Федеральное государственное автономное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

На правах рукописи

Анненкова
Елена Игоревна

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПРИ БЕСПЛОДИИ, АССОЦИИРОВАННОМ С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Научный руководитель
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор В.Е. Радзинский

Москва – 2020 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....5
ВВЕДЕНИЕ…...……..……..6
ГЛАВА 1. ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ КИСТЫ ЯИЧНИКОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ В НАРУШЕНИЯХ ФЕРТИЛЬНОСТИ, ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОГНОЗА И ЛЕЧЕНИЯ
(обзор литературы)
1.1 Эндометриоидные кисты яичников: общие представления, патогенез, особенности диагностики.....14
1.2 Роль эндометриоидных кист яичников в инфертильности……16
1.3 Современные подходы к лечению бесплодия, ассоциированного с эндометриоидными кистами яичников.....21
1.3.1 Общие сведения о хирургическом лечении эндометрием.....21
1.3.2 Механизмы влияния хирургического лечения эндометриом на овариальный резерв.....25
1.3.3 Влияние хирургического лечения эндометриомы на исходы применения вспомогательных репродуктивных технологий.....27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
2.1. Дизайн исследования.....32
2.2. Методы исследования.....35
2.3 Методы лечения пациенток.....39
2.3.1. Хирургическое лечение эндометриоидных кист и эндометриоз-ассоциированного бесплодия.....49
2.3.2. Вспомогательные репродуктивные технологии.....40
2.4. Статистическая обработка полученных данных.....42

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ

3.1 Данные ретроспективного исследования пациенток с эндометриоидными кистами яичников в анамнезе……44

3.2 Общая характеристика пациенток, включенных в исследование..46

3.3 Гинекологический анамнез.....48

3.4 Особенности клинических проявлений заболевания.....55

ГЛАВА 4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА.

4.1 Результаты ультразвукового исследования.....58

4.2 Лабораторные показатели пациенток с эндометриоидными кистами.....63

4.3 Результаты хирургического лечения.....64

4.4 Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий после хирургического лечения женщин с эндометриоидными кистами яичников……66

4.5 Результаты поиска факторов прогноза эффективности лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриоидными кистами яичников.....68

ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ

5.1 Обоснование алгоритма обследования и лечения женщин с эндометриоиодными кистами яичников и бесплодием.....78

5.2 Автоматизация алгоритма выбора метода лечения бесплодия у пациенток с эндометриоидными кистами яичников.....80

5.3 Результаты оценки эффективности применения предложенного алгоритма.....82

ЗАКЛЮЧЕНИЕ…..……...…..85
ВЫВОДЫ ……..……..91

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….93
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ……..….94

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

а-ГнРГ - агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

АМГ - антимюллеров гормон

АФ - антральный фолликул

АФК - активные формы кислорода

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

ГММ - гладкомышечная метаплазия

ГРГ - гонадотропин-рилизинг-гормон

ДИ - доверительный интервал

ИКР - интерквартильный размах

ИКСИ - инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита

ИМТ - индекс массы тела

КАФ - количество антральных фолликулов

ОМТ - органы малого таза

ОШ - отношение шансов

СЛ - сочетанное лечение

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ХГ - хорионический гонадотропин

ХЛ - хирургическое лечение

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

ЭКЯ - эндометриоидная киста яичника

ТФР-β - трансформирующий фактор роста-бета

NO - оксид азота

PAI-1 - ингибитор активатора плазминогена

TSP-1 - тромбоспондин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Известно, что эндометриоз поражает от 6 до 10% женщин репродуктивного возраста, а среди женщин с бесплодием встречается у 25-50% популяции [37, 43, 69, 71, 84, 116]. При этом у 17-44% женщин, страдающих эндометриозом, выявляются эндометриоидные кисты яичников (ЭКЯ), которые часто сочетаются с трубным бесплодием [23, 40, 116, 81]. ЭКЯ является наиболее частным проявлением генитального эндометриоза и представляет собой доброкачественное, эстроген-зависимое образование яичника у женщин репродуктивного возраста [18, 32, 77, 93].

Частота встречаемости эндометриоза среди всех пациенток, прибегших к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), составляет в среднем 20-35%, из которых на долю ЭКЯ приходится около 30-40%. Ведение таких пациенток – сложная и актуальная, но нерешенная в мире задача [8, 39, 68]. Одним из дискуссионных вопросов до настоящего времени остается необходимость хирургического лечения ЭКЯ у пациенток с бесплодием. По данным ряда исследований, хирургическое вмешательство может привести к повреждению ткани яичника и снижению овариального резерва [15, 34]. С другой стороны, оперативное лечение ЭКЯ не оказывает значимого влияния на частоту наступления беременности после использования методов ВРТ [126]. Тем не менее, отказ от хирургического вмешательства может привести к осложнениям: разрыву кисты, затрудненному доступу к созревающим фолликулам при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО), инфицированию и дальнейшему прогрессированию эндометриоза [12, 134].

В связи с этим сегодня перед гинекологами и репродуктологами стоят как минимум две важные задачи: обеспечить минимальную травматичность

хирургических вмешательств на яичниках и оценить их функциональное состояние в послеоперационном периоде.

Степень разработанности темы исследования.

Сегодня возможная терапия бесплодия, ассоциированного с ЭКЯ, включает выжидательную тактику, хирургическое удаление кисты и применение ВРТ, в частности, ЭКО [28, 48, 51, 122]. Медикаментозное лечение не играет существенной роли в терапии бесплодия, однако может применяться перед планируемым ЭКО с целью улучшения его исходов [19, 27, 144].

Несмотря на то, что риск снижения овариального резерва в результате операции по удалению эндометриомы, очевидно, превышает таковой при дренировании или абляции кисты, обобщение данных ряда рандомизированных клинических исследований (РКИ) в рамках Кокрановского обзора показало, что удаление эндометриомы ассоциируется с повышением шансов наступления беременности в естественном цикле и снижением частоты рецидивов ЭКЯ.

В то же время до настоящего времени не доказано, что наличие ЭКЯ связано напрямую с высоким риском бесплодия. В доступной литературе практически отсутствуют сведения о результатах РКИ по сравнительной оценке эффективности оперативного лечения ЭКЯ и выжидательной тактики у этого контингента пациенток с бесплодием, планирующих ЭКО. Нет четких данных о том, что хирургическое удаление ЭКЯ оказывает негативное влияние на овариальный резерв: наряду с его снижением после хирургического лечения показано и частичное восстановление характеристик после выполненной операции [30, 64, 127, 133]. До настоящего момента отсутствует единство взглядов на «идеальный» метод хирургического лечения: полное удаление с иссечением капсулы кисты или дренирование и последующая абляция капсулы кисты [143, 151].

В связи с вышеизложенным не выработан единый протокол лечения и подготовки пациенток с ЭКЯ, сочетающихся с инфертильностью, при планировании использования ВРТ. Все это обусловливает необходимость проведения исследований, направленных на совершенствование выбора лечебной тактики при эндометриодных кистах у женщин, страдающих бесплодием.

Цель исследования: улучшить исходы лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриоиодными кистами яичников.

Задачи исследования:

1. Определить роль эндометриоидных кист яичников в снижении или потере фертильности, выявить факторы риска, усугубляющие роль эндометриоидных кист яичников в бесплодии.
2. Провести анализ результатов гистологических исследований после первичного и повторного хирургического лечения эндометриоидных кист яичников и оценить частоту соответствий гистологических заключений исходному диагнозу.
3. Определить частоту сочетания односторонних эндометриоидных кист яичников и возрастного фактора со степенью тяжести наружного генитального эндометриоза.
4. Проанализировать репродуктивные исходы у пациенток молодого и старшего репродуктивного возраста с односторонними эндометриоидными кистами яичников.
5. Сравнить эффективность ВРТ у пациенток с односторонними эндометриомами в зависимости от возраста и размеров кист.
6. Определить частоту наступления хирургической менопаузы после оперативного лечения эндометриоидных кист яичников.

Научная новизна исследования

В рамках проведенного исследования впервые дана сравнительная оценка клинической эффективности различных лечебно-диагностических подходов к ведению пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриоиодными кистами яичников.

Получены новые данные о клинической эффективности хирургического метода в лечении инфертильности у данного контингента пациенток.

Впервые продемонстрировано, что использование разработанного на основании результатов исследования, алгоритма ведения женщин с эндометриодными кистами позволяет повысить клиническую эффективность лечения бесплодия у женщин с эндометриоидными кистами.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в работе данные позволили расширить представление о патогенезе инфертильности при эндометриоидных кистах яичников и охарактеризовать роль этих доброкачественных образований в снижении или потере фертильности.

Продемонстрировано, что выбор тактики ведения пациенток с бесплодием и эндометриомами должен быть индивидуальным и включать оценку факторов бесплодия, анамнестические данные, целесообразность выполнения оперативного вмешательства. Выполнен поиск факторов риска развития бесплодия у женщин с эндометриомами, по результатам которого охарактеризована прогностическая значимость анамнестических, клинических, инструментальных и лабораторных характеристик в отношении вероятности наступления беременности при различных подходах к лечению инфертильности.

Определены клинические детерминанты, усугубляющие роль эндометриоидных кист яичников в бесплодии.

На основании результатов работы предложен алгоритм и режимы применения разработанного комплекса лечебно-диагностических мероприятий у пациенток с бесплодием и эндометриоидными кистами.

Внедрение в практику

Результаты, полученные при выполнении исследования, внедрены в деятельность специалистов клиники Негосударственное частное учреждение здравоохранения «Научный клинический центр открытого акционерного общества «Российские железные дороги», филиала №2 Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», Государственное бюджетное учреждение здравоохранение города Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы», кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов.

Методология и методы исследования.

Методология исследования включала сравнительную оценку клинической эффективности различных лечебно-диагностических подходов к ведению пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриоиодными кистами яичников.

Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор и включение пациенток в исследование, статистическая обработка результатов). Работа выполнена в дизайне открытого сравнительного проспективно-ретроспективного исследования в параллельных группах с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Полученные данные обработаны с использованием методов медико-биологической статистики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У женщин молодого возраста с односторонними эндометриоидными кистами яичников небольших размеров частота наступления спонтанной беременности одинакова как после оперативного лечения, так и без него. У женщин старшего репродуктивного возраста целесообразно рекомендовать хирургическое лечение с целью купирования болевого синдрома и/или подготовки к ЭКО.
2. У женщин с бесплодием и рецидивирующими эндометриоидными кистами яичников небольших размеров при отсутствии выраженного болевого синдрома целесообразно применение ЭКО ввиду низкой вероятности малигнизации эндометрием.
3. У женщин молодого репродуктивного возраста односторонние эндометриоидные кисты яичников размерами до 4 см чаще сочетаются с наружным генитальным эндометриозом легкой степени тяжести и не влияют на последующий репродуктивный прогноз, тогда как кисты более 4 см и односторонние эндометриоидные кисты яичников у женщин старшего репродуктивного возраста независимо от размеров чаще сочетаются с наружным генитальным эндометриозом тяжелой степени и/или трубно-перитонеальным бесплодием.
4. У пациенток старшего репродуктивного возраста с односторонними эндометриомами размерами более 4 см частота наступления беременности после ЭКО ниже по сравнению с пациентками молодого репродуктивного возраста. У женщин с множественными эндометриоидными кистами яичников повторное хирургическое лечение приводит к хирургической менопаузе в 25% наблюдений.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный

потенциал России: версии и контраверсии» (Москва, 2018), XXXII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2019), XXIV Международной научно-практической конференции «Научный диалог Молодой учёный» (Москва, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад автора в получении результатов

Автор самостоятельно разработал дизайн и программу исследования, принимал участие в обследовании и лечении 289 женщин с эндометриозом. Автором разработан и внедрен в клиническую практику комплексный подход к ведению пациенток с эндометриоидными кистами яичников, освоены использованные в работе методы исследования, выполнена статистическая обработка и анализ полученных данных. Диссертантом лично сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов

исследования, изложения результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 6 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 154 библиографических источника, в том числе 59 отечественных и 97 иностранных публикаций.

ГЛАВА 1. ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ КИСТЫ ЯИЧНИКОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ В НАРУШЕНИЯХ ФЕРТИЛЬНОСТИ, ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОГНОЗА И ЛЕЧЕНИЯ (обзор литературы)

1.1 Эндометриоидные кисты яичников: общие представления, патогенез, особенности диагностики

Доброкачественные образования яичников выявляются у 15–20% женщин репродуктивного возраста, ведение таких пациенток с бесплодием является сложной и актуальной задачей. Эндометриоидная киста яичника (эндометриома) является одной из основных клинических форм эндометриоза и встречается у 17-44% женщин, страдающих данным заболеванием. Отмечается высокая частота сочетания ЭКЯ с другими формами эндометриоза, а также трубным фактором бесплодия [1, 8, 9, 35, 69].

Выдвигались различные гипотезы патогенеза ЭКЯ, в настоящее время считается, что образование эндометриомы вызывается инкапсуляцией ткани эндометрия между корой яичника и задним листком широкой связки или параметрием. При этом на начальном этапе обнаруживается только небольшое количество спаек на поверхности яичника в области инвагинации, содержащей эндометриоидную эктопическую ткань, что макроскопически выглядит как коричневый пузырек [31].

Повышенные уровни активных форм кислорода (АФК) свидетельствуют о развитии процессов оксидативного стресса с накоплением свободных радикалов как в эндометриомах, так и в окружающих тканях яичника. Эти факторы вызывают нарушения функций клеток, опосредованно влияя на экспрессию генов, способствуя усилению активности цитокинов, повышению концентраций факторов роста, ангиогенных факторов, молекул адгезии [7, 42]. В эндометриоме обнаруживается также увеличение

активности матриксных металлопротеиназ 1 и 9 (ММР-1 и ММР-9) – цинксодержащих ферментов, которые способствуют деградации экстрацеллюлярного матрикса, в первую очередь – коллагена и протеогликанов, участвуют в ремоделировании тканей и в процессах, обеспечивающих менструальный цикл [2, 147]. Окончательно патогенез формирования ЭКЯ до конца не охарактеризован.

В качестве метода выбора мониторинга и раннего выявления одно- и двусторонних эндометрием в настоящее время рассматривается трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ). Ультразвуковая диагностика ЭКЯ основана на выявлении комплекса признаков, к которым относят мелкоточечную внутреннюю структуру (мелкодисперсная эхопозитивная взвесь на фоне повышенного уровня звукопроводимости), округлую форму образования, утолщенную эхоплотную капсулу кисты, обнаружение вблизи кисты ткани «неизмененного» яичника, отсутствие вариаций внутренней эхо-структуры в разные фазы менструального цикла [55, 58]. 3D-сканирование в автоматизированном режиме позволяет оценить признаки, специфичные для этих образований: «двойной» гиперэхогенный контур по периферии, вид «матового стекла» при ротации реконструированного изображения. Использование допплера для оценки кровотока в яичнике позволяет охарактеризовать его как в области ворот яичника, в сохраненной ткани, так и по периферии эндометриомы. Считают, что при учете этих принципов точность УЗИ-диагностики эндометрием должна составлять не менее 97% [82].

Таким образом, эндометриомы представляют собой одну из основных клинических форм эндометриоза. Результаты большого количества исследований подтверждают негативное влияние эндометриоидных кист на физиологическое состояние яичника, что рассматривается в качестве важнейшего этиологического фактора бесплодия. В качестве метода ранней

диагностики и мониторинга этих доброкачественных образования яичника в настоящее время широко применяется трансвагинальное УЗИ.

1.2 Роль эндометриоидных кист яичников в инфертильности

Большинство авторов полагают, что степень влияния эндометрием на состояние овариального резерва определяется их природой, размером и количеством [1]. При этом достаточно сложно определить взаимосвязь и роль доброкачественных образований яичников в патогенезе бесплодия, которое, как правило, является результатом действия нескольких факторов [10, 14].

В систематическом обзоре Sanchez A. et al. [131] было показано, что наличие эндометриомы приводит к повреждению яичника за счет его механического растяжения независимо от размера образования.

Влияние эндометриомы подтверждается также специфическими морфофункциональными изменениями в пораженном яичнике, которые в свою очередь являются проявлениями ее токсического воздействия на окружающие здоровые ткани. В эндометриоидных кистах в высоких концентрациях присутствуют различные клеточные факторы, оказывающие повреждающее действие, протеолитические ферменты, факторы воспаления, а также железо, NO, АФК [11].

