспалительной реакции, оксидативный стресс может явиться причиной истощения яичников. В исследованиях X.Zhang и соавт. (2006), проведенных *in vitro*, показано, что оксидативный стресс является причиной апоптоза и некроза примордиальных фолликулов [194]. Также M.M.Dolmans и соавт. (2007), в своих исследованиях по трансплантации ткани яичника, человека выявили ускоренную активацию роста фолликулов и быстрое снижение числа примордиальных фолликулов, как следствие недостатка васкуляризации и гипоксического поражения тканей яичника [195].

Необходимость проведения гормонального лечения, на современном этапе, признается всеми специалистами, занимающимися проблемой эндометриоза. Патогенетическая гормономодулирующая терапия эндометриоза направлена на уменьшение секреции эстрадиола яичниками, вследствие временного угнетения их циклической функции, с целью регресса очагов эндометриоза. Для лечения и профилактики рецидивов эндометриоза, а также перед планированием беременности у больных эндометриозом применяется множество групп гормональных препаратов: агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, антагонисты люлиберинов, антигонадотропины, прогестагены, андрогены с антипрогестероновым и антиэстрогенным эффектами, комбинированные эстроген-гестагенные препараты, ингибиторы ароматаз, антиэстрогены, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов. Выбор лекарственного препарата, его дозы и продолжительности приема осуществляется индивидуально, в зависимости от различных факторов: возраста, степени распространенности

эндометриоидного процесса, выраженности болевого синдрома, репродуктивных планов и т.д. [46].

В течение многих лет для медикаментозной терапии эндометриоза применяются агонисты гонадотропин-релизинг гормона (аГнРГ). Как известно, аГнРГ приводят к десенситизации гипофиза и подавлению продукции гипофизарных гонадотропинов, вследствие чего угнетается рост доминантного фолликула и возникает состояние выраженной гипоестрогенемии. Это является одним из факторов, способствующих подавлению роста гетеротопических очагов.

Молекулы аГнРГ связываются со специфическими рецепторами, состоящими из семи трансмембранных доменов на гонадотропных клетках гипофиза, стимулируя быструю мобилизацию Ca^{2+} и приток ионов Ca . При связывании ГнРГ-рецепторов активируется α -субъединица гуанозинтрифосфата, связывающая протеин G_q , что приводит к стимуляции β -типа фосфолипазы C (PLC) и повышению уровня вторичных мессенджеров -диацилглицерина (ДАГ) и инозитолтрифосфата [117]. ДАГ и Ca^{2+} активируют протеинкиназу C, каскад митоген-активируемой протеинкиназы, и стимуляции синтеза арахидоновой кислоты, высвобождению (или синтезу) гонадотропинов, регулирующих стероидогенез и гаметогенез в яичниках [147]. Для реализации биологического ответа на 80% необходимо вовлечение только 5% рецепторов ГнРГ. После связывания молекулы ГнРГ с рецептором происходит биологическая инактивация и утилизация рецептора. Синтетические аналоги GnRH приводят к интенсивному выбросу запасов ЛГ и ФСГ ("flare-up эффект"). Тем не менее, длительное применение этих препаратов уменьшает чувствительность клеток гипофиза к гонадотропинам и приводит к подавлению рецепторов ГнРГ («down» регуляция). Аналоги ГнРГ отличаются от естественных молекул ГнРГ их в 100-200 раз большей способностью к связыванию с рецепторами [117]. Агонисты ГнРГ включены, в национальные профессиональные

рекомендации, в качестве средств гормональной подготовки больных к протоколу ЭКО.

Однако, глубокая гипоестрогения, возникающая на фоне приема препаратов аГнРГ сопровождается, у большинства пациенток, побочными эффектами различной степени выраженности: приливы жара, сухость слизистой оболочки влагалища, снижение либидо, уменьшение размеров молочных желез, нарушение сна, эмоциональная лабильность, раздражительность, головные боли и головокружения. Также, наблюдается ускоренное снижение минеральной плотности костной ткани.

Диеногест – дериват 19-нортестостерона – прогестаген, отличающийся от двух других производных 19-нортестостерона наличием цианометильной группы в положении 17-альфа. Таким образом, диеногест имеет свойства производных 19-нортестостерона – короткий период полувыведения, выраженное трансформирующее действие на эндометрий, высокая биодоступность, а также свойства производных прогестерона – антиандрогенное и антигонадотропное действия [150].

Первые данные исследования с целью лечения эндометриоза диеногеста начались в 1987 году, где была показана полная регрессия эндометриозидных гетеротопий у двух третей больных [142]. Эффективность диеногеста в лечении эндометриоза обусловлена сочетанием нескольких механизмов воздействия. Центральным механизмом действия является антигонадотропный эффект, вследствие которого не происходит роста доминантного фолликула и овуляции и синтеза эстрогенов в яичнике. Также наблюдается умеренное снижение концентрации эстрадиола в плазме крови. В проведенном Т. Strowitzki и соавт. (2015) рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было отмечено снижение уровня эстрадиола при приеме диеногеста 2 мг в сутки на 70 пмоль/л (базальный уровень 243 пмоль/л) и повышение уровня эстрадиола на 70 пмоль/л (базальный уровень 243 пмоль/л) в плацебо группе после 12 недель исследования (“терапевтическое окно” - 110-184 пмоль/л) [175]. Диеногест достаточно

высоко селективен и обладает умеренным аффинитетом к прогестероновым рецепторам [164]. Наиболее выраженное влияние диеногеста на эндометрий, среди всех прогестинов, обусловлено высоким соотношением между дозой, подавляющей овуляцию, и дозой, необходимой для трансформации эндометрия.

В исследовании J.Kitawaki и соавт. (2011) показана высокая эффективность использования диеногеста в качестве терапии после использования агонистов ГнРГ. По мнению авторов, необходимость продолжения терапии обусловлена ограниченностью возможного времени применения препаратов агонистов ГнРГ (6 месяцев) и высокой частотой рецидивов заболевания после отмены гормональной терапии [118].

Известными положительными свойствами диеногеста являются отсутствие глюкокортикоидной, минералокортикоидной и андрогенной активности. Около 90% препарата при пероральном применении связывается с альбуминами плазмы крови и только 10% остается в свободной форме. Высокий уровень концентрации свободно циркулирующего в плазме препарата объясняет его проникновение в различные ткани организма [164]. Диеногест не связывается с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), не влияет на его уровень в плазме крови, и не вытесняет тестостерон из связи с ГСПС. Таким образом, диеногест не влияет на метаболизм тестостерона и не обладает андрогенным эффектом [150]. Диеногест обладает высокой биодоступностью (90%) при пероральном применении (максимальная концентрация в крови наблюдается через 2 часа), относительно коротким периодом полувыведения, составившим от 7,5 до 8,9 часов при однократном применении в дозировке от 1 до 9 мг. При длительном применении устойчивая концентрация препарата в крови достигалась в течение 4 дней [150].

По данным литературы, существует множество контраверсий по поводу необходимости хирургического лечения ЭЯ перед использованием программ ВРТ у больных с бесплодием. Также не существует однозначного мнения по

поводу влияния оперативного лечения на исходы ВРТ. По мнению некоторых авторов, во многих клинических ситуациях, хирургическое лечение по поводу эндометриоидных кист яичников, перед проведением программ ВРТ, имеет преимущества по разным причинам.

Одна из причин заключается в том, что, при наличии в яичнике эндометриомы может быть затруднен доступ к фолликулам во время пункции их с целью забора яйцеклеток. Также имеется вероятность случайного нарушения целостности капсулы кисты во время пункции фолликулов, при этом может произойти смешивание яйцеклеток с жидкостью, содержащейся в эндометриоме, что может оказывать негативное влияние на яйцеклетки. Третья причина – это существующее мнение, что удаление эндометриомы при наличии бесплодия могло бы улучшить исходы ВРТ. Однако, воздействие каждого из этих факторов необходимо рассматривать индивидуально. Во-первых, не во всех случаях, при наличии эндометриомы затруднен доступ к фолликулам. Как правило, невозможность доступа к фолликулам во время пункции может иметь место при эндометриомах, имеющим средний диаметр больше 3-4 см.

В отношении вопроса отрицательного воздействия содержимого эндометриомы на яйцеклетки, при смешивании их во время пункции, можно сказать, что есть предположения, но нет опубликованных доказательных исследований на этот счет. Напротив, имеется одна публикация, в которой авторы оценивали качество яйцеклеток при эндометриозе и получили данные о том, что смешивание яйцеклеток с содержимым эндометриомы не оказало влияния на показатели фертилизации на ранних стадиях развития эмбрионов [119].

По поводу влияния хирургического лечения эндометриомы на исходы ВРТ известны два мета-анализа, авторы которых провели оценку влияния резекции яичника при эндометриомах на исходы ВРТ. I. Tsoumprou и соавт. (2009) в своей работе, включившей пять проведенных разными авторами исследований, показали, что нет значительной разницы между проведенными

циклами гиперстимуляции яичников и числом клинических беременностей. При этом проводилось сравнение группы больных, которым была произведена резекция эндометриомы с контрольной группой больных эндометриозом, у которых хирургического лечения не было [183].

Проведено несколько исследований с целью сравнения результатов ЭКО/ИКСИ циклов при лечении бесплодия у пациенток двух групп, в одной из которых были больные с наличием ЭЯ без оперативного вмешательства, а в другой – пациентки после оперативного лечения эндометриоза. Результаты этих исследований показали, что несмотря на отсутствие различий в клинической беременности и рождаемости между исходами циклов ЭКО/ИКСИ, среднее число полученных ооцитов было ниже в группе пациенток с наличием неоперированных эндометриом [103]. Представляют интерес и результаты кохрейновского мета-анализа, включившего 312 пациентов, которые также подтвердили, что исходы хирургического лечения ЭЯ не имеют преимуществ для дальнейшего лечения бесплодия методами ВРТ [64]. Одним из важных факторов, при оценке влияния хирургического лечения ЭЯ на исходы лечения бесплодия в циклах ВРТ, является то, что эти попытки оценки не являются достаточно достоверными в связи с тем, что в этих исследованиях не были приняты во внимание различные виды хирургических техник (аспирация, стриппинг и тотальная эксцизия, частичная резекция, абляция), которые могли оказать влияние на полученные результаты, а также не учитывался размер эндометриомы, что также является немаловажным. Также существует мнение, что важными условиями для решения вопроса в пользу хирургического лечения ЭЯ является размер - средний диаметр эндометриомы должен быть больше, чем 3-4 см перед ВРТ, что может улучшить доступ к яичнику во время пункции. Также, несомненно, хирургическое лечение необходимо при наличии у пациентки болевого синдрома [85]. А. Garsia-Velasco и Е. Somigliana (2009) в своей публикации предложили использование определенных маркеров, с помощью которых определяется необходимость хирургического лечения,

предшествующего методам ВРТ. Авторы предлагают проведение, в обязательном порядке, хирургического лечения при имеющемся быстром росте ЭЯ, наличии подозрительных включений внутри капсулы кисты при ультразвуковом исследовании; при наличии болевого синдрома или предполагаемого риска разрыва кисты во время беременности, а также при невозможности доступа к фолликулам в здоровой яичниковой ткани во время пункции. Также необходимо отметить очень важный момент при выборе тактики ведения пациенток, имеющих в анамнезе хирургическое лечение по поводу ЭЯ, у такой категории больных необходимо максимально отдавать предпочтение консервативным методам лечения, минимизировать любые факторы риска в отношении кровоснабжения яичников и сохранить нормальную овариальную ткань [88, 178].

Следует подчеркнуть, что, в литературе имеется также немало аргументов и против хирургического лечения ЭЯ до использования методов ВРТ. По крайней мере, это относится к хирургической эксцизии стабильных (не имеющих быстрого роста и подозрительных включений по данным ультразвукового исследования) эндометриом небольших размеров – диаметром менее 3 см [171]. Также имеются данные, что у больных, оперированных независимо от диаметра кисты, в 50% случаев снижена ответная реакция на стимуляцию гонадотропинами в оперированном ранее яичнике и в 13% случаев в этом яичнике отсутствовал рост фолликулов [63]. Эти данные подтверждены и другими исследователями. В систематическом обзоре E. Somigliana, G. Ragni, F. Benedetty и соавт. (2001) было показано, что в 9 из 11 проведенных исследований было продемонстрировано статистически значимое послеоперационное снижение уровня антимюллеровского гормона, после хирургической эксцизии двухсторонних эндометриом [171]. L. Muzzii и соавт. (2014) провели мета-анализ, в который были включены данные 597 пациенток из 13 проведенных исследований. Авторами было показано, что при подсчете числа антральных фолликулов в оперированном и интактном яичниках, число фолликулов в пораженном

яичнике было значительно ниже [144]. Н. М. Harb и соавт. (2013) провели мета-анализ в котором продемонстрировали, что число имплантаций и число клинических беременностей существенно меньше у женщин, имеющих 3-4 стадию эндометриоза [102].

В свою очередь, в своем исследовании S.V.Hong и соавт. (2017) сравнили показатели числа клинических беременностей и живорождений между двумя группами больных - с низким овариальным резервом и наличием в анамнезе хирургического вмешательства по поводу эндометриомы и без него. В результате получили данные, показавшие, что исходы ВРТ циклов, включая наличие клинической беременности и показатели живорождений не имели значимой разницы между этими двумя группами больных. Авторы сообщают, что возникновение бесплодия, связанного с эндометриозом, принято относить к сниженному овариальному резерву, но совершенно не принимаются во внимание, не менее значимые факторы, такие как, сниженная восприимчивость эндометрия, плохое качество яйцеклеток и эмбрионов [108]. Одно из контрастных исследований было проведено Н.К.Ороien и соавт. (2011), в котором авторы показали, что предшествующее программам ВРТ, хирургическое вмешательство, может иметь и положительные результаты. В исследование были включены пациентки с 1-2 стадией эндометриоза, которым была произведена резекция яичника по поводу ЭЯ и контрольная группа, включающая пациенток с эндометриозом, которым была проведена только диагностическая лапароскопия. Были получены данные, что число клинической беременности значительно выше (40,1 против 29,4% $p=0,004$) и число имплантаций (30,9 против 23,9%, $p=0,02$) в группе пациенток с резекцией ЭЯ, в сравнении с группой пациенток, которым производилась только диагностическая лапароскопия [151]. P.N.Baggi и соавт. (2010) провели оценку 800 пациенток с бесплодием, связанным с эндометриозом, наблюдаемых в течение 7 лет. Было обнаружено, что число наступивших беременностей оказалось значительно выше у пациенток, которым было произведено хирургическое

лечение и ВРТ, в сравнении с группами больных, кому было произведено только хирургическое лечение и группой пациенток только с ВРТ или без лечения [62].

Резюме. Актуальность проблемы эндометриоза и бесплодия не вызывает сомнений. Распространенность заболевания растет, несмотря на новые, более эффективные методы диагностики и лечения. Одним из важных вопросов при наличии у больной ЭЯ и бесплодия является индивидуализированный подход к лечению с обязательным определением состояния овариального резерва. С целью профилактики дальнейшего снижения овариального резерва, необходим поиск новых, наиболее щадящих методик хирургического лечения, позволяющих избежать дополнительной травмы овариальной ткани, определяющей как дальнейшие исходы лечения бесплодия, так и гормональную функцию пациентки, в целом. В современных условиях нет однозначного мнения о причинах снижения овариального резерва при эндометриозе. Известно, что степень снижения овариального резерва не коррелирует со степенью распространенности заболевания и частотой наступления беременности. Представленный литературный обзор показывает, что лечение эндометриоза при наличии бесплодия, представляет собой, в настоящее время, крайне актуальную проблему как для репродуктологов, так и для хирургов-гинекологов, занимающихся оперативным лечением данной категории больных.

ГЛАВА II

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

В данной главе представлены результаты клинико-статистического анализа 305 женщин, включая 250 больных с ЭЯ и 55 пациенток контрольной группы без эндометриоза, включенных в морфологический этап исследования. С целью изучения влияния ЭЯ на овариальный резерв обследованы 45 пациенток с бесплодием, имеющим в анамнезе одностороннюю эндометриоидную кисту яичника. При этом оценивались параметры фолликулогенеза, оогенеза и эмбриогенеза отдельно в пораженном эндометриозом и контралатеральном интактном яичниках.

В исследование, имеющее целью определить наиболее щадящий, по отношению к овариальному резерву, тип хирургического лечения были включены 205 пациенток, из которых 127 (62%) женщин прооперированы с использованием биполярной коагуляции, 78 (38%) больных - с применением гемостатических матриц.

В морфологическое исследование с целью определения маркеров фиброза и воспаления в капсуле эндометриомы и в эндометрии, а также сравнительное гистологическое исследование эндометрия была включена 121 пациентка, из них – 86 (71%) больных эндометриозом и 35 (29%) пациенток в контрольной группе – без эндометриоза. Также проведена оценка данных показателей в капсуле ЭЯ, здоровой ткани интактного яичника и в эндометрии, а также в эндометрии после лечения. Проанализированы основные клинические и морфологические показатели групп пациенток для сравнения ИГХ маркера фиброза альфа-SMA в эндометрии у больных эндометриозом и здоровых пациенток. Ниже приведены клинические характеристики женщин согласно этапам их включения в исследование.

2.1. Клиническая характеристика женщин, которым проводилось лечение бесплодия с применением программ ВРТ

С целью изучения влияния ЭЯ на состояние овариального резерва у больных с бесплодием в программах ВРТ обследовано 45 женщин. Все пациентки имели в анамнезе оперативное лечение по поводу односторонней ЭЯ и планировали лечение бесплодия с применением программ ВРТ. При этом пациентки, у которых на момент вступления в протокол ЭКО/ИКСИ был обнаружен рецидив ЭЯ, были исключены из исследования. Все пациентки были прооперированы методом цистэктомии, тип интраоперационного гемостаза во время хирургического лечения ЭЯ, у многих пациенток, был неизвестен, так как сами пациентки не обладали объективной информацией о деталях интраоперационного гемостаза, а в протоколах операций, имеющих у больных, были указания только на то, что капсула кисты удалена (без подробных описаний метода). В исследование были включены только те пациентки, у которых обязательно присутствовали данные гистологических исследований с подтверждением об удаленной эндометриоидной кисте яичника.

В данном исследовании, во время протоколов ЭКО/ИКСИ, после проведенной КОС и пункции фолликулов, все полученные из оперированного и пораженного ЭЯ фолликулы помещали в разные, маркированные чаши Петри. В дальнейшем оценку яйцеклеток и эмбрионов также производили с отдельной маркировкой.

Возраст обследованных пациенток составил от 28 до 43 лет, медиана (межквартильный размах) - 33 (30;36) года. Основной жалобой больных являлось бесплодие (100%). Также среди жалоб были отмечены – болевой синдром у 32 (65,3%) человек, дисменорея наблюдалась у 36 (73,5%) пациенток, нарушения менструального цикла отмечены у 18 (36,7%) больных, при этом, полименорея – у 13(26,5%) пациенток. Оценка менструальной функции проводили по возрасту менархе, продолжительности менструального кровотечения и менструального цикла, объему менструации.

В данном исследовании возраст менархе варьировал от 10,5 до 15 лет, медиана 12 (11,12) лет, длительность менструального кровотечения составила от 4 до 7, медиана 5 (4;5) дней, продолжительность менструального цикла составила от 23 до 32 дней, медиана 28 (26;29) дней. Из сопутствующих гинекологических заболеваний 7 (14,3%) пациенток имели эктопию шейки матки, 18 (36,7%) человек миому матки с размерами узлов от 1 до 4 см.

Пациентки имели бесплодие длительностью от 1 до 12 лет, медиана - 3 (2;6) лет. При этом 27 из 45 (60%) пациенток имели первичное, а 18 из 45 (40%) – вторичное бесплодие. Из 18 пациенток, имеющих вторичное бесплодие, в анамнезе были указания на следующие исходы предыдущих беременностей: 9 из 18 (50%) пациенток имели в анамнезе потери беременности на ранних сроках, роды были у 6 из 18 (33%) пациенток, 3 из 18 (17%) пациенток отмечали ранее искусственное прерывание беременности в сроке до 12 недель беременности. Уровень АМГ в сыворотке крови у исследуемых пациенток составил 1,8 (2,8;4,2) нг/мл. Уровень сывороточного ФСГ составил 7,9 (4,2;9,8) МЕ/л.

В зависимости от исходов циклов ЭКО/ИКСИ из 45 женщин выделены 2 группы больных - в первую группу включены 23 из 45(51%) пациентки, у которых произошла имплантация (группа 1.1) и во вторую - 22 из 45 (49%) пациенток, у которых беременность не наступила (группа 1.2). Из 23 пациенток первой группы (группа 1.1) беременность закончилась родами у 16 из 45 (36%) человек (группа 1.1.1) и у 7 из 45(15%) женщин (группа 1.1.2) – потеря беременности в ранних сроках (до 12 недель) (рис. 8).

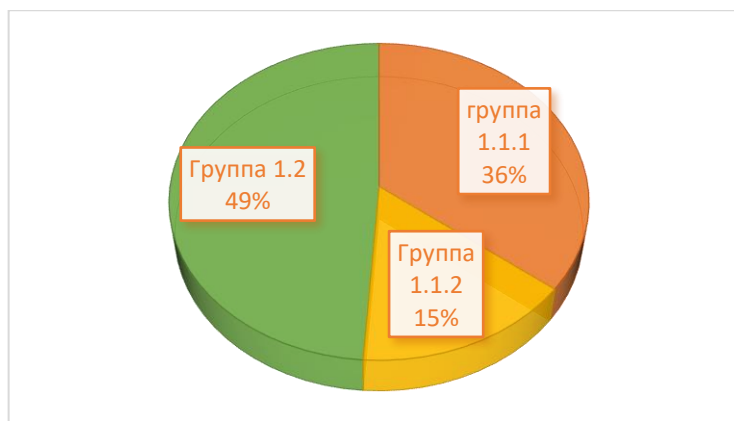


Рис. 8. Группы больных в зависимости от результатов циклов ЭКО/ИКСИ. Группа 1.1.1 – группа пациенток, у которых беременность закончилась родами, группа 1.1.2 – группа пациенток с потерей беременности, группа 1.2 – группа пациенток, у которых в результате ЭКО/ИКСИ беременность не наступила.

В таблице 1 представлены средние значения основных клинических характеристик обследованных групп пациенток.

Таблица 1

Медиана (межквартильный размах) и средние значения (стандартное отклонение) основных клинических и анамнестических данных обследованных групп пациенток

Показатели	Группа 1.1.1 (n=16)		Группа 1.1.2 (n=7)		Группа 1.2 (n=22)		Все группы (n=49)	
	Me (Q1;Q3)	M±SD	Me (Q1;Q3)	M±SD	Me (Q1;Q3)	M±SD	Me (Q1;Q3)	M±SD
Возраст (лет)	30,5 (29;33,5)	31,69±3,55	36 (32;38)	35,0±4,15	33,5 (30;36)	33,64±4,18	33 (30;36)	33,16±4,11
Диаметр кисты (см)	4(3;4)	3,56±1,03	3(3;4)	3,29±0,86	3(3;4)	3,32±0,39	3(3;4)	3,40±0,96
Бесплодие (лет)	3,5 (2;7,5)	4,44±3,35	6(4;10)	7,14±3,48	2 (2,5;4,0)	3,32±2,42	3(2;6)	4,31±3,17
АМГ	2,6 (1,2;3,5)	4,22±4,66	1,7 (1,1;7,0)	2,36±1,46	1,6 (0,3;3,2)	4,13±8,31	1,8 (2,9;4,2)	3,89±6,40
Количество фолликулов в яичнике с ЭЯ	7,0 (5,5;8,5)	7,63±3,64	6(4;8)	6,14±1,86	6,5 (4;7)	5,82±2,22	7(4;8)	6,51±2,75
Количество фолликулов в интактном яичнике	9,0 (6,5;13,5)	9,79±3,66	10 (6;10)	8,71±3,50	8(6;9)	8,36±3,09	9(6;10)	8,91±3,35
Количество полученных яйцеклеток из оперированног	4,4 (1,5;6,5)	4,25 ±3,02	4(4;5)	4,29±3,05	2,5(1;5)	2,73 ±1,25	4(2;5)	3,51±2,44

о яичника								
Количество полученных яйцеклеток из интактного яичника	6 (3,5;8,5)	6,31±3,34	5(4;6)	5,0±1,83	3,5(3;6)	3,95±2,08	5(3;6)	4,96±2,74
Количество эмбрионов типа А и В из оперированного яичника	1,5 (0;2,5)	1,69± 1,82	3(2;3)	2,57±0,8 9	1(0;2)	1,27±1,08	2(1;2)	1,62±1,40
Количество полученных эмбрионов типа А и В из интактного яичника	2(1;3)	2,56± 1,67	2(1;2)	1,89±0,6 9	2(1;2)	1,64±1,14	2(1;2)	2,0± 1,35

Примечание - группа 1.1.1 -пациентки, у которых беременность закончилась родами, группа 1.1.2. – пациентки с потерей беременности ранних сроков, группа 1.2 – пациентки, у которых беременность не наступила.

Из данных анамнеза выяснено, что всем больным, включенным в исследование, после произведенного ранее хирургического лечения по поводу ЭЯ была проведена гормонотерапия, данные по группам представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение групп лекарственных препаратов для гормонотерапии у групп пациенток в программах ВРТ

Группа препаратов	Группа 1.2 (n=22)		Группа 1.1 (n=23)	
	абс.	%	абс.	%
Агонисты ГнРГ	17	77	18	78
Прогестины	3	14	3	13
КОК	2	7	2	9

Примечание: группа 1.1 – пациентки, у которых наступила беременность в результате ЭКО/ИКСИ, группа 1.2 – пациентки, у которых беременность не наступила.

Из данных, представленных в таблице 2 следует, что из 23 пациенток первой группы (группа 1.1), у которых наступила беременность, 17 (74%) пациенток принимали препараты группы агонистов ГнРГ, 4 (17%) пациентки принимали прогестины, 2 (9%) пациентки принимали КОК. Из 22 пациенток второй группы (группа 1.2), у которых имплантация не произошла 17 (77%) принимали препараты группы агонистов ГнРГ, 3 (14%) пациентки принимали прогестины, 2 (9%) использовали КОК.

Резюме. Клинико-anamnestическая оценка больных показала, то все пациентки, включенные в данный этап исследования, соответствовали критериям включения; имели бесплодие длительностью не менее 1 года, перенесли, в анамнезе, хирургическое лечение по поводу эндометриомы одного из яичников. Всем больным, участвующим в исследовании, проведены протоколы ЭКО/ИКСИ с отдельным подсчетом антральных фолликулов в яичниках, с отдельным забором яйцеклеток в маркированные чаши Петри, а также с отдельным культивированием полученных, после оплодотворения, эмбрионов. Больные были разделены по группам, в зависимости от результатов лечения бесплодия. Дальнейшее исследование показало, что группы обследованных больных сопоставимы по основным показателям овариального резерва: возрасту, уровню АМГ в сыворотке крови, количеству антральных фолликулов в яичниках ($p > 0,05$). Результаты оценки представлены в главе III.

2.2. Клиническая характеристика больных, которым проводилось хирургическое лечение по поводу эндометриоза яичников

В данном исследовании участвовали 205 пациенток с бесплодием и ЭЯ, которым выполнялась лапароскопическая цистэктомия. Задачей данного этапа исследования являлось определить наиболее щадящего способа хирургического лечения, позволяющего уменьшить интраоперационную

травму яичниковой ткани для максимального сохранения овариального резерва и репродуктивной функции у больных ЭЯ.

Во время хирургического лечения, после пункции кисты яичника проводили эвакуацию (аспирацию) «шоколадного» содержимого кисты и удаляли ее капсулу stripping-методом (вылущиванием или энуклеацией), используя 2 зажима типа Mannes. При этом, во время энуклеации капсулы кисты, в случаях ее плотного сращения с окружающей тканью, использовали гидропрепаровку ткани яичника под капсулой, для уменьшения вероятности удаления здоровой овариальной ткани. После удаления капсулы кисты, гемостаз происходил отчасти самостоятельно в течение 1-5 минут. Полость, оставшуюся после удаления капсулы, промывали и, с целью гемостаза, использовали один из двух способов окончательного гемостаза: гемостатические матрицы Surgiflo или Surgicel (Ethicon, США), или точечную биполярную коагуляцию.

В зависимости от способа гемостаза выделены 2 группы больных: в 1-й группе ($n=127$) использовали биполярную коагуляцию (группа 2.1), во 2-й группе ($n=78$) - гемостатические матрицы (группа 2.2). Данные о распределении пациенток по группам представлены на рисунке 9.



Рис. 9. Схема распределения больных по группам в зависимости от способа интраоперационного гемостаза

Возраст пациенток, участвовавших в данном исследовании, составил от 20 до 45 лет, медиана (межквартильный размах) - 33 (29-37) года, при этом в первой группе больных, оперированных с применением электрокоагуляции возраст варьировал от 20 до 43 лет, медиана 33 (30;37), во второй группе от 23 до 45 лет, медиана 31(29;36), группы, достоверных отличий по возрасту не имели ($p>0,05$). Длительность бесплодия до обращения пациенток для хирургического лечения составила в первой группе от 1 до 13 лет, медиана - 2 (1;5), во второй группе от 1 до 15 лет, медиана – 1 (1;4).

Не принимая во внимание бесплодия, имеющегося у всех пациенток (100%), наиболее частой жалобой, среди больных, был болевой синдром, который отмечен в первой группе больных у 98 (77,2%) женщин, во второй группе пациенток у 59 (75,6%) человек.

Дисменорея была отмечена у 102 из 127 (80,3%) пациенток среди больных первой группы, и у 61 из 78 (78,2%) пациенток второй группы. Нарушения менструального цикла среди больных, оперированных с применением коагуляции отмечены у 56 из 127 (44,1%) больных, а во 2-й группе у 32 из 78 (41,0%). При этом, наиболее часто в обеих группах наблюдалась полименорея – у 39 из 127 (30,7%) и 19 из 78 (24,4%) пациенток соответственно по группам.