Показано, что в здоровой ткани коры яичника, окружающей эндометриому, отмечается более высокий уровень продуктов окислительного стресса по сравнению с тканями яичника, содержащего другие доброкачественные кистозные образования [14]. При этом нарушение баланса окислительно-восстановительных процессов рассматривается в качестве потенциальной причины апоптоза ооцитов и некроза в ранних фолликулах [61].

Редукция овариального резерва наиболее выражена у пациенток с двусторонними ЭКЯ, при этом число примордиальных фолликулов снижается на 60-80%, а число антральных фолликулов на 80-90%, что в значительной мере повышает риск бедного ответа в программах ЭКО [36].

Было показано, что удаляемый во время хирургического лечения объем неповрежденной ткани яичника, предлежащей к капсуле кисты, напрямую связан со снижением числа ооцитов, при этом случайное удаление каждого миллиметра неповрежденной ткани яичника приводило к снижению числа антральных фолликулов в среднем на 1,06 [129].

С целью оценки овариального резерва пациенток при проведении хирургического лечения эндометриомы в ряде исследований авторы определяли число антральных фолликулов (ЧАФ). Результаты суммарного анализа ЧАФ в прооперированном яичнике показали, что среднее значение этого показателя для яичника, содержащего эндометриому, ниже его уровня контралатерального яичника [114].

АМГ представляет собой надежный маркер овариального резерва и измеряется вне зависимости от фазы менструального цикла. В недавно проведенном мета-анализе 17 исследований, включивших 968 женщин с ЭКЯ и 1874 пациентки контрольной группы была проведена оценка АМГ. Уровни гормона оказались значительно ниже у группы пациенток с ЭКЯ по сравнению с женщинами, у которых были диагностированы иные доброкачественные кисты яичников, и/или с пациентками со здоровыми яичниками (средняя разница составила -0.84 нг/мл, ДИ – 1.16-0.52, $P<0.01$) [117].

В другом исследовании группу женщин с ЭКЯ сравнивали отдельно с группой пациенток с иными кистами яичников (средняя разница 0.61 нг/мл, ДИ 1,37-0,32), и с группой здоровых пациенток (средняя разница 0.61 нг/мл, ДИ 0,99-0,24) В, обоих случаях концентрация АМГ была значительно ниже в группе с ЭКЯ. Данные исследования показывают, что даже наличие изолированной ЭКЯ приводит к снижению АМГ [114].

Также сравнивали изменение уровней АМГ на протяжении 6 месяцев у 40 женщин с ЭКЯ и 40 здоровых женщин сходного возраста. Никто из обследованных пациенток не принимал лекарственные средства,

оказывающие влияние на уровень АМГ. В группе с ЭКЯ отмечалось быстрое снижение АМГ [100].

В проспективном исследовании 70 пациенток оценивали влияние лапароскопической цистэктомии на уровень АМГ у пациенток с ЭКЯ. В исследование включили пациенток моложе 40 лет с эндометриомами диаметром от 3 см или при сочетании ЭКЯ любых размеров с бесплодием, диспареунией или дисхезией. Концентрация АМГ оценивалась до операции и через 6 месяцев после. По результатам анализа у пациенток с односторонними эндометриомами исходный уровень АМГ был ниже при кистах размерами как минимум 5 см (p=0,027), тогда как в случае двусторонних эндометрием уровень АМГ не зависел от размеров кист (p=0,227). В послеоперационном периоде у всех пациенток, включенных в исследование, уровень АМГ был ниже исходного (p=0,008). При этом у женщин с двусторонними кистами отмечалось более значимое снижение АМГ по сравнению с односторонними (p=0,046). Также АМГ был значительно снижен у пациенток с односторонними кистами размерами от 5 см и более (p=0,028) и у пациенток с двусторонними кистами при размерах кист минимум 5 см (p=0,025). Таким образом, лапароскопическое удаление кист было сопряжено со снижением уровня АМГ, особенно у пациенток с двусторонними кистами и кистами диаметром от 5 см и выше [110].

Показано, что уровень АМГ снижается после хирургического лечения эндометриомы. В исследовании Muzii L. et al. проанализировали влияние лапароскопической цистэктомии на овариальный резерв, который оценивался по уровню АМГ, а также сравнили связь АМГ с числом фолликулов случайно удаленной неповрежденной ткани яичника по результатам гистологических исследований. Были обследованы 52 женщины:

34 пациентки группы 1 с эндометриомами и 18 пациенток группы 2 с иными доброкачественными кистами яичников. Все пациентки были прооперированы лапароскопическим доступом с удалением кисты одним тем же высококвалифицированным хирургом. Концентрацию АМГ в 1 группе оценивали до операции и через 1, 3 и 6 месяцев после цистэктомии, а во 2 группе – исходный уровень гормона и через 6 месяцев после операции. Статистически значимых различий исходного АМГ в группе 1 и 2 не наблюдалось (p=0,68). В первой группе было отмечено значительное снижение АМГ на 43,4% через 1 месяц (p=0,003) и на 63,1% через 3 месяца после операции (p=0,007). Через 6 месяцев после операции наблюдалось значительное снижение АМГ по сравнению с исходным уровнем: на 59,3% у пациенток группы 1 (p=0,012) и на 29,5% у пациенток группы 2 (p=0,200). Также отмечалось значительное различие снижения уровня АМГ при двусторонних и односторонних эндометриомах (p=0,006). Зависимости между снижением уровня АМГ и числом случайно удаленных фолликулов у пациенток с ЭКЯ обнаружено не было (p=0,669). Было установлено, что уровень АМГ после хирургического удаления эндометрион снижается, но низкая концентрация гормона в послеоперационном периоде не связана с объемом неповрежденной ткани, случайно удаленной вместе с капсулой кисты [110].

С другой стороны, в проспективном французском исследовании Kovačević V.M. et al. было показано, что как эндометриоз, так и эндометриома сами по себе не приводят к снижению уровня АМГ, при этом концентрация гормона снижается непосредственно после хирургического удаления эндометриомы [104].

Показано, что наличие эндометриомы яичника сопровождается снижением числа антральных фолликулов по данным эхографии. Отсутствие

различий гормонального профиля при этом объясняют компенсацией фолликулярного резерва контралатеральным яичником без эндометрием [98, 101].

В другом проспективном исследовании оценивали роль АМГ в выборе тактики лечения пациенток с ЭКЯ и бесплодием. 330 женщин с ЭКЯ и бесплодием были разделены на 4 группы в зависимости от уровня АМГ и расположения кист: 120 пациенток 1 группы с односторонней ЭКЯ и АМГ>3 нг/мл, 80 пациенток 2 группы с односторонней ЭКЯ и АМГ<3 нг/мл, 50 пациенток 3 группы с двусторонними ЭКЯ и АМГ>2,7 нг/мл и 80 пациенток 4 группы с двусторонними ЭКЯ и АМГ<2,7 нг/мл. В группах 1 и 3 проводили удаление кист, тогда как в группах 2 и 4 – дренирование кист с последующей биполярной коагуляцией. По результатам исследования значительного снижения уровня АМГ в течение 3 месяцев после операции у пациенток всех трех групп отмечено не было, в то время как через 6 месяцев значительное снижение гормона отмечалось в группах 2 и 4. При этом в группах 1 и 3 был самый низкий показатель АМГ. Частота рецидивов была чаще в группах 2 и 4, тогда в группах 1 и 3 этот показатель стремился к нулю. Авторы пришли к выводу, что как сама ЭКЯ, так и хирургическое удаление кист приводит к повреждению ткани яичника. Тактика ведения пациенток с ЭКЯ должна быть индивидуализирована согласно характеристикам овариального резерва, в частности, удаление кисты не рекомендуется при низких уровнях АМГ [78].

В другом исследовании была проведена оценка влияния лапароскопической цистэктомии на овариальный резерв, в качестве маркеров которого рассматривали уровень АМГ и ФСГ. В исследование были включены 48 женщин репродуктивного возраста с односторонними и двусторонними ЭКЯ размерами более 3 см по результатом ультразвукового обследования. Всем пациенткам было проведено хирургическое лечение лапароскопическим доступом в объеме удаления кист. Концентрацию АМГ и ФСГ измеряли до операции и через 3 месяца после. По результатам анализа

было отмечено снижение уровня АМГ и повышение концентрации ФСГ в послеоперационном периоде по сравнению с исходными данными. При этом уровень АМГ значительно снижался у пациенток с кистами более 5 см в диаметре и при двустороннем расположении кист. По результатам проведенного исследования было отмечено, чтоотрицательное влияние лапароскопической цистэктомии на показатели овариального резерва напрямую зависело от размеров и расположения ЭКЯ [65].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные позволяют утверждать, что эндометриома оказывает существенное влияние на овариальный резерв.

1.3 Современные подходы к лечению бесплодия, ассоциированного с эндометриоидными кистами яичников

1.3.1 Общие сведения о хирургическом лечении эндометрием

Эндометриоз в последние годы все чаще диагностируется у пациенток с бесплодием, однако специалисты до сих пор не пришли к единому мнению относительно оптимальной тактики лечения. На сегодняшний день золотым стандартом лечения эндометриомы яичника остается оперативное лечение лапароскопическим доступом [143].

Следует отметить, что, по мнению онкологов, обнаружение доброкачественной опухоли яичника рассматривается в качестве однозначного показания к ее удалению [57].

У пациенток с бесплодием, вызванным эндометриозом, целью оперативного лечения является восстановление правильной анатомии с сохранением функции органов малого таза [3]. Показано, что у пациенток с бесплодием и эндометриомой яичника оперативное лечение вместо

выжидательной тактики также позволяет увеличить частоту самопроизвольного наступления беременности [34, 51, 52].

С другой стороны лапароскопическое лечение связано с рядом осложнений [99] в частности, при сочетании с глубоким инфильтративным эндометриозом у 3-10% пациентов возникают повреждения соседних органов [79].

С позиций сохранения овариального резерва операции на яичниках по поводу ЭКЯ представляют наиболее сложную проблему, обусловленную необходимостью полного удаления капсулы новообразования, которая нередко плотно спаяна с подлежащими тканями [9, 13]. При этом основная проблема цистэктомии при эндометриомах – это наличие плотных подэпителиальных сращений между капсулой кисты и воротами яичника, которое одновременно представляет собой место прохождения основных кровеносных и лимфатических сосудов, питающих яичник. В связи с этим в последние годы популярность приобрели абляционные методы хирургического лечения таких больных, применение которых основано на использовании различных видов энергии: высокоинтенсивном лазерном воздействии, би- и монополярных электрохирургических воздействиях [63].

Так, проводилась оценка отдаленных результатов влияния различных техник лапароскопической цистэктомии и гемостаза в лечении эндометрием. В качестве гемостаза применялась биполярная элнктрокоагуляция, ультразвуковой скальпель и наложение швов на ткань яичника. Статистически значимых различий в применении всех техник выявлено не было. Таким образом, любая техника хирургического удаления кисты и гемостаза приводит к повреждению овариального резерва [153].

Показано, что хирургическое лечение рецидивов эндометриомы может приводить к более выраженному снижению овариального резерва, чем первая операция, в связи с чем, при оперативном лечении эндометриомы в анамнезе рекомендуется тщательно взвешивать возможные показания и

противопоказания из-за высокой вероятности значительного снижения функции яичников после повторной операции [115].

К преимуществам хирургического лечения эндометриоза относятся: уменьшение выраженности болевого синдрома, профилактика разрыва кисты, возможность непосредственной оценки овариального резерва и облегчение забора яйцеклеток с целью их использования в рамках ВРТ. Хирургическое лечение позволяет оценить степень вовлеченности маточных труб в локальный спаечный процесс [56].

Считают, что показания к хирургическому лечению у молодых пациенток должны быть ограничены в случае отсутствия тяжелой тазовой боли. При этом необходимо разъяснять пациентке возможные риски снижения функции яичников после оперативного лечения. В частности, не рекомендуется прибегать к цистэктомии эндометрием диаметром до 4 см с целью улучшения исходов ЭКО [79].

При этом имеются четкие подтверждения того, что выполнение цистэктомии перед осуществлением ВРТ улучшает исходы беременности при наличии эндометриомы размером более 3 см [95].

Вопрос о необходимости выполнения полной абляции эндометриоидных гетеротопий на ранних стадиях заболевания в целях максимального сохранения овариального резерва по-прежнему остается спорным и требует дальнейшего изучения. Решение о проведении оперативного вмешательства должно быть тщательно взвешенным и принято с учетом возможного снижения овариального резерва в результате операции [59].

Использование трансвагинального эндоскопического доступа снижает инвазивность процедуры, а применение жидкости для расширения брюшной полости позволяет визуализировать и идентифицировать патологические

очаги. Абляция выполняется с помощью биполярного коагулятора с минимальным повреждением здоровых тканей. При отсутствии панорамного обзора трансвагинальная эндоскопия ограничивается лечением эндометрием небольшого размера (<3 см). Щадящие методы хирургического лечения направлены на предотвращение снижения овариального резерва, и требуют ранней диагностики на этапе, когда можно избежать цистэктомии. Несмотря на традиционную рекомендацию использовать лапароскопический доступ, трансвагинальная эндоскопия также может быть рассмотрена в качестве безопасного и эффективного метода удаления эндометрием при диаметре ≤ 3 см [88].

Поскольку при трансвагинальной лапароскопии в качестве среды для расширения брюшной полости используется жидкость, метод позволяет добиться четкой визуализации васкуляризации поверхностных эндометриоидных очагов. Еще одним преимуществом использования трансвагинального доступа является возможность осмотреть придатки в их естественном положении и яичниковую ямку без необходимости дополнительных манипуляций с помощью эндоскопических инструментов. Коричневые везикулы на поверхности яичника при более близком рассмотрении представляют собой инвагинированные пораженные участки коры, окруженные небольшим количеством тонких спаек. При этом спайки также могут быть разделены без использования дополнительных манипуляций. После определения области инвагинации с помощью биполярной иглы производится вскрытие псевдокистозной инвагинации, в основании которой можно обнаружить эндометриоидную ткань. После промывания области инвагинации и идентификации эндометриоидной ткани, выстилающей стенку образования, производится полная абляция с помощью 5-Fr биполярного коагулятора. Поскольку вся процедура проводится в брюшной полости, наполненной жидкостью, обугливания тканей не происходит, таким образом, достигается минимизация риска ятрогенных повреждений и образования спаек.

При наличии спаек с задним листком брюшины также можно идентифицировать эндометриоидную ткань и выполнить ее коагуляцию. Отсутствие повышенного внутрибрюшного давления, которое создается при наложении пневмоперитонеума CO_2 при стандартной лапароскопии, позволяет не только лучше визуализировать поверхностные спайки и оценить васкуляризацию, но и избежать локальной гипоксии, длительное сохранение которой может также приводить к снижению овариального резерва и, соответственно, концентрации АМГ в послеоперационном периоде [54].

Таким образом, лечение пациенток с бесплодием и эндометриозом должно быть индивидуальным, при этом необходимо оценивать выраженность болевого синдрома, эффективность раннее проводившейся терапии и попыток ЭКО, характеристики овариального резерва, наличие или отсутствие овуляции. Имеющиеся в настоящее время противоречивые данные о бесплодии при наличии эндометриомы подтверждают необходимость проведения дальнейших исследований для выработки четких показаний к хирургическому лечению эндометрием яичников.

1.3.2 Механизмы влияния хирургического лечения эндометриом на овариальный резерв

Достаточно распространенным является мнение ряда исследователей о том, что наличие эндометриомы у пациенток с бесплодием может и должно быть проигнорировано, за исключением наличия симптомных кист [81].

Исследования, проведенные в последние годы, показали, что после хирургического лечения как в оперированных, так и в интактных яичниках, выявляется ряд морфофункциональных изменений, зависящих от объема и характера выполняемых оперативных вмешательств. Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушения структурно-функционального состояния яичников в этой ситуации обусловлены в первую очередь нарушениями кровотока и иннервации ткани в результате развития локальной ишемии [16, 17].

Как было указано выше, в настоящее время предложен ряд методов лечения ЭКЯ (абляция, эксцизия) с различными подходами к выполнению гемостаза (биполярная коагуляция, ушивание) и с применением различных технологических средств (лазерное излучение, плазма) для того, чтобы минимизировать хирургическое повреждение здоровой ткани яичника и максимально сохранить овариальный резерв, обеспечив при этом эффективное снижении риска рецидива кисты [5, 64].

В отношении изменений овариального резерва после хирургического лечения эндометриоидных кист сведения литературы весьма противоречивы: так, по результатам двух проспективных когортных исследований было выявлено прогрессирующее снижение овариального резерва после хирургического лечения [6].