Оценку менструальной функции проводили по возрасту менархе, продолжительности менструального кровотечения и менструального цикла, объему менструации. Возраст менархе среди больных, оперированных с использованием коагуляции, составил от 10 до 16 лет, медиана - 12 (10;13) лет, в группе пациенток с применением гемостатических матриц – от 11 до 16, медиана - 12 (11;13) лет. Длительность менструального кровотечения в 1 группе составила от 4 до 7, медиана - 6 (4;5) дней, во второй группе от 4 до 8, медиана - 5(4;6). Продолжительность менструального цикла составила, среди больных, оперированных с применением коагуляции (группа 2.1) от 22 до 32 дней, медиана - 28 (25;29) дней, среди больных, оперированных с использованием гемостатических матриц (группа 2.2) – от 23 до 33 дней,

медиана - 27(24;30). Полименорея, среди больных обеих групп, наблюдалась, почти с одинаковой частотой - 49 из 127 (38,6%) и 29 из 78 (37,2%) больных, соответственно. Обследованные группы однородны, значимых отличий групп не выявлено ($p>0,05$).

Из сопутствующих гинекологических заболеваний 46 из 127 (36,2%) пациенток первой группы и 25 из 78 (32,1%) больных второй группы имели эктопию шейки матки. Миома матки была диагностирована у 39 из 127 (30,7%) человек среди больных, оперированных с применением коагуляции и у 19 из 78 (24,3%) больных, оперированных с использованием гемостатических матриц. Размеры узлов среди больных обеих групп варьировали от 1 до 6 см. При этом, во время хирургического лечения, лапароскопическим доступом была произведена миомэктомия у 7 (5,5%) пациенток в первой группе и у 3 (3,8%) больных во второй группе. Методом гистерорезектоскопии с применением биполярного резектоскопа миомэктомия была выполнена у 5 (3,9%) пациенток в первой группе больных и у 2 (2,5%) – во второй группе. Осложнений, в время и после выполнении миомэктомии, у пациенток не было.

Анализируя состояние основных показателей овариального резерва, также достоверных отличий между двумя группами пациенток не выявлено. Уровень сывороточного АМГ у больных группы 1.1 варьировал от 0,1 до 9,1 нг/мл, медиана – 3,40 (1,53;5,30) нг/мл, среди больных группы 2.2 от 0,1 до 10,8, медиана - 2,65 (1,64;5,53) нг/мл, $p>0,05$. Уровень ФСГ в сыворотке крови, оцененный на 2-5 день менструального цикла в первой группе больных был в интервале от 2,0 до 28,8 МЕ/л, медиана – 5,90 (4,15;8,40), во второй группе – от 2,0 до 17,0, медиана - 5,34 (4,10;7,50) МЕ/л. В данном исследовании 76 (37,1%) пациенток имели сниженный овариальный резерв (уровень сывороточного АМГ<1нг/мл) и 129 (62,9%) инфертильных пациенток с эндометриоидными кистами яичников имели уровень АМГ в сыворотке крови >1 нг/мл. При этом, среди пациенток группы 2.1, прооперированных с использованием биполярной коагуляции низкий

уровень АМГ в сыворотке крови имели 43 (56,5%), а уровень АМГ>1 нг/мл – 84 (65,1%) больных. Из пациенток группы 2.2, прооперированных с применением гемостатических матриц уровень АМГ>1 нг/мл был у 45 (34,9%), а низкий уровень АМГ отмечен у 33 (43,5%) пациенток (табл. 3).

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от уровня АМГ в сыворотке крови и способа интраоперационного гемостаза

Уровень АМГ в сыворотке крови (нг/мл)	абс. (%)	Группа 2.1 n=127		Группа 2.2 n=78	
		абс.	%	абс.	%
АМГ < 1	76 (37,1%)	43	56,5	33	43,5
АМГ > 1	129 (62,9%)	84	65,1	45	34,9
Всего	205	127	62	78	38

Количество антральных фолликулов в оперированном яичнике у больных в первой (2.1) группе (оперированных с применением биполярной коагуляции), оцененных при трансвагинальном ультразвуковом исследовании, варьировало от 2 до 11, медиана - 6 (4;7) фолликулов; у больных во второй группе (2.2) число фолликулов в оперированном яичнике было от 2 до 10, медиана - 6 (5;7). Количество антральных фолликулов в интактном яичнике до операции в 1 группе больных составляло от 4 до 14 фолликулов, медиана - 9 (7;10), во второй группе, соответственно, от 3 до 13, медиана - 8 (7;10) фолликулов.

У всех 205 пациенток (100%) был установлен диагноз бесплодия (длительностью от 1 до 12 лет), при этом первичное бесплодие отмечено у 48 (23,4%), вторичное – у 157 (76, 6%) больных. Всем больным диагноз кисты яичника был установлен по данным трансвагинального ультразвукового исследования, размеры кист варьировали от 2 до 9 см, медиана – 4(3;5) см. В первой группе пациенток диаметр эндометриоидной кисты составил от 2 до 8 см, медиана 4 (3;4), во второй группе – от 2 до 9 см, медиана – 4 (3;5) см.

Основные клинические данные о пациентках, участвующих в данном этапе исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4

Основные показатели овариального резерва, уровня СА-125, размеров кист яичников групп пациенток, участвующих в исследовании

Оцениваемые параметры	Все пациентки (n=205)		Группа 2.1 (n=129)		Группа 2.2 (n=78)	
	М ±SD (95%ДИ)	Me (Q1;Q3)	М ±SD (95%ДИ)	Me(Q1;Q3)	М ±SD (95%ДИ)	Me(Q1;Q3)
Возраст, (лет)	32,95±4,78 (31,92-34,39)	33 (29;37)	33,37±4,60 (32,56-34,18)	33(30;37)	32,26±5,01 (31,13-33,39)	33(29;37)
Уровень ФСГ в сыворотке крови, (МЕ/л)	6,7±4,03 (6,15-7,26)	5,6 (4,1;8,1)	7,05 ±4,05 (6,26–7,84)	5,9 (4,15;8,40)	6,14±3,04 (5,26-6,83)	5,34 (4,10;8,40)
Диаметр ЭЯ, (см)	4,05 ±1,33 (3,87-4,23)	4(3;5)	3,91 ±1,26 (3,68 – 4,13)	4(3;4)	4,05 ±1,41 (3,87-4,23)	4(3;5)
Уровень СА-125, МЕ/л	29,9 ±4,03 (17,0-87,0)	31,8 (19,1;76;2)	26,4 ±4,05 (17,8-66,7)	29,7 (19,1;69,9)	34,5 ±4,04 (27,8-87,0)	33,7 (26,1;76,2)
Уровень АМГ в сыворотке крови, (нг/мл)	3,66±2,63 (3,3-4,02)	2,96 (1,60;5,40)	3,66±2,53 (3,22-4,11)	3,40 (1,43;5,20)	3,66±2,8 (3,02-4,29)	2,65 (1,64;5,53)

Примечание:

- группа 2.1 – больные, прооперированные с использованием биполярной коагуляции,
- группа 2.2 – больные прооперированные с применением гемостатических матриц;
- М±SD – среднее значение ± стандартное отклонение,
- ДИ95% - 95%-й доверительный интервал,
- Me (Q1;Q3) – медиана, верхний и нижний квартили.

Все пациентки, включенные в данное исследование, отмечали регулярный менструальный цикл, в анамнезе у них ранее не было операций на яичниках, не принимали гормональные препараты в течение предшествующих 6 месяцев, не имели эндокринных и других тяжелых соматических заболеваний.

У всех женщин, включенных в исследование, были измерены онкомаркеры, подсчитан индекс ROMA, при этом HE-4 и индекс ROMA у всех 100% пациенток были в пределах нормы, уровень СА-125 в сыворотке крови значительно варьировал. В первой группе пациенток уровень СА-125 составил от 16 до 132 МЕ/л, в среднем 29,9±4,03 МЕ/л, во второй группе

уровень СА-125 в сыворотке крови составил от 12 до 121 МЕ/л, в среднем $26,4 \pm 4,95$ МЕ/л. Подробные клинико-anamнестические и основные статистические характеристики обследованных групп пациенток до и после оперативного лечения представлены в приложении А.

Резюме. Клинико-anamнестическая оценка двух групп больных, включивших 205 человек, прооперированных двумя способами: 127 (62,3%) женщин с применением биполярной коагуляции, и 78 (37,7%) человек - с использованием гемостатических матриц, показала, что все пациентки обеих групп соответствуют критериям включения в исследование. По основным показателям овариального резерва, клиническим и лабораторным данным достоверных отличий между двумя исследуемыми группами не выявлено. По распределению внутри групп больных с низким уровнем АМГ (<1 нг/мл) и уровнем АМГ >1 нг/мл группы были однородны ($p > 0,05$). Результаты представлены в главе III.

2.3 Характеристика пациенток, включенных в морфологический этап исследования

Всем пациенткам, участвующим в исследовании с применением хирургических методов лечения ($n=260$), выполнено стандартное гистологическое исследование.

Для оценки макрофагально-фибробластических процессов в эутопическом и эктопическом эндометрии использовали иммуногистохимическое (ИГХ) определение CD-68-макрофагов и альфа-SMA-маркера миофибробластов. В сравнительное комплексное ИГХ исследование включена 121 пациентка, из которых основную исследуемую группу составили 86 (71 %) женщин с эндометриоидными кистами яичников (ЭЯ) (группа 3.1) и группу сравнения составили 35 (29 %) пациенток с неэндометриоидными (серозными) кистами яичников (СКЯ) (группа 3.2). У всех обследованных женщин ($n=121$) интраоперационно были получены

биоптаты слизистой полости матки для морфофункциональной оценки эутопического эндометрия. ИГХ исследование и оценку экспрессии CD-68-макрофагов и альфа-SMA маркера миофибробластов выполняли как в капсулах ЭЯ (группа 3.1 – основная) и СКЯ (группа 3.2 - сравнения), так и в эндометрии у женщин первой и второй групп. Контрольную группу для оценки экспрессии альфа-SMA-маркера миофибробластов и CD-68+макрофагов в эндометрии до и после гормонотерапии составили 20 здоровых пациенток, обратившихся в клинику по поводу мужского фактора бесплодия.

Средние показатели возраста пациенток и диаметра кист яичников в исследуемых группах представлены в таблице 5.

Таблица 5

Средние значения возраста пациенток и диаметра эндометриоидных и неэндометриоидных (серозных) кист яичников

Показатель и	Группа 3.1 (n=86)			Группа 3.2 (n=35)			Критерий Манна- Уитни
	M±SD	ДИ95%	Медиана (Q1;Q3)	M±SD	ДИ95%	Медиана (Q1;Q3)	
Возраст (лет)	34±6,36	32,64- 35,36	34 (29;39)	36,60±6,90	34,23-38,97	38 (31;42)	p=0,029
Диаметр кисты (см)	3,98 ±1,41	3,58-4,48	4 (3;5)	3,60±1,55	2,74-4,36	4 (3;4)	p=0,044

Примечание:

- группа 3.1 - пациентки с эндометриоидными кистами,
- группа 3.2 - пациентки с серозными кистами яичников.
- M±SD – среднее значение ±стандартное отклонение,
- ДИ95% - 95%-й доверительный интервал,
- Медиана (Q1;Q3) – значение медианы и верхнего и нижнего квартилей.

При анализе возраста обследованных женщин отмечено, что интервал возраста в первой группе (3.1) составил от 22 до 43 лет, средний возраст составил 34,67±6,87 при медиане 34 (29;39), во второй группе (3.2) возраст больных варьировал от 23 до 45 лет, средний возраст пациенток с СКЯ 36,64±7,03 при медиане 38(31;42). Следует отметить, что среднее значение возраста больных в первой и второй группах, соответственно, с наличием ЭЯ

и СКЯ несколько отличается: в данном исследовании возраст пациенток с эндометриозом, в среднем, несколько меньше среднего возраста больных, оперированных по поводу серозных кист яичников ($p>0,05$).

При анализе размеров кист яичников в обоих группах отмечена разница в средних значениях диаметра кисты, в группе пациенток с ЭЯ (3.1) среднее значение составило $3,98\pm 1,41$ см (95%ДИ: 3,58-4,48), а в группе с СКЯ (3.2) средний диаметр кисты составил $3,60\pm 1,55$ (95%ДИ: 2,74-4,36), однако из таблицы 5 следует, что медианы кист в обоих группах находятся в пределах 4 см.

У женщин в исследуемой первой группе ($n=86$) по распространенности (одно или двухстороннее) и локализации (правый или левый яичник) статистически значимых различий не выявлено ($p> 0,05$) (табл. 6).

Таблица 6

Особенности локализации эндометриодных (группа 3.1) и неэндометриодных (серозных) кист (группа 3.2) в яичниках у женщин в двух группах

Локализация кисты в яичниках	Группа 3.1 (n=86)		Группа 3.2 (n=35)	
	Абс	%	Абс	%
Односторонняя:	40	46,5	33	94,3
- справа	22	55	14	42,4
- слева	18	44	18	54,5
Двухсторонняя	46	53,4	2	5,7

Так, ЭЯ с двухсторонним поражением яичников определялись у 46 из 86 (53,4%) пациенток, а с односторонним – у 40 из 86 (46,5%). При одностороннем поражении ЭЯ обнаруживались у 22 из 40 (55%) пациенток в правом яичнике и у 18 из 40 (44%) пациенток - в левом. В группе пациенток с СКЯ достоверно чаще определялось одностороннее поражение яичников – 33 из 35 (94,5%) в сравнении с двухсторонним – 2 из 35 (5,7%) ($p<0,05$). При этом СКЯ при одностороннем поражении не зависели от локализации и почти с одинаковой частотой определялись как в правом, так и левом яичниках, соответственно, 42,4% и 54,5% случаев. При сравнительном

анализе установлено, что ЭЯ статистически достоверно чаще характеризуются двусторонним поражением яичников (53,4%) в сравнении с СКЯ (5,7%) ($p < 0,05$). Тогда как СКЯ достоверно чаще имеют одностороннее поражение (94,3%) в сравнении с ЭЯ (46,5%) ($p < 0,05$). Статистически значимых различий по локализации при одностороннем поражении яичника между ЭЯ и СКЯ не выявлено и оба морфологических варианта с одинаковой частотой обнаруживаются как в правом, (соответственно 55% и 42,4%), так и в левом яичнике (соответственно 44% и 54,5%) (табл. 6).

Подробные количественные характеристики содержания ИГХ маркеров у двух групп пациенток с ЭЯ и СКЯ яичников приведены в приложении В.

Резюме. Клинико-морфологическая оценка групп пациенток, включенных в этап морфологического исследования, показала, что группы больных с эндометриоидными и серозными кистами по основным клиническим характеристикам соответствуют критериям включения в исследование. В группах больных с ЭЯ – 86 человек и с неэндометриоидными (СКЯ) – 35 женщин были оценены основные клинические показатели – возраст, диаметр кисты яичника, а также морфологические показатели – уровни ИГХ маркеров фиброза и воспаления. Результаты сравнительного гистологического и ИГХ исследования описаны в главе III.

ГЛАВА III

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ, КОНСЕРВАТИВНЫХ И ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ И ЭНДОМЕТРИОЗА ЯИЧНИКОВ, МОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

В главе рассматриваются статистические показатели и данные, полученные в результате исследования поэтапно.

На первом этапе оценены статистические данные и проведено сравнительное исследование показателей, полученных при исследовании 45 пациенток, которым проводилось лечение бесплодия с применением программ ВРТ для оценки влияния эндометриоза яичников и хирургического лечения по поводу эндометриомы на состояние овариального резерва.

На втором этапе оценены показатели и проведено сравнение групп из 205 больных эндометриозом, прооперированных с использованием двух способов интраоперационного гемостаза – биполярной коагуляции и гемостатических матриц для определения способа хирургического лечения, наименьшим образом снижающего овариальный резерв. Также проведена оценка использования пациентками в послеоперационном периоде различных видов гормонотерапии для выявления группы лекарственных препаратов, наиболее эффективной при лечении бесплодия.

На третьем этапе рассмотрены показатели морфологического исследования с учетом ИГХ маркеров фиброза и воспаления в капсуле эндометриомы и в эндометрии у 121 пациентки - 86 больных эндометриозом и 35 пациенток в контрольной группе – без эндометриоза. Также проведен статистический анализ и сравнение этих показателей в капсуле эндометриомы, здоровой ткани интактного яичника и в эндометрии, а также в эндометрии после лечения. Проведен анализ показателей групп пациенток для сравнения ИГХ маркера фиброза альфа-SMA в эндометрии у больных эндометриозом и здоровых пациенток.

3.1. Результаты обследования и лечения больных методами ВРТ

Исследование влияния эндометриоза яичников на состояние овариального резерва у больных с бесплодием в программах ВРТ проведено с участием 45 пациенток, имеющих в анамнезе оперативное лечение по поводу односторонней эндометриомы, которым проводилось лечение бесплодия с применением программ ВРТ. Проведен сравнительный анализ количества антральных фолликулов, яйцеклеток и эмбрионов, полученных из оперированного ранее и контралатерального яичника.

Основные клиничко-anamнестические данные пациенток, включенных в данный этап исследования, а также основные данные описательной статистики приведены в таблице 7.

Таблица 7

Основные клинические и анамнестические данные, а также основные полученные статистические данные пациенток, включенных в исследование

Показатели:	M±SD	95%ДИ	Me(Q1;Q3)	P-value
Возраст (лет)	33,16±4,11	31,92-34,39	33(30-36)	p=0,108
Диаметр кисты (см)	3,4±0,96	3,11-3,69	3(3;4)	p<0,001
Бесплодие (лет)	4,31±3,17	3,36-5,26	3(2;6)	p=0,001
АМГ	3,89±6,4	1,97-5,81	1,8(2,9;4,2)	p <0,001
Число фолликулов в яичнике с ЭЯ	6,51±2,75	5,68-7,34	7(4;8)	p<0,001
Число фолликулов в интактном яичнике	8,91±3,35	7,9-9,92	9(6,10)	p=0,004
Число яйцеклеток из оперированного яичника	3,51±2,44	2,78-4,24	4(2;5)	p=0,035
Число яйцеклеток из интактного яичника	4,96±2,74	4,13-5,78	5(3;6)	p=0,026
Число эмбрионов типа А и В из оперированного яичника	1,62±1,4	1,20-2,04	2(1;2)	p<0,001
Число эмбрионов типа А и В из интактного яичника	2,0±1,35	1,49-2,51	2(1;2)	p<0,001

Примечания:

- M - среднее значение показателя,
- SD - стандартная ошибка среднего,
- ДИ 95% - 95% доверительный интервал,
- Me – медиана,
- Q1 и Q3 – верхний и нижний квартили,
- p – уровень значимости проверки на нормальность распределения, критерий Шапиро-Уилка.

Для определения разницы в количестве антральных фолликулов в пораженном и контралатеральном яичниках, а также разницы в количестве полученных яйцеклеток из яичника, оперированного ранее по поводу эндометриомы от количества полученных яйцеклеток из интактного яичника, а также для оценки эмбриологических переменных, т.е. разницы в получении высококачественных эмбрионов (типа А и В) из яичника, оперированного по поводу эндометриомы и интактного яичника был использован непараметрический критерий Вилкоксона для связанных выборок.

Количественные данные сравнительного исследования представлены в таблице 7. Медианные значения (межквартильный размах) количества фолликулов в оперированном по поводу эндометриоза и интактном яичниках, составили 7(4;8) и 9(6;10) соответственно. Медианные значения количества фолликулов в яичнике, оперированном по поводу эндометриоза значимо ниже, чем в контралатеральном, интактном яичнике ($p < 0,001$) (рис. 10).

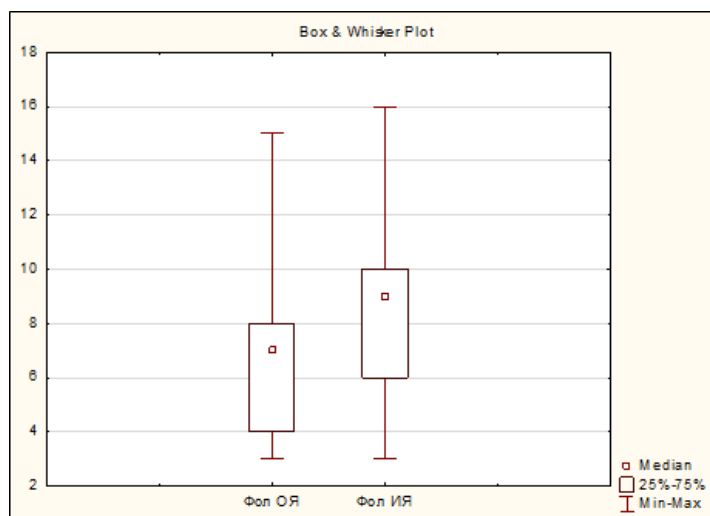


Рис. 10. Диаграмма размаха количества фолликулов в яичнике, оперированном по поводу эндометриоза и количества фолликулов в интактном яичнике по данным УЗИ органов малого таза (Фол ОЯ – число фолликулов в оперированном ранее яичнике, Фол ИЯ - число фолликулов в интактном яичнике)

Полученные данные отдельного измерения количества антральных фолликулов в яичниках, оперированных по поводу эндометриоза и в интактных яичниках, могут свидетельствовать о том, что имеется

достоверное отрицательное влияние эндометриомы яичника на овариальный резерв, оцененный по количеству антральных фолликулов в яичнике.

Количественные данные сравнительного исследования яйцеклеток, полученных из оперированного ранее по поводу эндометриоза и интактного яичников представлены в таблице 7. Значение медианы (межквартильного размаха) количества полученных яйцеклеток из оперированного ранее яичника составило 4 (2;5), из интактного яичника – 5(3;6). Количество яйцеклеток, пунктированных из яичника, оперированного по поводу эндометриоза значительно меньше, чем количество яйцеклеток, полученных из интактного яичника ($p < 0,001$). Полученные данные отражены на рисунке 11. По результатам оценки количества яйцеклеток, полученных из оперированного и интактного яичников, можно считать, что эндометриоз и хирургическое лечение оказывают негативное влияние на овариальный резерв.

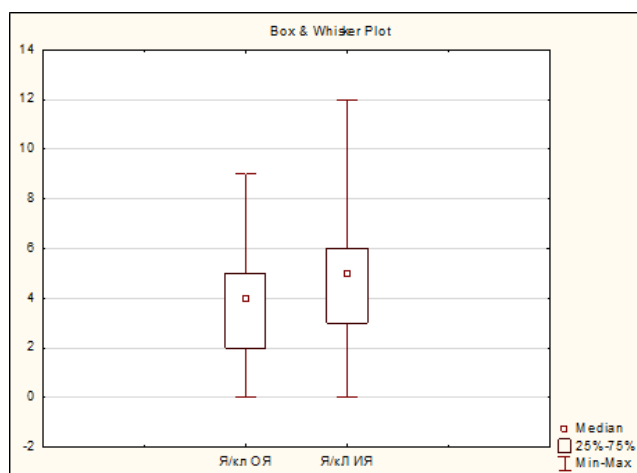


Рис. 11. Диаграмма размаха количества полученных яйцеклеток из яичника, оперированного по поводу эндометриоза от количества фолликулов, полученного из интактного яичника (Я/кл ОЯ – число яйцеклеток, полученных из оперированного ранее яичника, Я/кл ИЯ- число яйцеклеток, полученных из оперированного яичника)

Количественные данные сравнительного исследования отдельно культивированных эмбрионов представлены в таблице 7. Число оплодотворений в пораженных и интактных гонадах составило 48,9% и 51,1% соответственно, общее число полученных эмбрионов несколько

больше из интактного яичника. Среднее число полученных эмбрионов 1 и 2 типа из оперированного яичника составило $1,62 \pm 1,4$, из интактного яичника $2,0 \pm 1,35$. Медианное значение (межквартильный размах) высококачественных эмбрионов типа А и В, полученных из яичника, оперированного ранее по поводу эндометриоза 2(1;3), и соответственно, из интактного яичника – 2(1;3) (рис. 12). Статистический анализ количества высококачественных эмбрионов (типа А и В), оцененных на 2,3-5 сутки, полученных из яичника, оперированного по поводу эндометриоза, и аналогичных эмбрионов, полученных из интактного яичника показал, что, в данном исследовании, статистически значимой разницы между полученными результатами из оперированного и интактного яичников не обнаружено.

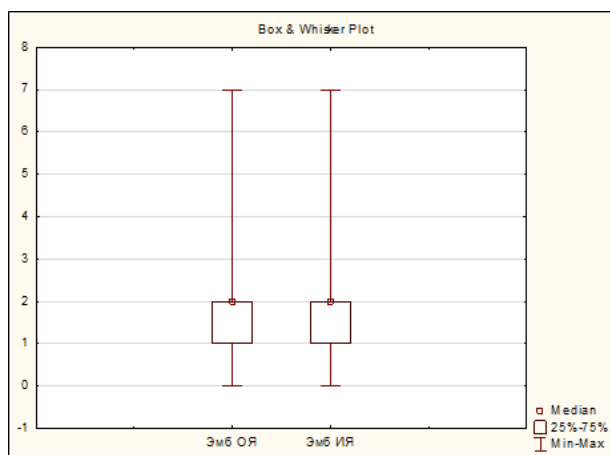


Рисунок 12. Диаграмма размаха количества высококачественных эмбрионов (типа А и В), оцененных на 2,3- 5 сутки, полученных из яичника, оперированного по поводу эндометриоза и количества аналогичных эмбрионов, полученных из интактного яичника (Эмб ОЯ – число эмбрионов, полученных из оперированного яичника, Эмб ИЯ – число эмбрионов, полученных из интактного яичника)

В данном исследовании число оплодотворений и, соответственно, общее число эмбрионов было несколько больше в интактном яичнике. Отсутствие разницы между количеством высококачественных эмбрионов, полученных из интактного и оперированного ранее яичника, указывает на то, что на качество эмбрионов наличие эндометриомы и/или хирургическое лечение по

поводу эндометриоза яичников не оказывают значимого отрицательного влияния.

В данном исследовании имплантация произошла у 23 из 45 женщин (51,1%) и, соответственно у 22 (48,9%) пациенток беременность не наступила ($p>0,05$). Проанализирована зависимость исходов ЭКО/ИКСИ-циклов от возраста пациенток, уровня сывороточного АМГ и диаметра кисты яичника во время предшествующего хирургического лечения. Сравнительные данные двух групп пациенток по данным показателям представлены в таблице 8.

Таблица 8

Результаты сравнения основных показателей в группах больных, у которых произошла имплантация (группа 1.1) и беременность не наступила (группа 2.1)

Показатели	Группа 1.1(n=22) Me(Q1;Q3)	Группа 2.1 (n=23) Me(Q1;Q3)	Критерий Манна-Уитни
Возраст (лет)	32 (29;36)	33,50 (30;36)	$p=0,467$
АМГ (нг/мл)	1,65 (0,34;3,20)	1,90 (1,10;4,90)	$p=0,238$
Длительность бесплодия (лет)	1,40 (0,5;2,10)	1,85 (0,88;3,8)	$p=0,062$
Диаметр кисты яичника (см)	4 (3;4)	3 (3;4)	$p=0,570$

Из данных, представленных в таблице 8, следует, что между группами пациенток с наступившей беременностью (группа 2.1) и пациенток, у которых имплантация не произошла (группа 1.1) не было обнаружено значимых различий по возрасту ($p=0,47$), по количеству лет бесплодия ($p=0,06$), по уровню АМГ в сыворотке крови ($p=0,23$), по диаметру кисты яичника во время хирургического лечения ($p=0,57$).

Проведен анализ зависимости исходов циклов ЭКО/ИКСИ от группы препаратов для гормонотерапии, которую пациентки получали до вступления в программы ВРТ. Из 22 человек, принимавших гормонотерапию, 17(77,3%) использовали агонисты ГнРГ, 3(13%) принимали прогестины, 2(8,7%) принимали КОК (табл. 9).

Исходы лечения бесплодия с применением программ ВРТ

	Агонисты ГнРГ	Прогестины	КОК	Всего
Отсутствует беременность	17(77,3%)	3(13,6%)	2(9,1%)	22
Наступила беременность	18(78,3%)	3(13,0%)	2(8,7%)	23
Всего	35	6	4	45

В данном исследовании значимой зависимости исхода лечения от типа гормональных препаратов у пациенток не было обнаружено ($p=1,0$, хи-квадрат).

Резюме. Анализируя данные проведенного этапа исследования можно заключить, что количество фолликулов в яичнике, оперированном ранее по поводу эндометриомы значимо ниже, чем в интактном яичнике ($p<0,001$). Количество полученных яйцеклеток из оперированного яичника также значимо меньше, чем из интактного ($p<0,001$). Однако, при оценке эмбриологических показателей необходимо отметить, что среднее число оплодотворений в пораженных и интактных яичниках значимо не отличалось и составило 49% и 51% соответственно, общее число полученных эмбрионов несколько больше из интактного яичника, что также может косвенно указывать на отрицательное влияние эндометриоза на овариальный резерв. При этом, в количестве высококачественных эмбрионов типа А и В, полученных из пораженного и интактного яичников значимой разницы не обнаружено. Это может свидетельствовать о том, что наличие в анамнезе эндометриомы и/или хирургического лечения по поводу эндометриоза на качество полученных в программах ВРТ эмбрионов не оказывают отрицательного влияния.