Несмотря на мнение о наиболее выраженном отрицательном эффекте хирургических вмешательств на яичниках по поводу ЭКЯ более 4 см в диаметре, а также двусторонних образований яичников, рекомендуется выполнение лапароскопической цистэктомии с целью гистологической верификации диагноза для исключения малигнизации, а также с целью улучшения результатов ВРТ [46, 84].

В последние годы активно проводятся исследования, посвященные как анализу эффективности применения различных видов энергии при хирургическом лечении доброкачественных образований яичника, так и стратегии выполнения оперативных вмешательств. По результатам мета-анализа Cochrane Collaboration были выделены рандомизированные клинические исследования, посвященные оценке влияния цистэктомии и абляции капсулы эндометриомы на фертильность. Исследования показали, что эксцизия ее капсулы сопровождалась более высокой частотой спонтанной беременности, в этой группе также был отмечен более низкий риск развития рецидива и необходимости выполнения повторных оперативных вмешательств. Однако, по мнению исследователей, объем

данных, позволяющих рекомендовать выполнение цистэктомии, а не абляции пациенткам, планирующим участие в программах ВРТ, является недостаточным [107].

В проспективном мультицентровом слепом рандомизированном исследовании Muzii et al. сравнивали стандартную методику вылущивания кисты и комбинированный метод с сочетанием абляции с использованием биполярной коагуляции. В исследование включили 51 женщину репродуктивного возраста с двусторонними эндометриомами размерами более 3 см в сочетании с бесплодием и/или болевым синдромом. Пациенткам было проведено хирургическое лечение лапароскопическим доступом, причем на одном яичнике проводили вылущивание кисты с капсулой, тогда как на контралатеральном яичнике вылущивание кисты сочеталось с биполярной коагуляцией. По результатам оценки повреждения овариального резерва авторы пришли к выводу, что стандартный метод вылущивания кисты без применения биполярной коагуляции может быть рекомендован как «золотой стандарт» удаления эндометрием. [113].

Таким образом, влияние хирургического лечения эндометриомы на возможность наступления беременности в последние годы интенсивно изучается. В то же время результатов, подтверждающих наличие четкой взаимосвязи между применением различных методов резекции и абляции ЭКЯ и беременностью до настоящего времени не получено.

1.3.3 Влияние хирургического лечения эндометриомы на исходы применения вспомогательных репродуктивных технологий

Единого и однозначного мнения об абсолютном отрицательном влиянии доброкачественных образований яичников на фертильность не выработано. В ретроспективном исследовании было показано, что у пациенток с двусторонними эндометриомами яичников небольших размеров (до 2 см) наблюдается значительное снижение числа АФ по сравнению с соответствующим показателем в группе здоровых женщин. При этом,

несмотря на менее выраженный ответ в программах стимуляции овуляции в исследованной группе пациенток, такие показатели, как количество эмбрионов высокого качества, частота наступления беременности и частота живорождений на цикл стимуляции достоверно не отличались [101].

При оценке связи эндометриомы с исходами экстракорпорального оплодотворения рядом авторов была произведена оценка влияния кисты на получаемые ооциты и другие характеристики эффективности применения этих ВРТ. Показано, что при наличии ЭКЯ может снижаться количество получаемых ооцитов, их качество, а также качество эмбриона и скорость имплантации. [148]. Однако, согласно другим данным, неблагоприятного влияния эндометриомы на качество ооцитов, качество эмбрионов, скорость имплантации, частоту наступления и исход беременности обнаружено не было [131].

Результаты мета-анализа Yang C. et al. [148] показали, что количество полученных ооцитов метафазы II (MII) и общее количество эмбрионов у пациенток с эндометриомой было значительно ниже, чем в контрольной группе. Однако, доза гонадотропина, продолжительность стимуляции овуляции, количество эмбрионов достаточного качества, скорость имплантации, а также частота наступления клинической беременности и коэффициент рождаемости были одинаковыми в обеих группах. При сравнении характеристик яичника с эндометриомой и контралатерального здорового яичника у одной и той же пациентки, значения показателей количества ооцитов MII и частоты образования эмбрионов достоверно не различались. Также не было выявлено влияния этих показателей на частоту клинической беременности и уровень рождаемости.

Hamdan M. et al. [91] был выполнен мета-анализ с целью определения влияния ЭКЯ и ее оперативного лечения на результаты ЭКО, а также сравнение влияния различных хирургических методов на результаты применения ВРТ. В анализ было отобрано 33 исследования: 30 ретроспективных и 3 рандомизированных контролируемых. У пациенток с

эндометриомой, которым выполнялось ЭКО по сравнению с пациентками без эндометриомы, были получены сопоставимые показатели рождаемости в 5 исследованиях с участием 928 пациенток (ОШ = 0,98; 95% ДИ 0,71-1,36), при этом не было выявлено отличий по частоте клинической беременности (ОШ = 1,17; 95% ДИ 0,87 - 1,58). В рамках выполненных исследований был оценен 941 цикл у обследованных женщин, при этом было отмечено более низкое среднее количество полученных ооцитов, значение показателя стандартизованного среднего различия (ССР) составило 0,23 (95% ДИ 0,37-0,10), также отмечалась более высокая частота отмены цикла ЭКО по сравнению с пациентками без эндометриомы (ОШ = 2,83; 95% ДИ 1,32-6,06) в рамках 3 исследований с участием 491 пациентки. У женщин, которым было выполнено хирургическое лечение эндометриомы до проведения ЭКО, по сравнению с пациентками, которым хирургическое лечение эндометриомы не проводилось, наблюдались сходные показатели рождаемости (ОШ = 0,90; 95% ДИ 0,63-1,28, 5 исследований, 655 пациенток), частота клинической беременности (ОШ = 0,97, 95% ДИ 0,78-1,20, 11 исследований, 1512 пациенток) и количество полученных ооцитов (ССР = 0,17, 95% ДИ от 0,38 до 0,05, 9 исследований, 810 циклов).

В другом ретроспективном исследовании была проведена оценка влияния эндометрием и эндометриоза различной степени тяжести на исходы ЭКО для определения оптимального времени ожидания между хирургическим лечением и последующей процедурой ЭКО. Были обследованы 216 женщин с эндометриозом и бесплодием и 209 женщин с бесплодием без эндометриоза. Пациентки с эндометриозом были распределены в группы согласно степени тяжести эндометриоза: 58 с генитальным эндометриозом 1 степени, 67 – 2 степени, 63 – 3 степени и 28 с тяжелым эндометриозом степени. По результатам исследования эндометриоз тяжелой степени негативно влиял на исходы ЭКО. При этом наличие ЭКЯ на исходы ЭКО влияния не оказывало. Оптимальный период

между проведенным хирургическим лечением и процедурой ЭКО составил от 7 до 25 месяцев [62].

В последние годы обсуждается вопрос снижения овариального резерва, являющегося следствием проведения радикального оперативного лечения. При этом некоторые специалисты утверждают, что эндометриома размером более 3 см требует выполнения цистэктомии при подготовке к ВРТ [38], другие, напротив, считают, что из-за выраженного снижения овариального резерва от операции следует воздержаться [22].

Результаты сообщения Surrey E.S. [140] также свидетельствуют о том, что эндометриома сама по себе не приводит к снижению ответа яичников, который оценивался по уровню АМГ. Снижение ответа яичников у пациенток с эндометриомой имеет ятрогенную природу и является следствием хирургического лечения кисты, в связи с чем, хирургическое удаление кисты должно проводиться по четким показаниям. В соответствии с результатами этих исследований, в последних рекомендациях предлагается воздержаться от выполнения хирургического лечения эндометриомы до проведения программ ВРТ [53].

В отличие от пациенток с односторонней эндометриомой, несмотря на использование более высоких доз гонадотропинов, количество фолликулов, полученных ооцитов, полученных эмбрионов и частота наступления беременности у пациенток после оперативного лечения для двусторонней эндометриомы были значительно ниже. Кроме того, у пациенток, которым была выполнена операция по поводу двусторонней эндометриомы, имели низкий (2,4%), однако достоверный риск развития синдрома истощения яичников сразу после операции. Полученные результаты следует принимать во внимание при решении вопроса об оперативном лечении эндометриомы у пациенток с незавершенной репродуктивной функцией. [99]

* * *

РЕЗЮМЕ

Результаты проведенного анализа литературных данных свидетельствуют о том, что наличие эндометриомы приводит к повреждению тканей, окружающих яичник, независимо от размера кисты. В настоящее время установлено, что ЭКЯ содержат биологически активные вещества, в том числе протеолитические ферменты и медиаторы воспаления, в концентрациях, в десятки раз превышающих таковые в сыворотке крови и других доброкачественных образованиях яичников. Эти вещества способны вызывать повреждения здоровых клеток и тканей.

Безусловно, применяемые в настоящее время методы лечения ЭКЯ имеют как определенные преимущества, так и существенные ограничения. Вследствие этого не прекращаются поиск и разработка новых хирургических методов лечения эндометрием, для которых была бы характерна высокая избирательность действия на ткань яичника.

Выполненный анализ сообщений последних лет отечественных и зарубежных авторов не позволяет сделать вывод о том, в какой степени хирургическое лечение эндометрием яичника влияет на овариальный резерв. К настоящему времени не достигнут консенсус в отношении оперативного лечения эндометрием, перед проведением программ ВРТ. Необходимо дальнейшее изучение влияния эндометриомы на физиологические процессы в тканях яичника, определение непосредственного воздействия самой эндометриомы и ее хирургического лечения на овариальный резерв и на вероятность самопроизвольного наступления беременности и ее исходы. Кроме того, предполагается изучить влияние эндометриомы и ее хирургического лечения на эффективность применения программ ВРТ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

На базе Центральной клинической больницы №1 филиала Негосударственное частное учреждение здравоохранения «Научный клинический центр открытого акционерного общества «Российские железные дороги», филиала №2 Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», отделения вспомогательных репродуктивных технологий «Клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева» Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), было обследовано 635 женщин с бесплодием. У 289 пациенток из этой выборки (45,5%) было диагностировано наличие ЭКЯ.

В ходе работы были изучены возможная роль ЭКЯ в снижении фертильности, факторы риска, определяющие развитие бесплодия у женщин с эндометриозом, а также проведена сравнительная оценка эффективности различных подходов к лечению бесплодия у пациенток с ЭКЯ.

При отборе пациенток использовали следующие **критерии включения** в исследование:

1. Возраст от 18 лет до 45 лет.

2. Отсутствие беременности в течение 1 года регулярной половой жизни.

3. Наличие эндометриоидных кист в качестве основной причины бесплодия (N97.8 Другие формы женского бесплодия).

4. Согласие на проведение хирургического вмешательства и/или процедур, предусмотренных протоколами ВРТ.

5. Фертильная спермограмма полового партнера.

6. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. Возраст моложе 18 лет.

2. Перименопауза.

3. Основная причина бесплодия, не ассоциированная с эндометриозом.

4. Отсутствие ЭКЯ по данным инструментальных методов визуализации.

5. Тяжелые аномалии развития внутренних половых органов, миома матки крупных размеров или с деформацией полости матки, образования яичников иной этиологии.

6. Острые гнойно-воспалительные процессы любой этиологии и локализации, в том числе урогенитальные инфекции в активной фазе.

7. ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис, вирусные гепатиты.

8. Наличие соматической патологии и/или психоневрологических заболеваний, ограничивающих применение ВРТ, проведение планируемого хирургического вмешательства и/или существенно повышающих риск осложнений беременности и родов, например, сахарный диабет и/или артериальная гипертония неконтролируемого течения, наличие сердечной, дыхательной, печеночно-клеточной или почечной недостаточности, наличие протезированных клапанов сердца или легочной гипертонии, муковисцидоз, гиперпаратиреоз, активные онкологические процессы, эпилепсия, психические расстройства и др.

9. Отказ от проведения процедур, предусмотренных протоколами ВРТ и/или от планируемого хирургического вмешательства.

10. Отказ от участия в настоящем исследовании или отказ от подписания информированного добровольного согласия.

Настоящее исследование проводилось в соответствии с ретроспективным, а также открытым проспективным дизайном.

На **первом этапе исследования** при ретроспективном анализе были изучены данные результатов гистологических исследований у 100 пациенток, оперированных по поводу эндометрием. Репродуктивный исход после проведенного оперативного лечения не отслеживался, возрастной фактор не учитывался. Пациентки были распределены в 4 группы:

- группа I – впервые выявленные ЭКЯ размерами ≤ 3 см;
- группа II – впервые выявленные ЭКЯ размерами > 3 см;
- группа III – рецидивирующие ЭКЯ размерами ≤ 3 см;
- группа IV – рецидивирующие ЭКЯ размерами > 3 см.

На втором этапе исследования согласно критериям включения и невключения, с учетом количества, размеров и расположения ЭКЯ, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по оперативному лечению эндометриоза, было отобрано 289 пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Все пациентки были распределены в следующие группы:

- группа 1 – 97 пациенток с впервые выявленными односторонними ЭКЯ в возрасте до 35 лет;
- группа 2 – 100 пациенток с впервые выявленными односторонними ЭКЯ в возрасте 35 лет и старше;
- группа 3 – 92 пациентки с множественными рецидивирующими ЭКЯ.

Длительность наблюдения составила 1 год после проведенного лечения. В ходе исследования проводилось комплексное обследование и лечение пациенток с применением хирургических методов и/или ВРТ, а также оценка исходов лечения с анализом частоты развития осложнений, частоты и сроков наступления беременности.

На основании полученных данных был разработан алгоритм ведения пациенток с ЭКЯ и бесплодием.

На **заключительном этапе работы** было произведено исследование клинической эффективности применения предложенного подхода к ведению пациенток с ЭКЯ и бесплодием. 82 женщины из общей выборки были разделены на 2 группы:

- группу 1 составили 38 женщин, в лечении которых был использован стандартный комплекс лечебно-диагностических мероприятий согласно действующим клиническим рекомендациям;

- в группу 2 вошли 44 пациентки, в лечении которых применяли разработанный нами алгоритм.

Сравнивали частоту развития беременности и анализировали особенности наступления беременности в зависимости от подхода к ведению пациенток с ЭКЯ и бесплодием.

2.2. Методы исследования

Клинико-анамнестическое обследование

В ходе комплексного обследования всех пациенток, включенных в исследование, проводился тщательный сбор жалоб и анамнеза. При сборе анамнеза жизни оценивалось наличие вредных привычек (курение, употребление алкоголя, наркотиков), характер и тяжесть сопутствующих заболеваний, перенесенные предшествующие хирургические вмешательства на органах малого таза, а также наличие эндометриоза у близких родственников.

При сборе гинекологического анамнеза уточняли возраст менархе и период установления менструаций, выраженность болевого синдрома, продолжительность и регулярность менструального цикла, обильность выделений, наличие сопутствующих гинекологических заболеваний.

При сборе анамнеза оценивали характер бесплодия (первичное или вторичное), количество и исход предшествующих беременностей, общий срок течения эндометриоза и отсутствие беременности до обращения к врачу, и отдельно уточнялись симптомы, ассоциированные с эндометриозом – диспареуния, дисхезия, тазовая боль.

Всем пациенткам проводился гинекологический осмотр, включая осмотр наружных половых органов и преддверия влагалища, осмотр в зеркалах, бимануальный осмотр с оценкой размеров и расположения органов малого таза и выраженности болевого синдрома, а также осмотр и пальпация молочных желез.

Перед проведением хирургического вмешательства и/или ВРТ все пациентки были осмотрены врачом-терапевтом с целью исключения противопоказаний к планируемым процедурам со стороны их соматического статуса.

Лабораторные методы исследования

Лабораторное обследование включало анализы крови, в том числе общеклинический и биохимический (с оценкой гликемии, печеночных трансаминаз и билирубина, общего холестерина, общего белка и креатинина) анализы, коагулограмму, определение группы крови и резус-фактора, исследование крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты, а также общеклинический анализ мочи.

Для выполнения общеклинического анализа крови использовался автоматический гемоанализатор Humacount 5L (Германия), биохимический анализ крови проводился с применением автоматического биохимического анализатора Horiba ABX Diagnostics (Япония), коагулограмма выполнялась на автоматическом коагулометре Sysmex CA-620 (Япония).

Общеклинический анализ мочи проводился на автоматическом анализаторе мочи LabUMat (Венгрия). Исследования крови на инфекции (определение антител к вирусу иммунодефицита человека 1 и 2 типов,

вирусу гепатита С и T. pallidum, а также определение Hbs-антигена) проводились методом иммуноферментного анализа. Группа крови и резус-фактор определялись с применением стандартных цоликлонов (анти-А, анти-В и анти-D).