Данные проведенного исследования сравнимы с результатами исследований других авторов, оценивающих влияние эндометриоза на результаты лечения бесплодия в программах ВРТ. Например, M.Hamdan и

G.Dunsellman в 2015 году опубликовали результаты исследования, проведенного с целью сравнения результатов ЭКО/ИКСИ циклов при лечении бесплодия у пациенток двух групп, в одной из которых были больные с наличием эндометриомы без оперативного вмешательства, а в другой – пациентки после оперативного лечения эндометриоза. Результаты этих исследований показали, что, несмотря на то, что различий в клинической беременности и рождаемости между исходами циклов ЭКО/ИКСИ нет, среднее число полученных ооцитов было ниже в группе пациенток с наличием неоперированных эндометриом [103]

В результате проведенного исследования целесообразно заключить, что наличие эндометриомы у больных с бесплодием и необходимостью реализации репродуктивной функции значительно снижает количество фолликулов, полученных ооцитов и общее число эмбрионов из оперированного яичника и соответственно, приводит к ухудшению показателей лечения бесплодия с применением методов ВРТ.

3.2. Результаты хирургического метода обследования и лечения

Из 205 больных эндометриозом яичников, включенных в данный этап сравнительного исследования, в зависимости от способа интраоперационного гемостаза во время хирургического удаления эндометриом выделены 2 группы больных: в группе 2.1 ($n=127$) с целью интраоперационного гемостаза использовали биполярную коагуляцию, в группе 2.2 ($n=78$) - гемостатические матрицы.

Для определения, отличаются ли группы исследуемых пациенток по основным показателям овариального резерва до этапа хирургического лечения, провели проверку однородности. Данные для сравнения исследуемых показателей овариального резерва в двух группах больных до операции представлены в таблице 10.

Таблица 10

Основные показатели овариального резерва до хирургического этапа лечения у больных эндометриозом яичников в двух группах больных, прооперированных с применением двух способов интраоперационного гемостаза

Показатели	Группа 2.1 (n=127)		Группа 2.2 (n=78)		Критерий Манна- Уитни
	Me(Q1;Q3)	M±SD	Me(Q1;Q3)	M±SD	
Возраст (лет)	33 (30;37)	33,37 ±4,60	31 (29;36)	32,26 ±5,01	p=0,06
АМГ (нг/мл)	3,40 (1,43;5,3)	3,66 ±2,53	2,65 (1,64;5,53)	3,66 ±2,80	p=0,76
ФСГ (МЕ/л)	5,9 (4,15;8,9)	7,05± 4,5	5,34 (4,10;7,5)	6,14 ±3,04	p=0,26
Число фолликулов в оперированном яичнике	6 (4;7)	5,87± 1,98	6 (5;7)	5,99 ±1,74	p=0,54
Число фолликулов в интактном яичнике	9 (7;10)	8,53 ±2,4	8 (7;10)	8,51± 2,14	p=0,89

Результаты проверки однородности показали, что группы больных, прооперированных с применением биполярной коагуляции (группа 2.1) и с использованием гемостатических матриц (группа 2.2) однородны по всем основным показателям овариального резерва – возрасту (p=0,06), уровням ФСГ (p=0,26) и АМГ в сыворотке крови (p=0,76), количеству антральных фолликулов в оперированном яичнике (p=0,54) и числу антральных фолликулов в интактном яичнике (p=0,99). Распределение исследуемых групп пациенток по возрасту представлено на рисунке 13.

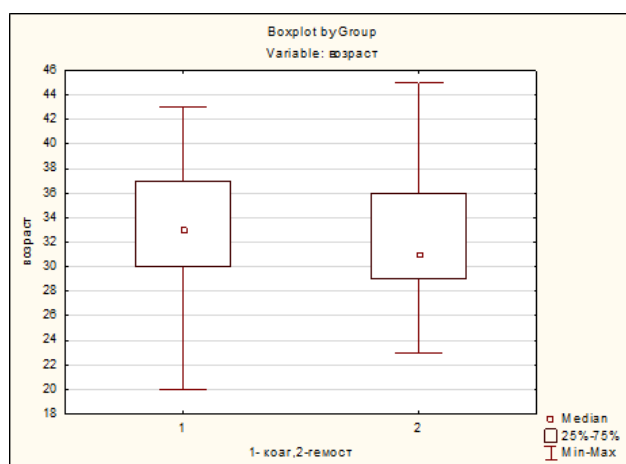


Рис. 13. Диаграмма размаха возраста в группах больных, прооперированных с применением биполярной коагуляции и с использованием гемостатических матриц (1-группа пациенток, прооперированных с применением биполярной коагуляции, 2-группа пациенток, прооперированных с использованием гемостатических матриц)

Проведено сравнение основных показателей овариального резерва до и после операции в группах больных, прооперированных с использованием биполярной коагуляции (группа 2.1) и с применением гемостатических матриц (группа 2.2) с использованием критерия Манна-Уитни. Результаты сравнения представлены в таблице 11.

Таблица 11

Результаты сравнения основных показателей овариального резерва, до и после хирургического лечения, в группах больных, прооперированных с использованием биполярной коагуляции (группа 2.1) и с применением гемостатических матриц (группа 2.2)

Показатели	Группа 2.1 Me(Q1;Q3)	Группа 2.2 Me(Q1;Q3)	Критерий Манна-Уитни
АМГ (нг/мл)	3,40 (1,43;5,3)	2,65 (1,64;5,53)	p=0,76
АМГ после операции (нг/мл)	1,40 (0,5;2,10)	1,85 (0,88;3,8)	p<0,001
ФСГ (МЕ/л)	5,9 (4,15;8,9)	5,34 (4,10;7,5)	p=0,26
ФСГ после операции (МЕ/л)	7,8 (5,8;12,0)	7,0 (4,7;8,5)	p=0,009
Число фолликулов в оперированном яичнике	6 (4;7)	6 (5;7)	p=0,54
Число фолликулов в оперированном яичнике после операции	4 (3;6)	4,5 (3;6)	p=0,17
Число фолликулов в	9(7;10)	8(7;10)	p=0,89

интактном яичнике			
Число фолликулов в интактном яичнике после операции	8(6;10)	8(7;10)	p=0,77

Для оценки влияния двух видов интраоперационного гемостаза на яичниковую ткань проведена оценка динамики основных показателей овариального резерва - уровней сывороточного ФСГ и АМГ, количества антральных фолликулов в оперированном и интактном яичниках до и после операции по каждому виду хирургического лечения - с использованием критерия Вилкоксона.

При сравнении уровня ФСГ (табл. 12) в сыворотке крови на 2-3 день менструального цикла у больных до и после оперативного лечения в группе 2.1 обследованных женщин, прооперированных с применением биполярной коагуляции обнаружено увеличение уровня ФСГ с 5,9 (4,15;8,9) до 7,8 (5,8;12,0) МЕ/л, есть значимая динамика ($p < 0,001$) (рис. 14), в группе 2.2 у больных, прооперированных с использованием гемостатических матриц, уровень ФСГ увеличился с 5,34(4,10;7,50) до 7,0 (4,7;8,5) МЕ/л ($p < 0,001$) (рис. 15).

Таблица 12

Исследование динамики уровня ФСГ в сыворотке крови (медианные значения) до и после хирургического лечения у больных, прооперированных с применением двух видов интраоперационного гемостаза: биполярной коагуляции (группа 2.1) и гемостатических матриц (группа 2.2)

Группы больных	Уровень ФСГ в сыворотке крови до операции (МЕ/л) Me (Q1;Q3)	Уровень ФСГ в сыворотке крови после операции (МЕ/л) Me (Q1;Q3)	Критерий Вилкоксона
группа 2.1 (n=127)	5,9 (4,15;8,4)	7,8 (5,8;12,0)	$p < 0,001$
группа 2.2 (n=78)	5,34 (4,10;7,5)	7,0 (4,7;8,5)	$p < 0,001$

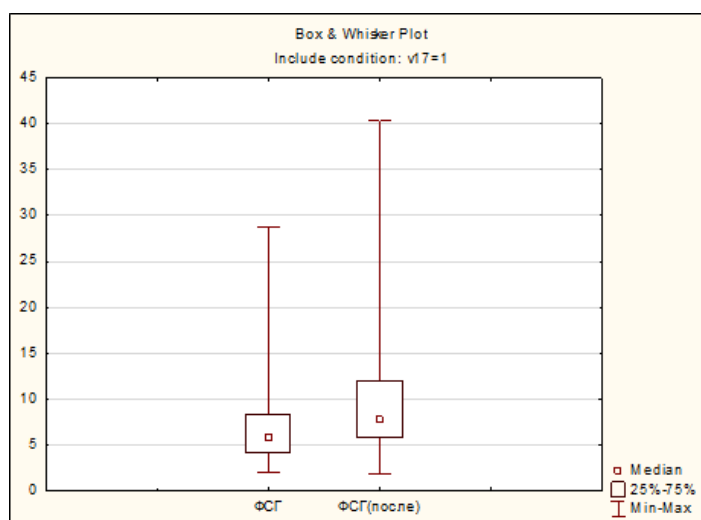


Рис. 14. Диаграмма размаха уровней ФСГ в сыворотке крови до и после хирургического лечения в первой группе больных, прооперированных с использованием биполярной коагуляции (ФСГ- уровень ФСГ в сыворотке крови до оперативного лечения, ФСГ (после) – уровень ФСГ в сыворотке крови после оперативного лечения)

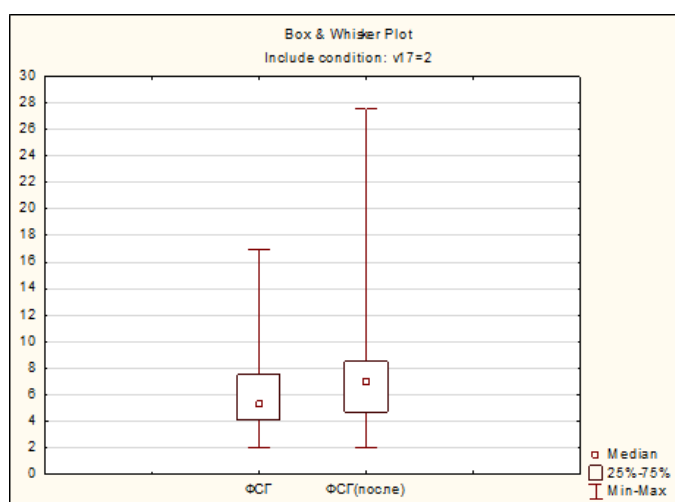


Рис. 15. Диаграмма размаха уровней ФСГ в сыворотке крови до и после хирургического лечения во второй группе больных, прооперированных с использованием гемостатических матриц (ФСГ- уровень ФСГ в сыворотке крови до оперативного лечения, ФСГ(после) – уровень ФСГ в сыворотке крови после оперативного лечения)

Из данных, представленных в таблице 11, следует, что по уровням ФСГ в сыворотке крови есть значимое различие: до операции уровни ФСГ в исследуемых группах значимо не различались ($p=0,26$), а после стали значимо различаться ($p=0,009$). При этом уровень ФСГ в группе больных, оперированных с использованием гемостатических матриц после операции составил в среднем, $7,69 \pm 4,41$ МЕ/л, а в группе больных, оперированных с

применением коагуляции (группа 2.1) среднее значение уровня ФСГ составило $9,66 \pm 5,81$ МЕ/л (Приложение А). Результат представлен на рисунке 16.

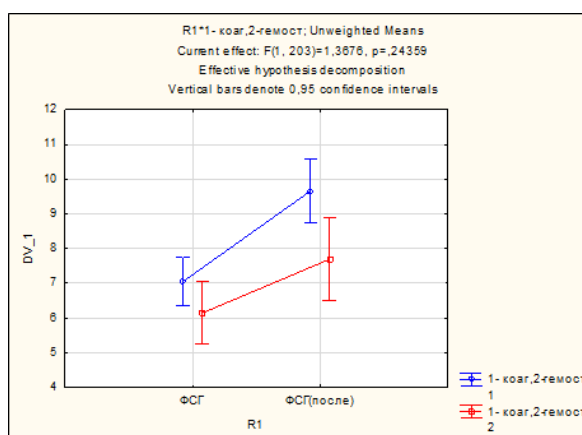


Рис. 16. Сравнение уровня ФСГ в сыворотке крови у исследуемых групп больных до и после хирургического лечения.

(Синим цветом обозначена группа больных прооперированных с применением биполярной коагуляции, красным цветом обозначена группа больных, прооперированных с использованием гемостатических матриц. ФСГ- уровень ФСГ (МЕ/л) в сыворотке крови до оперативного лечения, ФСГ(после) – уровень сывороточного ФСГ (МЕ/л) после оперативного лечения)

Проведено также изучение динамики уровня сывороточного АМГ до и после операции у двух исследуемых группах пациенток (табл. 13).

Таблица 13

Исследование динамики уровня сывороточного АМГ (медианные значения) до и после хирургического лечения у больных, прооперированных с применением двух видов интраоперационного гемостаза: биполярной коагуляции (группа 2.1) и гемостатических матриц (группа 2.2)

Группы больных	Уровень АМГ в сыворотке крови до операции (нг/мл) Me (Q1;Q3)	Уровень АМГ в сыворотке крови после операции (нг/мл) Me (Q1;Q3)	Критерий Вилкоксона
группа 2.1 (n=127)	3,4 (1,43;5,3)	1,4 (0,5;2,1)	p<0,001
группа 2.2(n=78)	2,65 (1,64;5,53)	1,85 (0,88;3,8)	p<0,001

Уровень АМГ в сыворотке крови в первой (2.1) группе больных, оперированных с использованием биполярной коагуляции, значительно уменьшился с 3,4 (1,43;5,3) нг/мл до хирургического лечения до 1,4 (0,5;2,1) нг/мл – после операции (p<0,001) (рис. 17).

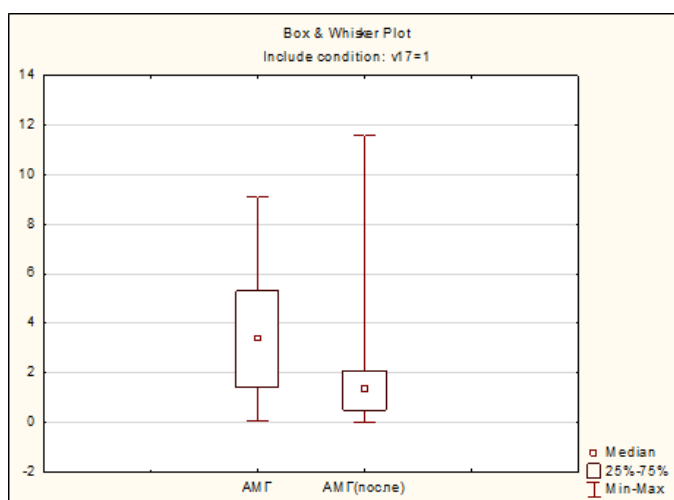


Рис. 17. Диаграмма размаха уровней АМГ в сыворотке крови до и после хирургического лечения в первой группе больных, прооперированных с использованием биполярной коагуляции
(АМГ- уровень АМГ (нг/мл) в сыворотке крови до оперативного лечения, АМГ(после) – уровень АМГ (нг/мл) в сыворотке крови после оперативного лечения)

В группе (2.2) больных, оперированных с применением гемостатических матриц, уровень АМГ уменьшился с 2,65 (1,64;5,53) нг/мл до хирургического лечения до 1,85 (0,88;3,8) нг/мл после операции. При этом, по уровню сывороточного АМГ в группе 2.2 также обнаружена значимая динамика ($p < 0,001$) (рис. 18).

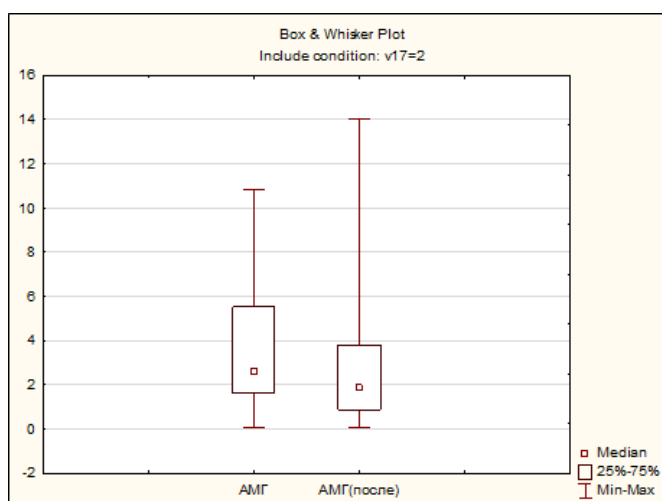


Рис. 18. Диаграмма размаха уровней АМГ в сыворотке крови до и после хирургического лечения во второй группе больных, прооперированных с использованием гемостатических матриц
(АМГ- уровень АМГ (нг/мл) в сыворотке крови до оперативного лечения, АМГ (после) – уровень АМГ (нг/мл) в сыворотке крови после оперативного лечения).

По уровням сывороточного АМГ также наблюдали значимое уменьшение показателей после хирургического лечения ($p < 0,001$), при этом до операции уровни АМГ в сыворотке крови не различались (группы были однородны ($p = 0,76$)). Если до операции уровень сывороточного АМГ в обеих группах был одинаковым: средний уровень АМГ в группе больных, оперированных с использованием биполярной коагуляции (группа 2.1) был $3,66 \pm 2,53$ нг/мл, в группе больных, оперированных с применением гемостатических матриц – $3,66 \pm 2,80$ нг/мл, то после операции уровень АМГ в группах стал значимо различаться - средний уровень АМГ после операции в группе 2.1 составил $1,60 \pm 1,61$ нг/мл, а в группе 2.2 – уровень АМГ в среднем $2,56 \pm 2,37$ нг/мл (рис. 19). Данные о средних значениях уровня АМГ представлены в приложении А.

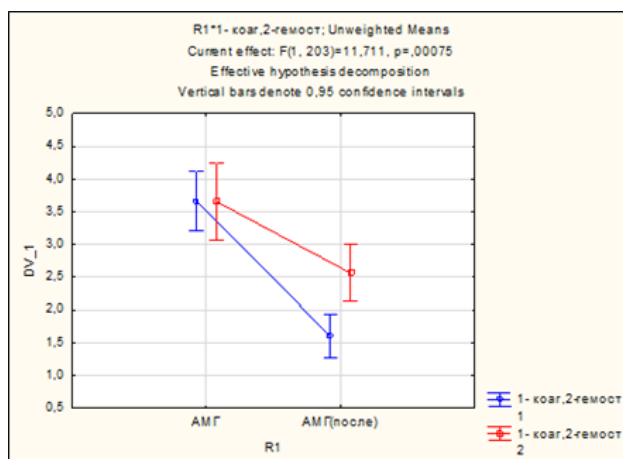


Рис. 19. Сравнение уровней АМГ в сыворотке крови у исследуемых групп больных до и после хирургического лечения

(Синим цветом обозначена группа больных прооперированных с применением биполярной коагуляции, красным цветом обозначена группа больных, прооперированных с использованием гемостатических матриц. АМГ - уровень АМГ (нг/мл) в сыворотке крови до оперативного лечения, АМГ(после) – уровень сывороточного АМГ (нг/мл) после оперативного лечения)

По представленным результатам сравнительного исследования уровня АМГ в сыворотке крови до и после хирургического лечения с использованием двух способов интраоперационного гемостаза можно заключить, что использование гемостатических матриц для сохранения овариального резерва при хирургическом лечении эндометриом яичников более предпочтительно.

Проведено исследование динамики количества фолликулов в оперированном яичнике при двух типах оперативного лечения у больных эндометриомами до и после операции (табл.14).

Таблица 14

Количество фолликулов в оперированном яичнике до и после хирургического лечения у больных, прооперированных с применением двух видов интраоперационного гемостаза: биполярной коагуляции (группа 2.1) и гемостатических матриц (группа 2.2)

Группы больных	Количество фолликулов в оперированном яичнике Me (Q1;Q3)	Количество фолликулов в оперированном яичнике после операции Me (Q1;Q3)	Критерий Вилкоксона
группа 2.1 (n=127)	6 (4;7)	3(3;6)	p<0,001
группа 2.2 (n=78)	6 (5;7)	4,5 (3;6)	p<0,001

Количество фолликулов в оперированном яичнике у больных в группе 2.1, прооперированных с применением биполярной коагуляции значительно уменьшилось с 6 (4;7) до операции до 3 (3;6) после (p<0,001) (рис. 20)

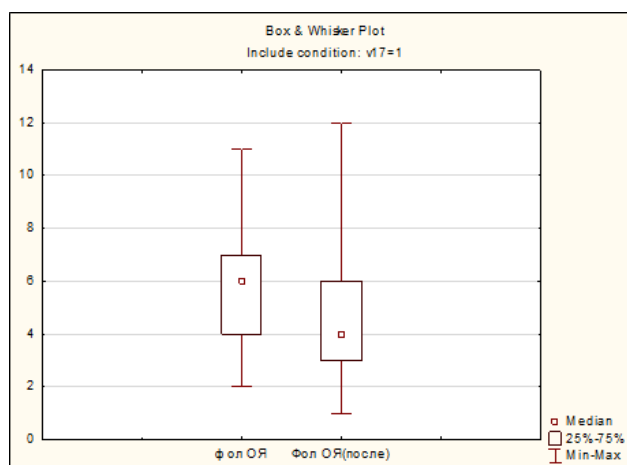


Рис. 20. Диаграмма размаха количества фолликулов в оперированном яичнике, до и после хирургического лечения в первой группе больных, прооперированных с использованием биполярной коагуляции (группа 2.1) (фолОЯ- количество фолликулов в оперированном яичнике до оперативного лечения, фолОЯ(после) –количество фолликулов в оперированном яичнике после оперативного лечения)

В группе больных 2.2, оперированных с использованием гемостатических матриц число антральных фолликулов также значительно уменьшилось с 6 (5;7) до 4,5 (3;6) ($p < 0,001$) (рис. 21).

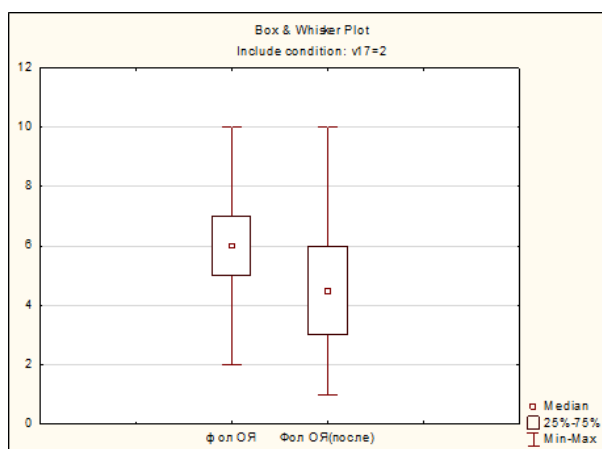


Рис. 21. Диаграмма размаха количества фолликулов в оперированном яичнике до и после хирургического лечения во второй группе больных, прооперированных с использованием гемостатических матриц (группа 2.2) (ФолОЯ- количество фолликулов в оперированном яичнике до оперативного лечения, ФолОЯ(после) –количество фолликулов в оперированном яичнике после оперативного лечения)

При сравнительном исследовании среднего количества антральных фолликулов в оперированном яичнике до операции видно, что оно практически не отличалось между двумя группами больных: в группе больных, оперированных с применением коагуляции среднее количество фолликулов составило $5,87 \pm 1,98$, во второй группе – $5,99 \pm 1,74$. После оперативного лечения среднее значение количества фолликулов уменьшилось, в группе больных, оперированных с применением коагуляции (группа 2.1) уменьшилось до $4,36 \pm 2,06$, а в группе больных с использованием гемостатических матриц – до $4,65 \pm 1,41$ (рис. 22).

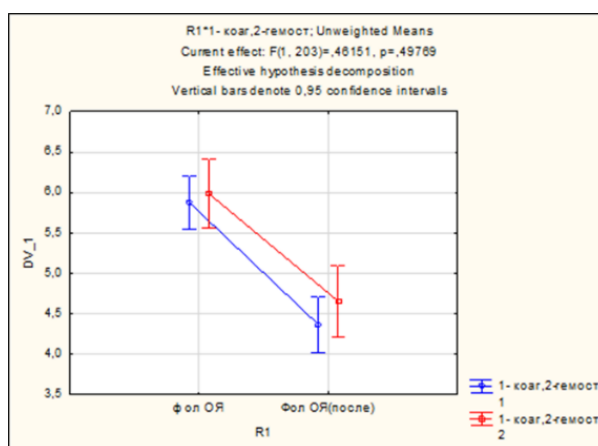


Рис. 22. Сравнение количества фолликулов в оперированном яичнике у исследуемых групп больных до и после хирургического лечения (Синим цветом обозначена группа больных прооперированных с применением биполярной коагуляции, красным цветом обозначена группа больных, прооперированных с использованием гемостатических матриц. ФолОЯ – количество фолликулов в оперированном яичнике до оперативного лечения, ФолОЯ(после) – количество фолликулов в оперированном яичнике после оперативного лечения)

Проведено исследование динамики количества фолликулов в интактном яичнике при двух типах оперативного лечения у больных эндометриозами до и после операции (таблица 15)

Таблица 15

Количество фолликулов в интактном яичнике (медианные значения (межквартильный размах)) у больных до и после хирургического лечения у больных, прооперированных с применением двух видов интраоперационного гемостаза: биполярной коагуляции (группа 2.1) и гемостатических матриц (группа 2.2)

Группы больных	Количество фолликулов в интактном яичнике до операции Me (Q1;Q3)	Количество фолликулов в интактном яичнике после операции Me (Q1;Q3)	Критерий Вилкоксона
группа 2.1(n=127)	9 (7;10)	8 (6;10)	p<0,001
группа 2.2 (n=78)	8 (7;10)	8 (7;10)	p=0,009

Количество антральных фолликулов в интактном яичнике в группе больных, оперированных с применением биполярной коагуляции (группа 2.1) достоверно уменьшилось с 9 (7;10) до 8 (6;10) (рис. 23), во второй группе пациенток, прооперированных с применением гемостатических матриц (группа 2.2) осталось на прежнем уровне медиана – 8 (7;10) (рис. 24).

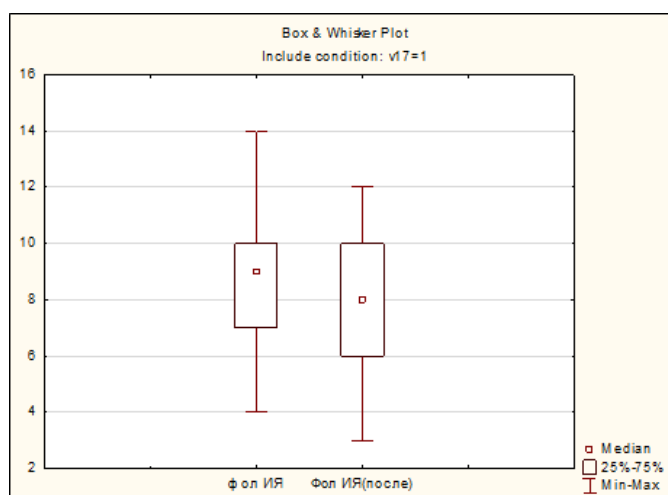


Рис. 23. Диаграмма размаха количества фолликулов в интактных яичниках до и после хирургического лечения в первой группе больных, прооперированных с использованием биполярной коагуляции (группа 2.1) (фолИЯ- количество фолликулов в интактном яичнике до оперативного лечения, фолИЯ(после) –количество фолликулов в интактном яичнике после оперативного лечения)

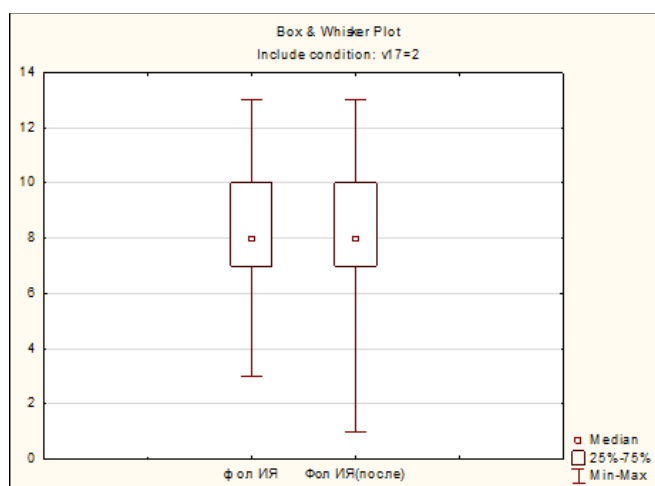


Рис. 24. Диаграмма размаха количества фолликулов в интактных яичниках до и после хирургического лечения во второй группе больных, прооперированных с использованием гемостатических матриц (группа 2.2) (фолИЯ- количество фолликулов в интактном яичнике до оперативного лечения, фолИЯ(после) –количество фолликулов в интактном яичнике после оперативного лечения)

Среднее значение числа антральных фолликулов в интактном яичнике до операции в первой группе больных, оперированных с применением биполярной коагуляции (группа 2.1) составило $8,53 \pm 2,4$, в группе больных с использованием гемостатиков – $8,51 \pm 2,14$. После операции число фолликулов в группах практически не изменилось – $7,92 \pm 2,52$ и $8,05 \pm 2,37$ (рис.25).