В ходе подготовки к проведению хирургического лечения и ЭКО оценивался гормональный профиль пациенток с определением базального эстрадиола, прогестерона, пролактина, тестостерона, дигидроэпиандростерона-сульфата, хорионического гонадотропина (ХГ), базального фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинеизирующего гормонов (ЛГ), антимюллерова гормона (АМГ), кортизола и тиреотропного гормона, а также концентрации онкомаркеров CA125, CA 1-9, HE4 с расчетом индекса HOMA в сыворотке крови. Все гормональные исследования и оценка онкомаркеров проводились методом хемилюминисцентного иммуноанализа. Уровни некоторых гормонов, например, ФСГ, эстрадиола, ХГ, АМГ оценивались в динамике до и после хирургического лечения, а также в ходе процедуры ЭКО для контроля эффективности индукции суперовуляции, созревания фолликулов, а после переноса эмбрионов – для диагностики наступления беременности.

Половые партнеры пациенток, выступающие в качестве доноров спермы, проходили обязательное исследование крови на инфекции (ВИЧ, сифилис, гепатит), определение группы крови и резус-фактора, а также лабораторное определение спермограммы.

Инструментальные методы

Всем пациенткам в рамках комплексного клинического обследования выполнялась рентгенография органов грудной клетки на цифровом рентгеновском аппарате Dixion Diamond (Южная Корея), а также электрокардиография в 12 стандартных отведениях с применением стационарного электрокардиографа Schiller Cardiovit AT-101 (Швейцария).

Основным инструментальным методом обследования в настоящем исследовании был ультразвуковой метод. Всем участницам при первичном обследовании проводилось УЗИ органов малого таза на аппарате для ультразвуковой диагностики экспертного уровня Toshiba Aplio 400 (Япония) с трансвагинальным датчиком с частотой 7,5 МГц.

При проведении трансвагинального УЗИ оценивались размеры и эхоструктура шейки матки, расположение, контуры, форма и размеры матки, эхоструктура и толщина миометрия и эндометрия, расположение, размеры, объем и эхоструктура яичников, а также фолликулярный аппарат яичников. Кроме того с помощью УЗИ органов малого таза оценивалась выраженность эндометриоидного поражения, подтверждалось наличие ЭКЯ, а также их количество, размеры и расположение, в соответствии с чем проводилось планирование дальнейшего лечения.

Эндометриомы визуализировали как округлые образования с четким ровным контуром, утолщенной стенкой, однородным мелкодисперсным содержимым средней эхогенности (типа «матового стекла»), с единичными участками васкуляризации по периферии.

В ходе проведения ЭКО ультразвуковой метод применялся для контроля движения пункционной иглы при пункции фолликулов. Методом УЗИ также проводилась оценка динамики созревания фолликулов, диагностика наступления беременности путем визуализации эмбриона в срок, начиная с четвертой недели, и исключение патологической локализации плодного яйца в случае успешной его имплантации.

Оценка исходов лечения

В качестве основного исхода лечения бесплодия рассматривали факт наступления беременности, а при успешном наступлении беременности оценивались сроки наступления. При анализе исходов у пациенток, для лечения которых использовались ВРТ, учитывалось потребовавшееся

количество попыток ЭКО, а у пациенток, которым проводилось только хирургическое лечение, – частота спонтанного наступления беременности.

2.3. Методы лечения пациенток

2.3.1. Хирургическое лечение эндометриоидных кист и эндометриоз-ассоциированного бесплодия

Хирургическое лечение ЭКЯ осуществлялось в соответствии с принципом максимального сохранения ткани яичника и, таким образом, овариального резерва при максимальном снижении риска рецидива в послеоперационном периоде. Базовым компонентом такого подхода было соблюдение условий операции, то есть максимально щадящее воздействие инструментов на ткани яичников.

У всех пациенток при проведении хирургического вмешательства применялся лапароскопический доступ (электрокоагулятор KARL STORZ AUTOCON II 400, режим биполярной коагуляции, эффект 3, мощность 35-40 Вт). В ходе оперативного лечения придерживались тактики мобилизации яичников из спаечных сращений, опорожнения и промывания полости ЭКЯ с последующей энуклеацией стенки и прецизионной биполярной коагуляцией сосудов при кровотечении из ложа кисты. Швы на ткани яичников не накладывались. В отдельных случаях выполнялась резекция ткани яичника.

В дополнение к удалению ЭКЯ в ходе вмешательства проводилось восстановление нормальных анатомических взаимоотношений между органами малого таза путем адгезиолизиса и иссечения инфильтративных поражений за пределами яичников.

С целью купирования болевого синдрома проводилось удаление обширного эндометриоидного инфильтрата ретроцервикальной локализации или иных очагов эндометриоза с применением органосохраняющих техник.

Обязательными этапами операции был тщательный сальпингоовариолизис и проверка проходимости маточных труб.

2.3.2. Вспомогательные репродуктивные технологии

Основным методом ВРТ в настоящем исследовании было ЭКО, при необходимости – с дополнительным проведением процедуры инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ). При проведении ЭКО в соответствии с действующими методическими рекомендациями использовался стандартный протокол, включающий индукцию суперовуляции, пункцию фолликулов и получение ооцитов, инсеминацию ооцитов и культивирование эмбрионов, перенос эмбрионов в полость матки с последующей поддержкой лютеиновой фазы и диагностику беременности.

При подборе протокола индукции суперовуляции учитывались следующие параметры: подтвержденного диагноза эндометриоза как основной причины бесплодия, возраст обследованных пациенток, овариальный резерв, проходимость маточных труб, а также нарушения овуляторной функции. В качестве стандартного протокола индукции суперовуляции применялся супердлинный протокол, включающий продолжительный курс препаратов а-ГнРГ в течение 3-6 месяцев перед проведением гонадотропной стимуляции. Препараты а-ГнРГ назначались в комбинации с возвратной гормональной терапией монопрепаратами прогестинов или комбинированными препаратами прогестинов и эстрогенов с целью минимизации побочных эффектов гипоэстрогении на фоне терапии а-ГнРГ. Непосредственно гонадотропная стимуляция проводилась на фоне последнего месяца терапии а-ГнРГ с применением рекомбинантного р-ФСГ в стартовой дозе 100-300 МЕ (с учетом возраста пациентки, базального уровня ФСГ, величины овариального резерва по ультразвуковым данным и других показателей, влияющих на успешность индукции овуляции) с коррекцией дозы при необходимости в зависимости от ответа яичников.

Для динамического контроля развития фолликулов, оценки структуры и толщины эндометрия в ходе процедуры индукции суперовуляции проводился трансвагинальный ультразвуковой мониторинг с подсчетом количества фолликулов, измерения их размеров с оценкой среднего показателя и оценкой толщины эндометрия каждые два дня с момента начала гонадотропной индукции. В дополнение к ультразвуковому мониторингу проводилась динамическая оценка гормонального профиля с определением уровней эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови с целью более полной оценки функциональной зрелости фолликулов.

При достижении группой лидирующих фолликулов диаметра более 17 мм и толщины эндометрия более 8 мм диагностировалось завершение индукции суперовуляции, после чего однократно вводился препарат ХГ в дозе 5000-10000 МЕ внутримышечно с целью завершения созревания ооцитов.

Через трое суток после инъекции препарата ХГ пациентки приглашались для выполнения пункции фолликулов. Процедура пункции фолликулов с последующей аспирацией ооцитов проводилась трансвагинальным доступом под ультразвуковым контролем с использованием специализированной иглы для пункции фолликулов.

Аспирированное при пункции содержимое фолликулов после исследования под микроскопом помещалось в среду для культивирования и переносилось в термостат на 4-6 ч. Нативная сперма из эякулята или сперма, подвергнутая криоконсервации, полученная ранее от партнера пациентки обрабатывалась путем центрифугирования в градиенте плотности и помещалась в инкубатор на один час, после чего переносилась в среду для культивирования эмбрионов, содержащую ооциты. При возрасте пациентки старше 40 лет, низком количестве ооцитов (менее 5) и наличии в анамнезе предшествующих неудачных попыток ЭКО выполнялась процедура ИКСИ после предшествующего удаления лучистого венца ооцитов. Сперматозоиды

для процедуры ИКСИ выделялись из эякулята, биоптата яичка или аспирата содержимого придатка яичка полового партнера пациентки.

Через 16-18 ч после переноса сперматозоидов или ИКСИ производился микроскопический контроль оплодотворения путем выявления пронуклеусов, после чего сформированные зиготы переносились в свежую среду для культивирования *in vitro* на срок в среднем до 4-5 дней (до стадии формирования бластоцисты). Эмбрионы на стадии бластоцисты помещались в полость матки с использованием специального катетера, вводимого через цервикальный канал.

Через 24 ч после выполнения пункции фолликулов и аспирации ооцитов, параллельно с культивированием эмбрионов *in vitro,* начиналась поддержка лютеиновой фазы менструального цикла путем введения препаратов прогестерона. У женщин старше 39 лет во время поддержки лютеиновой фазы цикла препараты прогестерона комбинировались с препаратами ХГ.

Через 12-14 дней после переноса эмбрионов у всех пациенток оценивался уровень ХГ в крови и моче, через 21-28 дней – проводился ультразвуковой контроль с целью подтверждения наступления беременности, оценки количества имплантированных эмбрионов, а также исключения эктопической беременности.

2.5. Статистический анализ результатов

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием пакетов программ Statsoft STATISTICA 10 и Microsoft Excel 2016. С учетом непараметрического распределения ряда показателей и значительной разницы дисперсий непрерывные количественные параметры, такие как возраст, ИМТ, возраст менархе, размеры матки и яичников, а также лабораторные показатели представлялись в виде медианы с межквартильным интервалом. Нормальность распределения оценивалась с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Для всех качественных показателей были

рассчитаны частоты встречаемости признаков в процентах от численности групп.

На первом этапе оценки различий между группами по количественным показателям проводились множественные межгрупповые сравнения с использованием рангового непараметрического критерия Вилкоксона, после чего при определении вероятных различий ($p<0,3$) проводились попарные межгрупповые сравнения с применением рангового непараметрического критерия Манна-Уитни.

Множественные межгрупповые сравнения частотных показателей выполнялись с использованием точного критерия Фишера для множественных сравнений в таблицах «2 x N». При наличии вероятных различий ($p<0,3$) дополнительно проводились попарные межгрупповые сравнения с применением критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера для попарных сравнений (в случае, если ожидаемые частоты в ячейках таблиц 2 x 2 были меньше 10).

Исследование ассоциаций между количественными и качественными показателями проводилось путем определения ранговых непараметрических коэффициентов корреляции Спирмена. Достоверность множественных и попарных межгрупповых различий подтверждалась в случае недостижения p порогового уровня статистической значимости нулевой гипотезы 0,05.

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ

3.1 Результаты ретроспективного исследования пациенток с эндометриоидными кистами яичников в анамнезе

В процессе ретроспективного исследования были изучены и проанализированы данные обследования и результаты гистологических исследований 100 пациенток, оперированных по поводу эндометриоидных кист яичников. Средний возраст пациенток составил 31 год (21-43 лет). Женщины были распределены в группы с учетом размеров кист и наличия хирургического лечения по поводу эндометрием в анамнезе:

- группа 1 (N=27) – впервые выявленные ЭКЯ размерами ≤ 4 см;
- группа 2 (N=23) – впервые выявленные ЭКЯ размерами > 4 см;
- группа 3 (N=33) – рецидивирующие ЭКЯ размерами ≤ 4 см;
- группа 4 - (N=17) рецидивирующие ЭКЯ размерами > 4 см.

Репродуктивный исход после проведенного оперативного лечения не отслеживался.

Распределение женщин по концентрациям онкомаркеров представлено в таблице 1. Как видно, у большинства пациенток всех 3 групп уровни онкомаркеров находились в пределах референсных значений и статистически значимо не различались.

Т а б л и ц а 1 – Показатели онкомаркеров у пациенток с ЭКЯ

группы	Показатели онкомаркеров															
	СА 125				СА 19-9				НЕ4				ROMA			
	0-35		>35		0-37		>37		0-60		>60		<12,9%		>12,9%	
	Абс.	%	Абс.	%	аб	%	аб	%	аб	%	аб	%	аб	%	аб	%
1	26	100	-	-	27	100	-	-	27	100	-	-	27	100	-	-
2	21	91,3	2	8,7	23	100	-	-	23	100	-	-	23	100	-	-
3	33	100	-	-	33	100	-	-	33	100	-	-	33	100	-	-
4	14	82,4	3	17,6	16	94,1	1	5,9	17	100	-	-	17	100	-	-

Соответствие результатов гистологического исследования диагнозу эндометрием было отмечено в среднем в 92% случаев первично оперированных кист (92,6% в первой группе и 91,3% во второй группе), тогда как при повторно оперированных рецидивирующих ЭКЯ данный показатель составил в среднем 99% (96,9% и 100% в третьей и четвертой группах соответственно). При этом у абсолютного числа пациенток (100%) всех четырех групп достоверные данные за злокачественные новообразования яичников или малигнизацию эндометриоидных кист отсутствовали, что представлено в таблице 2.

Т а б л и ц а 2 – Результаты гистологического исследования кист

Гистологическое исследование	Группы							
	1 N=27		2 N=23		3 N=33		4 N=17	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
эндометриоз	25	92,6	21	91,3	32	96,9	17	100
Лютеиновая киста с кровоизлиянием	2	7,4	2	8,7	1	3,1	-	-
малигнизация	-	-	-	-	-	-	-	-

В таблице 3 представлены результаты анализа сочетания ЭКЯ с наружным генитальным эндометриозом различной степени тяжести. Так, излированная киста наблюдалась одинаково редко у пациенток всех групп (менее, чем в 10%). Наружный генитальный эндометриоз 3-4 степени тяжести был выявлен у большинства пациенток четвертой группы (более 70%), а также более, чем у 30% женщин второй и третьей групп. В то время как у женщин первой группы превалировал наружный генитальный эндометриоз 1-2 степени тяжести.

Т а б л и ц а 3 – Сочетание ЭКЯ с НГЭ различной степени тяжести

Клинический диагноз	Группы							
	1 N=27		2 N=23		3 N=33		4 N=17	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
НГЭ 3, 4 й степени	3	11,1	7	30,4	13	39,4	12	70,6
НГЭ 1,2 й степени	19	70,4	14	60,9	18	54,5	5	29,4
Изолированная ЭКЯ	5	18,5	2	8,7	2	6,1	-	-

3.1 Общая характеристика пациенток, включенных в проспективное исследование

Средний возраст обследованных женщин составил 32,8 лет (от 18 до 45 лет). В таблице 4 приведены данные о распределении обследованных женщин по возрастным группам, множественное сравнение возрастных характеристик пациенток позволило выявить статистически значимые межгрупповые различия (p=0,01).

Т а б л и ц а 4 – Распределение пациенток по возрасту

Возраст, лет	Группы пациенток					
	1 (n=97)		2 (n=100)		3 (n=92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
18-25	15	15,5	-	-	9	9,8
26-35	82	84,5	-	-	27	29,3
36-40 лет	-	-	100	100	56	60,9*

Примечание: * - различия статистически значимы (по критерию χ^2) по сравнению с соответствующим показателем в группе 2

Первая группа женщин была представлена наиболее молодыми пациентками, во второй и третьей группах значения этого показателя были выше, пациентки третьей группы с множественными рецидивирующими ЭКЯ, были статистически значимо старше по сравнению с женщинами группы 1 ($p<0,001$). Установлено, что доля женщин возрастной категории (36-40 лет) в группе 3 была достоверно выше по сравнению с группой 1 ($p<0,008$).

Статистически значимые различия долей пациенток более старшего возраста (от 36 до 40 лет) во всех группах было меньше, при этом различия по данному показателю были отмечены между группами 2 и 3: доля пациенток в возрасте от 36 до 40 лет в группе 2 была достоверно выше ($p=0,008$), чем в третьей группе.

По показателю ИМТ группы были сопоставимы: у пациенток групп 1 и 2 значения этого параметра были практически на одном уровне, в группе 3 медиана ИМТ была несколько ниже, однако статистически значимых межгрупповых различий по данному параметру выявлено не было ($p>0,05$).