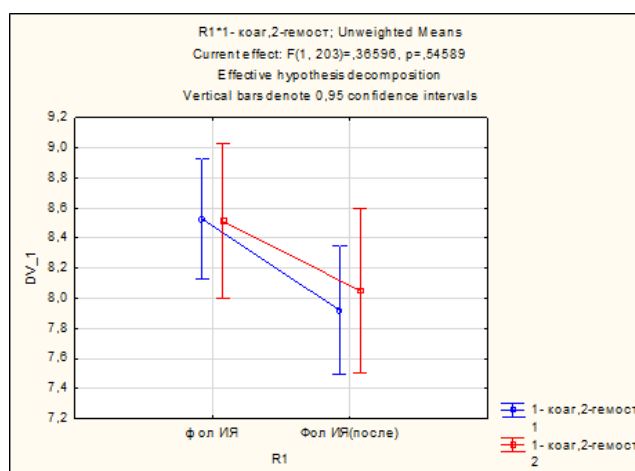


Рис. 25. Сравнение количества фолликулов в интактном яичнике у исследуемых групп больных до и после хирургического лечения (Синим цветом обозначена группа больных прооперированных с применением биполярной коагуляции, красным цветом обозначена группа больных, прооперированных с использованием гемостатических матриц. ФолИЯ – количество фолликулов в интактном яичнике до оперативного лечения, ФолИЯ(после) – количество фолликулов в интактном яичнике после оперативного лечения)

Резюме. По результатам проведенного сравнительного исследования между двумя группами больных эндометриозом яичников, прооперированных с использованием двух способов интраоперационного гемостаза можно заключить, что в результате применения этих двух типов хирургического гемостаза при цистэктомии наблюдалось значимое изменение параметров овариального резерва: АМГ, ФСГ, количества антральных фолликулов в оперированном яичнике. Однако, в группе больных с использованием гемостатических матриц для интраоперационного гемостаза, уровень АМГ в сыворотке крови после операции был значимо выше, а уровень ФСГ значимо ниже, чем в группе больных с применением коагуляции. Число фолликулов в оперированном яичнике также уменьшилось. Полученные в результате исследования данные позволяют сделать вывод о том, что использование гемостатических матриц для интраоперационного гемостаза во время хирургического лечения значимо положительно влияет на возможность сохранения овариального резерва, и, соответственно репродуктивной функции, чем использование биполярной электрокоагуляции.

3.2.1. Оценка зависимости исхода лечения бесплодия от типа интраоперационного гемостаза при цистэктомии эндометриомы

Из общего числа прооперированных больных (n=205), в данный анализ включены 178 пациенток, которые в течение периода проведения исследования планировали беременность. Из 178 человек самопроизвольная беременность наступила у 27 (15,1%) человек, беременность после использования программ ВРТ - у 37 (20,8%) женщин и у 117 (64,1%) пациенток беременность не наступила, из них методы ВРТ использовали 53 (45,3%) пациентки.

В первой группе больных с эндометриозом яичников (группа 2.1), прооперированных с применением биполярной коагуляции, самостоятельная беременность наступила у 9 из 27 (33,3%) человек, во второй группе больных, оперированных с использованием гемостатических матриц (группа 2.2) у 18 из 27 человек (66,7%). Обнаружена статистически значимая зависимость исхода лечения бесплодия у больных эндометриомами от типа оперативного лечения с использованием двух видов интраоперационного гемостаза: с применением биполярной коагуляции и использованием гемостатических матриц ($p=,006$, критерий Хи-квадрат). Данные представлены в табл. 16.

Таблица 16

Результаты исходов лечения бесплодия у исследуемых групп пациенток, прооперированных с использованием двух видов интраоперационного гемостаза: биполярной коагуляции и гемостатических матриц

	Самостоятельная беременность	Беременность после ЭКО	Отсутствие беременности
Биполярная коагуляция (n=107)	9 (8,41%)	22 (20,56%)	76 (71,03%)
Гемостатические матрицы (n=71)	18 (25,35%)	15 (21,13%)	38 (53,52%)
Всего (n=178)	27	37	114

В группе больных, прооперированных с применением биполярной коагуляции самостоятельная беременность наступила у 9 пациенток из 107 (8,4%), в группе пациенток, прооперированных с применением гемостатических матриц естественным образом беременность наступила у 18 пациенток из 76 что составило 23,7%. Из числа пациенток, беременность у которых наступила в результате ЭКО в группе больных, прооперированных с использованием биполярной коагуляции, беременность наступила у 22 из 107 (20,6%), в группе больных, прооперированных с применением гемостатических матриц у 15 из 76 (19,7%). Группы значительно различались по количеству пациенток, у которых наступила беременность ($p=0,0063$). Результаты (в процентном соотношении) представлены на рисунке 26.

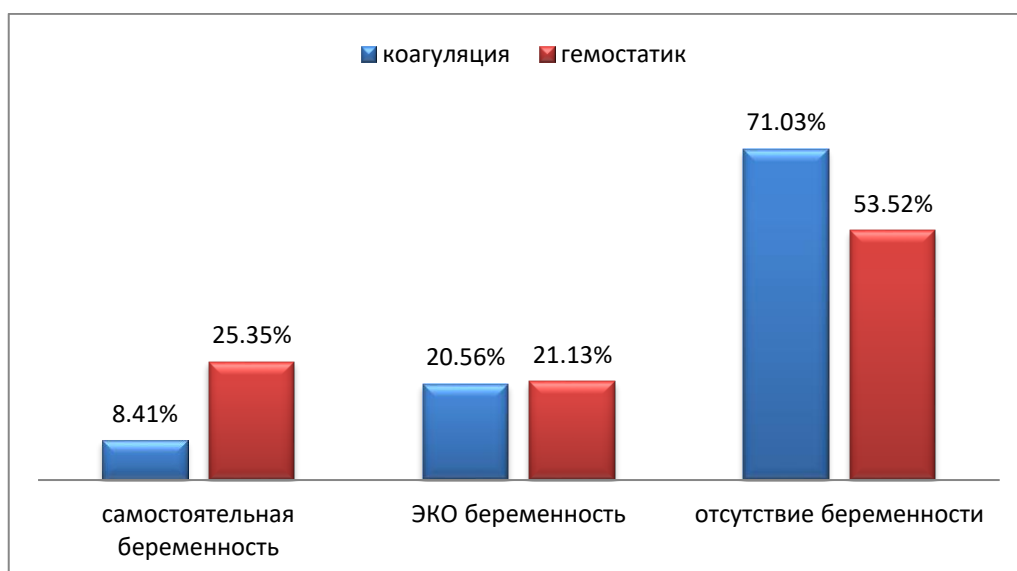


Рис. 26. Диаграмма исходов лечения бесплодия у исследуемых групп пациенток, прооперированных с использованием двух видов интраоперационного гемостаза: биполярной коагуляции и гемостатических матриц, выраженных в процентном соотношении (Синим цветом обозначена группа пациенток, прооперированных с использованием биполярной коагуляции, красным цветом – с применением гемостатических матриц)

Рисунок 26 объективно иллюстрирует полученные результаты: самостоятельная беременность, а также беременность, наступившая с применением методов ВРТ, встречается чаще у больных второй группы, прооперированных с использованием гемостатических матриц.

Резюме. Анализируя проведенный этап исследования зависимости исхода лечения бесплодия от типа интраоперационного гемостаза, можно заключить, что, по числу наступивших беременностей самостоятельно и с применением программ ВРТ беременность значимо чаще ($p=0,006$) наступала у пациенток второй группы, прооперированных с применением гемостатических матриц.

3.2.4 Оценка зависимости исхода лечения бесплодия у больных эндометриозом яичников от группы лекарственных препаратов, используемым в послеоперационном периоде для гормонотерапии

Из общего числа прооперированных больных ($n=205$), в данный анализ включены 178 пациенток, которые в течение периода проведения исследования планировали беременность.

Из 178 человек самостоятельная беременность наступила у 27 (15,1%) человек, беременность после использования программ ВРТ - у 37 (20,8%) человек и у 117 (64,1%) пациенток беременность не наступила. Из 178 пациенток - 82 (46,1%) использовали в качестве гормонотерапии агонисты ГнРГ, 62 (34,8%) принимали прогестины, 19 (10,7%) больных использовали КОК, 15 (8,4%) пациенткам гормонотерапия не проводилась. Данные по результатам лечения бесплодия в зависимости от типа используемой группы лекарственных препаратов для гормонотерапии представлены в таблице 17.

Таблица 17

Результаты лечения бесплодия в зависимости от группы лекарственных препаратов, используемой в послеоперационном периоде для гормонотерапии

Исход лечения	без лечения	агонисты ГнРГ	прогестин ы	КОК	Всего
Сампроизвольная беременность	0	19 (70,4%)	8 (29,6%)	0	27

ЭКО	1 (2,7%)	19 (51,4%)	13 (35,1%)	4 (10,8%)	37
Отсутствие беременности	14 (12,3%)	44 (38,6%)	41 (35,9%)	15 (13,2%)	114
Всего	15	82	62	19	178

Из 27 больных, у которых наступила самопроизвольная беременность, пациентки без лечения и принимавшие КОК отсутствовали. Из пациенток, использующих, в качестве гормонотерапии, группу агонистов ГнРГ беременность самостоятельно наступила у 19 (70%) человек, из пациенток, которые получали прогестины – у 8 (29%) человек. Из 37 больных, беременность которых наступила в результате ЭКО/ИКСИ у 1 пациентки (2,7%) беременность наступила без использования гормонотерапии, у 19(51,4%) пациенток из группы, использующих агонисты ГнРГ, 13(35,1%) пациенток, принимающих прогестины, 15(13,2%) пациенток, использующих КОК в послеоперационном периоде.

Обнаружена значимая зависимость наступления беременности (включая самостоятельно наступившие и в результате ЭКО) от применения любого вида терапии ($p=0,012$, точный критерий Фишера), что проиллюстрировано на рисунке 27.

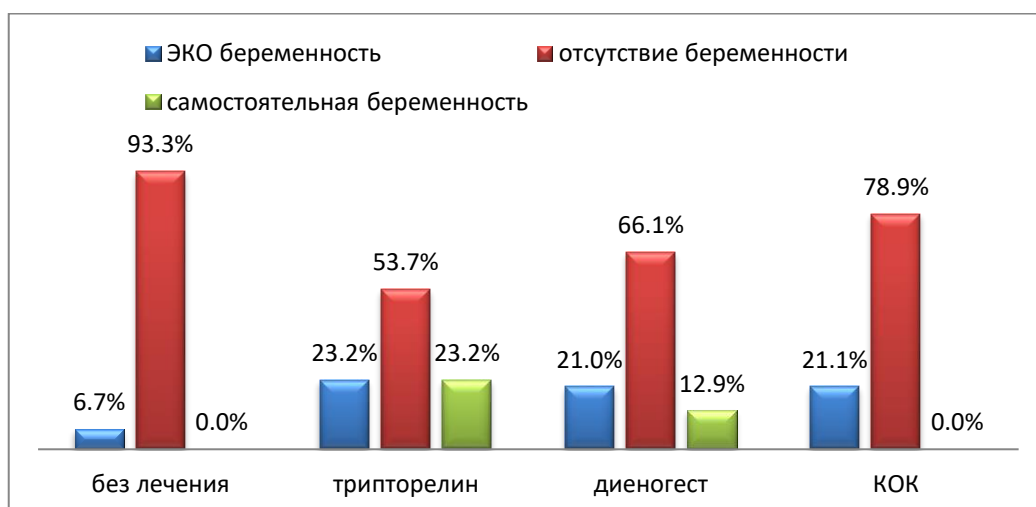


Рис. 27. Сравнение результатов лечения бесплодия в зависимости от группы лекарственных препаратов, используемых для гормонотерапии у больных эндометриозом яичников в послеоперационном периоде

Для сравнения действия препаратов, исключили часть пациенток, не получавших гормонотерапию, а также рассмотрели, как одну группу тех, у кого беременность наступила самостоятельно и с применением программ ВРТ. Сравнение проводили с группой пациенток, у которых беременность не наступила.

В случае сравнения агонистов ГнРГ с группами прогестинов и КОК обнаружено, что результаты наступления беременности в группе пациенток, при терапии агонистами ГнРГ значительно отличаются от подгрупп пациенток, получавших в качестве гормонотерапии прогестин или КОК ($p=0,042$). При сравнении групп прогестинов и агонистов ГРГ с остальными группами не обнаружено значимой разницы по количеству наступлений беременности ($p=0,32$ и $p=0,13$ соответственно).

Полученные в результате исследования и проиллюстрированные на рисунке 27 данные позволяют сделать вывод о том, что использование гормонотерапии в послеоперационном периоде позволяет значительно улучшить показатели наступления беременности у больных эндометриозом яичников и бесплодием.

Резюме. Исследование зависимости исхода лечения бесплодия у больных эндометриозом яичников от группы лекарственных препаратов, используемых в послеоперационном периоде для гормонотерапии позволяет сделать вывод о том, что использование в качестве гормонотерапии препаратов группы агонистов ГнРГ, а также прогестинов улучшает показатели наступления самостоятельной беременности по сравнению с группами пациенток, использующих в качестве гормонотерапии КОК и тех, кто лечение не получал.

3.2.5. Прогностическая оценка показателей и оценка вероятности между наступлением беременности и исследуемыми показателями с использованием модели бинарной логистической регрессии

Целью проводимого анализа логистической регрессии было определить прогностическую оценку показателей и оценку вероятности наступления беременности больных с бесплодием и эндометриозом яичников. В процессе проведения данного анализа мы использовали разные комбинации построения моделей, и получившаяся данная модель оказалась наиболее эффективной из всех, которые у нас получились. Она является значимой ($p < 0,005$) и общая точность модели составляет 71%.

В исследовании взаимосвязи между наступлением беременности и возрастом пациентки, диаметром ЭЯ, уровнями АМГ и ФСГ в сыворотке крови, количеством фолликулов в оперированном и интактном яичниках, типом операции, видом гормонотерапии мы исследовали 178 пациенток.

Результат выражен в виде переменной – наступление беременности: 1 – беременность наступила, 0 – беременность отсутствует.

В качестве независимых переменных рассмотрены количественные переменные: 1 - возраст, 2 – диаметр ЭЯ, 3 - уровень ФСГ в сыворотке крови, 4- уровень АМГ в сыворотке крови и качественные переменные: 5 – операция (код: 1-коагуляция, 2 – гемостатик), 6 – лечение (код: 0 – без лечения, 1 - агонисты ГРГ, 2 - прогестины, 3 - КОК).

Вероятность наступления беременности пациента вычислялась по формуле:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}};$$

где P – оценка значения вероятности того, что пациентка с индивидуальным набором значений независимых переменных будет иметь беременность,

e – основание натурального логарифма, z – логит.

Для нахождения логита решалось уравнение регрессии по формуле:

$$Z = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_nX_n;$$

$$P = \frac{e^z}{1+e^z};$$

Ниже приведена таблица с параметрами логистической регрессии.

Таблица 18

Параметры логистической регрессии

Переменная	Оценка параметра	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	Степень свободы	Достигнутый уровень значимости	Отношение шансов	95% доверительный интервал для отношения шансов	
							Нижняя	Верхняя
Возраст	-,020	,042	,236	1	,627	,980	,903	1,063
ФСГ	-,078	,053	2,154	1	,142	,925	,834	1,026
АМГ	,214	,072	8,811	1	,003	1,238	1,075	1,426
ЧФ в ОЯ	,073	,106	,470	1	,493	1,075	,874	1,324
ЧФ в ИЯ	,003	,089	,001	1	,972	1,003	,842	1,195
Диаметр кисты	,096	,134	,510	1	,475	1,100	,847	1,430
Коагуляция	-,575	,357	2,587	1	,108	,563	,280	1,134
Гемостатик	-1,368	1,203	1,293	1	,256	,255	,024	2,691
Агонисты	,811	,646	1,577	1	,209	2,251	,634	7,987
ГнРг	,507	,662	,587	1	,444	1,661	,453	6,085
Прогестины	-1,253	1,970	,404	1	,525	,286		
КОК								
Без лечения								

Примечание: - переменные, включенные на шаге 1: 1 - возраст, 2 – диаметр кисты яичника, 3- уровень ФСГ в сыворотке крови, 4- уровень АМГ в сыворотке крови и качественные переменные: 5 – операция (код: 1- коагуляция, 2 – гемостатик), 6 – лечение (код: 0 – без лечения, 1-агонисты ГРГ, 2- прогестины, 3- КОК).

Уровень значимости полученной модели $p < 0,001$, что свидетельствует о том, что по крайней мере, один предиктор значимо связан с наступлением беременности.

Чувствительность модели (процент правильно прогнозированных наблюдений с наступлением беременности) – 45,3%, специфичность (процент правильного предсказания отсутствия беременности) – 86%, ложноположительные результаты (процент неправильного предсказания наличия беременности) – 14%, ложноотрицательные результаты (процент неправильного предсказания отсутствия беременности) – 55%, точность

модели 71%. Следовательно, данная модель обладает приемлемой точностью 70,1%, чувствительностью 86%, однако недостаточной специфичностью 45,3%

Соответствие полученной модели с реальными результатами представлены на рисунке 28.

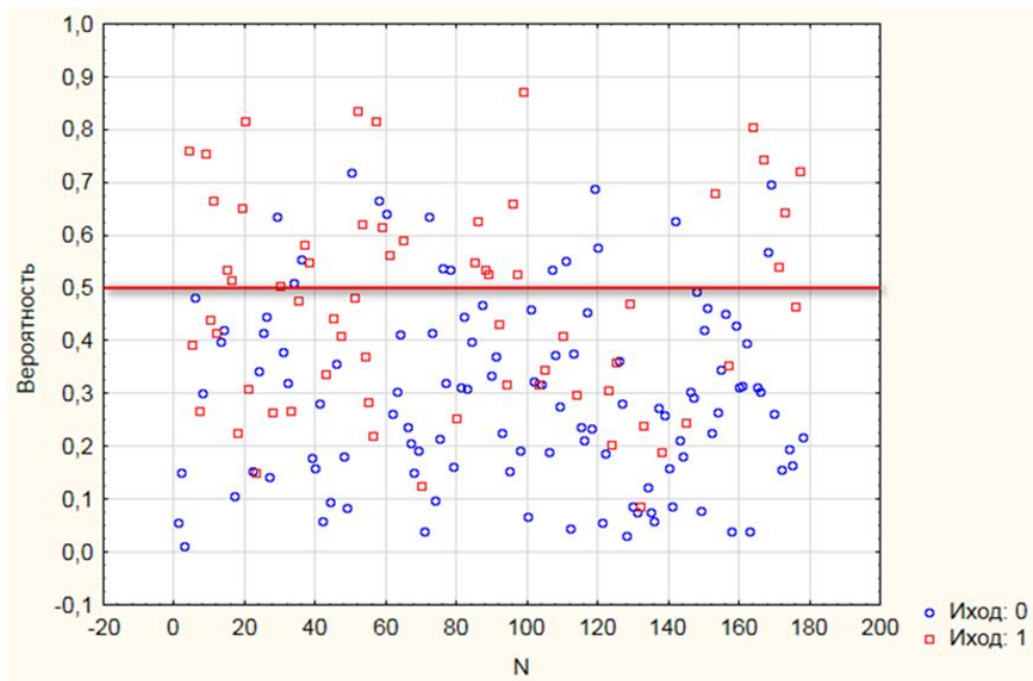


Рис. 28. График соответствия полученной модели с реальными результатами наступления беременности. Прогнозируемые случаи наступления беременности находятся на графике выше линии $P=0,5$ и, соответственно прогнозируемые случаи отсутствия беременности находятся ниже линии $p=0,5$

Пациентки, у которых беременность наступила выделены красным цветом, пациентки с отсутствием беременности выделены синим цветом

Для оценки модели использовался ROC-анализ. Кривая ROC-анализа представлена на рисунке 29.

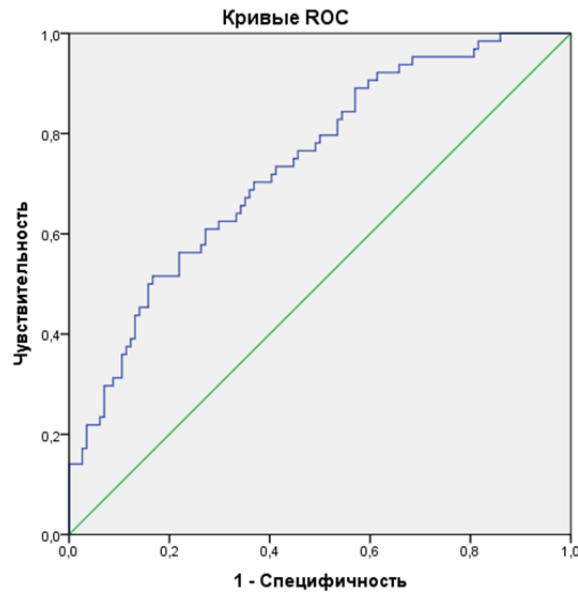


Рис. 29. Кривая ROC-анализа. По вертикальной оси значения чувствительности, по горизонтальной оси- значения специфичности модели

Площадь под ROC-кривой равна $0,736^3$, это указывает на то, что модель достаточно умеренна и имеет хорошую дискриминационную способность.

Резюме. По измеряемым в исследовании данным, не удалось построить эффективную модель, которая нам позволяла бы прогнозировать наступление беременности. Однако, по результатам исследования, мы можем сделать вывод, что, из всех взятых в анализ переменных, уровень АМГ в сыворотке крови значимо связан с наступлением беременности у больных с бесплодием и эндометриозом яичников ($p=0,003$). Нет статистически значимой связи между наступлением беременности у пациенток с бесплодием и эндометриозом, включенных в данное исследование, и возрастом ($p=0,627$), уровнем ФСГ в сыворотке крови ($p=0,142$), диаметром кисты яичника ($p=0,475$), типом операции ($p=0,108$), а также видом гормонотерапии ($p=0,157$).

3.3. Результаты морфологического и иммуногистохимического исследования

В данном разделе представлены результаты комплексного гистологического исследования, а также ИГХ-исследования макрофагально-фибробластических процессов в эутопическом и эктопическом эндометрии с использованием определения CD-68-макрофагов и альфа-SMA-маркера миофибробластов у больных эндометриозом и бесплодием.

3.3.1 Результаты сравнительного морфологического исследования капсулы кисты

При гистологическом исследовании стенка ЭЯ имела гладкую поверхность, реже - складчатую. Толщина стенки кисты варьировала от 0,2 до 0,7 см. Эпителий эндометриоидного типа, выстилающий кисту, имел типичное строение слизистой матки. Эпителиальный пласт, как правило, был однослойный из высокопризматических узких, вытянутых клеток. Подлежащий слой цитогенной стромы характеризовался непостоянством толщины: от широкого -из мелких округлых и вытянутых отростчатых клеток стромы и различного соотношения в ней лимфоцитов и мононуклеаров, до узкого и атрофичного слоя. В цитогенной строме и окружающей ткани яичника часто определялись фокусы свежих и старых кровоизлияний, очаговые скопления гемосидерофагов, что документировало цикличность изменений.

При гистологическом исследовании стенка серозной кисты была представлена выстилкой из однослойного кубического эпителия с базально расположенными круглыми ядрами и подлежащей стромальной ткани, имеющей сходство с фибромой или стромой коркового слоя яичников.

При иммуногистохимическом исследовании экспрессия альфа-SMA в стенке серозной кисты определялась в виде неравномерной нежно-

волокнистой рыхлой сети миофибробластических волокон (МФВ) с очаговым уплотнением только в зоне грубососочковых структур (рис. 30 а-б).

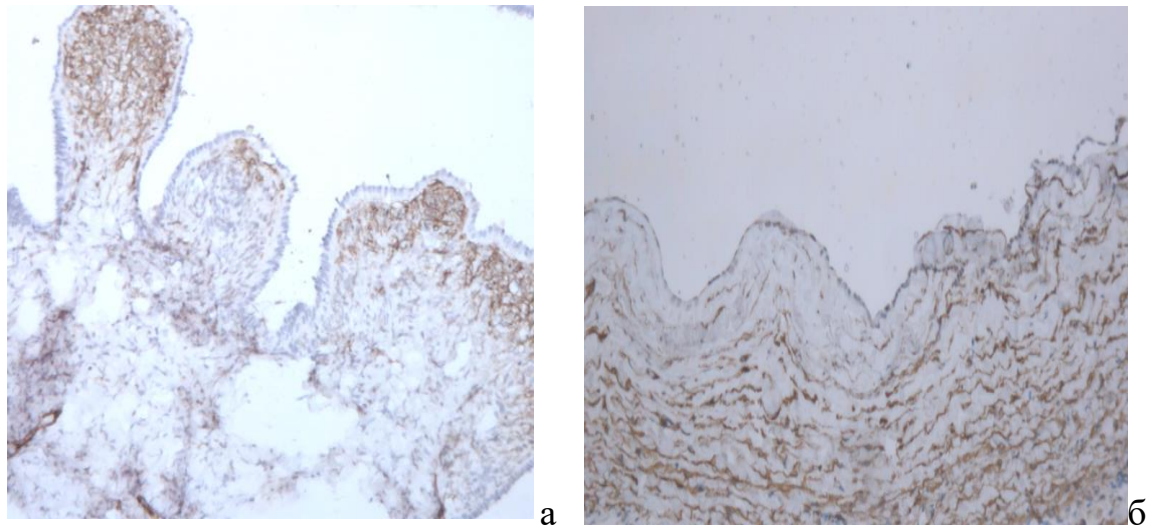
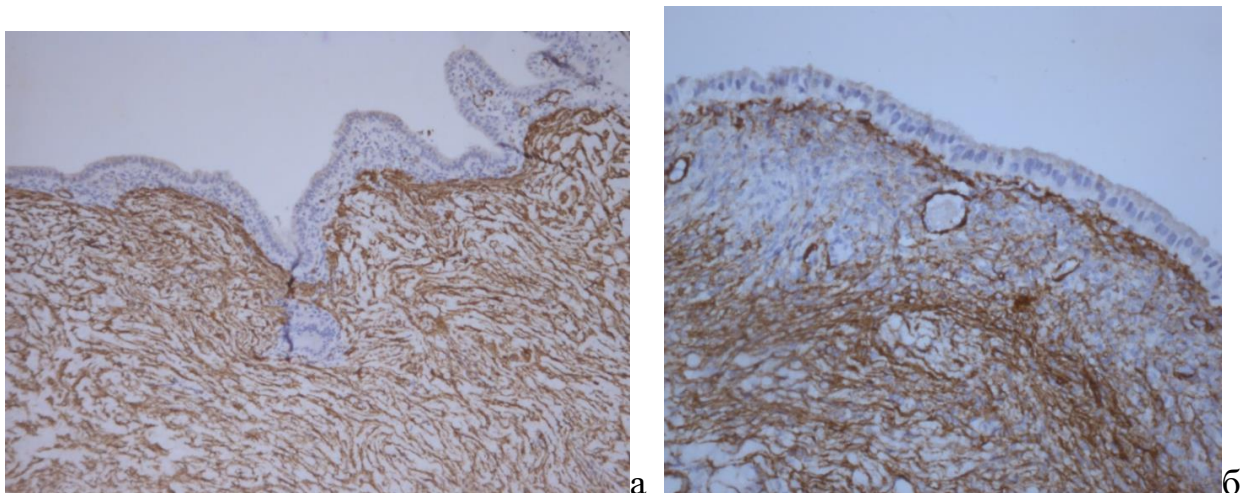


Рис. 30 а-б. Иммуногистохимическая реакция с антителами к альфа-SMA. Серозная киста. Экспрессия альфа-SMA выявляет неравномерную сеть миофибробластических волокон (коричневое окрашивание) в стенке кисты (а), с чередованием зон без экспрессии альфа-SMA (голубое окрашивание), хорошо видимых в фокусах сосочковых структур (б).
Увеличение x100

В ЭЯ, в сравнении с СКЯ были выявлены достоверные качественные отличия экспрессии альфа-SMA: густая и плотная сеть альфа-SMA позитивных МФВ с двумя типами экспрессии на клетках цитогенной стромы: с наличием (позитивная) и без (негативная) экспрессии альфа-SMA маркера (рис. 31 а-б-в).



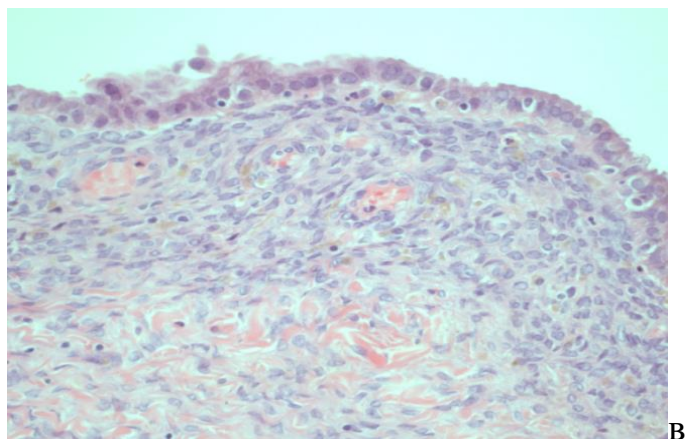


Рис. 31 а-б-в. Иммуногистохимическая реакция с антителами к альфа-SMA (а, б, в).

Эндометриоидная киста : 1 тип (а) экспрессия альфа-SMA определяется плотной густой сетью миофибробластических волокон (коричневое окрашивание) и не определяется в цитогенной строме (голубое окрашивание) ;

2 тип (б) экспрессия альфа-SMA определяется диффузно и в цитогенной строме, широкий ее слой с обилием сосудов хорошо визуализируется при окраске гематоксилином и эозином (тот же слайд, -в).

Окраска гематоксилином и эозином (в). Увеличение x200

Таблица 19

Результаты количественной оценки альфа-SMA -маркера миофибробластов и CD-68+макрофагов при иммуногистохимическом исследовании у женщин в капсулах эндометриоидной (группа 3.1) и серозной кист (группа 3.2)

Показатели	Группа 3.1 n=86		Группа 3.2 n=35		Критерий Манна-Уитни
	Me (Q1;Q3)	M±SD	Me (Q1;Q3)	M±SD)	
альфа-SMA в капсуле кисты (площадь экспрессии, %)	80 (80;90)	86,67±12,37	80 (80;80)	79,0±5,48	P=0,193
CD-68+макрофаги в капсуле кисты (о.е.)	30 (25;40)	35,79±20,02	10 (10;10)	13,00±9,75	p=0,005

Примечание: значение p – критерий проверки однородности исследуемых групп.

Площадь экспрессии альфа-SMA в капсуле ЭЯ составила, в среднем $86,67 \pm 12,37\%$ при медиане 80 (80;90) %, а в стенке СКЯ средний показатель экспрессии альфа-SMA составил $79,0 \pm 5,48\%$ при медиане 80 (80;80)%, при этом разница не достигла статистической значимости. Однако, имея явные визуальные различия, мы подтвердили имеющиеся данные о различиях площади экспрессии альфа-SMA методом цифровой морфометрии. В результате морфометрического анализа LAS Image Analysis получили следующие данные: площадь экспрессии альфа-SMA в стенке СКЯ составила 997 тыс мкм² (рис. 32), в то время как, в стенке ЭЯ этот показатель составлял более 1,5 млн мкм² (рис. 33).

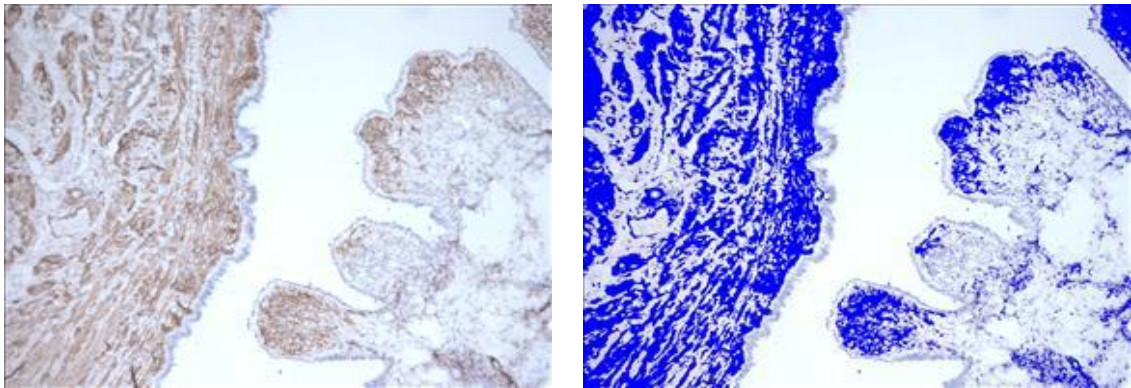


Рис. 32. Плотность экспрессии альфа-SMA стенке серозной кисты ячника (996905 мкм²)

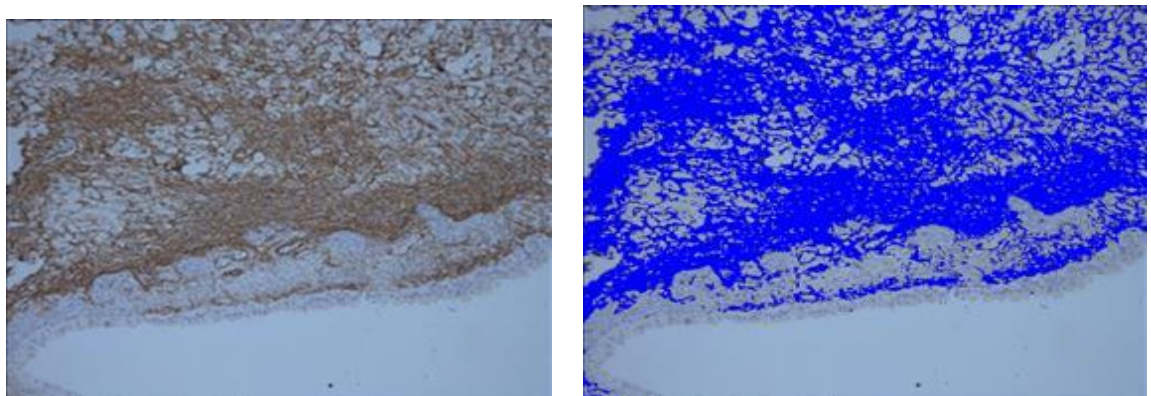


Рис. 33. Плотность экспрессии альфа-SMA в капсуле эндометриоидной кисты ячника (1528117 мкм²)

Результаты количественной оценки CD-68+макрофагов в стенке кист показали, что в капсуле СКЯ среднее значение показателя составило $13,00 \pm 9,75$ о.е., при медиане 10 (10;10) о.е., а в капсуле ЭКЯ среднее значение CD-68+макрофагов составило $35,79 \pm 20,02$ о.е. при медиане 30 (25;40) о.е.

Результаты иммуногистохимической реакции с антителами к CD68 в стенках кист яичников представлены на рисунке 34. Статистически значимое ($p=0,005$) повышенное содержание CD-68+макрофагов у женщин группы 3.1 (с ЭЯ), в сравнении с женщинами группы 3.2 (с наличием СКЯ) может указывать на участие макрофагов в патогенезе эндометриоза. Следует отметить, что постоянством высокого содержания макрофагов отличались зоны цитогенной стромы и очаги кровоизлияний, что доказывает их активацию, как ведущих клеток воспаления и фагоцитоза.

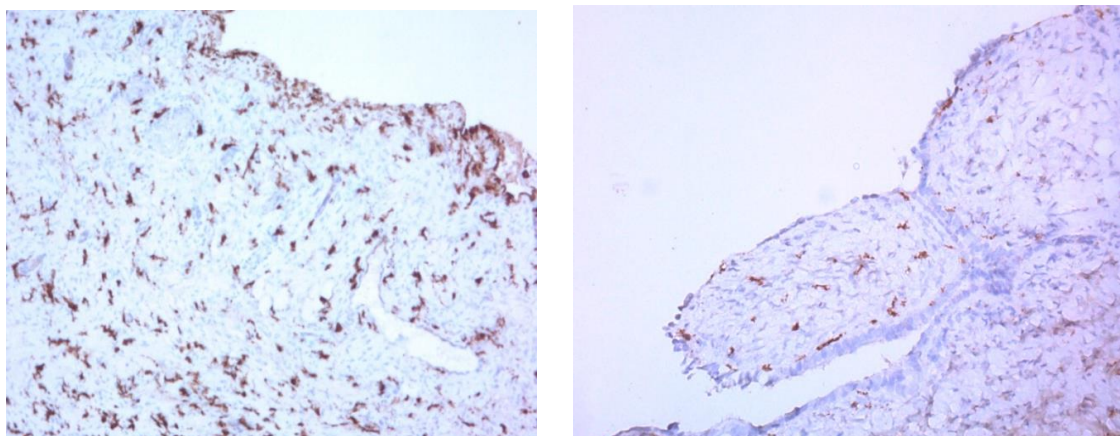


Рис. 34. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD68 в стенках кист яичников : а) эндометриодная киста с обилием CD68+ макрофагов б) серозная киста с единичными CD68+ макрофагами в строме сосочков. Увеличение $\times 200$

Резюме. Установлено, что ЭЯ в сравнении с неэндометриодными (СКЯ) кистами отличаются большей площадью экспрессии альфа-SMA и характеризуются плотной густой диффузной сетью миофибробластических волокон. Выявлено, что клетки цитогенной стромы при ЭЯ отличаются непостоянством экспрессии альфа-SMA. Обнаружение экспрессии альфа-

SMA в клетках цитогенной стромы свидетельствует о трансформации их в миофибробласты и активации ранней стадии фиброза с продукцией коллагенового матрикса. Достоверное повышенное содержание CD68+ макрофагов в стенке ЭЯ, в сравнении с низким их количеством в СКЯ, подтверждает различия их патогенеза, и определяет ведущую роль макрофагов в поддержании воспалительных процессов, отражающих волнообразное клиническое течение эндометриоза.

3.3.2 Результаты сравнительного анализа гистологического и иммуногистохимического исследования эутопического эндометрия

Для морфофункциональной оценки эутопического эндометрия у всех женщин основной группы с ЭЯ и группы сравнения – с СКЯ были получены биоптаты эндометрия в первую фазу менструального цикла. Контрольную группу для оценки экспрессии альфа-SMA-маркера миофибробластов и CD-68+макрофагов в эндометрии составили 20 здоровых пациенток, обратившихся в клинику по поводу мужского фактора бесплодия.

Проведено сравнительное гистологическое исследование эндометрия у больных с наличием эндометриоидных и серозных кист яичников (табл. 20).

Таблица 20

Результаты сравнительного гистологического исследования патологии эндометрия у женщин с эндометриоидными и серозными кистами яичников

Патология эндометрия	Эндометриоидные кисты n=85		Серозные кисты n=31	
	абс.	%	абс.	%
Хронический эндометрит:	69	81,2	19	61,3
Без хр.эндометрита:	16	18,8	9	29
Полипы:	43	50,6	11	35,5
Гиперплазия эндометрия:	7	8,2	1	3,2

При гистологическом исследовании эндометрия у больных с ЭЯ и СКЯ обнаружено, что в группе женщин с эндометриоидными цистаденомами ведущей патологией эндометрия были морфологические изменения,

характерные для хронического эндометрита, которые обнаружены у 69 из 85 (81,2%) пациенток и у 16 из 85 (18,8%) не определялись. В 43 из 85 (50,6%) случаях были обнаружены полипы эндометрия. В 7 из 85 (8,2%) случаях была выявлена гиперплазия эндометрия без атипии.

У женщин в группе серозных цистаденом признаки воспалительной инфильтрации эндометрия были обнаружены у 19 из 31 (61,3%) пациенток. У 9 из 31 (29%) пациентки с СКЯ признаки хронического эндометрита не были выявлены. В группе у женщин с серозными цистаденомами в 11 из 31 (35,5%) случаях были обнаружены полипы эндометрия. Гиперплазия эндометрия без атипии была выявлена у 1 из 32 (3,2%) пациентки.

При сравнении двух групп пациенток, с эндометриоидными и серозными кистами, обнаружено, что признаки хронического эндометрита в группе эндометриоидных кист выявлены у 69 из 85 пациенток (81,2%), а в группе пациенток с серозными кистами у 19 из 35 (61,3%), группы значительно различаются ($p=0,002$, точный двухсторонний критерий Фишера).

По наличию полипов эндометрия, при сравнении данных групп пациенток обнаружено, что полипы обнаружены у 43 из 85 (50,6%) пациенток в группе с эндометриоидными кистами и у 11 из 31 (35,5%) пациенток с серозными кистами, обнаружено также значимое различие групп ($p=0,007$).

При сравнении групп пациенток по наличию гиперплазии эндометрия обнаружено, что ГЭ была выявлена у 7 из 85 (8,2%) пациенток с эндометриоидными кистами и у 1 из 31 (3,2%) пациенток с серозными кистами, при этом группы значительно не различались ($p=0,18$)

В норме, у женщин в нормально функционирующей эндометрии (фазы пролиферации и ранней фазы секреции) экспрессия α -SMA не определяется. Экспрессия α -SMA определяется в норме в стенке сосудов, подчеркивает их типовое строение и выявляет слой гладкомышечных клеток (рис. 35).

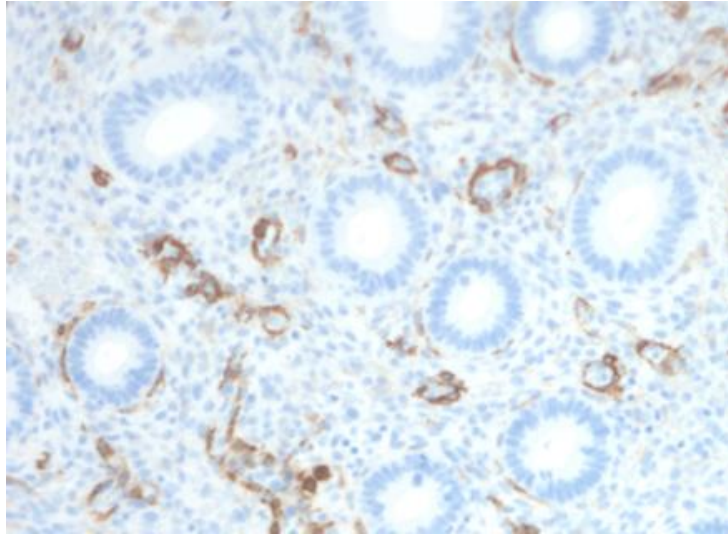


Рис. 35. Эндометрий фазы пролиферации (норма). Экспрессия альфа-SMA определяется в стенках сосудов (коричневое окрашивание), отсутствует сеть миофибробластических волокон и эндометриальных миофибробластов (голубое окрашивание стромы и желез).

Иммуногистохимическая реакция с антителами к альфа-SMA .
Увеличение x200

Далее оценили результаты количественных показателей иммуногистохимических маркеров альфа-SMA, CD-68 в эутопическом эндометрии у двух групп больных с эндометриоидными и неэндометриоидными (серозными) кистами (табл. 21).

Таблица 21

Количественные показатели ИГХ-маркеров альфа-SMA, CD-68+макрофагов в эндометрии у женщин с эндометриоидными (группа 3.1) и серозными (группа 3.2) кистами яичников

Показатели	Группа 3.1 n=86		Группа 3.2 n=35		Критерий Манна-Уитни
	Me (Q1;Q3)	M±SD	Me (Q1;Q3)	M±SD	
МФВ альфа-SMA в эндометрии (%)	80 (10;90)	55,0±43,59	50 (20;70)	48,53±31,91	p=0,507
CD-68 в эндометрии (о.е.)	30 (25;30)	29,00±7,42	20 (10;20)	16,50±8,57	p=0,024

При исследовании эндометрия обнаружено, что у пациенток с эндометриозом, экспрессия альфа-SMA в эндометрии определяется со средней площадью экспрессии показателя $55,0 \pm 43,59$ при медиане 80 (10;80)%, а у пациенток без эндометриоза, имеющих серозные кисты яичников, средний показатель был значимо ниже и составил $48,53 \pm 31,91$, медиана 50 (20;70)%. Очевидно, что в эндометрии, при наличии у больной эндометриоза, признаки раннего фиброгенеза, выраженные экспрессией ИГХ маркера – альфа-SMA проявляются с большей площадью, чем у больных, не имеющих эндометриоза.

Экспрессия альфа-SMA была обнаружена в округлых и веретеновидных клетках стромы в эндометрии, так называемых, эндометриальных миофибробластах (ЭМ) и в сочетании с сетью альфа-SMA–позитивных миофибробластических волокон (МФВ) (рис. 36).

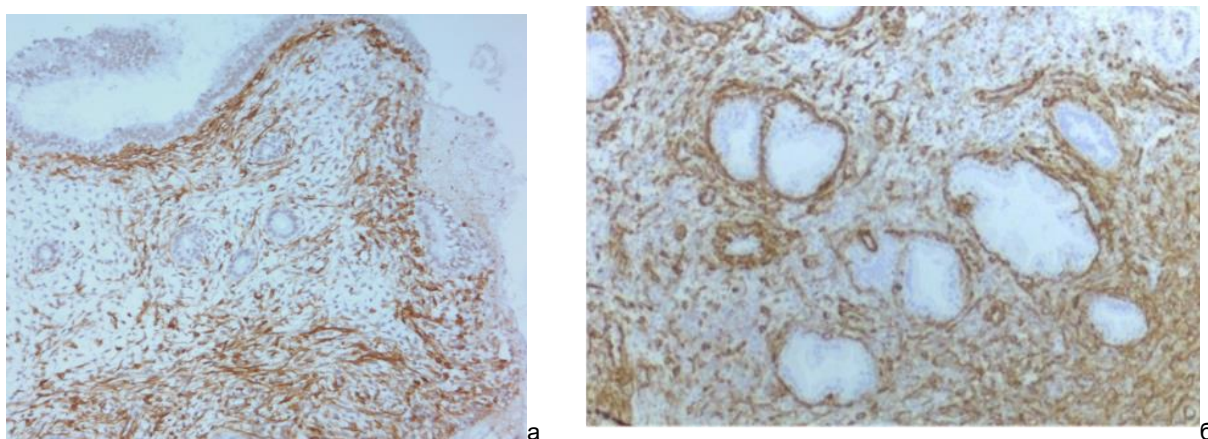


Рис. 36 (а-б). Экспрессия альфа-SMA (коричневое окрашивание) в строме эндометрия:

- а) миофибробластические волокна в сублюминальной зоне и в строме с единичными округлыми и веретеновидными эндометриальными миофибробластами; Увеличение $\times 100$.
- б) диффузная перигландулярная и периваскулярная сеть миофибробластических волокон. Иммуногистохимическая реакция с антителами к альфа-SMA. Увеличение $\times 200$

Достоверных отличий площади экспрессии альфа-SMA в эндометрии у женщин с ЭЯ и СКЯ не выявлено. Были выделены два типа экспрессии альфа-SMA в эндометрии: очаговый и диффузный.

При очаговом типе экспрессии альфа-SMA сеть МФВ определялась в сублюминальной зоне (рис. 36а), или фокально вокруг одиночных желез, протяженность которых занимала до 50% от площади эндометрия. При

диффузной экспрессии альфа-SMA (более 50% площади эндометрия) – сеть МФВ распространялась на перигландулярные зоны, «окутывая» все железы и формируя муфты вокруг сосудов (рис. 36б).

Следует отметить, что в 3 случаях, при выраженной сети МВ, в строме эндометрия определялись зоны фиброза без экспрессии альфа-SMA, что вероятно, связано с образованием грубоволокнистого фиброза и отложением зрелого коллагена.

У женщин с ЭЯ обнаружена значимая положительная умеренная корреляция между экспрессией альфа-SMA в капсуле кисты и эутопическом эндометрии ($R_s=0,61$, $p=0,003$), тем самым подтверждая синхронность фибробластических процессов в эутопическом и эктопических очагах эндометрия.

При иммуногистохимическом исследовании CD68+макрофагов у женщин с ЭЯ в эндометрии определялось незначимое их повышение в сравнении с женщинами с СКЯ (табл. 22, рис. 37).

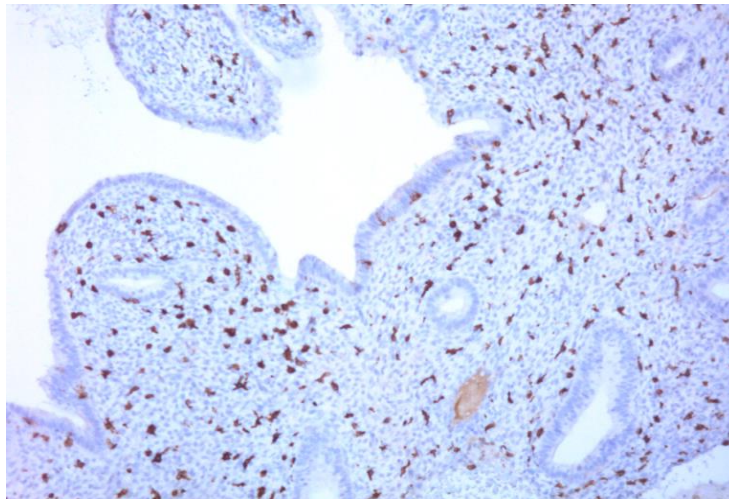


Рис. 37. Экспрессия CD68 +макрофагов у женщин с эндометриозом яичников: повышенное количество CD68 +макрофагов определяется в строме эндометрия

Повышенное содержание макрофагов в строме отражает активацию воспалительного процесса и стимуляцию процессов фиброгенеза, как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии. При этом значимой

корреляции между количеством CD-68 макрофагов в капсуле кисты и в эндометрии не обнаружено ($R_s=0,09$, $p=0,68$). Тогда как, между количеством CD-68 макрофагов в эндометрии обнаружена умеренная значимая корреляция с показателем экспрессии альфа-SMA в капсуле ЭЯ ($R_s=0,459$, $p<0,05$ коэффициента Пирсона), что может доказывать наличие патогенетической связи аутопического эндометрия с эктопическими очагами эндометрия и участие макрофагов в активации фибробластических процессов.

Резюме. Установлено, что у женщин репродуктивного возраста с ЭЯ достоверно чаще клиническое течение отягощено патологией эндометрия в сравнении с женщинами с неэндометриоидными (СКЯ) кистами яичников: хроническим эндометритом (81,2%), полипами эндометрия (50,4%), гиперплазией эндометрия без атипии (8,2%). Выявлено, что достоверным показателем ранней стадии фиброза в эндометрии является определение очаговой или диффузной экспрессии альфа-SMA, которая в норме в пролиферативную и раннюю секреторную фазы менструального цикла в строме эндометрия не определяется. В аутопическом эндометрии у женщин с ЭЯ достоверно определяется повышенное содержание CD68 макрофагов в сравнении с контрольной группой. Обнаруженные качественные и количественные отличия показателей экспрессии альфа-SMA – маркера миофибробластов и CD68 макрофагов в эндометрии у женщин с ЭЯ и СКЯ могут подтверждать наличие воспалительно–фибробластических процессов, лежащих в основе патогенеза эндометриоза.

3.3.3 Результаты сравнительного анализа динамики иммуногистохимических показателей альфа-SMA и CD-68 макрофагов в аутопическом эндометрии у женщин с эндометриоидными кистами яичников на фоне гормонотерапии агонистами ГРГ

С целью оценки эффективности гормонотерапии воздействия на фибробластические процессы и противовоспалительный эффект, проведен сравнительный анализ динамики изменений

иммуногистохимических показателей CD68-макрофагов и фактора раннего фиброгенеза альфа-SMA. Пациенткам (n=21), после хирургического лечения по поводу эндометриоидной кисты яичника, была проведена гормонотерапия агонистами ГРГ в течение 6 месяцев. До начала гормонотерапии, при гистологическом исследовании операционного материала, каждой пациентке было проведено исследование ИГХ маркеров (CD68-макрофагов и альфа-SMA) в капсуле эндометриомы, ткани интактного яичника (таблица 23) и в эндометрии. Эти же показатели были исследованы по результатам пайпель-биопсии эндометрия после лечения (таблица 24).

Таблица 23

Количественные показатели CD68 макрофагов и экспрессии альфа-SMA в яичнике до лечения у пациенток с эндометриоидными кистами яичников (n=21)

Показатели	n	среднее ±SD	ДИ 95%		Me	Q1	Q3
Количество альфа-SMA в капсуле эндометриомы	21	84,76±12,89	78,8 9	90,6 3	80,0 0	80,0 0	90,0 0
Количество альфа-SMA в интактном яичнике	6	42,50±10,84	31,1 2	53,8 8	40,0 0	35,0 0	50,0 0
Количество альфа-SMA в эндометрии	21	51,67±26,80	39,4 7	63,8 7	50,0 0	35,0 0	70,0 0
Количество CD-68 в капсуле эндометриомы	21	32,14±12,0	26,6 8	37,6 0	30,0 0	20,0 0	40,0 0
Количество CD-68 в интактном яичнике	7	10,43±7,23	3,74	17,1 2	10,0 0	5,00	20,0 0
Количество CD-68 в эндометрии	21	18,43±8,85	14,4 0	22,4 6	20,0 0	10,0 0	20,0 0
Количество альфа-SMA в эндометрии после	21	25,95±16,70	18,3 5	33,5 6	25,0 0	15,0 0	40,0 0
Количество CD-68 в эндометрии после	20	10,55±6,86	7,34	13,7 6	10,0 0	5,00	12,5 0

Примечания:

- n – количество пациенток,
- M±SD - среднее значение (стандартное отклонение),
- ДИ95% - 95% доверительный интервал,
- Me- медианное значение,
- Q1 – верхний квартиль, Q3 – нижний квартиль.

У всех женщин отмечалось значимое высокое содержание CD68 макрофагов в стенке ЭЯ, в 3 раза превышающее таковые показатели, в

сравнении с интактным яичником - медианные значения - 30 (20;40) и 10 (5;20) о.е., что может свидетельствовать об активации воспалительного процесса в стенке ЭЯ. Увеличение площади экспрессии альфа-SMA в стенке ЭЯ в сравнении с интактным яичником – медианные значения 80 (80;90) % в капсуле ЭЯ и 40 (35;50) % в интактном яичнике, может свидетельствовать об активности фибробластических процессов с активацией миофибробластов, продукцией коллагена 3 типа. Оценка уровня значимости на показатели ИГХ маркеров в интактном яичнике не производилась, так как только у 7 пациенток была определена здоровая ткань интактного яичника, при малом числе наблюдений данные не могут быть достоверными. Малое число показателей определяемых маркеров в интактном яичнике (как было указано в клинко-статистической характеристике групп) связано с частым отсутствием здоровых тканей в препаратах контрлатерального яичника. Поэтому дальнейшая оценка показателей ИГХ маркеров в интактном яичнике на данном числе наблюдений нецелесообразна.

Результаты сравнительного анализа динамики количественных показателей CD68+ макрофагов и экспрессии альфа-SMA в эндометрии до и после лечения представлены в таблице 24.

Таблица 24

Динамика количественных показателей CD68 макрофагов и экспрессии альфа-SMA в эндометрии до и после лечения у 21 женщины с эндометриоидными кистами яичников

Показатель		N	M±SD	ДИ95%		Me (Q1;Q3)	
До лечения	CD-68 + макрофаги	21	18,43±8,85	14,40	22,46	20,00 (10,0;20,0)	p=,00806
	альфа-SMA	21	51,67±26,80	39,47	63,87	50,00 (35,0;70,0)	p=,75329
После лечения	CD-68	21	10,55±6,86	7,34	13,76	10,00 (5,9;12,5)	p=,01449
	альфа-SMA	21	25,95±16,70	18,35	33,56	25,00 (15,0;40,0)	p=,13203

Примечание: n- количество пациентов, M±SD-среднее значение (стандартное отклонение), ДИ95% - 95% доверительный интервал, Me- медианное значение, Q1 – верхний квартиль, Q3 – нижний квартиль, p- значение в таблице – уровень значимости проверки на нормальность распределения, критерий Шапиро-Уилкса.

При гистологическом исследовании биоптатов слизистой полости матки, полученных интраоперационно, в группе исследования из 21 пациентки с ЭЯ, были выявлены признаки слабой и умеренной воспалительной инфильтрации стромы и очаговый фиброз эндометрия.

После проведенного лечения, на фоне гормонотерапии, отмечалось значимое (практически в 2 раза) снижение количества CD-68+ макрофагов в сравнении с их количеством до начала лечения, соответственно, медианы составили 20 (10;20) о.е. - до лечения и 10 (5,9;12,5) о.е. - после лечения ($p<0,001$).

Противовоспалительный и дефиброзирующий эффект гормонотерапии подтверждался и снижением площади экспрессии альфа-SMA миофибробластических волокон в эндометрии в 2 раза в сравнении с таковым показателем до начала лечения ($p<0,0001$) (рис 38).

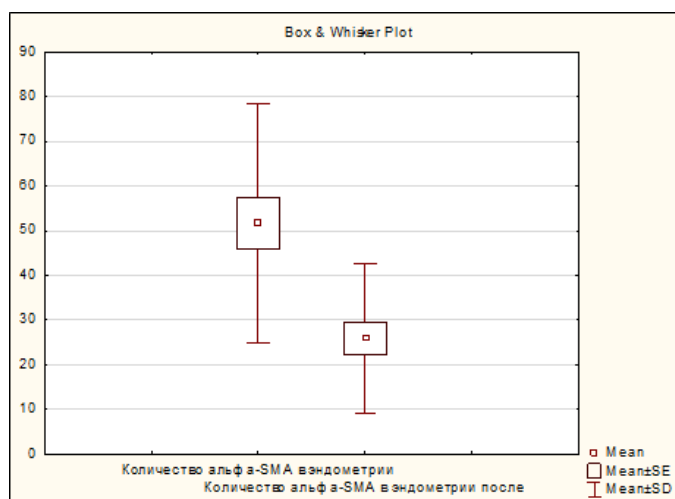


Рис. 38. График сравнения динамики показателей количества альфа-SMA в эндометрии до и после лечения

Резюме. Результаты проведенного исследования оценки эффективности гормонотерапии у 21 женщины с ЭКЯ показали, что на фоне лечения отмечается ремоделирующий дефиброзирующий эффект гормонотерапии, который документируется достоверным снижением площади экспрессии альфа-SMA, уменьшением количества миофибробластических волокон и снижением количества CD68+ макрофагов в строме эндометрия.

3.4. Алгоритм ведения пациенток с эндометриозом яичников при наличии бесплодия

На основании результатов, полученных в данном исследовании необходимо предложить схему ведения больных эндометриозом яичников при наличии бесплодия с учетом уровня АМГ в сыворотке крови, наличия первичной эндометриомы или рецидива заболевания, избирательно подходить к выбору тактики ведения данной категории пациенток. У больных эндометриозом и бесплодием, с низким овариальным резервом, имеющим уровень АМГ в сыворотке крови ниже 1 нг/мл, при наличии рецидива эндометриомы, рекомендуется методом пайпель-биопсии определить количество ИГХ-маркеров раннего фиброгенеза в эндометрии и при экспрессии альфа-SMA менее 50% сразу использовать методы ВРТ. В случаях, когда в эндометрии выявляется количество альфа-SMA более 50% - необходимо провести курс гормонотерапии препаратами группы прогестагенов с последующим использованием программ ВРТ. У больных, имеющих уровень АМГ в сыворотке крови ниже 1 нг/мл, но при впервые выявленной эндометриоме, рекомендуется максимально прецизионное хирургическое лечение с использованием гемостатических матриц и биопсией эндометрия. При выявлении по результатам ИГХ исследования эндометрия уровня экспрессии альфа-SMA менее 50% использовать методы ВРТ, при количестве альфа-SMA более 50% перед использованием программ ВРТ провести курс гормонотерапии препаратами группы прогестинов.