Количество курящих пациенток в группах 1 и 2 составило 33 женщины, что соответствовало 34,0% и 33,0% от общей численности групп

соответственно. В группе 3 доля таких пациенток была несколько выше по сравнению с соответствующими показателями в группах 1 и 2 и составила 41,2% (38 женщин), хотя при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (p>0,05). Таким образом, курение было атрибутом почти половины женщин 3 группы.

3.2 Гинекологический анамнез

Возраст менархе у пациенток во всех группах исследования достоверно не различался (p>0,05), медианы данного показателя во всех трех группах составили 12,0 (11,0-13,0) лет. У всех участниц исследования длительность периода становления менструального цикла была в пределах 1 года, при этом у большинства женщин срок становления менструаций не превышал 6 месяцев (таблица 5).

Т а б л и ц а 5 – Длительность становления менструаций у обследованных женщин

Период становления менструаций	Группы пациенток					
	1 (n=97)		2 (n=100)		3 (n=92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До полугода	79	81,4	80	80,0	76	82,6
От полугода до 1 года	18	18,6	20	20,0	16	17,4

В группах 1 и 2 число пациенток, у которых менструальный цикл установился в течение первых 6 месяцев после менархе, было сопоставимо (p>0,05). В группе 3 доля пациенток, у которых менструальный цикл установился в срок до 6 месяцев, была достоверно ниже, чем в группах 1 (p=0,011) и 2 (p=0,021). В то же время доля пациенток, у которых становление менструаций продолжалось в течение 6 - 12 месяцев,

статистически значимо превышала соответствующие значения в группе 1 (p=0,011) и группе 2 (p=0,021).

У большинства обследованных пациенток менструальный цикл был регулярным (таблица 6). Статистически значимых межгрупповых различий по данному показателю выявлено не было.

Т а б л и ц а 6 – Регулярность менструального цикла

Менструальный цикл	Группы пациенток					
	1 (n=97)		2 (n=100)		3 (n=92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Регулярный	93	95,9	98	98,0	85	92,4
Нерегулярный	4	4,1	2	2,0	7	7,6

Распределение пациенток по продолжительности менструального цикла представлено в таблице 7.

Т а б л и ц а 7 – Продолжительность менструального цикла

Продолжительность менструального цикла, дней	Группы пациенток					
	1 (n=97)		2 (n=100)		3 (n=92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
21-24	8	8,2	10	10,0	9	9,8
25 - 29	64	66,0	66	66,0	51	55,4
30 - 35	25	25,8	24	24,0	32	34,8

Более чем в половине случаев во всех группах исследования продолжительность менструального цикла у пациенток составила от 25 до 29 дней, статистически значимых различий при этом отмечено не было. Доли

больных со сходными характеристиками менструального цикла достоверно не различались во всех трех группах исследования (p>0,05).

Продолжительность менструаций у обследованных женщин в группах исследования в большинстве случаев составляла от 3 до 7 дней (таблица 8).

Т а б л и ц а 8 – Продолжительность менструаций

Длительность менструации, дни	Группы пациенток					
	1 (n=97)		2 (n=100)		3 (n=92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
От 1 до 2	20	20,6	16	16,0	22	23,9
От 3 до 7	77	79,4	84	84,0	70	76,1

Доля пациенток с короткой продолжительностью (от 1 до 2 дней) была меньшей, при этом статистически значимых различий выявлено не было.

Распределение пациенток по интенсивности менструаций было сопоставимо во всех трех группах исследования (таблица 9).

Т а б л и ц а 9 – Интенсивность менструаций

Интенсивность менструаций	Группы пациенток					
	1 (n=97)		2 (n=100)		3 (n=92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Скудные	6	6,2	8	8,0	9	9,8
Умеренные	70	72,2	69	69,0	56	60,9
Обильные	21	21,6	23	23,0	27	29,3

Все межгрупповые различия по частоте встречаемости каждого из вариантов менструального кровотечения были статистически незначимыми (p>0,05 для всех сравнений).

Болевой синдром на фоне менструаций отмечали пациентки всех трех групп (таблица 10). При этом о слабой выраженности болевого синдрома сообщили более 40 % пациенток 1 группы. Почти у половины обследованных женщин менструации были болезненными со снижением повседневной активности. Более чем у 50% больных во 2 группе менструации сопровождались сильно выраженным болевым синдромом, ассоциированным со значительным снижением активности. Межгрупповые различия 1 и 3 групп по наличию боли и частоте ее различной интенсивности были статистически незначимы (p>0,05 для всех сравнений).

Т а б л и ц а 10 – Частота и выраженность дисменореи у обследованных пациенток

Характеристика менструаций	Группы пациенток					
	1 (n=97)		2 (n=100)		3 (n=92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Со слабо выраженным болевым синдромом	43	44,3	7	7,0	39	42,4
Умеренно болезненные со снижением повседневной активности	45	46,4	37	37,0	42	45,6
С сильно выраженными болями и снижением активности	9	9,3	56	56,0	11	12,0

В таблице 11 представлены характеристики проявлений тазовой боли. Как видно, у некоторой части пациенток их отмечено не было, при этом в первой группе пациенток с кистами небольших размеров значение данного показателя было статистически значимо выше, чем в остальных группах (соответственно p=0,024 и p=0,009).

Умеренная выраженность болевого синдрома была отмечена практически с равной частотой у пациенток 2 и 3 групп и у женщин 1 группы с большими кистами яичников, тогда как у женщин 1 группы с мелкими кистами частота проявлений умеренной тазовой боли была статистически значимо ниже, чем в группах 2 и 3 (соответственно p=0,006 и p=0,015).

Выраженная тазовая боль достоверно чаще отмечалась пациентками группы 2, а также у пациенток группы 1 с большими ЭКЯ, при этом у пациенток з группы выраженный болевой синдром отмечался статистически значимо чаще по сравнению с пациентками 1 группы с мелкими кистами.

Т а б л и ц а 11 – Особенности проявлений болевого синдрома

Проявления болевого синдрома	Группы пациенток									
	1 (n=97)				2 (n=100)				3 (n=92)	
	≤ 4см N=40		> 4 см N=57		≤ 4см N=31		> 4 см N=69			
	абс.	%	абс.	%	абс	%	абс	%	абс	%
Отсутствует	20	50	3	5,3	2	6,5	1	1,4	9	9,8*
Слабый	11	27,5	14	24,6	4	12,9	10	14,5	22	23,9
Умеренный	5	12,5	17	29,7	11	35,4	19	27,6	35	38
Выраженный	4	10	23	40,4	14	45,2	39	56,5	26	28,3*

Примечание:
* - различия статистически значимы (по критерию χ^2) по сравнению с соответствующим показателем в группе 1

Наличие отягощенного семейного анамнеза по эндометриозу было выявлено более чем в 50 % случаев во всех группах (таблица 12). При этом достоверных межгрупповых различий по данному показателю выявлено не было.

Т а б л и ц а 12 – Наличие семейного анамнеза по эндометриозу

Семейный анамнез по эндометриозу	Группы пациенток					
	1 (n=97)		2 (n=100)		3 (n=92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Не отягощен	42	43,3	41	41,0	43	46,7
Эндометриоз у матери	55	56,7	59	59,0	49	53,3

В таблице 13 представлены особенности анамнеза, касающиеся частоты различных гинекологических заболеваний у обследованных женщин. Как видно, кисты яичников ранее были диагностированы у абсолютного большинства пациенток всех трех групп исследования (более 90%). При этом доли пациенток с кистами яичников в анамнезе во всех группах были сопоставимы (p>0,05).

Т а б л и ц а 13 – Гинекологические заболевания в анамнезе обследованных женщин

Гинекологическая патология	Группы пациенток					
	1 (n=97)		2 (n=100)		3 (n=92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Кисты яичников	89	91,8	94	94,0	85	92,4
Эндометриоз	84	86,6	94	94,0	80	87,0

Эндометриоз в анамнезе также был диагностирован у абсолютного большинства пациенток, межгрупповые различия по частоте данного заболевания не достигли уровня статистической значимости (p>0,05).

Распределение обследованных женщин по виду бесплодия представлено в таблице 14. Во всех группах исследования превалировал диагноз первичного бесплодия.

Т а б л и ц а 14 – Частота и структура бесплодия

Бесплодие	Группы пациенток					
	1 (n=97)		2 (n=100)		3 (n=92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Первичное	94	96,9	96	96,0	86	93,5
Вторичное	3	3,1	4	4,0	6	6,5

Для группы 3 была характерна наиболее высокая частота вторичного бесплодия, однако межгрупповые различия по данному показателю были статистически незначимыми ($p>0,05$).

В таблице 15 приведены сведения о продолжительности отсутствия беременности у пациенток в группах исследования.

Т а б л и ц а 15 – Продолжительность отсутствия беременности

Период отсутствия беременности	Группы пациенток					
	1 (n=97)		2 (n=100)		3 (n=92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
От 1 до 2 лет	63	64,9	29	29,0*	67	72,8#
Более 2 лет	34	35,1	71	71,0*	25	27,2#

Примечание:
* - различия статистически значимы (по критерию χ^2) по сравнению с соответствующим показателем в группе 1;
\# - различия статистически значимы (по критерию χ^2) по сравнению с соответствующим показателем в группе 2

У большинства пациенток в группах 1 и 3 длительность периода отсутствия беременности составила от 1 до 2 лет, однако у женщин второй группы частота бесплодия в течение 1-2 лет составила 29,0%. Такие образом, значение этого показателя было достоверно ниже по сравнению с группами 1 и 3 (соответственно p=0,017 и p=0,004).

Длительность бесплодия более 2 лет была сопоставима в группах 1 и 3. В то же время во второй группе пациенток, значение этого показателя было статистически значимо выше, чем в остальных группах (p<0,01).

3.3 Особенности клинических проявлений заболевания

Жалобы на бесплодие предъявляли пациентки всех трех групп. Частота других жалоб представлена в таблице 16.

Т а б л и ц а 16 – Частота и структура жалоб у обследованных пациенток

Жалобы	Группы пациенток						p
	1 (n=97)		2 (n=100)		3 (n=92)		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Тазовая боль	50	51,5	53	53,0	52	56,5	0,777
Диспареуния	15	15,5	23	23,0	24	26,1	0,181
Дисхезия	3	3,1	2	2,0	3	3,3	0,822

Наличие тазовой боли отмечала примерно половина обследованных пациенток во всех группах, статистически значимых различий по этому показателю отмечено не было (p>0,05).

У 15-26% женщин наблюдалась диспареуния, статистически значимых межгрупповых различий по частоте этого проявления установлено не было (p>0,05). По частоте дисхезии группы исследования также были сопоставимы.

В таблице 17 представлено распределение пациенток в настоящем исследовании по клиническому диагнозу.

Первая и вторая группа были разделены нами с учетом размеров ЭКЯ. У значительной части пациенток всех трех групп исследования был диагностирован наружный генитальный эндометриоз различной степени тяжести. Так НГЭ III-IV степени тяжести значительно чаще встречался у пациенток второй группы при размерах кист более 4 см. НГЭ I-II степени тяжести чаще отмечался у пациенток молодого возраста. Изолированная ЭКЯ без сочетания с иными формами наружного генитального эндометриоза была диагностирована одинаково редко во всех трех группах.

Т а б л и ц а 17 – Локализация очагов эндометриоза

Клинический диагноз	Группы пациенток									
	1 (n=97)				2 (n=100)				3 (n=92)	
	≤ 4см N=40		> 4 см N=57		≤ 4см N=31		> 4 см N=69			
	абс.	%	абс.	%	абс	%	абс	%	абс	%
НГЭ 3, 4 й степени	6	15	18	31,6	19	61,3	49	71,1	34	37,0
НГЭ 1,2 й степени	31	77,5	37	64,9	12	38,7	20	28,9	54	58,7
Изолированная ЭКЯ	3	7,5	2	3,5	-	-	-	-	4	4,3

РЕЗЮМЕ

Таким образом, обследование 289 женщин с эндометриоидными кистами и бесплодием показало, что пациентки с множественными рецидивирующими кистами были статистически значимо старше по сравнению с пациентками с односторонними впервые выявленными кистами.

Не отмечено достоверных различий в группах обследованных женщин по клиническим характеристикам, данным гинекологического анамнеза. Установлено, что у пациенток всех трех групп отмечался болевой синдром на фоне менструаций, при этом проявления тазовой боли были более выраженными в группах пациенток старшего репродуктивного возраста и с эндометриомами больших размеров. Более чем у половины обследованных женщин всех групп был выявлен отягощенный семейный анамнез по эндометриозу.

При сравнении сроков продолжительности бесплодия в трех группах исследования было отмечено, что для группы женщин старшего репродуктивного возраста с односторонними ЭКЯ длительность этого периода была достоверно выше, чем в других группах обследованных пациенток.

У значительной части пациенток всех трех групп исследования был диагностирован наружный генитальный эндометриоз различной степени тяжести. Так НГЭ III-IV степени тяжести значительно чаще встречался у пациенток второй группы и при больших размерах кист. НГЭ I-II степени тяжести чаще отмечался у пациенток молодого возраста. Изолированная ЭКЯ без сочетания с иными формами наружного генитального эндометриоза была диагностирована одинаково редко во всех трех группах.

Еще более интересным представляется вероятность ранее не диагностированного эндометриоза: несмотря на жалобы, характерные для аденомиоза и наружного генитального эндометриоза, не более половины пациенток ранее были подвергнуты углубленному обследованию для установления признаков эндометриоза. Однако это обследование было запоздалым, через 3-5 лет после начала проявлений заболевания и наличия жалоб у пациенток.

ГЛАВА 4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ Х ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

4.1 Результаты ультразвукового исследования

Результаты УЗИ ОМТ свидетельствовали, что у большинства пациенток во всех группах выявлялись эндометриоидные кисты левого яичника.

Как представлено в таблице 18, ЭКЯ располагались преимущественно в левом яичнике, кисты в правом яичнике обнаруживались значительно реже. У пациенток 3 группы наблюдалось двустороннее расположение кист в более чем 30%.

Т а б л и ц а 18 – Расположение ЭКЯ у обследованных женщин

Локализация ЭКЯ	Группы пациенток					
	1 (n=97)		2 (n=100		3 (n=92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Правый яичник	21	21,6	17	17,0	20	21,7
Левый яичник	62	63,9	59	59,0	39	42,4
Двустороннее расположение кист	-	-	-	-	33	35,9

Распределение пациенток по размеру ЭКЯ представлено в таблице 19. Как видно, у женщин группы 1 статистически значимо чаще, чем в группах 2 и 3 выявлялись кисты диаметром менее 1 см ($p<0,01$, для обоих сравнений).

Аналогично различалось и количество кист диаметром от 1 до 3 см, количество которых у пациенток группы 3 было статистически значимо выше такового в группе 1 ($p=0,024$). В то же время кисты диаметром от 3 до 4

см чаще выявлялись у пациенток 3 группы, но достоверных межгрупповых различий по частоте выявления установлено не было.

Т а б л и ц а 19 – Размеры ЭКЯ (см) у обследованных пациенток

Диаметр, см	Группы пациенток					
	1 (n=97)		2 (n=100)		3 (n=92)	
	Абс.	%	Абс.	абс.	Абс.	%
Менее 1	7	7,2	3	3	6	6,5
1-3	10	10,3	9	9	20	21,7*#
3-4	23	23,7	19	19	31	33,7
Более 4	57	58,8	69	69	35	38,1*#

Примечание:
* - различия статистически значимы (по критерию χ^2) по сравнению с соответствующим показателем в группе 1;
\# - различия статистически значимы (по критерию χ^2) по сравнению с соответствующим показателем в группе 2

Частота выявления крупных ЭКЯ размерами более 4 см в группе 3 была значительно ниже ($p<0,001$ для обоих сравнений), чем в первых двух группах.

Обеднение фолликулярного аппарата у обследованных женщин, выявленное при проведении УЗИ, определялось со сходной частотой во второй и третьей группах исследования. У пациенток группы 2 значение этого показателя было несколько выше, однако статистически значимых межгрупповых различий при этом выявлено не было ($p>0,05$).

В группе 1 спаечный процесс был выявлен у большинства пациенток, в группе 2 частота наличия спаек была сопоставима с таковой в группе 1 ($p>0,05$), а в группе 3 спайки выявлялись статистически значимо чаще ($p<0,001$), чем в группах 1 и 2.

Размеры матки обследованных больных, оцененные с помощью УЗИ, достоверно не различались. Как видно из таблицы 20, длина матки в группах 1, 2 и 3 была сопоставимой. Статистически значимых межгрупповых различий по размерам матки выявлено не было (p>0,05 для всех сравнений).