При наличии уровня АМГ в сыворотке крови более 1 нг/мл, у больной с рецидивом эндометриоидной кисты яичника, рекомендуется произвести пайпель-биопсию эндометрия с оценкой факторов раннего фиброгенеза в эндометрии. При наличии экспрессии альфа-SMA менее 50 % и показателях спермограммы в пределах нормы, можно рекомендовать естественный способ наступления беременности в течение 6 месяцев, после чего, при

отсутствии беременности – программы ВРТ. В аналогичной ситуации, но при отклонениях в результате анализа спермограммы – сразу рекомендуется использовать методы ВРТ. При количестве альфа-SMA в эндометрии более 50% необходимо использовать гормонотерапию в течение 6 месяцев препаратами группы агонистов ГнРГ с рекомендациями, после отмены, в течение 6 месяцев использовать попытки наступления беременности в естественном цикле при нормальных показателях спермограммы или сразу использование программ ВРТ при наличии мужского фактора бесплодия.

Если у пациентки сывороточный уровень АМГ более 1 нг/мл, но впервые выявленная эндометриоидная киста яичника, рекомендуется хирургическое лечение в объеме цистэктомии с использованием гемостатических матриц или биполярной коагуляции и биопсия эндометрия. При наличии, по результату исследования эндометрия, экспрессии альфа-SMA менее 50 %, при показателях анализа спермограммы в пределах нормы, возможно наступление беременности естественным путем в течение 6 месяцев с последующим использованием программ ВРТ, при отсутствии эффекта. При отклонениях в результате исследования спермограммы - сразу применение методов ВРТ. Схема алгоритма приведена на рисунке 39.

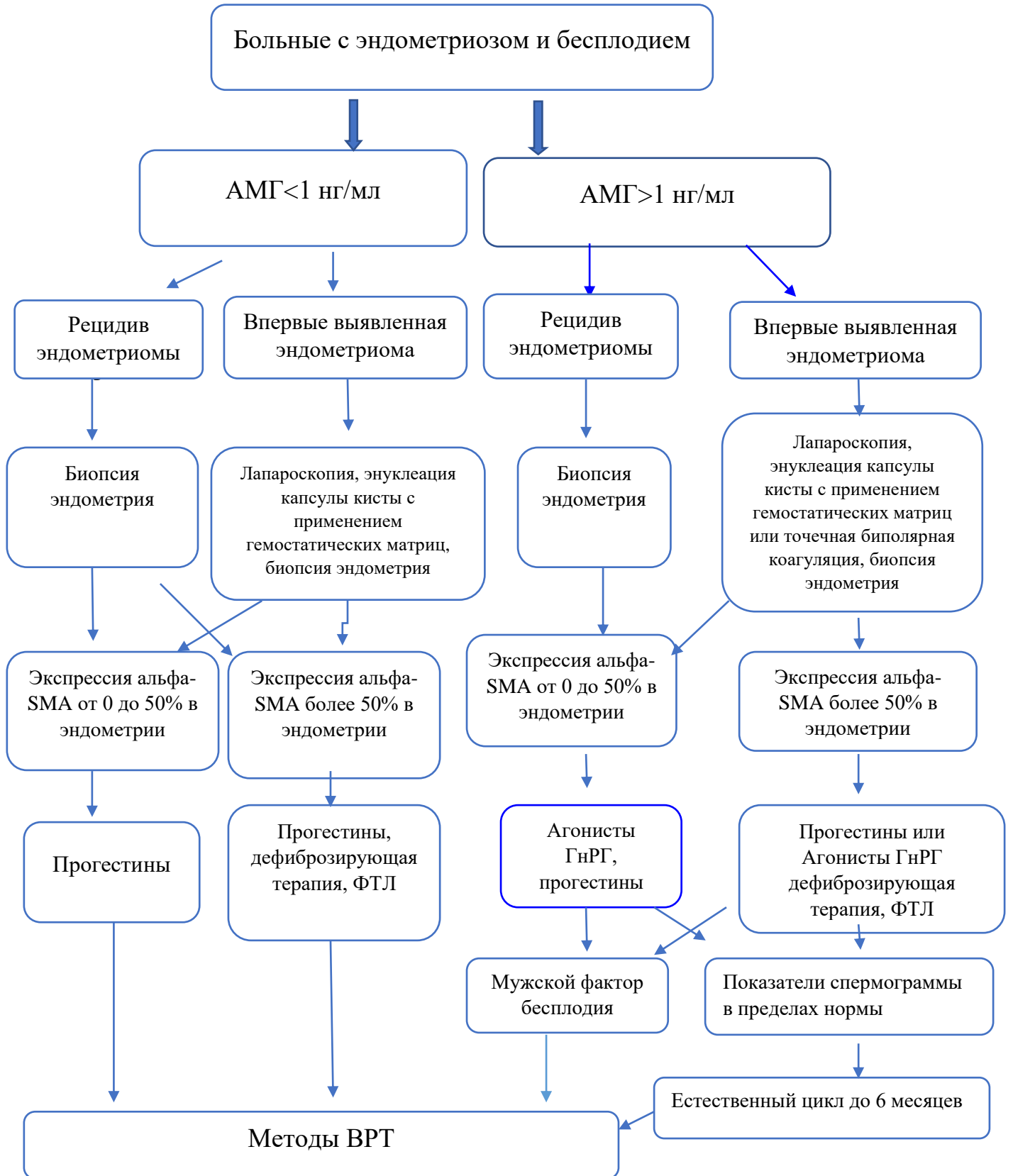


Рис. 39. Алгоритм ведения пациенток с эндометриозом яичников и бесплодием

ГЛАВА IV

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время эндометриоз считается одним из наиболее распространенных заболеваний, ассоциированных с бесплодием. Известно, что около 10% женщин репродуктивного возраста страдают эндометриозом, а среди пациенток с бесплодием заболевание встречается с частотой до 50% [1]. В связи с высокой распространенностью заболевания достаточно актуальной является проблема восстановления репродуктивной функции у больных эндометриозом [31]

Не существует единого представления об этиопатогенезе заболевания, причины возникновения бесплодия при эндометриозе остаются до конца не изученными. [27]. Известно, что причиной достаточно низкой частоты восстановления фертильности при эндометриозе, как в естественных циклах, после хирургических и медикаментозных методов лечения, так и с использованием программ ВРТ, является многофакторность процессов, приводящих к бесплодию у больных эндометриозом. Поэтому важной задачей, в настоящее время, является создание максимально эффективной, для восстановления фертильности, тактики ведения больных эндометриозом с наличием бесплодия [8].

Несмотря на активно обсуждаемые, контраверсионные вопросы тактики ведения данной категории больных, основным способом лечения эндометриоза яичников является эндовидеохирургический [84,127.] По данным литературы, на сегодняшний день, нет окончательного ответа на вопрос, насколько велико влияние хирургии яичников на снижение овариального резерва при эндометриозе. Имеется много противоречивых публикаций по поводу потенциального вреда как от наличия эндометриомы, так и от хирургического лечения эндометриоза яичников для овариального резерва оперированного яичника.

Для оценки влияния эндометриомы и хирургического лечения эндометриоза яичников на функциональное состояние ткани яичника, мы

провели обследование 49 пациенток, оперированных по поводу односторонней ЭЯ, обратившихся в клинику в связи с бесплодием. С использованием трансвагинального УЗИ подсчитывали количество антральных фолликулов в оперированном ранее яичнике и контралатеральном интактном яичнике. Затем в циклах ЭКО/ИКСИ производили забор в отдельные, маркированные чаши Петри полученных, при пункции фолликулов, яйцеклеток из оперированного и интактного яичников. В дальнейшем, во время оценки эмбрионов подсчитывали количество полученных высококачественных эмбрионов из яичника, оперированного ранее по поводу ЭЯ и из контралатерального яичника.

Клинико-anamnestическая оценка больных показала, что средний возраст больных составил $33,16 \pm 4,11$ лет, длительность бесплодия в среднем составила $4,31 \pm 3,17$ года, средний уровень АМГ составил $3,89 \pm 6,40$ нг/мл. Все пациентки имели в анамнезе хирургическое лечение по поводу эндометриомы одного из яичников, средний диаметр кисты, по данным, полученным из выписных эпикризов и протоколов операций, составил $3,40 \pm 0,95$ см. Больные были разделены по группам, в зависимости от результатов лечения бесплодия, при этом группы были сравнимы по основным показателям овариального резерва: возрасту, уровню АМГ в сыворотке крови, количеству антральных фолликулов в яичниках ($p > 0,05$). В результате исследования обнаружено, что количество фолликулов в яичнике, оперированном ранее по поводу эндометриомы значительно ниже, чем в интактном яичнике ($p < 0,001$). Количество полученных яйцеклеток из оперированного яичника также значительно меньше, чем из контралатерального интактного яичника ($p < 0,001$). При оценке эмбриологических показателей было отмечено, что среднее число оплодотворений в пораженных и интактных яичниках составило 48,9% и 51,1% соответственно, а также получено большее общее число эмбрионов из интактного яичника. Полученные данные о количестве антральных фолликулов, яйцеклеток и количеству имплантаций, из пораженного эндометриозом и интактного

яичников, могут указывать на отрицательное влияние эндометриоза и хирургического лечения на репродуктивную функцию. Однако, по результатам проведенного исследования мы получили данные о практически одинаковом (медианы 2(1;2) в обоих случаях) количестве высококачественных эмбрионов типа А и В из оперированного ранее и интактного яичников. Эти данные могут свидетельствовать о том, что наличие в анамнезе эндометриомы и хирургическое лечение по поводу эндометриоза яичников, на качество эмбрионов, полученных в программах ВРТ, не оказывают отрицательного влияния.

Полученные данные мы сравнили с некоторыми результатами похожих исследований других авторов. Например, проведено несколько исследований с целью сравнения результатов ЭКО/ИКСИ циклов при лечении бесплодия у пациенток двух групп, в одной из которых были больные с наличием эндометриомы без оперативного вмешательства, а в другой – пациентки после оперативного лечения эндометриоза. Результаты этих исследований показали, что, несмотря на то, что различий в клинической беременности и рождаемости между исходами циклов ЭКО/ИКСИ нет, среднее число полученных ооцитов было ниже в группе пациенток с наличием неоперированных эндометриом [103]. Два других исследования показали значительную разницу в числе наступлений беременности в циклах ЭКО между группами пациенток с эндометриозом, которым было произведено хирургическое лечение и пациентами с наличием неоперированной эндометриомы [64,183]. Результаты оценки исходов лечения бесплодия женщин методом ЭКО после лапароскопической эксцизии кисты, показали, что у пациенток с предшествующим хирургическим лечением перед ЭКО выше показатели имплантации и наступления беременности [65].

Вышеизложенные данные проведенного нами исследования, а также приведенные исследования других авторов, говорят о том, что и наличие эндометриомы, и хирургическое лечение по поводу эндометриоза яичников негативно влияют на исходы ВРТ у пациенток с бесплодием, поэтому, в

современных условиях, необходимо важную роль уделять выполнению органосохраняющих хирургических вмешательств, в основе которых лежит бережное отношение с минимальной травматизацией неизменной ткани яичника.

Несмотря на то, что мнению некоторых авторов, хирургическое лечение эндометриоза яичников у женщин с бесплодием неоднозначно, все же оперативное лечение считается одним из основных этапов лечения эндометриоза [2,20,44,48].

Оценивая данные литературы о травматическом повреждении ткани яичника при различных способах хирургических вмешательств, можно заключить, что согласно результатам ряда авторов, возможной причиной уменьшения овариального резерва является непреднамеренное удаление части здоровой ткани яичника вместе с капсулой кисты. В своем исследовании Roman и соавт. указывают, что в 97% случаев в удаленном материале присутствует неизменная яичниковая ткань [159]. Также считается, что нарушение интраовариального кровотока может являться одной из причин снижения овариального резерва, которое возникает из-за развития локального воспаления и использования электрокоагуляции, которая приводит к необратимым структурным изменениям ткани. Сосудистое русло, в отличие от окружающих тканей, из-за большего количества воды, является лучшим проводником энергии, которая может распространяться далеко за пределы зоны коагуляционного некроза, происходит сворачивание белков, при этом появляются дополнительные зоны ишемии тканей в послеоперационном периоде. Как правило, при локализации капсулы кисты вблизи ворот яичника, при вылуцивании возникает более интенсивное кровотечение, которое часто требует дополнительной коагуляции, которая приводит к наибольшим морфофункциональным изменениям яичниковой ткани, по мнению Соломатиной А.А. и соавт [38]. Также имеется достаточно противоречивых мнений по поводу различных видов энергий, используемых при лечении

эндометриоза яичников. Наиболее опасной повреждающей энергией считается монополярная коагуляция, глубина проникновения которой 21 мм, в отличие от биполярной энергии – 13 мм [182]. Более низкая проникающая способность у ультразвуковой энергии - 9 мм. Также менее травматичными считаются использование аргоновой и плазменной энергий, СО₂-лазера.

Известно несколько обзорных исследований, показавших, что хирургия с восстановлением нормальной анатомии у женщин с эндометриозом улучшает исходы при лечении бесплодия [167,186]. В 2014 году Кохрейновский обзор трех исследований [143,152] показал, что статистически значимо выше число беременностей после хирургического лечения эндометриоза в сравнении с диагностической лапароскопией у пациенток с ранними формами эндометриоза. Данные итальянского наблюдательного исследования показали наступление беременности и повышение рождаемости при выполнении цистэктомии для эндометриом диаметром более 4 см по сравнению с пункцией и коагуляцией [186]. Отмечено что ниже частота рецидивов эндометриомы и выше процент наступления беременности после энуклеации кисты по сравнению с пункцией и коагуляцией или лазерной вапоризацией ее стенки [185]. Также в 2008 году Кохрейновский обзор показал, что, в сравнении с аблацией – эксцизия кисты в результате дает выше число наступлений беременности при первичном бесплодии [103].

Несмотря на многочисленные дискуссии по поводу необходимости удаления капсулы эндометриомы, по нашему мнению, и по результатам вышеизложенных исследований других авторов, с целью улучшения исходов лечения бесплодия, а также с целью профилактики рецидивов эндометриомы, более надежно полное удаление капсулы кисты.

Однако, классические хирургические методы оперативного лечения не всегда применимы у больных с бесплодием и изначально низким овариальным резервом, поэтому необходимо продолжение поиска новых возможностей оперативного лечения, способствующих минимальной

травматизации ткани яичника, с целью сохранения овариального резерва.

Удаление капсулы кисты необходимо выполнять максимально бережно, соблюдая все принципы микрохирургической операции, более тщательно разграничивая плоскость между капсулой эндометриомы и тканью яичника, с минимальным повреждением здоровой овариальной паренхимы. Кроме того, необходимо использовать более щадящие хирургические техники, при этом, применение электрокоагуляции должно быть минимальным с целью предотвращения повреждения сосудистой сети яичника.

В настоящее время, усилия специалистов всего мира, занимающихся проблемой эндометриоза и репродукции, направлены на улучшение хирургических техник, способных уменьшить интраоперационную травму ткани яичника во время оперативного удаления эндометриомы. Продолжается поиск новых методов лечения эндометриоза, направленных на сохранение овариального резерва.

В данном исследовании, для интраоперационного гемостаза, использовались современные гемостатические матрицы, позволяющие избежать дополнительной термической травмы овариальной ткани, наносимой яичнику применением различных хирургических энергий, как один из возможных способов сохранения овариального резерва.

Для проведения данного этапа диссертационной работы обследовано 205 больных, у которых с целью интраоперационного гемостаза были использованы современные гемостатические матрицы - у 78 пациенток и точечная биполярная коагуляция - у 127 человек. Средний возраст больных в первой группе составил $33,37 \pm 4,60$ лет, во второй группе $32,26 \pm 5,01$ лет. Средний уровень АМГ в сыворотке крови у больных первой группы составил $3,66 \pm 4,11$ нг/мл, у больных второй группы – $3,66 \pm 2,8$ нг/мл. По данным исследования длительность бесплодия в первой группе составила $3,46 \pm 2,86$ лет, во второй группе $3,95 \pm 4,98$ лет.

В результате исследования двух групп пациенток, с двумя видами интраоперационного гемостаза, наблюдалось значимое изменение

параметров овариального резерва: АМГ, ФСГ, количества антральных фолликулов в оперированном яичнике. Однако, в группе больных с использованием гемостатических матриц, уровень АМГ в сыворотке крови после операции был значимо выше, а уровень ФСГ значимо ниже, чем в группе больных с применением коагуляции. Количество антральных фолликулов после операции также было выше в группе больных, оперированных с применением современных гемостатических матриц. По количеству наступивших беременностей самостоятельно и с применением программ ВРТ обнаружено, что беременность значимо чаще ($p=0,006$) наступала у пациенток второй группы, прооперированных с применением гемостатических матриц.

Исходя из представленных данных можно заключить, что использование современных гемостатических матриц, с целью гемостаза, во время хирургического лечения эндометриом яичников оказывает меньшее отрицательное воздействие на основные показатели овариального резерва, чем оперативные техники с применением коагуляции. При этом, ни у одной из оперированных данным способом пациенток, не было рецидивов кровотечений и других послеоперационных осложнений. Методика применения гемостатических матриц, без использования хирургических энергий, может быть рекомендована для лечения больных эндометриозом яичников, имеющим сниженный овариальный резерв с целью повышения шансов успешного лечения бесплодия. При этом риск кровотечения из ложа кисты яичника в раннем послеоперационном периоде не повышен.

Многие ведущие специалисты, занимающиеся проблемой эндометриоза, признают необходимость проведения гормонотерапии. Патогенетическая гормонотерапия эндометриоза направлена на угнетение циклической функции яичников и уменьшение секреции эстрадиола с целью регресса очагов эндометриоза. Выбор лекарственного препарата, его дозы и продолжительности приема осуществляется индивидуально, в зависимости от различных факторов: возраста, степени

распространенности эндометриоидного процесса, выраженности болевого синдрома, репродуктивных планов и т.д. [46]. С целью гормонотерапии используются различные группы препаратов, наиболее известны из них – агонисты гонадотропин-релизинг гормона, гестагены, комбинированные оральные контрацептивы. В настоящее время ни одна из вышеперечисленных групп препаратов не дает гарантированного излечения, отсутствия рецидивов заболевания.

Мы провели сравнительное исследование среди пациенток с бесплодием, получавших в послеоперационном периоде различные виды гормонотерапии с контрольной группой больных, не принимающих гормональные препараты. Из 178 пациенток - 82 (46,1%) использовали в качестве гормонотерапии агонисты ГнРГ, 62 (34,8%) принимали прогестины, 19 (10,7%) больных использовали КОК, 15 (8,4%) пациенткам гормонотерапия не проводилась.

По данным, полученным в результате исследования, обнаружено, что наиболее эффективными группами препаратов для комплексного лечения эндометриоза у пациенток с бесплодием являются группы препаратов АГнРГ и прогестины, в то время как КОК не могут являться препаратами выбора при лечении бесплодия с целью гормонотерапии. Несмотря на то, что, КОК многие годы использовались для лечения эндометриоза, особенно у женщин, не планирующих беременность [196] и имеются исследования об эффективности низкодозированных КОК, в сравнении с плацебо, для уменьшения болевого синдрома [105], все же их нельзя рекомендовать в качестве препаратов выбора при лечении больных эндометриозом и бесплодием. Из группы гестагенов, производных 19-нортестостерона, препаратом 4 поколения является диеногест, который значительно уменьшает болевой синдром, связанный с эндометриозом [51,52,175]. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее группу препаратов агонистов ГнРГ с диеногестом в сочетании с эстрадиолом, в постхирургической терапии,

показало, что обе группы увеличивают показатели качества жизни [94]. Известно, что для лечения эндометриоза при бесплодии препараты группы агонистов ГнРГ наиболее эффективны, однако, серьезным побочным эффектом их приема является снижение минеральной плотности костной ткани, поэтому для профилактики остеопороза дополнительно необходимо использовать эстрогены [125,196]. Эффективность агонистов ГнРГ с целью лечения бесплодия также подтверждена обзором, включающим три рандомизированных контролируемых исследования, который показал, что число наступления беременности в циклах ЭКО увеличилось в 4 раза при предварительном лечении пациенток препаратами агонистов ГнРГ от 3 до 6 месяцев [161].

Поводя итог проведенному нами анализу эффективности гормонотерапии для лечения бесплодия, а также вышеуказанные данные других исследователей можно заключить, что при лечении бесплодия наиболее эффективными являются группы препаратов агонистов ГнРГ и прогестинов.

Известно, что операционная травма яичника, вызванная резекцией овариальной ткани, использованием высокочастотных энергий, применением различных шовных материалов приводит к глубоким нейрососудистым нарушениям и частичной гибели клеток. Это связано, как с нарушением кровообращения и иннервации клеток, возникающим из-за присутствия эндометриомы, так и со следствием хирургического вмешательства – формированием фиброзной ткани в зоне ложа кисты яичника. В одной из работ итальянских исследователей в 2014 году описаны подробные клеточные и молекулярные механизмы влияния эндометриоидной кисты на овариальную ткань. В содержимом эндометриомы в сотни раз выше содержание железа, протеолитических ферментов, и различных воспалительных белков, чем в других тканях и периферической крови. Так как барьер между кистой и здоровой тканью представлен тонкой мембраной, состоящей из самой ткани яичника и фиброзной ткани, представляющей

капсулу кисты, содержимое кисты может оказывать повреждающее воздействие на прилежащую к кисте овариальную ткань. Протеолитические ферменты и активные формы кислорода из содержимого кисты проникая в окружающие ткани яичника могут вызывать замещение ткани яичника фиброзной тканью [162].

Фиброз ассоциируется с метаплазией гладкомышечных клеток, повреждением стенок сосудов, потерей фолликулярной ткани, что доказывает снижение овариального резерва не только за счет растяжения окружающих тканей вокруг кисты. На наш взгляд, изучение вопроса влияния и прогрессирования фиброза при эндометриозе является перспективным направлением для дальнейшего понимания механизмов этиопатогенеза заболевания.

Также одним из немаловажных вопросов улучшения репродуктивных исходов при эндометриозе и бесплодии является состояние эндометрия у данной категории больных. Известно много продолжающихся, в настоящее время, исследований, посвященных изучению изменений эутопического эндометрия, которые могут иметь прогностическое значение в отношении успешности лечения бесплодия при эндометриозе [8].

Актуальность своевременной диагностики и адекватного лечения хронических фиброзно-воспалительных изменений эндометрия определяется высокой частотой их распространения среди женщин с эндометриозом, неудачными попытками ЭКО (30,3% - 66%) [77,78,114,177] что определяет необходимость изучения процессов фиброгенеза и поиска ранних диагностических маркеров для оценки ранней стадии фиброза.

Начальными и ведущими клетками воспаления, при любом повреждении слизистой матки, в том числе и при хроническом воспалении, являются макрофаги. В норме, в эндометрии, содержание макрофагов составляет примерно 10% от общего клеточного состава стромы эндометрия. В очаге воспаления макрофаги обеспечивают гомеостаз и фагоцитоз, элиминацию и распознавание чужеродного материала, обезвреживают и разрушают

микроорганизмы, продуцируют интерферон-альфа, регулируют работу и функции Т и В-лимфоцитов, формируют специфический иммунитет и модифицируют гормон-зависимые эффекты.

Постоянное длительное течение хронического воспаления формирует макрофагально-фибробластические взаимодействия с последующим развитием патологической регенерации, для которой характерен выраженный фиброз. Ранняя стадия фиброза в поврежденных тканях характеризуется появлением активированных миофибробластов, основной задачей которых является восстановление поврежденного внеклеточного матрикса [98].

Миофибробласты являются подтипом активированных клеток фиброгенеза, активация которых происходит в ответ на повреждение ткани. Особое протеомное строение этих клеток – наличие комплекса белков экстрацеллюлярного матрикса и гладкомышечного актина – α smooth muscle actin (альфа-SMA), позволяет выявлять их в тканях иммуногистохимическим методом с применением моноклональных антител к альфа-SMA [192].

Роль миофибробластов в репарации и ремоделировании эндометрия плохо изучена, имеются лишь единичные работы о патогенезе фиброза в эндометрии [79]. Обнаружение перигландулярной экспрессии альфа-SMA в эндометрии В.Сzernobilsky и соавторы объясняли, как пример локальной модуляции стромальных клеток, возможно, под действием микроэкологических факторов [79].

В нашем исследовании, обнаружение воспалительных лимфоидных инфильтратов в перигландулярных и периваскулярных зонах объясняют патогенетическую связь появления ЭМ и сети МВ, в ответ на повреждения стромально-тканевых структур в этих зонах, как результат активации ранней стадии фиброза. Прогрессирующее распространение сети МВ в эндометрии и формирование перигландулярного, периваскулярного фиброза неизбежно приводит к нарушению и дисбалансу эпителиально-стромальных межклеточных взаимодействий и нарушению рецептивности эндометрия.

У пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, патологические изменения в эндометрии почти в 2 раза выше, чем у женщин с сохранной репродуктивной функцией (соответственно, 35,9% и 16,3%) [179]. В тоже время, изучение клинического течения хронического эндометрита, ассоциированного с эндометриозом, не установило его связи со стадией эндометриоза [177]. Клиническое течение хронического эндометрита при эндометриозе, вероятно, протекает по общим закономерным биологическим процессам присущим воспалению, исходом которого является фиброз и «инвалидизация» эндометрия.

Для оценки макрофагально-фибробластических процессов в эндометрии мы использовали иммуногистохимическое (ИГХ) определение CD-68-макрофагов и альфа-SMA-маркера миофибробластов.

В результате проведенного исследования установлено, что ЭЯ в сравнении с неэндометриодными (СКЯ) кистами отличаются большей площадью экспрессии альфа-SMA и характеризуются плотной густой диффузной сетью миофибробластических волокон. Выявлено, что клетки цитогенной стромы при ЭЯ отличаются непостоянством экспрессии альфа-SMA. Обнаружение экспрессии альфа-SMA в клетках цитогенной стромы свидетельствует о трансформации их в миофибробласты и активации ранней стадии фиброза с продукцией коллагенового матрикса.

Достоверное повышенное содержание CD68⁺ макрофагов в стенке ЭЯ в сравнении с низким их количеством в СКЯ подтверждает различия их патогенеза, и определяет ведущую роль макрофагов в поддержании воспалительных процессов, отражающих волнообразное клиническое течение эндометриоза.

В исследовании установлено, что у женщин с ЭЯ достоверно чаще клиническое течение бесплодия отягощено патологией эндометрия в сравнении с женщинами с неэндометриодными (СКЯ) кистами яичников: хроническим эндометритом (81,2%), полипами эндометрия (50,4%) и

гиперплазией эндометрия без атипии (8,2%). Выявлено, что достоверным показателем ранней стадии фиброза в эндометрии является определение очаговой или диффузной экспрессии альфа-SMA, которая в норме в пролиферативную и раннюю секреторную фазы менструального цикла в строме эндометрия не определяется. В эутопическом эндометрии у женщин с ЭЯ достоверно определяется повышенное содержание CD68+макрофагов в сравнении с контрольной группой. Обнаруженные качественные и количественные отличия показателей экспрессии альфа-SMA маркера миофибробластов и CD68 макрофагов в эндометрии у женщин с ЭЯ и СКЯ могут подтверждать наличие воспалительно-фибробластических процессов, лежащих в основе патогенеза эндометриоза. Достоверное снижение количества CD68 и альфа-SMA в эндометрии после лечения может указывать на ремоделирующий и дефиброзирующий эффект гормонотерапии.

Полученные в результате этого этапа исследования данные еще раз подтверждают уже доказанный нами ранее факт необходимости использования гормономодулирующей терапии в послеоперационном периоде у больных с эндометриозом и бесплодием для улучшения репродуктивных исходов.

Анализируя результаты проведенного исследования, а также данные научных работ других авторов необходимо отметить, что, при наличии у пациентки с бесплодием эндометриоза неизбежны вопросы, связанные с выбором метода лечения, определяемые многими факторами: до конца не изученными этиологией и патогенезом заболевания; несоответствием клинических проявлений и тяжести заболевания; отсутствием высокоспецифичных и высокочувствительных неинвазивных диагностических маркеров; вовлечением в патологический процесс окружающих тканей и органов, при прогрессировании процесса; а также ограниченным количеством возможных методов лечения эндометриоза [11].

Как известно, в настоящее время, не существует способов, позволяющих радикально излечить эндометриоз. Нет универсального или однозначного

стандартизованного подхода, который идеально подходил бы всем пациенткам.

Наличие эндометриомы и/или оперативное лечение ЭЯ у больных с бесплодием и необходимостью реализации репродуктивной функции, способствует снижению параметров фолликулогенеза в оперированном яичнике, и, соответственно, не приводит к улучшению показателей лечения бесплодия с применением методов ВРТ. При лечении бесплодия у больных эндометриозом, необходимо найти баланс между рисками и преимуществами выбранного метода лечения. Пациентки должны быть предупреждены об исходах лечения в соответствии с рисками, связанными со снижением овариального резерва.

У больных с бесплодием и эндометриозом яичников, особенно имеющим сниженный овариальный резерв, крайне важна индивидуализация подходов к выбору метода лечения. Каждый случай должен быть тщательно оценен; выявлены, как преимущества, так и возможные осложнения хирургического лечения кисты при эндометриозе яичников перед ВРТ. Необходимо уделить особое внимание пациенткам с эндометриозом яичников, уже имеющим в анамнезе операции на яичниках или при рецидивах эндометриоза. Уменьшение времени достижения беременности позволяет избежать потенциальных хирургических рисков и улучшить исходы лечения бесплодия, особенно в сложных случаях, при сниженном овариальном резерве. Необходим индивидуальный план лечения для каждой пациентки, который учитывает возраст, состояние овариального резерва, стадию эндометриоза, длительность бесплодия, хирургический анамнез пациентки, наличие мужского фактора бесплодия. Вопрос хирургического лечения ЭЯ следует рассматривать очень тщательно из-за возможного потенциального снижения овариального резерва и ухудшения репродуктивных исходов. Имеющиеся, на сегодняшний день, доказательства не поддерживают необходимости удаления мелких эндометриом, так как нет улучшения исходов в лечении бесплодия. Также известно, что в случаях,

когда после хирургического лечения беременность не наступила, более предпочтительно использование программ ВРТ, а не повторное оперативное вмешательство. Во время хирургического лечения, мы считаем, что, в большинстве случаев, предпочтительна энуклеация капсулы эндометриомы, а не коагуляция или вапоризация. При этом, электрохирургия должна быть сведена к минимуму, чтобы предотвратить дополнительную термическую травму овариальной ткани. Следует подчеркнуть, что особое отношение должно быть к пациентам с билатеральными эндометриомами, а также к больным, обратившимся для решения вопроса о повторных операциях. В этих случаях необходима консультация репродуктолога, рассмотрение вопроса криоконсервации эмбрионов. При сниженном овариальном резерве и наличии ЭЯ, необходимо, совместно с репродуктологом, оценить очередность вмешательств: хирургия или забор ооцитов для ЭКО.

Можно выделить основные важные аспекты в преодолении бесплодия у больных эндометриозом: максимально бережное отношение к ткани яичника во время хирургического лечения, с целью сохранения овариального резерва, уменьшение риска рецидивов своевременным и полноценным назначением гормономодулирующей терапии, отказ от повторных операций на яичниках, своевременное направление больных эндометриозом в центры вспомогательных репродуктивных технологий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведенного исследования, можно заключить, что необходим индивидуализированный подход к выбору тактики ведения больных с ЭЯ при наличии бесплодия. Учитывая известный факт снижения овариального резерва у пациенток старшего возраста, при наличии эндометриоза или после хирургических вмешательств на яичниках, необходимо особенно внимательно относиться к выбору терапии эндометриоза у больных старшего репродуктивного возраста или, имеющих в анамнезе оперативные вмешательства на придатках матки, особенно по поводу эндометриоза яичников.

Нельзя не учитывать снижение овариального резерва после хирургических вмешательств на яичниках, поэтому необходимо максимально бережно относиться к ткани яичника во время хирургического лечения и использовать максимально эффективные и безопасные способы хирургии.

На текущий момент, тактика больных эндометриозом при сниженном овариальном резерве не унифицирована с позиций доказательной медицины. Причинно-следственные связи отрицательного влияния НГЭ на фертильность остаются до конца неизученными.

Бесплодие является одной из наиболее актуальных проблем у пациенток с эндометриозом. Как известно, значительную роль в развитии бесплодия при эндометриозе играют воспалительные изменения в эндометрии. Актуальность своевременной диагностики и адекватного лечения хронического эндометрита определяется его установленной высокой частотой распространения среди женщин с эндометриозом (от 42,3% до 52,94%), неудачными попытками ЭКО, что составляет, по различным данным, от 30,3 % до 66% [77,86].

Персистирующие воспалительные изменения слизистой матки, при волнообразном течении, приводят к нарастанию процессов фиброобразования и склероза сосудов, последующему неизбежному нарушению рецептивности эндометрия и процессов имплантации. Установление стадии

клинического течения и ранней диагностики начальных признаков воспалительных изменений слизистой оболочки матки определяет необходимость поиска ранних диагностических маркеров для оценки ранней стадии фиброза.

Не существует методов, позволяющих радикально излечить генитальный эндометриоз [14]. При наличии бесплодия, наиболее часто используются методы вспомогательных репродуктивных технологий, значительно увеличивающие шансы наступления беременности при эндометриозе. Для успешного преодоления бесплодия при эндометриозе необходимо использовать сочетанный подход к выбору терапии, включающий и хирургическое, и гормонотерапевтическое лечение, и методы ВРТ.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об отрицательном влиянии эндометриоза и хирургических вмешательств по поводу эндометриоза яичников на состояние овариального резерва и женскую репродуктивную функцию. В целом, данные полученные при исследовании, свидетельствуют о клинической значимости индивидуализированного подхода к выбору тактики ведения больных с эндометриозом и бесплодием, расширяют диагностические перспективы и являются основанием для поиска современных лечебно-диагностических решений и алгоритмов профилактики дальнейшего снижения овариального резерва и нарушений имплантации при бесплодии.

Таким образом, проведенное исследование расширяет представление о патогенезе развития бесплодия при эндометриозе за счет выявления ранних прогностических маркеров начальных стадий фиброза в эндометрии, позволяет повысить качество лечения больных эндометриозом, персонализировать тактику ведения пациенток с эндометриозом и бесплодием, улучшить отдаленные результаты лечения, что будет способствовать сохранению репродуктивной и гормональной функции больных эндометриозом.

На основании полученных, в результате исследования, данных можно сделать следующие **выводы**:

1. Наличие эндометриомы и хирургическое лечение по поводу эндометриоза яичников не оказывают достоверного негативного влияния на качество эмбрионов, полученных в программах ВРТ. При сравнительном исследовании, между бластоцистами хорошего и отличного качества (по Гарднеру), оцененных на 5-6 сутки после оплодотворения, полученными из яичника, оперированного по поводу эндометриоза и аналогичными бластоцистами, полученными из интактного яичника отсутствует статистически значимая разница.
2. Наличие эндометриомы и/или хирургического лечения по поводу эндометриоза яичников у больных с бесплодием значимо снижает количество антральных фолликулов ($p < 0,001$) и ооцитов ($p < 0,001$), полученных из оперированного яичника и соответственно, приводит к ухудшению показателей лечения бесплодия с применением методов ВРТ.
3. Лапароскопическая цистэктомия эндометриом яичников снижает овариальный резерв у больных с бесплодием. При этом наблюдается значимое изменение АМГ ($p < 0,001$), ФСГ ($p < 0,001$) и количества антральных фолликулов в оперированном яичнике ($p < 0,001$).
4. Использование гемостатических матриц для интраоперационного гемостаза при лапароскопической цистэктомии эндометриом яичников, способствует сохранению овариального резерва у больных с бесплодием. При этом выявлено достоверно меньшее снижение АМГ, ФСГ, количества антральных фолликулов в сравнении с электрохирургическим гемостазом. Число наступления беременности также значимо выше ($p = 0,006$) в группе пациенток, прооперированных с применением гемостатических матриц.
5. Использование гормонотерапии в послеоперационном периоде позволяет значимо улучшить показатели наступления

- беременности у больных эндометриозом яичников и бесплодием ($p=0,012$, точный критерий Фишера). При этом, применение агонистов ГнРГ ($p=0,042$) и прогестинов улучшает показатели наступления самопроизвольной беременности по сравнению с группами пациенток, использующих в качестве гормонотерапии КОК и больных, не получавших противоречивую терапию.
6. Уровень АМГ в сыворотке крови значимо связан с наступлением беременности у больных с бесплодием и эндометриозом яичников ($p=0,003$). При этом, наступление беременности зависит от возраста ($p=0,627$), уровня ФСГ в сыворотке крови ($p=0,142$), диаметра кисты яичника ($p=0,475$), типа хирургического лечения ($p=0,108$), группы лекарственных препаратов для гормонотерапии ($p=0,157$).
 7. Достоверным показателем ранней стадии фиброза в эндометрии является определение очаговой или диффузной (площадью более 50%) экспрессии альфа-SMA, которая в норме в пролиферативную и раннюю секреторную фазы менструального цикла в строме эндометрия не определяется. В эутопическом эндометрии у женщин с ЭКЯ достоверно определяется повышенное содержание CD68+макрофагов в сравнении с контрольной группой. Обнаруженные качественные и количественные отличия показателей экспрессии SMA-альфа и CD68 макрофагов в эндометрии подтверждают наличие воспалительно-фибробластических процессов, лежащих в основе патогенеза эндометриоза.
 8. Разработанный и внедренный алгоритм лечения пациенток с эндометриозом яичников и бесплодием с использованием гемостатических матриц для интраоперационного гемостаза, позволяющий избежать дополнительной термической травмы яичника, как инновационный способ хирургического лечения, позволяет улучшить показатели наступления беременности и состояние

овариального резерва у больных с бесплодием в сравнении с применением коагуляции.

Полученные результаты позволяют сформулировать следующие **практические рекомендации:**

1. Учитывая снижение овариального резерва у больных эндометриозом, необходима индивидуализация подходов к лечению пациенток с этой патологией и бесплодием, особенно у больных старшего репродуктивного возраста или имеющих хирургическое лечение по поводу эндометриомы в анамнезе. При этом, у пациенток с бесплодием и эндометриомой, имеющих сниженный овариальный резерв, необходимо предусмотреть консультацию репродуктолога перед хирургическим вмешательством.
2. У больных со сниженным овариальным резервом, хирургическое лечение по поводу эндометриоза яичников необходимо проводить методом цистэктомии с максимально бережным отношением к ткани яичника. Интраоперационный гемостаз предпочтительно осуществлять без использования хирургических энергий, чтобы избежать дополнительной термической травмы овариальной ткани, с использованием современных гемостатических матриц.
3. Для повышения вероятности наступления самостоятельной беременности у больных с бесплодием, после хирургического лечения по поводу эндометриоза яичников, рекомендуется проведение курса гормонотерапии препаратами агонистов ГнРГ или прогестинов.
4. При выполнении морфологического исследования эндометрия у больных с бесплодием и эндометриозом, рекомендуется определение уровня экспрессии альфа-SMA, маркера раннего фиброгенеза в эндометрии и CD-68+макрофагов, для своевременной терапии начальных стадий фиброза и коллагенообразования, воспалительных

изменений в эндометрии с целью своевременного назначения соответствующего лечения и улучшения репродуктивных исходов.

5. При повышенной экспрессии альфа-SMA (более 50%) в эндометрии, с целью гормонотерапии у больных эндометриозом яичников в послеоперационном периоде, предпочтительнее назначать препараты агонистов ГнРГ, имеющие дефиброзирующий лечебный эффект.
6. Для прогнозирования исходов лечения бесплодия у больных эндометриозом яичников, обоснования персонифицированной тактики ведения данной категории пациенток, рекомендуется использовать предложенный алгоритм ведения больных с эндометриозом и бесплодием.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Наиболее эффективным направлением для улучшения результатов лечения бесплодия у больных эндометриозом яичников является дальнейшее изучение этиопатогенеза снижения показателей овариального резерва при эндометриозе, усовершенствование способов оценки показателей овариального резерва, разработка и внедрение новых высокотехнологичных способов хирургического лечения эндометриоза яичников, усовершенствование алгоритмов и протоколов ведения данной категории пациенток в зависимости от необходимости реализации ими репродуктивной функции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АМГ – антимюллеров гормон

АФ – антральные фолликулы

Alpha-SMA - гладкомышечный актин альфа

AUC (area under ROC-curve) – площадь под ROC-кривой

ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) –
Европейское общество по репродукции и эмбриологии человека

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ИГХ – иммуногистохимический анализ

ИФА – иммуноферментный анализ

КОС – контролируемая овариальная стимуляция

МФВ – миофибробластические волокна

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

Р-ФСГ – рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон

CD-68 - кластер дифференцировки 68

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭМ – эндометриальные миофибробласты

ЭЯ - эндометриоз яичников

ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) – график, используемый в
анализе логистической регрессии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Адамян, Л.В. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации по ведению больных / [Л.В. Адамян и др.]. //— М., 2013. – 62 с.
2. Адамян, Л. В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. //— М.: Медицина, 2006. - Изд. 2-е, перераб. и доп. – 416 с.
3. Адамян, Л.В. Клиника, диагностика и лечение генитального эндометриоза / Л.В. Адамян // Акушерство и гинекология. – 1992. – № 7. – С. 54-59.
4. Адамян, Л.В. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение: методическое пособие для врачей / Л.В. Адамян, Е.Н.Андреева. //— М., 2001. – 27 с.
5. Адамян, Л.В., Клинические рекомендации. /Адамян, Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филиппов О.С.// Акушерство и гинекология (спецвыпуск). Проблемы репродукции. 2017. -т.23, №3.- С.516-560
6. Адамян, Л.В. Современные принципы диагностики и лечения эндометриоза / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева // Гинекология. – 2005. – № 2. – С. 35-42.
7. Адамян, Л.В. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему / Л.В. Адамян, С.А. Гаспарян. // – Ставрополь,2004. – 228 с.
8. Адамян, Л.В., Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза/ Л.В Адамян, Я.Б. Азнаурова //- Проблемы репродукции – 2015.- т.21№2.- с. 67-77.
9. Адамян, Л.В., Патогенетические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия / Л.В.Адамян, Д.Ф. Салимова, Л.М. Кондратович. //Проблемы репродукции. -2015.- т. 21№6. - с. 90-96
10. Адамян, Л.В., Генетические аспекты гинекологических заболеваний. / Л.В Адамян, В.А. Спицин, Е.Н. Андреева // М.:ГЭОТАР-Медиа. - 2008. - 215 с.

11. Адамян, Л.В. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Клинические рекомендации по ведению больных. /Под ред Л.В. Адамян. //Москва. -2015.
12. Апресян, С. В. Медико-психологические аспекты бесплодия / С. В. Апресян, А. А. Абашидзе, В. Ф. Аракелян // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 8-10.
13. Баскаков, В.П. Эндометриоидная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира // - СПб.: Издательство Н - Л, 2002. - 452с.
14. Беженарь, В.Ф., Сравнение эффективности различных схем гормономодулирующей терапии после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза./ В.Ф. Беженарь, М.И. Ярмолинская [и соавт.]// *Проблемы репродукции.* -2015.- №4. – с.89-98.
16. Беженарь В.Ф., Нетипичные клинические случаи синдрома хронических тазовых болей в гинекологической практике. / В.Ф. Беженарь, А.А. Цыпурдеева, А.С. Молотков.[и соавт.] // *Журнал акушерства и женских болезней.* - 2014. - Т. LXIII, № 2. - С. 59-66.
17. Бокгалова, Ю.В. Коррекция репродуктивной функции у женщин после органосохраняющих операций на внутренних половых органах: автореф. дисс. канд. мед. наук : 14.01.01 / Бокгалова Юлия Викторовна. – М., 2012. – 20 С. 9.
18. Боярский, К.Ю. Патофизиологические механизмы работы репродуктивной функции женщины после 40 лет. / К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков // *Проблемы репродукции.* – 2011. – № 3. – С. 6-15.
19. Боярский, К.Ю. Факторы, определяющие овариальный резерв / К.Ю. Боярский// *Журн. акуш. и жен. бол.* — 2009. — № 2. — С. 65—71.
20. Бурлев, В.А. Современные принципы патогенетического лечения эндометриоза / В.А. Бурлев, М.А. Шорохова, Т.Е. Самойлова // *Consilium medicum.* – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 15-17.

21. Бурлев, В.А. Плотность нервных волокон и экспрессия ядерных изоформ рецепторов эстрогенов и прогестерона в эутопическом эндометрии у больных перитонеальной формой эндометриоза: влияние на наступление беременности. / В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова // Проблемы репродукции. -2014. - №6. – С.61-69.
22. Войташевский, К.В. Овариальный резерв и фертильность: сложности 21 века. /Под ред. В.Е. Радзинского. // - М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. - 24 с.
23. Демидов, В.Н. Эхография органов малого таза у женщин. Эндометриоз: практическое пособие / В.Н. Демидов [и др.]// – М. : Инф. "Скрипто", 1997. – Вып. 1. – 60 с.
24. Железнов, Б.И. Генитальный эндометриоз / Б.И. Железнов, А.Н. Стрижаков. – М.: Медицина, 1985. – 160 с.
25. Зайратьянц, О.В, Молекулярно-биологические особенности эктопического и эутопического эндометрия при генитальном эндометриозе. / Зайратьянц, О.В, Адамян Л.В, Андреева Е.Н, Максимова Ю.В, и др.// Архив патологии. – 2010. -Т. 72, №5. – С.6-12.
26. Ищенко, А.И. Эндометриоз: диагностика и лечение / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина. // – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 104 с.
27. Калинина Е.А., Эндометриоз и бесплодие. / Е.А. Калинина , В.Ю. Смольникова // Проблемы репродукции.- 2012.- С.341-343.
28. Коган, Е.А., Морфологический и молекулярный субстрат нарушения рецептивности эндометрия у бесплодных пациенток с наружно-генитальным эндометриозом. / Е.А. Коган, Е.А. Калинина, А.М. Колотовкина [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2014. -№8. - С.71-5
29. Краснопольский, В.И. Хирургическое лечение гинекологических заболеваний с поражением смежных органов / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1994. – № 1. – С. 70-76.

30. Краснопольский, В.И. Принципы хирургического лечения распространенных форм генитального эндометриоза с поражением соседних органов / В.И. Краснопольский [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 3. – С. 31-35.
31. Краснопольская, К.В. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. / К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2014.
32. Леваков, С.А., Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. / С.А. Леваков, М.Б. Хамошина. //М.Редакция журнала Status Praesens, 2012. 16 с.
33. Овлащенко Е.И., Состояние овариального резерва у больных геморрагической формой апоплексии яичника после хирургического лечения / Е.И. Овлащенко, С.И. Киселев, Е.Л. Яроцкая [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9. – С. 30-34,
34. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в РФ.М., 2013, 50 с.
35. Петри А., Наглядная медицинская статистика. / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – 3-е изд., переработ. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с. : ил.
36. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. №572н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)". – С. 426.
37. Рухляда, Н.Н. Диагностика и лечение манифестного эндометриоза / Н.Н. Рухляда / Под ред. Ю.В. Цвелева.– СПб. : ЭЛБИС СПб, 2004. – 205 с.
38. Соломатина, А.А. Яичниковые образования. Новые технологии в диагностике и лечении : автореферат дисс. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Соломатина Антонина Андреевна. – Москва, 2006. – 44 с.
39. Соснова, Е.А. Изменения функционального состояния яичников у женщин репродуктивного возраста после органосохраняющих хирургических

- вмешательств на органах малого таза / Е.А. Соснова, У.Р. Гасымова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 32-36
40. Стрижаков, А.Н. Клиническая эффективность гормональной терапии и качество жизни больных наружным генитальным эндометриозом и синдромом хронической тазовой боли / А.Н. Стрижаков, О.Л. Глазкова // Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии. – М., 1997. – С. 111.
41. Стрижаков, А.Н. Эндометриоз : спорное и нерешенное / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов // Врач. – 2006. – № 9. – С. 5-9.
42. Тетерина «Бедный» овариальный ответ в программах ЭКО / И.В. Тетерина, Р.Э. Ванян, Е.А. Калинина [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 9. – С. 4-12.
43. Тихончук, Е.Ю. Молекулярно-биологические изменения эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом. / Е.Ю. Тихончук, А.В. Асатурова, Л.В. Адамян. //Акушерство и гинекология. – 2016. - №11.- С.42-8.
44. Тихомиров, А.Л. Эндометриоз – сугубо хирургическая патология? / А.Л. Тихомиров // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 74-77.
45. Шуляк, И.Ю. Состояние фолликулярного аппарата яичников женщин с некоторыми формами эндометриоза// Проблемы репродукции (специальный выпуск). Второй международный конгресс по репродуктивной медицине.- 2008. – с.353.
46. Ярмолинская М.И, Опыт применения диеногеста в комбинированном лечении генитального эндометриоза. / М.И. Ярмолинская, В.Ф. Беженарь // Фарматека. - 2013. – Т.3, №256. – С. 48-51.
47. Ярмолинская, М.И. Наружный генитальный эндометриоз и бесплодие: учебное пособие / М.И.Ярмолинская. – СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, - 2013. – с 64.

48. Яроцкая, Е.Л. Генитальный эндометриоз: дискуссионные вопросы и альтернативные подходы к диагностике и лечению / Е.Л. Яроцкая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – № 2. – С. 103-111.
49. Adamson, G.D. Creating solutions in endometriosis: global collaboratorion through the World Endometriosis Research Foundation. / G.D.Adamson, S.H.Kennedy, L. Hummelsoj // J Endometr. – 2010. - №2. – С.3-6
50. Adamson, G.D. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. / G.D. Adamson, et al. // Fertil. Steril. 2010. Vol. 94 - №5 - . P.1609-1615.
51. Angioni S, New trends of progestins treatment of endometriosis. /S. Angioni, V. Cofelice, A.Pontis & al /Gynecological Endocrinology.//- 2014. - №95. – P. 2477-2480
52. Andres Mde P, Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. /P. Andres Mde,L.A. Lopes, E.C. Baracat , S. Podgaec. // Archives of Gynecological and Obstetrics. – 2015. - №292. – P.523-529.
53. Acosta, A.A. A proposed classification of pelvic endometriosis / A.A. Acosta, V.C. Buttam, P.K. Besch // Obstet. Gynecol. – 1973. – Vol. 42. – P. 19-25.
54. Arruda, M.S. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women/ M.S. Arruda, C.A. Petta, M.S. Abrao, C.L. Benetty-Pinto//Hum Reprod. - 2003. - №18. – P.756-9.
55. Ata, B., Effect of hemostatic method on ovarian reserve following laparoscopic endometrioma excision; comparison of suture, haemostatic sealant and bipolar dessication. /B.Ata, E. Turkgeldi, A. Seyhan, B. Urman // J Minim Invasive Gynecol. - 2015. - №22. - P. 363-72.
56. Alborzi, S. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patient with unilateral and bilateral endometriomas. / S. Alborzi, P. Keramati, M. Younesi, A. Samsami. // Fertil Steril. – 2014. - №101. – P. 427-34.
57. Augoulea, A. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. / A. Augoulea, A. Alexandrou, M. Creatsa, N. Vrachnis. // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 286. №1. – P.99-103.

58. Albertsen, H.M. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis. / H.M. Albertsen, R. Chettier, P. Farrington, K. Ward // PLoS One. – 2013. – Vol.8. №3.
59. Baerwald, A.R. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review./ A.R. Baerwald, G.P. Adams, R.A. Pierson // Hum Reprod. Update. – 2012. - №18. – P.73-91.
60. Ballweg, ML. Impact of endometriosis on women`s health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. / Ballweg, ML. // Best Pract Res Clin Obstet Gynecol. – 2004. - №18. – P.201-18.
61. Batt, R.E. Emergence of endometriosis in North America: a study in the history of ideas. Dissertation submitted to the Faculty of the Graduate School of the University of Buffalo / R. E. Batt. – State University of NY. - 2008. – P. 109-113.
62. Barri, P.N. Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach./ P.N. Barri, B. Coroleu, R.Tur, P.N. Barri-Soldevila. // Reprod BioMed Online. – 2010. – Vol. 21, №2. – P.179-185.
63. Benaglia, L. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. / L. Benaglia, E. Somigliana, V. Vighi, G. Ragni, P. Vercellini.// Reprod. -2010. – Vol.25(3). – P.678-682.
64. Benschop, L. Intervention for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. / L. Benschop, C. Farquhar, N. van der Poel, M.J. Heineman // Cochrane Database Syst Rev. – 2010. - №11. - CD008571.
65. Bianchi, P.H. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. / P.H. Bianchi, R.M. Pereira, A. Zanatta, J.R. Alegretti., et al. // J Minim Invasive Gynecol. – 2009.- Vol.16(2). – P.174-180.
66. Bulun, S.E. Endometriosis / S.E. Bulun // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 268–279.
67. Buttam, V.C. An expanded classification of endometriosis / V.C. Buttam // Fertil. Steril. – 1978. – Vol. 30. – P. 240-242.

68. Burney, R.O. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. / R.O.Burney, L.C. Giudice. // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol.98(3). P. 511-9.
69. Busacca, M. Ovarian recovery after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. / M. Busacca, J. Riparini, E. Somigliana, G. Oggioni, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. -№195. – P.421-425.
70. Carvalho, L. Role of eutopic endometrium in pelvic endometriosis. / L. Carvalho, S. Podgaec, M. Bellodi-Privato M, T. Falcone. // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2011. - №18. – P.419-27
71. Chapron C. Management of ovarian endometriomas. /C. Chapron, P. Versellini, H. Baracat, M. Vieira, J.B. Dubuisson. // *Hum Reprod Update.* 2002. – Vol. 8(6). – P.591-597.
72. Cheng, Sh., Yuong J., Ma.H /Cheng, Sh., Yuong J., Ma.H // *The Journal of American Science* – 2008. - Vol. 4(4) – P. 7-9.
73. Carpino, G. Alpha-SMA expression in hepatic stellate cells and quantitative analysis of hepatic fibrosis in cirrhosis and in recurrent chronic hepatitis after liver transplantation./ G.Carpino, S. Morini, S. Ginanni Corradini, A. Franchitto, et al. // *Dig Liver Dis* – 2005. – Vol. 37(5) – P. 349-56.
74. Coccia, M.E. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. / M.E. Coccia, F. Rizzello, G. Mariani, et al. // *Hum Reprod.* – 2011. – Vol. 26. – P. 3000-3007.
75. Cramer, D.W. The epidemiology of endometriosis. / D.W. Cramer, S.A. Missmer // *Ann N Y Acad Sci.* – 2002. – Vol. 955. – P. 11-12.
76. Crosignani P.G. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. / P.G. Crosignani, P. Versellini , F. Biffignandi, W. Costantini, I. Cortesi, E. Imperato // *Fertil Steril.* – 1996. – Vol. 66(5). – P. 706-711. <https://doi.org/10.1016/s0015->
77. Cicinelli, E. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis; a possible etiopathogenesis. / E. Cicinelli, G. Trojano, M. Mastromauro et al. // *Fertil Steril* – 2017. - Vol.108. – P. 289-295.

78. Cicinelli, E. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli, A. Lepera, R. Alfonso, U. Indraccolo, S. Marrocchella, P. Greco, L. Resta // *Fertil Steril* – 2010. - Vol. 93(2). – P. 437-41.
79. Czernobilsky, B. Alpha-smooth muscle actin and other stromal markers in endometrial mucosa. / B. Czernobilsky, S. Remadi, G. Gabbiani // *Virchows Arch A Pathol. Anat. Histopathol.* – 1993. – Vol. 422(4). – P. 313-337.
80. Deb, N.A. Intracycle variation in number of antral follicles stratified by size and in endocrine markers of ovarian reserve in women with normal ovulatory menstrual cycles. / N.A. Deb, B.K. Campbell, J.S. Clewes, C. Pincott-Allen, N.J. Raine-Fenning // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 41. – P. 216-222.
81. Donnez, J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. / J. Donnez, J. C. Lousse, P. Jadoul, et al. // *Fertil Steril.* - 2010. – Vol. 94. – P. 28-32.
82. Dewailly, D. The physiology and clinical utility of Antimullerian hormone in women. / D. Dewailly, C. Y. Andersen, A. Balen, F. Broekmans, N. Dilaver, R. Fanchin, et al. // *Hum Reprod Update.* – 2014. – Vol. 20. – P. 370-85.
83. Duffield, J.S. Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis. // *J Clin Invest.* – 2014. – Vol. 124(6). – P. 2299-306.
84. Dunselman, G.A. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. / G. A. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker, C. Calhaz-Jorge et al. // *Hum Reprod.* – 2014. – Vol. 20. – P. 400-441.
85. Elter, K., Oral E. Surgical treatment before assisted reproductive technologies. / K. Elter, E. // *Oral Semin Reprod Med.* – 2014. – Vol. 32(4). - P. 253-261.
86. Fadhlaoui, A. Endometriosis and infertility: how and when to treat? / A. Fadhlaoui, J. Bouquet De La Jolinière, A. Feki. // *Frontiers in Surgery.* – 2014. – P. 1-6.

87. Flyckt, R.L. Optimizing the surgical management of endometriomas. / R. L. Flyckt, T. Falcone. // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 539-540.
88. Garsia-Velasco, A., Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. / A. Garsia-Velasco, E. Somigliana. // *Hum Reprod.* – 2009. – Vol. 24(3). – P. 496-501.
89. Georgievska J. Effect of two laparoscopic techniques for treatment of ovarian endometrioma on ovarian reserve / J. Georgievska, S. Sapunov, S. Cekovska [et al.] // *Med. Arch.* – 2015. – V. 69, № 2. – P. 88-90. Doi: 10.5455/medarh.2015.69.88-90. Epub 2015 Apr 6.
90. Giampaolino P. Endometrioma size is a relevant factor in selection of the most appropriate surgical technique : a prospective randomized preliminary study / P. Giampaolino, G. Bifulco, A. Di Spiezio Sardo [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – № 195. – P. 88-93.,
91. Gonlusen, G., Ergin M, Paydas S, Tunali N. The expression of cytoskeletal proteins (alpha-SMA, vimentin, desmin) in kidney tissue: a comparison of fetal, normal kidneys, and glomerulonephritis. / G. Gonlusen, M. Ergin, S. Paydas, N. Tunali // *Int Urol Nephrol.* – 2001. – Vol. 33(2). – P. 299-305.
92. Giudice, L.C. Endometriosis : science and practice / L.C. Giudice, L.H. Evers Johannes, D.L. Healy. //Wiley-Blackwell. - 2012. 581 p.
93. Giudice, L.C. Endometriosis / L.C. Giudice, L.C. Kao // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364 (9447). – P. 1789-1799.
94. Granese R. Gonadotropin-releasing hormone analogue or dienogest plus estradiol valerate to prevent pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis: a multy-center randomized trial. / R. Granese, A. Perino, G. Calagna, S. Saitta, P. De Franciscis, N. Colacurci, O. Triolo, G. Cucinella. // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* – 2015. – Vol. 94. – P. 637-645.
95. Greene, R. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. / R. Greene, P. Stratton, S. D. Clearly, M. L. Ballweg, N. Sinaii // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol. 91. – P. 32-39.