Т а б л и ц а 20 – Размеры матки (мм) у обследованных женщин, Me (Q_{25}; Q_{75})

Показатель	Группы пациенток		
	1 (n=97)	2 (n=100)	3 (n=92)
A (длина)	46,0 (43,5-52,0)	47,0 (44,0-53,0)	45,5 (43,0-51,5)
B (передне-задний размер)	45,5 (38,5-50,0)	44,0 (39,0-50,0)	45,0 (39,5-51,0)
C (ширина)	47,5 (44,0-55,5)	47,0 (45,0-51,0)	48,0 (44,5-57,0)

Распределение обследованных женщин по положению матки в полости малого таза в группах 2 и 3 было сопоставимо: у пациенток в этих группах матка преимущественно находилась в положении anteflexio (таблица 21). В группе 1, напротив, преобладало положение матки retroflexio. Однако, статистическая значимость межгрупповых различий по частоте того или иного положения матки не подтвердилась (p>0,05).

Т а б л и ц а 21 – Распределение пациенток по положению матки

Положение матки	Группы пациенток					
	1 (n=97)		2 (n=100)		3 (n=92)	
	Абс.	%	Абс.	абс.	Абс.	%
Retroflexio	51	52,6	49	49,0	54	58,7
Anteflexio	46	47,4	51	51,0	38	41,3

У большинства пациенток всех трех групп отмечалась грушевидная форма матки (более чем у 70% женщин) (таблица 22). Реже форма матки по данным УЗИ была шаровидной — примерно у четверти пациенток, статистически значимых межгрупповых различий по особенностям формы матки обследованных пациенток установлено не было (p>0,05).

Т а б л и ц а 22 – Форма матки у обследованных пациенток

Форма матки	Группы пациенток					
	1 (n=97)		2 (n=100)		3 (n=92)	
	Абс.	%	Абс.	абс.	Абс.	%
Шаровидная	23	23,7	25	25,0	22	23,9
Грушевидная	74	76,3	73	73,0	70	76,1
Другая	0	0	2	2,0	0	0

В таблице 23 представлены размеры яичников у обследованных пациенток, оцененные с помощью УЗИ. Все измерения, как левого, так и правого яичников, были сопоставимы в трех группах исследования (p>0,05). Медианы размеров левого яичника во всех группах исследования были несколько больше по сравнению с противоположной стороной, однако достоверных межгрупповых различий установлено также не было (p>0,05).

Т а б л и ц а 23 – Размеры яичников (мм), Me (Q_{25}; Q_{75})

Размеры	Группы пациенток			p
	1 (n=97)	2 (n=100)	3 (n=92)	
Правый А	28,0 (22,5-41,5)	32,5 (24,0-42,5)	27,5 (22,0-42,5)	0,377
Правый В	29,0 (25,0-41,0)	29,0 (24,0-48,5)	30,0 (25,0-40,5)	0,563
Правый С	29,0 (24,0-44,5)	31,5 (27,0-46,5)	30,5 (23,5-45,0)	0,405
Левый А	41,5 (24,0-54,0)	42,0 (24,0-53,0)	41,0 (24,0-53,5)	0,608
Левый В	33,0 (27,0-46,5)	34,0 (28,5-48,5)	33,5 (27,0-46,5)	0,841
Левый С	41,0 (32,0-49,5)	40,5 (31,0-50,0)	41,5 (31,0-50,0)	0,841

Значения показателей объемов правого и левого яичников у обследованных пациенток также были приблизительно на одном уровне в группах исследования (таблица 24).

Т а б л и ц а 24 – Расчетные объемы ($см^3$) яичников, Me (Q_{25}; Q_{75})

Яичник	Группы пациенток			p
	1 (n=97)	2 (n=100)	3 (n=92)	
Правый	11,40 (7,77-38,80)	13,45 (9,82-53,78)	11,74 (7,54-40,70)	0,228
Левый	33,82 (10,39-54,49)	29,74 (11,31-57,71)	34,62 (10,27-55,47)	0,756

Статистически значимых межгрупповых различий по расчетному объему правого яичника выявлено не было ($p>0,05$).

Медианы объема левого яичника были несколько больше у женщин всех трех групп исследования по сравнению с соответствующими

показателями с противоположной стороны, хотя между собой также достоверно не различались (p>0,05).

4.2 Лабораторные показатели пациенток с эндометриоидными кистами

В таблице 25 представлены концентрации АМГ, измеренные при первичном обследовании пациенток всех трех групп, а также в динамике после оперативного вмешательства.

Т а б л и ц а 25 – Динамика концентрации АМГ (нг/мл), Me (Q_{25}; Q_{75})

Срок	Группы пациенток		
	1 (n=97)	2 (n=100)	3 (n=92)
До операции	2,04 (1,72-2,20)	1,25 (0,52-1,98)	0,96 (0,74-1,19)
После операции	1,90 (1,62-2,02)	0.98 (0,44-1,52)	0.41# (0,32-0,99)

Примечание: # - различия статистически значимы (при p<0,05) по критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим показателем в группе 2

У пациенток групп 2 уровни АМГ были ниже, по сравнению с группой 1, как до, так и после хирургического лечения, при этом были отмечены статистически значимые различия (p<0,001).

У пациенток группы 3 концентрация АМГ при сравнении с уровнями гормона в группах 1 и 2 была ниже как до операции, так и после. Было установлено, что значение данного показателя у обследованных женщин в группе 3 было статистически значимо ниже, чем в группе 1 и 2 (p=0,018).

Т а б л и ц а 26 – Характеристики овариального резерва в послеоперационном периоде у пациенток с множественными рецидивирующими ЭКЯ

Показатели овариального резерва	Группа 3 (n=92)	
	Абс.	%
АМГ ≤ 0,3 нг/мл	20	21,7
АМГ >0,3-0,99 нг/мл	72	78,3
ФСГ 10-30 МЕ/л	70	76,1
ФСГ>30 МЕ/л	22	23,9
ЧАФ ≤ 3	27	29,3
ЧАФ >3-5	65	70,7

При оценке лабораторных и инструментальных характеристик овариального резерва в послеоперационном периоде у пациенток с множественными рецидивирующими эндометриомами было выявлено снижение овариального резерва, при этом приблизительно у четверти оперированных показатели овариального резерва были снижены значительно и соответствовали менопаузе (АМГ 21,7%, ФСГ 23,9%, ЧАФ 29,3%).

При этом при оценке уровней СА 125, СА 19-9, НЕ 4 и индекса ROMA значительного повышения концентраций онкомаркеров во всех трех группах отмечено не было.

4.3 Результаты хирургического лечения

Следующий этап исследования был посвящен анализу особенностей и исходов хирургического лечения, проведенного женщинам с ЭКЯ, при этом изучали данные пациенток всех групп.

В таблице 27 представлена частота и структура выполнения различных объемов хирургического лечения с использованием лапароскопического доступа. Как видно, абсолютному большинству

пациенток всех групп выполнялось вылущивание кисты, при этом во второй группе несколько реже, достоверных различий при этом отмечено не было (p>0,05).

У 12 (30%) пациенток молодого возраста с небольшими эндометриомами (40 женщин первой группы) и без выраженного болевого синдрома в ходе предоперационной подготовки беременность наступила самостоятельно, хирургическое лечение не проводилось.

Т а б л и ц а 27 – Особенности хирургического лечения пациенток с эндометриомами

Объем хирургического лечения	Группы пациенток					
	1 (n= 80)		2 (n=100)		3 (n=92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вылущивание кисты	77	96,3	80	80,0	89	96,7
Резекция яичника	10	12,5	20	20,0	35	38,0
Коагуляция ткани яичника	26	32,5	45	45,0*	39	42,4
Иссечение инфильтрата	27	33,8	37	37,0	54	58,7*

Примечание: * - различия статистически значимы (при p<0,05) по критерию χ^2 по сравнению с соответствующим показателем в группе 1

Иссечение инфильтрата статистически значимо чаще выполнялось у пациенток третьей группы (p<0,001), различия по частоте коагуляция ткани яичника были статистически незначимыми (p>0,05), тогда как резекция яичника достоверно чаще выполнялась в группе 3 (p<0,001).

Повторное лапароскопическое вмешательство осуществлялось только пациенткам третьей группы, при этом лапароскопическая операция

проводилась в объеме вылущивания кисты в комбинации с иссечением инфильтрата.

Частота выявления спаечного процесса в ходе оперативного вмешательства в группах 2 и 3 была сопоставима.

У пациенток 1 группы с НГЭ 1-2 степени и кистами небольших размеров спонтанное наступление беременности после лапароскопического вмешательства было отмечено в 23 (82,1%) случаев. В то же время у пациенток 1 группы с выраженным спаечным процессом и болевым синдромом спонтанная беременность наступила у 3 (60%) пациенток при статистической выборке в 5 женщин. У 2 женщин этой подгруппы беременность после вмешательства не наступила.

Срок наступления спонтанной беременности после лапароскопического вмешательства у данной категории пациенток в большинстве случаев составлял от 4 до 6 месяцев.

В группе 2 спонтанное наступление беременности после хирургической операции вне зависимости от размеров эндометрием было статистически ниже по сравнению с 1 группой и составило 8 (8%) пациенток. Оставшимся 92 (92%) было рекомендовано проведение процедуры ЭКО.

Пациенткам группы 3 с учетом характеристик овариального резерва в послеоперационном периоде было показано проведение процедуры ЭКО без выжидательной тактики.

4.4 Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий после хирургического лечения женщин с эндометриоидными кистами яичников

На следующем этапе работы оценивали исходы применения ВРТ у пациенток групп 2 и 3. Анализ количества попыток ЭКО показал, что у большей части женщин этих групп (более 70%) была предпринята только одна такая попытка (рисунок 1).

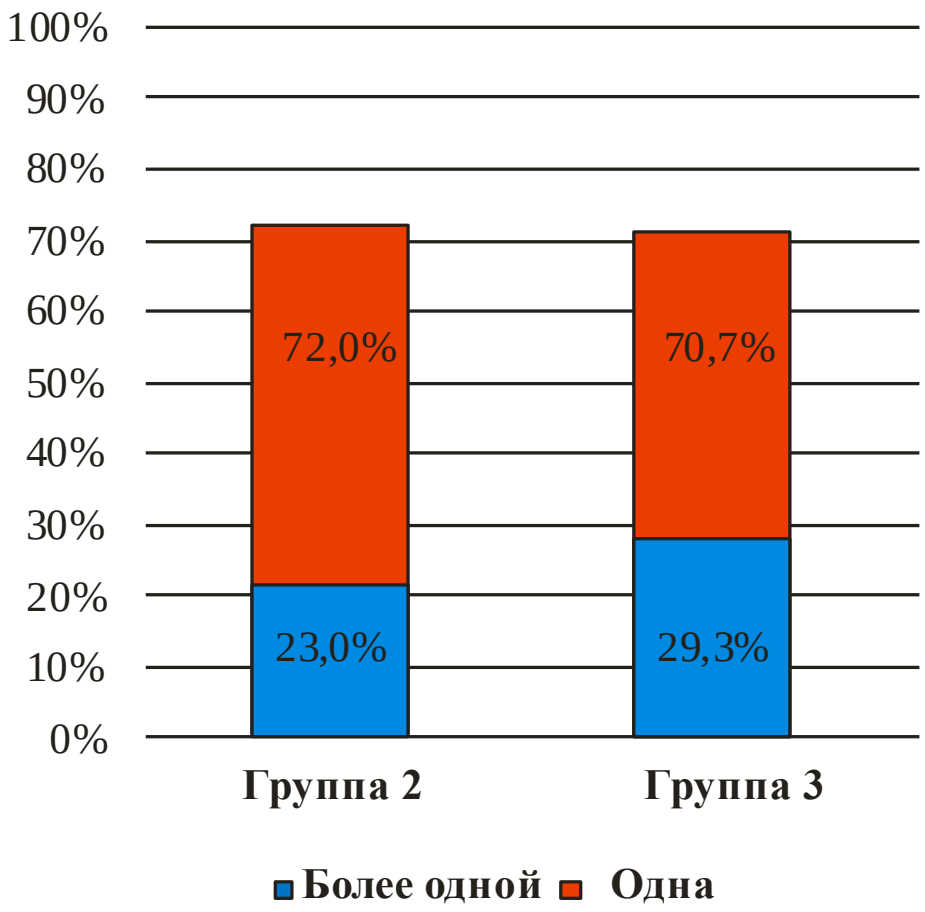

Рисунок 1 Количество попыток ЭКО у обследуемых женщин

Оставшимся 23 пациенткам (23,0%) в группе 2 и 27 пациенткам (15,2%) в группе 3 было выполнено две или более попыток ЭКО.

В результате попыток ЭКО у пациенток молодого репродуктивного возраста с односторонними эндометриоидными кистами яичников размерами более 4 см частота наступления беременности после процедуры ЭКО составила 38,2%. У пациенток старшего репродуктивного возраста хирургическое лечение привело к ухудшению частоты наступления беременности после ЭКО до 32%.

4.5 Результаты поиска факторов прогноза эффективности лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриоидными кистами яичников

Следующий этап исследования был посвящен поиску факторов, влияющих на результат лечения бесплодия, ассоциированного с ЭКЯ. Для этого был проведен корреляционный анализ взаимосвязей исходов лечения больных с различными признаками: социально-демографическими, клиническими, инструментальными, лабораторными показателями пациенток, включенных в работу.

В таблице 28 представлены коэффициенты корреляции, характеризующие взаимосвязь наступления спонтанной беременности и сроков ее наступления после хирургического лечения с демографическими и анамнестическими данными обследованных женщин. Установлено, что некоторые демографические факторы, например, семейное положение, связаны с наступлением спонтанной беременности после лапароскопии слабыми, но статистически значимыми ассоциациями.

Т а б л и ц а 28 – Результаты корреляционного анализа социально-демографических и анамнестических характеристик пациенток с ЭКЯ с наступлением и сроком спонтанной беременности после лапароскопии

(коэффициенты корреляции Спирмена)

Признак	Наступление спонтанной беременности после хирургического лечения	Сроки наступления спонтанной беременности после хирургического лечения
Наличие профессиональных вредностей	0,146*	0,250
Возраст менархе	0,084	0,024
Наличие дисменореи	-0,124	0,648*
Наличие в анамнезе доброкачественных	-0,073	0,368*

Признак	Наступление спонтанной беременности после хирургического лечения	Сроки наступления спонтанной беременности после хирургического лечения
опухолей яичников		
Наличие в анамнезе эндометриоза	-0,362*	0,197
Первичное бесплодие	-0,049	-0,374*
Вторичное бесплодие	0,049	0,374*

Примечание: * - значимый коэффициент корреляции ($p<0,05$)

Наличие дисменореи у пациентки статистически значимо сильно коррелировало с увеличением сроков наступления спонтанной беременности, значение соответствующего коэффициента корреляции составило 0,648 ($p<0,05$).

Указания в анамнезе на наличие эндометриоза или доброкачественных опухолей яичников оказались неблагоприятными прогностическими факторами для наступления спонтанной беременности после хирургического лечения. Эндометриоз в анамнезе был достоверно связан отрицательной корреляционной связью средней силы с наступлением беременности ($r = -362$, $p<0,05$), в то время как наличие в анамнезе доброкачественных опухолей яичников было ассоциировано с увеличением сроков наступления беременности ($r = 0,368$, $p<0,05$).

Характер бесплодия также был взаимосвязан со сроками наступления беременности: если первичное бесплодие было ассоциировано со снижением сроков наступления беременности ($r = -0,374$, $p<0,05$), то вторичное бесплодие, напротив, коррелировало с увеличением сроков наступления беременности после хирургического лечения ($r = 0,374$, $p<0,05$).

Также были проанализированы результаты корреляционного анализа взаимосвязей между наступлением и сроками наступления спонтанной

беременности после лапароскопии, данными клинического обследования пациенток и особенностями хирургического лечения больных (таблица 29).

Согласно полученным данным, вылущивание кисты и иссечение ретроцервикального инфильтрата в ходе лапароскопического вмешательства являлись благоприятными прогностическими факторами в отношении наступления спонтанной беременности после операции, и ее сроков. Вылущивание ЭКЯ достоверно сильно положительно коррелировало с наступлением спонтанной беременности ($r = 0,611$, $p<0,05$), в то время как для показателя иссечения инфильтрата была показана положительная корреляционная связь средней силы с данным исходом ($r = 0,368$, $p<0,05$). Кроме того, вылущивание кисты в ходе хирургического вмешательства было статистически значимо отрицательно связано со сроком наступления спонтанной беременности после вмешательства ($r = -0,319$, $p<0,05$).