96. Goodman, L.R. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. / L. R. Goodman, J. M. Goldberg, R. L. Flyckt, M. Gupta, J. Harwalker, T. Falcone // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 215. - P. 589 - 600,
97. Gonlusen, G., Ergin M., The expression of cytoskeletal proteins (alpha-SMA, vimentin, dismin) in kidney tissue a compression of fetal, normals kidneys and glomerulonephritis. / G. Gonlusen, M. Ergin // *Neu Engl J Med Int Urol Nephrol.* - 2001. – Vol. 33(2). – P. 299-305.
98. Gurtner, G. C. Wound repair and regeneration. / G. C. Gurtner, S. Werner, Y. Barrandon, M. T. Longaker // *Nature.* – 2008. – Vol. 453(7193). – P. 314-21.
99. Ginanni-Corradini, S. Alpha-SMA expression in hepatic stellate cells and quantitative analysis of hepatic fibrosis in cirrhosis and in recurrent chronic hepatitis after liver transplantation. / S. Ginanni-Corradini, A. Franchitto, M. Merli, M. Siciliano, F. Gentili, A. Onetti Muda, P. Berloco, M. Rossi, A. F. Attili, E. Gaudio // *Dig Liver Dis.* - 2005. – Vol. 37(5). – P. 349-56.
100. Iwase, A. Serum anti-Mullerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. / A. Iwase, W. Hirokawa, M. Goto, S. Takikawa, Y. Nagatomo, T. Nakahara, S. Manabe, F. Kikkawa // *Fertil Steril.* – 2010. – Vol. 94. – P. 2846–2849.
101. Harndine, O. Antimullerian hormone: prediction of cumulative live birth I gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment for in vitro fertilization. / O. Harndine, M. J. Eijkemans, E. G. Lentjes, H. L. Torrance, N. S. Macklon, B. C. Fauser et al. // *Fertil Steril.* – 2015. – Vol. 104. – P. 891-8
102. Harb, H.M. The effect of endometriosis on in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. / H. M. Harb, I. D. Gallos, J. Chu, M. Harb, A. Coomarasamy // *BJOG.* – 2013. – Vol. 120(11). – P. 1308-1320.
103. Hamdan, M., Dunsellman G., Li T. C., Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF\ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. / M. Hamdan, G. Dunsellman, T. C. Li, Y. Cheong. // *Hum Reprod Update.* – 2015. – Vol. 21(6). – P. 809-825.

103. Hart, R. J., Hickey M., Maouris P., Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomas. / R. J. Hart, M. Hickey, P. Maouris, W. Buckett. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. Vol. 2.
104. Hadlow, N. Variation in antimullerian hormone concentration during the menstrual cycle may change the clinical classification of the ovarian response. / N. Hadlow, K. Longhurst, A. McClements, J. Natalwala, S. J. Brown, P. L. Matson // *Fertil Steril.* – 2013. – Vol. 99. – P. 1791-1797.
105. Harada, T., Momoeda M., Taketani Y., Hoshiany H., Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. / T. Harada, M. Momoeda, Y. Taketani, H. Hoshiany, N. Terakawa. // *Fertility and Sterility.* – 2008.
106. Hachisuga, T., Karavabayashi T. Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles. / T. Hachisuga, T. Karavabayashi. // *Hum Reprod.* – 2002. – Vol. 17. – P. 432-435.
107. Hehenkamp, W.J. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. / W. J. Hehenkamp, C. W. Looman, A. P. Themmen, F. N. de Jong, E. R. Te Velde, F. J. Broekmans. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 4057-4063.
108. Hong, S.B. In vitro fertilization outcomes in women with surgery induced diminished ovarian reserve after endometrioma operation: comparison with diminished ovarian reserve without ovarian surgery. / S. B. Hong, N. R. Lee, S. K. Kim, H. Kim, B. C. Jee, C. S. Suh, S. H. Kim, Y. M. Choi. // *Obstet Gynecol Sci.* – 2017. – Vol. 60(1). – P. 63-68.
109. Hirokawa, W. The post-operative decline in serum anti-Mullerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis. / W. Hirokawa, A. Iwase, M. Goto, S. Takikawa, Y. Nagatomo, T. Nakahara, B. Bayasula, T. Nakamura, S. Manabe, F. Kikkawa. // *Hum Reprod.* – 2011. – Vol. 26. – P. 904–910.

110. Husby, G. K., Haugen R. S., Moen M. H. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. / G. K. Husby, R. S. Haugen, M. H. Moen // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2003. Vol. 82. – P. 649-53.
111. Jadoul, P. Surgical treatment of ovarian endometriomas: state of the art? / P. Jadoul, M. Kitajima, O. Donnez, J. Squifflet, J. Donnez // *Fertil Steril.* – 2012. Vol. 98. – P. 556–563.
112. Jayaprakasan, K., Becker C., Mitral M. On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The effect of surgery for endometriomas on fertility. / K. Jayaprakasan, C. Becker, M. Mitral // *Scientific impact paper.* - 2017. No. 55.
113. Johnson, N.P., Hummelshoj L. Consensus of current management of endometriosis. / N. P. Johnson, L. Hummelshoj // *Hum Reprod.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1552-1568.
114. Johnston-MacAnanny, E.V. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. / E. V. Johnston-MacAnanny, J. Harnett, L. L. Engmann, J. C. Nulsen et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 93(2). – P. 437-441.
115. Kennedy, S. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. / S. Kennedy, A. Bergqvist, C. Chapron, T. D`Hooghe et al. // *Hum Reprod.* – 2005. – Vol. 20. – P. 2698-2704.
116. Kitajima, M. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas / M. Kitajima [et al.] // *Fertil. Steril.* - 2014. - Vol. 101, No. 4.- P. 1031-1103.
117. Kiesel, L. Molecular mechanisms of gonadotrophin releasing hormone-stimulated gonadotrophin secretion / L. Kiesel // *Hum. Reprod.* - 1993. - Vol. 8, suppl. 2. - P. 23–28.
118. Kitawaki, J. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain / J. Kitawaki, I. Kusuki, K. Yamanaka // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2011. - Vol. 157(2). - P. 212- 216.

119. Khamsi, F. Exposure of human oocytes to endometrioma fluid does not alter fertilization or early embryo development. / F. Khamsi, Y. Yavas, I. C. Lacanna, S. Roberge, M. Endman, J. C. Wong. // *J Assist Reprod Genet.* – 2001. Vol. 18. – P. 106-109.
120. Knapp, V.J. How old is endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease / V.J. Knapp // *Fertil. Steril.* – 1999. – Vol. 72. – P. 10-14.
121. Klein, S., D'Hooghe T, Meuleman C, Dirksen C, Dunselman G, Simoens S. What is the societal burden of endometriosis-associated symptoms? A prospective Belgian study. / S. Klein, T. D'Hooghe, C. Meuleman, C. Dirksen, G. Dunselman, S. Simoens. // *Reprod Biomed Online.* – 2014. – Vol. 28. – P. 116-124.
122. Koninckx, Ph.R. Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women? / Ph.R. Koninckx // *Hum. Reprod.* – 1994. – Vol. 9, № 12. – P. 2202-2205.
123. Kundu, S., Wildgrube J., Schippert C. Supporting and Inhibiting Factors When Coping with Endometriosis From the Patients' Perspective//*Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015. Vol.75 (5). P. 462-469.[PMCID: PMC4461676]
124. La Marca, A., Grisendi V., Griesinger G. How much does AMH really vary in normal women? / A. La Marca, V. Grisendi, G. Griesinger // *Int. J. Endocrinol.* – 2013.
125. Leone Roberti Maggiore U. Triptorelin for the treatment of endometriosis. / U. Leone Roberti Maggiore, C. Scala, V. Remorgida, P. L. Venturini, F. Del Deo et al. // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* – 2014. – Vol.15. – P. 1149-1153.
126. Ledger, W.L. Measurement of antiMullerian hormone: not as straightforward as it seems. / W. L. Ledger. // *Fertil Steril.* – 2014. - P. 101-339.
127. Leyland, N. Endometriosis: diagnosis and management. / N. Leyland, R. Casper, P. Laberge, S. S. Singh. // *J Obstet Gynaecol.* – 2010. Vol. 32. – P.1-32.
128. Lousse, J.C., Langendonck A.V, Defrere S. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease. / J. C. Lousse, A. V. Langendonck, S. Defrere. // *J Front Biosci.* – 2012. – Vol. 4. – P. 23-40.

129. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. / S. Marcoux, R. Maheux, S. Berube. // *N Eng J Med.* – 1997. – Vol. 337(4). – P. 217-222.
130. Maneschi, F. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study / F. Maneschi [et. al] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1993. - Vol. 169. - P. 388-393.
140. Fuldeore, M. Healthcare utilization and cost in women diagnosed with endometriosis before and after diagnosis: a longitudinal analysis of claims databases. / M. Fuldeore, H. Yang, E. Xiauyan Du et al. // *Fertil. Steril.* – 2015. - Vol. 103(1). – P. 163-171.
141. Maneschi, F., Marasa L., Incandela S., Mazzaresse M, Zupi E. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. / F. Maneschi, L. Marasa, S. Incandela, M. Mazzaresse, E. Zupi. // *Am J Obstet Gynecol.* – 1993. – Vol. 169. – P. 388-393.
142. McCormack, P.L. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis / P. L. McCormack // *Drugs.* - 2010. - Vol. 70. - 2073 - 2088.
143. Moini, A. Fertility outcome after operative laparoscopy versus no treatment in infertile women with minimal or mild endometriosis. / A. Moini, L. Bahar, M. Ashrafinia, B. Eslami, R. Hosseini. // *Int J Fertil Steril.* – 2012. – Vol. 5(4). – P. 235-240.
144. Muzii, L. Effect of surgery for endometrioma on ovarian function: a different point of view. / L. Muzii, A. A. Luciano, E. Zupi, P. B. Panici. // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 531-533.
145. Muzii, L. Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. / L. Muzii, A. Bianchi, F. Bellati, E. Cristi, M. Pernice, M. A. Zullo, R. Angioli, P. B. Panici. // *Fertil Steril.* – 2007. – Vol. 87. P. 362-366.
146. Muzii, L. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. / L.

- Muzii, C. di Tucci, M. di Felicianantonio, C. Marchetti et al. // *Hum reprod.* – 2014. – Vol. 29(10). – P. 2190-2198.
147. Naor, Z. Signal transduction of the gonadotropin releasing hormone (GnRH) receptor: cross talk of calcium, protein kinase C (PKC) and arachidonic acid / Z. Naor [et al.] // *Cell. Mol. Neurobiol.* - 1996. - Vol. 15, N5 - P. 527–544
148. Nnoham, K.E., Hummelshoj L, Webster P, D`Hooghe T, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity a multicenter study across ten countries. / K. E. Nnoham, L. Hummelshoj, P. Webster et al. // *Fertil Steril.* – 2011. Vol. 96. – P. 366-373.
149. Nelson, S.M. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. / S. M. Nelson [et al.] // *Fertil Steril.* – 2013. – Vol. 99. – P. 963-969.
150. Oettel, M. [et al.] A 19-norprogesterone without a 17ethinyl group I: dienogest from a pharmacokinetic point of view / M. Oettel [et al.] // *Drugs Today.* - 1995. - Vol. 31. - P. 499-516.
151. Opoien, H.K. [et al.] Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. / H. K. Opoien, P. Fedorcsak, T. Byholm, T. Tanbo // *Reprod BioMed Online.* – 2011. – Vol. 23(3). – P. 389-395.
152. Parazzini, F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell Endometriosis. / F. Parazzini et al. // *Hum Reprod.* 1999. – Vol. 14(5). P. 1332-1334.
153. Periman, S., Kjer J. J. Ovarian damage due to removal: a comparison of endometriomas and dermoid cyst. / S. Periman, J. J. Kjer. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2016. – Vol. 95(3). – P. 285-290.
154. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Endometriosis and infertility a committee opinion // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol. 98. – P. 591-598

155. Pokoradi, A.J., Iversen L., Hannaford P. C. Factor associated with age of onset and type of menopause in a cohort of UK women. / A. J. Pokoradi, L. Iversen, P. C. Hannaford // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 205. P. 341-343.
156. Raffi, F., Metwally M., Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. / F. Raffi, M. Metwally, S. Amer // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 3146–3154.
157. Rieder, F. Wound healing and fibrosis in intestinal disease. / F. Rieder, J. Brenmoehl, S. Leeb et al. // *Gut.* – 2007. Vol. 56. – P. 130–139.
158. Rosen, M.P. A characterization of the relationship of ovarian reserve markers with age. / M. P. Rosen, E. Jonstone, C. E. McCulloch, S. M. Schuh-Huerta et al. // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol. 97. – P. 238-243.
159. Roman, H. Recurrences and fertility after endometrioma ablation in women with and without colorectal endometriosis: a prospective cohort study / H. Roman , S. Quibel, M. Auber [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2015. – V.30, №3. P. 558-568. doi: 10.1093/humrep/deu354. Epub 2015 Jan 7.
160. Rustamov, O. Anti-Mullerian hormone: poor assay reproducibility in a large cohort of subjects suggests sample instability. / O. Rustamov, A. Smith, S. A. Roberts et al. // *Hum Reprod.* – 2012. – Vol. 27. – P. 3085-3091.
161. Sallam, H.N. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. / H. N. Sallam, J. A. Garsia-Velasco, S. Diass, A. Arici // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2006. – Vol. 1. CD004635.
162. Sanchez, A.M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst : from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary / A. M. Sanchez, P. Viganò, E. Somigliana [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – V. 20, № 2. – P. 217-230.
163. Sanfilippo, J. S. Endometriosis: pathophysiology / J.S. Sanfilippo // *Intern. Congress of Gynecol. Endoscopy. AAGL, 23-rd Annual Meeting.* – NY, 1994. - P. 115-130.

164. Sasagawa, S. Dienogest is a selective progesterone agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile / S. Sasagawa [et al] // *Steroids*. - 2008. - Vol. 73, N 2. - P. 222- 231.
165. Schubert B, Canis M, Darcha C, Artonne C, Pouly JL, Dechelotte P at al. Human ovarian tissue from cortex surrounding benign cyst: a model to study ovarian tissue cryopreservation. / B. Schubert, M. Canis, C. Darcha, C. Artonne, J. L. Pouly, P. Dechelotte et al. // *Hum Reprod*. – 2005. – Vol. 20. – P. 1786-1792.
166. Shah, D.K. Effect of surgery for endometrioma on ovarian function / D.K. Shah, R. B. Mejia, D.I. Lebovic // *J. Minim. Invasive Gynecol*. – 2014. – V. 21, №2. – P. 203-209.
166. Schmidt, K.L. Density and distribution of primordial follicles in single pieces of cortex from 21 patients and in individual pieces of cortex from three entire human ovaries / K.L. Schmidt [et al.] // *Hum. Reprod*. - 2003. - Vol. 18, N 6. - P. 1158– 1164.
167. Shenken, R. S. Modern concepts of endometriosis. Classification and its consequences for therapy. / R. S. Shenken. // *J Reprod Med*. – 1998. – Vol. 43(3). – P. 269-275.
168. Seyhan, A., Ata B., Uncu G. The impact of endometriosis and its treatment on ovarian reserve. / A. Seyhan, B. Ata, G. Uncu. // *Semin Reprod Med*. – 2015. – Vol. 33(6). – P. 422-428.
169. Sinaii, N., Cleary SD, Younes N, Ballweg LM, Stratton P. Treatment utilization for endometriosis symptoms: a cross-sectional survey study of lifetime experience. / N. Sinaii, S. D. Cleary, N. Younes, L. M. Ballweg, P. Stratton // *Fertil Steril*. – 2007. – Vol. 87. – P. 1277-1286.
170. Somigliana, E. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antiMullerian hormone level modification. / E. Somigliana, N. Berlanda, L. Benaglia [et al.] // *Fertil Steril*. – 2012. – Vol. 98. – P. 1531-1538.

171. Somigliana, E. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cyst significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF-cycles. / E. Somigliana, G. Ragni, F. Benedetty [et al.] // *Hum Reprod.* – 2003. – Vol. 18. – P. 2450-2453.
172. Somigliana, E. Surgical measures for endometriosis-related infertility, a plea for research. / E. Somigliana, L. Benaglia, P. Vigano // *Placenta.* – 2011. – Vol. 32(Suppl 3). - S238-242.
173. Song, T. Effect on ovarian reserve of hemostasis by bipolarcoagulation versus suture during laparoendoscopic single-site cystectomy for ovarian endometriomas / T. Song, W. Y. Kim, K. W. Lee // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2015. – V. 22, № 3. – P.415-420.
174. Sourial, S. Theories of the pathogenesis of endometriosis. / S. Sourial, N. Tempest, D. K. Hapangama // *Int. J. Reprod. Med.* – 2014. - Vol. 201. – P.795-815.
175. Strowitzki, T. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. / T. Strowitzki, T. Faustmann, C. Gerlinger [et al.] // *International Journal of Womens Health.* – 2015. Vol. 7. – P. 393-401.
176. Su Kyoung Kwong, M.D. Decline of serum antimullerian hormone levels after laparoscopic ovarian cystectomy in endometrioma and other benign cyst: a prospective cohort study. / M. D. Su Kyoung Kwong, M. D. Sung Hoon Kim // *Fertil Steril.* – 2014. Vol. (2). – P. 435-441.
177. Takebayashi A. The association between endometriosis and chronic endometritis. / A. Takebayashi, F. Kimura, Y. Kishy [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(2). - e88354
178. Tang, Y. Ovarian damage after laparoscopic endometrioma excision might be related to the size of cyst. / Y. Tang, S.L. Chen, X. Chen , X.Y. He [et al.] // *Fertil Steril.* – 2013. Vol. 100(2). – P. 464-469.
179. Tong J.L. Study of pathological characteristic of eutopic endometrium in endometriosis. / J.L. Tong, J.H. Lang, L.Zhu, R.E. Feng.// *ZhonghuaFuChanKeZaZhi.* – 2012. – Vol. 47(11). – P.829-832.

180. Toner, J.P. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antiMullerian hormone./ J.P. Toner, D.B. Seifer. // *Fertil Steril.* – 2013. – Vol. 99. – P.1825-1830.
181. Tokushige, N. High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis. / N. Tokushige, R. Markham, P. Russell, I.S. Fraser.// *Hum Reprod.* – 2006. – Vol. 21. – P.782-787.
182. Tanprasertkul C., Impact of hemostasis methods, electrocoagulation versus suture, in laparoscopic endometriotic cystectomy on the ovarian reserve: a randomized controlled trial / C. Tanprasertkul, S. Ekarattanawong, O. Sreshthaputra [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2014. – № 97, Suppl. 8. – P. 177-189.
183. Tsoumpou I. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes; a systematic review and meta-analysis. / I. Tsoumpou, M. Kyrgiou, T.A. Gelbaya, L.G. Nardo. // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol. 92(1). P.75-87.
184. Vegetti, W. FSG and folliculogenesis: from physiology to ovarian stimulation. / W. Vegetti, F. Alagna. // *Reprod. Biomed. Online.* – 2006.- Vol.12. – P.684-694.
185. Vercellini, P. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: Effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life / P. Vercellini C., [et.al] // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 28, № 5. – P. 1221-1230.
186. Vercellini P. Coagulation or excision of ovarian endometriomas?/ P. Vercellini, C. Chapron, O. De Giorgi, D. Consonni., [et.al] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol. 188(3). – P.606-610.
187. Visser, J.A. Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. / J.A. Visser, A.P. Themmen. // *Mol. Cell. Endocrinol.* - 2005. – Vol. 234. P.81-86.
188. Ünlü, C. Ovarian cystectomy in endometriomas: Combined approach / C. Ünlü, G. Yıldırım // *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* – 2014. – V. 15, № 3. – P. 177-189.

189. Urman, B. Removal of unilateral endometriomas is associated with immediate and sustained reduction in ovarian reserve / B. Urman, E. Alper, K. Yakin [et al.] // *Reprod Biomed Online*. – 2013. – V. 27, № 2. – P. 212-216.
190. Weenen, C. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implication for initial and cyclic follicle recruitment. / C. Weenen, J.S. Laven, A.R. Von Bergh, [et al.] // *Mol Human Reprod*. – 2004. – Vol. 10. – P. 77-83.
191. Wells, R.G. Origin and function of myofibroblasts in the liver. / R.G. Wells, R.F. Schwabe. // *SeminLiverDis*. - 2015. - Vol. 35(2). - 97-106.
192. Wynn, T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. / Wynn TA // *J Pathol*. – 2008. - Vol. 214(2) - P.199-210.
193. Yasui, T. Association of endometriosis-related infertility with age at menopause. / T. Yasui, K. Hayashi, H. Mizunuma [et al.] // *Maturitas*. – 2011. – Vol. 69. – P. 279-283.
194. Zhang, X. Redox-induced apoptosis of human oocytes in resting follicles in vitro / X. Zhang [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig*. - 2006. - Vol. 13. - P. 451–458.
195. Dolmans M.M. Short-term transplantation of isolated human ovarian follicles and cortical tissue into nude mice / M.M. Dolmans [et al.] // *Reproduction*. - 2007. - Vol. 134. - P. 253– 262.
196. Zito, G. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain. / G. Zito, S. Luppy, E. Giolo [et al.] // *Biomed Research International*. – 2014. – Vol. 2014: 191967.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А. Клинико-anamнестические и основные статистические характеристики исследованных групп пациенток до и после оперативного лечения двумя способами интраоперационного гемостаза.

Показатели	Параметры	1.1 (n=127)	1.2 (n=78)	Все пациенты (n=205)
Возраст (лет)	М (SD)	33,37(4,60)	32,26(5,01)	32,95(4,78)
	ДИ 95%	32,56	31,13	32,29
		34,18	33,39	33,60
	Минимальное значение	20,00	23,00	20,00
	Максимальное значение	43,00	45,00	45,00
	Q1	30,00	29,00	29,00
	медиана	33,00	31,00	33,00
Q3	37,00	36,00	37,00	
Бесплодие (лет)	М (SD)	3,46(2,86)	2,87(3,19)	3,23(2,99)
	ДИ 95%	2,95	2,15	2,82
		3,96	3,59	3,65
	Минимальное значение	1,00	1,00	1,00
	Максимальное значение	13,00	15,00	15,00
	Q1	1,00	1,00	1,00
	медиана	2,00	1,00	2,00
Q3	5,00	4,00	5,00	
ФСГ (МЕ/л)	М (SD)	7,05(4,5)	6,14(3,04)	6,70(4,03)
	ДИ 95%	6,26	5,46	6,15
		7,84	6,83	7,26
	Минимальное значение	2,00	2,00	2,00
	Максимальное значение	28,80	17,00	28,80
	Q1	4,15	4,10	4,10
	медиана	5,90	5,34	5,60
Q3	8,40	7,50	8,10	
АМГ (нг/мл)	М (SD)	3,66 (2,53)	3,66 (2,80)	3,66(2,63)
	ДИ 95%	3,22	3,02	3,30
		4,11	4,29	4,02
	Минимальное значение	0,10	0,10	0,10
	Максимальное значение	9,10	10,80	10,80
	Q1	1,43	1,64	1,60
	Медиана	3,40	2,65	2,96
Q3	5,30	5,53	5,40	
Количество фолликулов в оперированно	М (SD)	5,87(1,98)	5,99(1,74)	5,92(1,89)
	ДИ 95%	5,53	5,59	5,66
		6,22	6,38	6,18

м яичнике	Минимальное значение	2,00	2,00	2,00
	Максимальное значение	11,00	10,00	11,00
	Q1	4,00	5,00	4,00
	медиана	6,00	6,00	6,00
	Q3	7,00	7,00	7,00
Количество фолликулов в интактном яичнике	М (SD)	8,53 (2,4)	8,51 (2,14)	8,52 (2,3)
	ДИ 95%	8,11	8,03	8,21
		8,95	8,99	8,84
	Минимальное значение	4,00	3,00	3,00
	Максимальное значение	14,00	13,00	14,00
	Q1	7,00	7,00	7,00
	Медиана	9,00	8,00	8,00
Q3	10,00	10,00	10,00	
диаметр кисты яичника (см)	М (SD)	3,91(1,26)	4,28 (1,41)	4,05 (1,33)
	ДИ 95%	3,68	3,96	3,87
		4,13	4,60	4,23
	Минимальное значение	2,00	2,00	2,00
	Максимальное значение	8,00	9,00	9,00
	Q1	3,00	3,00	3,00
	Медиана	4,00	4,00	4,00
Q3	4,00	5,00	5,00	
ФСГ после операции (МЕ/л)	М (SD)	9,66 (5,81)	7,69 (4,41)	8,91 (5,40)
	ДИ 95%	8,64	6,70	8,17
		10,68	8,69	9,66
	Минимальное значение	1,90	2,00	1,90
	Максимальное значение	40,40	27,60	40,40
	Q1	5,80	4,70	5,30
	Медиана	7,80	7,00	7,60
Q3	12,00	8,50	10,50	
АМГ после операции (нг/мл)	М (SD)	1,60 (1,61)	2,56 (2,37)	1,97 (1,98)
	ДИ 95%	1,32	2,03	1,69
		1,88	3,10	2,24
	Минимальное значение	0,01	0,10	0,01
	Максимальное значение	11,60	14,00	14,00
	Q1	0,50	0,88	0,60
	Медиана	1,40	1,85	1,50
Q3	2,10	3,80	2,40	
Количество фолликулов в оперированном яичнике после операции	М (SD)	4,36 (2,06)	4,65 (1,81)	4,47 (1,97)
	ДИ 95%	4,00	4,25	4,20
		4,72	5,06	4,74
	Минимальное значение	1,00	1,00	1,00
Максимальное значение	12,00	10,00	12,00	

	Q1	3,00	3,00	3,00
	медиана	4,00	4,50	4,00
	Q3	6,00	6,00	6,00
Количество фолликулов в интактном яичнике после операции	М (SD)	7,92 (2,52)	8,05 (2,37)	7,97 (2,46)
	ДИ 95%	7,48	7,52	7,63
		8,36	8,59	8,31
	Минимальное значение	3,00	1,00	1,00
	Максимальное значение	12,00	13,00	13,00
	Q1	6,00	7,00	6,00
	медиана	8,00	8,00	8,00
Q3	10,00	10,00	10,00	

Примечания: 1- группа больных, оперированных с использованием биполярной коагуляции, 2- группа больных, оперированных с применением гемостатических матриц.

М(SD) -среднее значение (стандартное отклонение), ДИ95% - 95% доверительный интервал, Q1 – верхний квартиль, Q3 – нижний квартиль.

Приложение В. Количественные характеристики показателей ИГХ маркеров фиброза и воспаления у двух групп пациенток с эндометриоидными и серозными кистами яичников

Показатели	Параметры	3.1 (n=86)	3.2 (n=35)	Все пациентки (n=121)
Возраст (лет)	количество	86	35	121
	М (SD)	34,67(6,87)	36,64(7,03)	35,20(6,67)
	ДИ 95%	33,02	34,14	33,83
		36,33	39,13	36,58
	Минимальное значение	22,00	23,00	20,00
	Максимальное значение	43,00	45,00	45,00
	Q1	29,00	21,00	29,00
	медиана	33,00	38,00	34,00
Q3	39,00	42,00	40,00	
Диаметр кисты (см)	количество	86	35	121
	М (SD)	4,32(2,48)	3,54(1,56)	4,03(2,22)
	ДИ 95%	3,22	2,53	3,27
		5,42	4,54	4,59
	Минимальное значение	2,00	2,00	2,00
	Максимальное значение	12,00	7,00	12,00
	Q1	4,00	4,00	4,00
	медиана	3,00	3,00	3,00
Q3	4,00	5,00	5,00	
Количество альфа-SMA в капсуле кисты	количество	18	5	23
	М (SD)	86,67(12,37)	79,0(5,48)	85(11,48)
	ДИ 95%	80,52	72,20	79,99
		92,82	85,80	90,01
	Минимальное значение	50,00	70,00	50,00
	Максимальное значение	100,00	85,00	100,00
	Q1	80,00	80,00	80,00
	медиана	90,0	80,00	80,00
Q3	100,00	80,00	90,00	
Количество CD-68 в капсуле кисты	количество	19	5	24
	М (SD)	35,79(20,02)	13,00 (9,75)	31,04(20,48)
	ДИ 95%	26,14	0,90	22,39
		45,44	25,10	39,69
	Минимальное значение	25,00	35,00	45,00
	Максимальное значение	100,00	30,00	100,00
	Q1	25,00	00,00	20,00
	Медиана	35,00	00,00	30,00
Q3	45,00	00,00	40,00	
Количество альфа-SMA в эндометрии	количество	17	5	22
	М (SD)	48,53(31,91)	55,00(43,59)	5,92(1,89)
	ДИ 95%	32,12	0,88	35,00
		64,93	109,12	65,00

	Минимальное значение	0,00	5,00	0,00
	Максимальное значение	100,00	90,00	100,00
	Q1	30,00	10,00	10,00
	медиана	60,00	80,00	60,00
	Q3	70,00	90,00	80,00
Количество CD-68 в эндометрии	среднее	18	5	23
	М (SD)	16,50(8,57)	29,00 (7,42)	19,22 (9,72)
	ДИ 95%	12,24	19,79	15,01
		20,76	38,21	23,42
	Минимальное значение	5,00	20,00	5,00
	Максимальное значение	35,00	40,00	40,00
	Q1	10,00	25,00	10,00
	Медиана	15,00	30,00	20,00
Q3	20,00	30,00	25,00	
Количество альфа-SMA в эндометрии после лечения	количество	8	-	8
	М (SD)	19,38(28,09)	-	19,38 (28,09)
	ДИ 95%	-4,11	-	-4,11
		42,86	-	42,86
	Минимальное значение	0,00	-	0,00
	Максимальное значение	80,00	-	80,00
	Q1	0,00	-	0,00
	Медиана	7,50	-	7,50
Q3	30,00	-	30,00	
Количество CD-68 в эндометрии после лечения	количество	8	-	8
	М (SD)	9,13 (3,23)	-	9,13 (3,23)
	ДИ 95%	6,43	-	6,43
		11,82	-	11,82
	Минимальное значение	5,00	-	5,00
	Максимальное значение	15,00	-	15,00
	Q1	6,50	-	6,50
	Медиана	10,00	-	10,0
Q3	10,00	-	10,0	