Возможно, полученные результаты можно объяснить тем, что больший опыт хирурга, выполняющего операцию позволяет аккуратнее вылущивать кисту без разрывов и повреждения собственной ткани яичника. Это, в свою очередь, приводит к лучшим результатам хирургического лечения.

Коагуляция тканей яичника, равно как и резекция яичника в ходе лапароскопии были отрицательно связаны с наступлением беременности после хирургического лечения — соответствующие значения коэффициентов корреляции составили -0,650 и -0,306, соответственно ($p<0,05$).

Т а б л и ц а 29 – Результаты корреляционного анализа особенностей хирургического лечения с наступлением и сроком спонтанной беременности у пациенток с ЭКЯ (коэффициенты корреляции Спирмена)

Признак	Наступление спонтанной беременности после лапароскопии	Сроки наступления спонтанной беременности после лапароскопии
Вылущивание кисты	0,611*	-0,319*
Резекция яичника	-0,306*	0,155
Коагуляция тканей яичника	-0,650*	
Иссечение инфильтрата	0,368*	0,016
Проведение повторного хирургического лечения	0,108	0,319*
Левостороннее поражение	0,144*	0,095
Двустороннее поражение	-0,289*	-0,123
Уровень АМГ после операции	0,037	-0,254*
Уровень СА-125	0,057	0,464*

Примечание: * - значимый коэффициент корреляции ($p<0,05$)

Установлено, что повторное проведение хирургического лечения было ассоциировано с увеличением сроков наступления спонтанной беременности после оперативного вмешательства ($r = 0,319$, $p<0,05$).

Левостороннее поражение яичников было слабо положительно ассоциировано с более высокой частотой наступления спонтанной беременности ($r = 0,144$, $p<0,05$), в то время как более тяжелое двустороннее

поражение отрицательно коррелировало с данным исходом ($r = -0,289$, $p<0,05$).

Также были выявлены статистически значимые ассоциации сроков наступления спонтанной беременности после лапароскопии с некоторыми лабораторными показателями. Так, повышение уровня СА-125 было взаимосвязано с увеличением сроков наступления беременности ($r = 0,464$, $p<0,05$), в то время как более высокие уровни АМГ после оперативного вмешательства достоверно отрицательно, однако слабо коррелировали со снижением сроков наступления беременности ($r = -0,254$, $p<0,05$).

В таблице 30 представлены результаты корреляционного анализа взаимосвязей между наступлением и сроком наступления спонтанной беременности после лапароскопии и данными, полученными при оценке яичников и ЭКЯ в ходе УЗИ.

Все размеры правого яичника были статистически значимо отрицательно связаны корреляционными связями умеренной силы со сроками наступления спонтанной беременности. Коэффициенты корреляции со сроком наступления беременности для длины, ширины, толщины и объема правого яичника составили -0,393, -0,334, -0,311 и -0,405, соответственно ($p<0,05$ для всех ассоциаций). При этом размеры и объем левого яичника не были достоверно взаимосвязаны с наступлением или сроками наступления спонтанной беременности после лапароскопии ($p>0,05$ для всех взаимосвязей).

Количество кист, их размеры и обеднение фолликулярного аппарата по данным УЗИ были неблагоприятными прогностическими факторами в отношении сроков наступления беременности. Так, количество и размеры кист прямо коррелировали со сроком наступления беременности, также отмечена взаимосвязь увеличения срока наступления беременности с обеднением фолликулярного аппарата — с коэффициентом $r = 0,287$ ($p<0,05$). В дополнение к этому двустороннее расположение кист и их количество были ассоциированы со снижением частоты наступления спонтанной

беременности после лапароскопии — соответствующие значения коэффициентов корреляции составили r = -0,270 и r = -0,412 (p<0,05 для обеих ассоциаций).

Т а б л и ц а 30 – Результаты корреляционного анализа данных УЗИ с наступлением и сроком спонтанной беременности у пациенток с ЭКЯ

(коэффициенты корреляции Спирмена)

Признак	Наступление спонтанной беременности после лапароскопии	Сроки наступления спонтанной беременности после лапароскопии
Длина яичника	**-0,197***	**-0,393***
Ширина яичника	-0,039	**-0,334***
Толщина яичника	**-0,194***	**-0,311***
Объем яичника	**-0,158***	**-0,405***
Правостороннее расположение кист	0,079	-0,237
Двустороннее расположение кист	**-0,270***	-0,123
Количество кист	**-0,412***	**0,457***
Размеры кист	-0,088	**0,335***
Обеднение фолликулярного аппарата	-0,115	**0,287***

Примечание: * - значимый коэффициент корреляции (p<0,05)

На следующем этапе настоящего исследования проводился корреляционный анализ взаимосвязей показателей числа попыток ЭКО и результатов ЭКО с другими факторами. В таблице 31 представлены коэффициенты корреляции, характеризующие взаимосвязи параметров эффективности ВРТ с социально-демографическими и анамнестическими показателями.

Статистический анализ показал, что наличие любых профессиональных вредностей было достоверно ассоциировано с увеличением необходимого количества попыток ЭКО (r = 0,342, p<0,05). Семейный анамнез,

отягощенный по эндометриозу, также был неблагоприятным прогностическим фактором, статистически значимо положительно взаимосвязанным с числом попыток ЭКО (r = 0,366, p<0,05).

Т а б л и ц а 31 – Результаты корреляционного анализа анамнестических характеристик пациенток с ЭКЯ количеством попыток и результатом ЭКО (коэффициенты корреляции Спирмена)

Признак	Количество попыток ЭКО	Результат ЭКО
Возраст	-0,005	0,109
Наличие профессиональных вредностей	**0,342***	-0,008
Возраст менархе	-0,079	-0,023
Наличие отягощенного семейного анамнеза по эндометриозу	**0,366***	-0,086
Операции на органах малого таза в анамнезе	0,018	0,108

Примечание: * - значимый коэффициент корреляции (p<0,05)

В таблице 32 представлены результаты корреляционного анализа показателей эффективности ЭКО с особенностями оперативного лечения и лабораторными показателями.

Выполнение резекции яичника и коагуляции тканей яичника в ходе вмешательства были статистически значимо положительно ассоциированы с результатом применения ВРТ с коэффициентами r = 0,359 и r = 0,315, соответственно (p<0,05 для коэффициентов корреляции). Уровень АМГ, оцененный до оперативного вмешательства, также был ассоциирован с уменьшением количества попыток ЭКО в группе сочетанного лечения — r = -0,342 (p<0,05).

Т а б л и ц а 32 – Результаты корреляционного анализа особенностей хирургического лечения и уровня АМГ у пациенток с ЭКЯ количеством попыток и результатом ЭКО (коэффициенты корреляции Спирмена)

Признак	Количество попыток ЭКО	Результат ЭКО
Выполнение лапароскопической операции	0,014	0,114
Резекция яичника в ходе лапароскопии	-0,048	**0,359***
Коагуляция тканей яичника в ходе лапароскопии	-0,001	**0,315***
Уровень АМГ до операции	**-0,342***	0,035
Уровень АМГ после операции	-0,182	0,151

Примечание: * - значимый коэффициент корреляции ($p<0,05$)

РЕЗЮМЕ

Анализ данных УЗИ пациенток, включенных в исследование, показал, что ЭКЯ несколько чаще располагались в левом яичнике, чем в правом, хотя при этом статистически значимых различий отмечено не было.

Изучение размеров ЭКЯ свидетельствовало, что кисты больших размеров (более 4 см) реже выявлялись у пациенток третьей группы. Изменения фолликулярного аппарата более выражены у женщин второй и третьей групп. Размеры и расположение матки обследованных пациенток по данным УЗИ были сходными, значимых различий по размерам яичников также выявлено не было.

Установлено, что хирургическое лечение лапароскопическим доступом проводилось большинству пациенток, при этом выполнялось вылущивание кисты, во второй и третьей группах достоверно чаще производилось иссечение ретроцервикального инфильтрата и коагуляции ткани яичника.

Анализ частоты спонтанной беременности показал, что в группе 2 спонтанное наступление беременности после хирургической операции вне зависимости от размеров эндометрием было статистически ниже по сравнению с 1 группой и составило 8 (8%) пациенток. А пациенткам группы 3 с учетом характеристик овариального резерва в послеоперационном периоде было показано проведение процедуры ЭКО без выжидательной тактики.

В результате проведения ЭКО в группе 2 беременность наступила у 78,0% (78) пациенток, то есть статистически значимо чаще (p=0,0022) по сравнению с группой 3, где наступление беременности после ЭКО отмечалось только у 53 женщин (57,6%).

Сопоставление уровней АМГ показало, что у пациенток группы 1 уровни гормона были сопоставимы как до, так и после хирургического лечения, статистически значимых различий при этом отмечено не было. Тогда как в группе 2 концентрация гормона снижалась в послеоперационном периоде. У пациенток группы 3 концентрация АМГ была ниже как до операции, так и после была статистически значимо ниже по сравнению с группами 1 и 2.

Поиск факторов, влияющих на результат лечения бесплодия, ассоциированного с ЭКЯ, проведенный с помощью корреляционного анализа показал наличие ряда взаимосвязей исходов лечения больных с их показателями: социально-демографическими, клиническими, инструментальными, лабораторными.

Наличие дисменореи у пациентки статистически значимо сильно коррелировало с увеличением сроков наступления спонтанной беременности.

Также неблагоприятными прогностическими факторами являлись наличие эндометриоза, вторичного бесплодия.

Выявлено, что вылущивание кисты и иссечение ретроцервикального инфильтрата в ходе лапароскопического вмешательства являются благоприятными прогностическими факторами в отношении наступления спонтанной беременности после лапароскопии, и ее сроков, в то время как коагуляция и резекция яичника в ходе лапароскопии отрицательно связаны с наступлением беременности после хирургического лечения.

Установлена статистически значимая ассоциация сроков наступления спонтанной беременности после лапароскопии с более высоким уровнем АМГ.

Поиск прогностических факторов результатов ЭКО у женщин с ЭКЯ и бесплодием показал, что наличие профессиональных вредностей было достоверно ассоциировано с увеличением количества попыток применения ВРТ. Семейный анамнез, отягощенный по эндометриозу, также был неблагоприятным прогностическим фактором, его выявление коррелировало с увеличением числа попыток ЭКО.

Также установлено, что резекция яичника и коагуляции тканей яичника в ходе вмешательства положительно коррелировали с результатом ВРТ, а уровень АМГ до вмешательства был положительно связан с необходимостью меньшего числа ЭКО у пациенток с ЭКЯ.

ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛГОРИТМА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ

5.1 Обоснование алгоритма обследования и лечения женщин эндометриоиодными кистами яичников и бесплодием

Данные, полученные на предыдущих этапах нашего исследования, а также проведенный в гл.1 анализ литературы, позволили нам разработать и предложить алгоритм ведения пациенток с бесплодием у женщин с ЭКЯ, представленный на рисунке 5.1.

По нашему мнению, после выявления ЭКЯ по результатам УЗИ для принятия дальнейших решений о тактике лечения следует принять во внимание следующие характеристики:

- возраст;
- размеры кист;
- расположение кист;
- наличие и выраженность болевого синдрома;
- сочетание с иными формами наружного генитального эндометриоза и степенью их тяжести;
- характеристики овариального резерва;
- ранее произведенное хирургическое лечение по поводу ЭКЯ.

Пациенткам молодого репродуктивного возраста с эндометриомами больших размеров после проведения хирургического лечения следует рекомендовать выжидательную тактику в течение 6 месяцев, при отсутствии спонтанной беременности прибегнуть к процедуре ЭКО.

Женщинам старшего репродуктивного возраста вне зависимости от размеров кист целесообразно рекомендовать оперативное лечение в качестве терапии первой линии для купирования имеющегося болевого синдрома и/или подготовки к последующей процедуре ЭКО без выжидательной тактики. При

этом в ходе лапароскопии выполняется бережное вылущивание капсулы кисты, адгезиолизис и удаление очагов эндометриоза иных локализаций. Аналогичный подход применяется и в ходе лечения пациенток с множественными рецидивирующими кистами больших размеров в том числе с учетом онкологической настороженности.

При множественных рецидивирующих ЭКЯ небольших размеров с учетом характеристик овариального резерва в качестве терапии первой линии следует рассмотреть ЭКО.

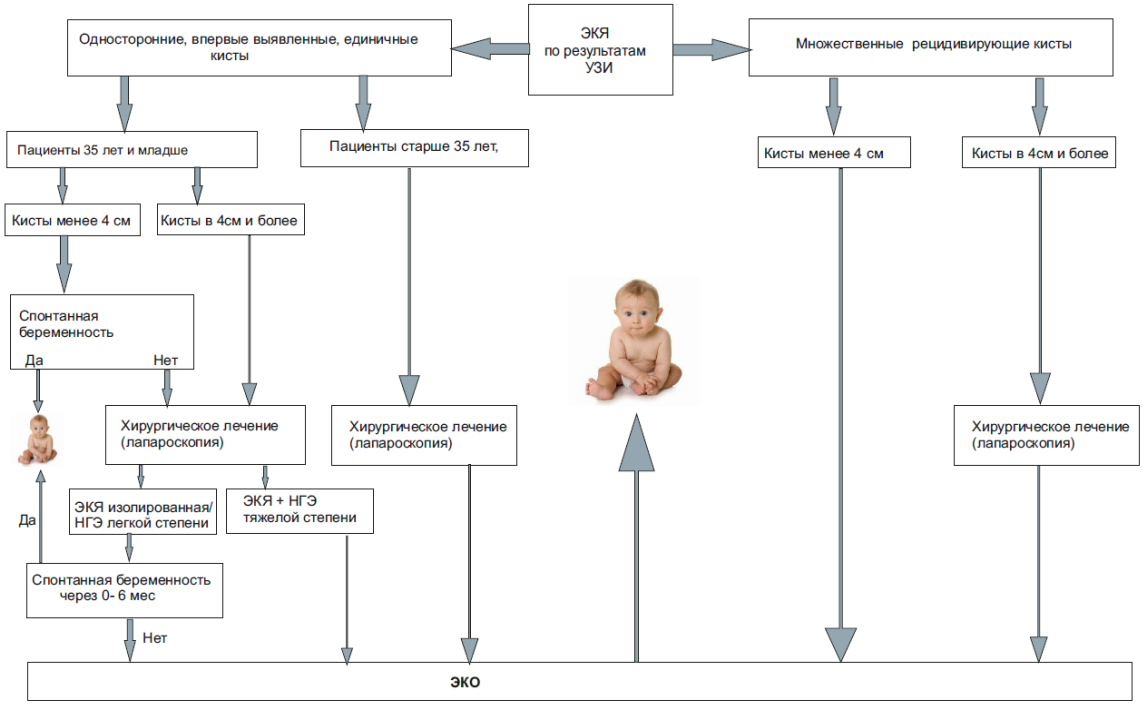

Рисунок 2 Алгоритм прогнозирования и результативности ведения пациенток с эндометриоидными кистами яичников и бесплодием

5.2 Автоматизация алгоритма выбора метода лечения бесплодия у пациенток *с* эндометриоидными кистами яичников

Для обеспечения удобства использования разработанного алгоритма нами была разработана программа принятия врачебных решений в ходе ведения женщин с бесплодием и эндометриомами, использование которой позволило автоматизировать выбор тактики ведения пациенток с ЭКЯ. На рисунках 5.2-5.4 представлен интерфейс программы, этапы введения данных и получение результата в виде рекомендации и прогноза.

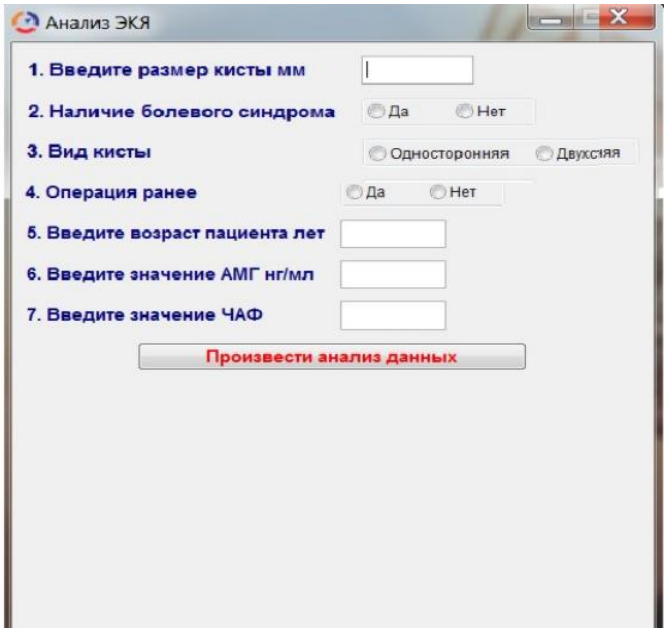

Рисунок 3 Вид меню программы поддержки принятия решений в ходе выбора тактики ведения пациенток с эндометриоидными кистами и бесплодием до введения данных пациентки

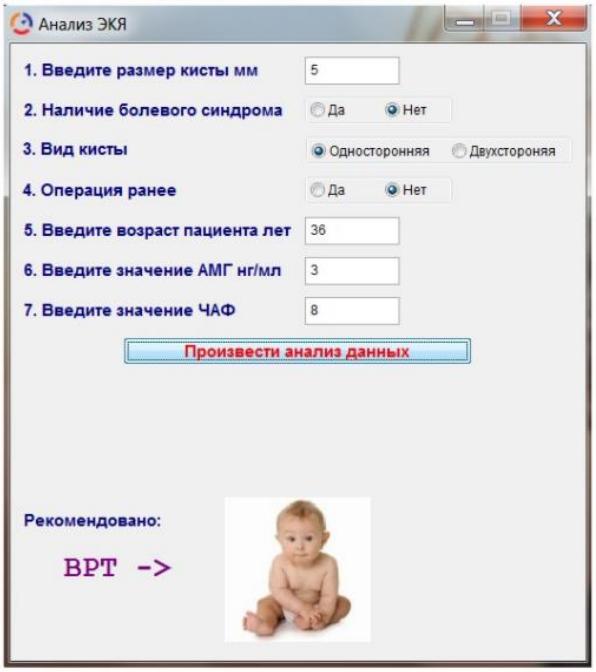

Рисунок 4 Интерфейс программы поддержки принятия решений после введения и анализа данных пациентки. Рекомендован метод лечения бесплодия

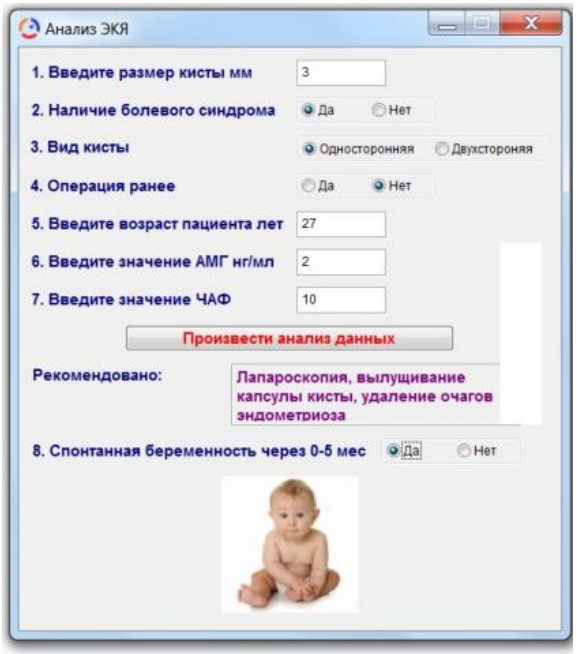

Рисунок 5 Интерфейс программы после анализа данных пациентки. Получены рекомендации по выбору метода ведения пациентки

5.3 Результаты оценки эффективности применения предложенного алгоритма

На заключительном этапе работы исследования было произведено исследование клинической эффективности применения предложенного подхода к ведению пациенток с ЭКЯ и бесплодием.

Был выполнен анализ и сравнение данных 82 женщин, которые были разделены на 2 группы:

- группу 1 составили 38 женщин, в лечении которых был использован стандартный комплекс лечебно-диагностических мероприятий;

- в группу 2 вошли 44 пациентки, в лечении которых применяли разработанный нами алгоритм.

На рисунке 6 представлена частота наступления беременности в зависимости от подхода к ведению пациенток с бесплодием, ассоциированным с ЭКЯ. В группе пациенток, которых вели в соответствии со стандартным подходом к диагностике и лечению женщин с бесплодием и ЭКЯ, частота наступления беременности составила 36,8%, тогда как в группе пациенток, которых вели в соответствии с разработанными нами алгоритмом, беременности возникла у 30 женщин (68,2%), таким образом, ее частота была статистически значимо выше (p=0,005).

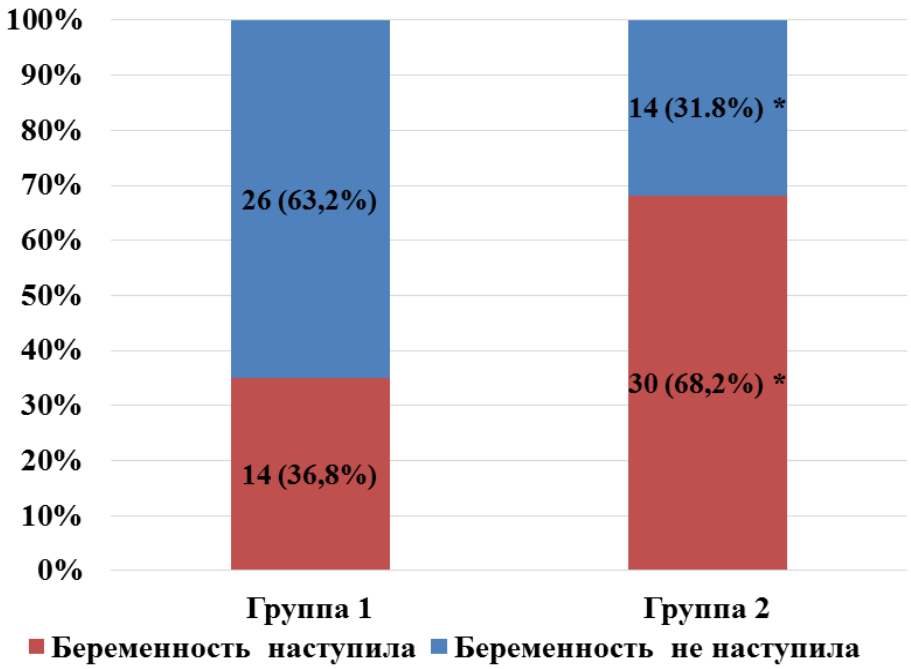

Рисунок 6 Частота наступления беременности в зависимости от подхода к ведению пациенток с эндометриоидными кистами (* - p<0,05)

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало клиническую эффективность применения разработанного алгоритма диагностики и выбора метода лечения женщин с ЭКЯ и бесплодием.

Резюме

Таким образом, на основании литературных данных и с учетом полученных результатов собственных исследований нами был разработан и апробирован алгоритм прогнозирования и результативности диагностики и лечения пациенток с ЭКЯ и бесплодием. Исследование клинической эффективности применения предложенного подхода показало, что в группе пациенток с бесплодием и ЭКЯ, которых вели в соответствии с разработанным нами алгоритмом, беременность возникла у 68,2 % женщин. Значение этого показателя в 1,85 раза (p=0,005) превышало частоту

беременности, развившейся у женщин, которых вели в соответствии со стандартным подходом к диагностике и лечению - 36,8%.

Полученные данные подтвердили клиническую эффективность предложенного алгоритма. Для удобства его применения в повседневной практической деятельности специалистов была разработана программа поддержки принятия врачебных решений в ходе ведения женщин с бесплодием и эндометриомами. Использование этой программы дало возможность автоматизировать выбор тактики ведения пациенток с ЭКЯ, повысить точность и снизить длительность принятия врачебных решений, позволяя специалисту получать рекомендации по ведению этих женщин и прогнозировать исходы лечения бесплодия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По современным представлениям, эндометриоз представляет собой хроническое доброкачественное эстроген-зависимое заболевание, при котором за пределами полости матки происходит процесс доброкачественного разрастания ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Эндометриоз выявляется преимущественно у пациенток репродуктивного возраста, его распространенность в данной популяции по разным оценкам составляет 6–10%.

К наиболее частым клиническим проявлениям эндометриоза относятся: болезненные менструации с обильным менструальным кровотечением, тазовая боль, диспареуния, бесплодие. Поражение яичников при эндометриозе является наиболее часто диагностируемым проявлением эндометриоза.

ЭКЯ яичников являются одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста, которое наблюдается у 20–55% женщин с эндометриозом. Существует общее мнение, что ЭКЯ малого размера диаметром до 3 см следует оставить без лечения. Однако возникают следующие вопросы: какова максимальная продолжительность выжидательной тактики, и следует ли ее применять у всех пациенток с эндометриозом? Несомненно, выжидательная тактика исключена у женщин с тазовой болью; в таких случаях хирургическое вмешательство является методом выбора. Однако тактика лечения при отсутствии клинических проявлений до настоящего времени активно дискутируется. Установлено, что образование ЭКЯ приводит к снижению овариального резерва и данный процесс прогрессирует, если ЭКЯ остается в структуре яичниковой ткани или, тем более, увеличивается в размерах. Как следствие, снижение овариального резерва приводит к снижению

фертильности из-за увеличения доли ановуляторных циклов у таких пациенток и наступлению преждевременной менопаузы.

Кроме того, наличие ЭКЯ приводит к образованию спаек между яичником, маточной трубой и широкой связкой матки, что также снижает вероятность наступления беременности. Все эти данные свидетельствуют в пользу хирургического лечения ЭКЯ, особенно у молодых женщин с бесплодием. Однако известно, что хирургическое лечение также уменьшает овариальный резерв яичников, способствуя тем самым репродуктивному старению и ускоряя наступление менопаузы, особенно в случае повторных операций. Было показано, что концентрация АМГ существенно снижается сразу после операции и остается на более низком уровне в течение 6–9 месяцев.

Все это подтверждает необходимость проведения исследований, направленных на совершенствование тактики ведения женщин с бесплодием и ЭКЯ.

В связи с вышеизложенным **целью нашего исследования** явилось улучшение исходов лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриоидными кистами яичников.

На первом этапе проспективного исследования было проведено обследование 289 женщин с ЭКЯ и эндометриоз-ассоциированным бесплодием, показавшее, что пациентки с множественными рецидивирующими кистами были статистически значимо старше по сравнению с пациентками с односторонними впервые выявленными кистами

Не было отмечено достоверных различий в группах обследованных женщин по данным клинического обследования, гинекологического анамнеза. Болевой синдром на фоне менструаций отмечали пациентки всех трех групп. Проявления тазовой боли были более выраженными в группах пациенток старшего репродуктивного возраста и с эндометриомами больших размеров. Более чем у половины обследованных женщин всех групп был выявлен отягощенный семейный анамнез по эндометриозу.

При сравнении сроков отсутствия беременности в трех группах исследования было отмечено, что для группы женщин старшего репродуктивного возраста с односторонними ЭКЯ длительность этого периода была достоверно выше, чем в других группах обследованных пациенток..

У значительной части пациенток всех трех групп исследования был диагностирован наружный генитальный эндометриоз различной степени тяжести. Так НГЭ III-IV степени тяжести значительно чаще встречался у пациенток второй группы и при больших размерах кист. НГЭ I-II степени тяжести чаще отмечался у пациенток молодого возраста. Изолированная ЭКЯ без сочетания с иными формами наружного генитального эндометриоза была диагностирована одинаково редко во всех трех группах.

ЭКЯ несколько чаще располагались в левом яичнике, чем в правом. Кисты больших размеров (более 4 см) реже выявлялись у пациенток третьей группы. Изменения фолликулярного аппарата более выражены у женщин второй и третьей групп. Размеры и расположение матки обследованных пациенток по данным УЗИ были сходными, значимых различий по размерам яичников также выявлено не было.

Размеры и расположение матки обследованных пациенток по данным УЗИ были сходными, значимых различий по размерам яичников также выявлено не было.

Анализ частоты спонтанной беременности показал, что в группе 2 спонтанное наступление беременности после хирургической операции вне зависимости от размеров эндометрием было статистически ниже по сравнению с 1 группой и составило 8 (8%) пациенток. А пациенткам группы 3 с учетом характеристик овариального резерва в послеоперационном периоде было показано проведение процедуры ЭКО без выжидательной тактики. У пациенток молодого репродуктивного возраста с односторонними эндометриоидными кистами яичников размерами более 4 см частота наступления беременности после процедуры ЭКО составила 38,2%. У

пациенток старшего репродуктивного возраста частота наступления беременности после ЭКО составила 32%.

Изучение концентраций АМГ у обследованных женщин свидетельствовало о том, что у пациенток группы 1 уровни гормона были сопоставимы как до, так и после хирургического лечения, статистически значимых различий при этом отмечено не было. Тогда как в группе 2 концентрация гормона снижалась в послеоперационном периоде. У пациенток группы 3 концентрация АМГ была ниже как до операции, так и после была статистически значимо ниже по сравнению с группами 1 и 2.

Поиск факторов, влияющих на результат лечения бесплодия, ассоциированного с ЭКЯ, проведенный с помощью корреляционного анализа, показал наличие ряда взаимосвязей исходов лечения больных с их характеристиками: социально-демографическими, клиническими, инструментальными, лабораторными.

Установлено, что наличие дисменореи у пациентки статистически значимо сильно коррелировало с увеличением сроков наступления спонтанной беременности.

Выявлено, что вылущивание кисты и иссечение ретроцервикального инфильтрата в ходе лапароскопического вмешательства являются благоприятными прогностическими факторами в отношении наступления спонтанной беременности после лапароскопии, и ее сроков, в то время как коагуляция и резекция яичника в ходе лапароскопии отрицательно связаны с наступлением беременности после хирургического лечения.

Повторное проведение лапароскопии было ассоциировано с увеличением сроков наступления спонтанной беременности после хирургического вмешательства. Установлена также статистически значимая ассоциация сроков наступления спонтанной беременности после лапароскопии с более высоким уровнем АМГ.

Поиск прогностических факторов результатов ЭКО у женщин с ЭКЯ и бесплодием показал, что наличие профессиональных вредностей было

достоверно ассоциировано с увеличением количества попыток применения ВРТ. Семейный анамнез, отягощенный по эндометриозу, также был неблагоприятным прогностическим фактором, его выявление коррелировало с увеличением числа попыток ЭКО.

Также было установлено, что резекция яичника и коагуляция тканей яичника в ходе вмешательства положительно коррелируют с результатом ВРТ, а уровень АМГ до вмешательства положительно связан с необходимостью меньшего числа ЭКО у пациенток с ЭКЯ.

Результаты проведенного анализа данных позволили обосновать применение в клинической практике алгоритма лечебно-диагностических мероприятий у пациенток с бесплодием, ассоциированным с ЭКЯ. Показано, что использование предложенного алгоритма в клинической практике позволяет повысить клиническую эффективность лечения бесплодия. Так, у женщин, в лечении которых был применен разработанный нами подход, наблюдалось повышение частоты наступления беременности по сравнению с использованием стандартных методов лечения бесплодия и ЭКЯ в 1.85 раза (до 70,0%).

Следует отметить, что в настоящее время к вопросу о хирургическом лечении ЭКЯ малого размера следует подходить очень внимательно. Пациенткам молодого репродуктивного возраста с эндометриомами больших размеров после проведения хирургического лечения следует рекомендовать выжидательную тактику в течение 6 месяцев, при отсутствии спонтанной беременности прибегнуть к процедуре ЭКО.

Женщинам старшего репродуктивного возраста вне зависимости от размеров кист целесообразно рекомендовать оперативное лечение в качестве терапии первой линии для купирования имеющегося болевого синдрома и/или подготовки к последующей процедуре ЭКО без выжидательной тактики. При этом в ходе лапароскопии выполняется бережное вылущивание капсулы кисты, адгезиолизис и удаление очагов эндометриоза иных локализаций. Аналогичный подход применяется и в ходе лечения пациенток

с множественными рецидивирующими кистами больших размеров в том числе с учетом онкологической настороженности.

При множественных рецидивирующих ЭКЯ небольших размеров с учетом характеристик овариального резерва в качестве терапии первой линии следует рассмотреть ЭКО.

ВЫВОДЫ

1. Сочетание эндометрием и бесплодия встречается у 45,5% пациенток в клинике бесплодия, при этом к факторам риска, усугубляющим роль эндометриоидных кист яичников в бесплодии, относятся: низкий ИМТ, раннее менархе, большие размеры кист, сочетание с иными формами эндометриоза и ранее выполненное хирургическое лечение.
2. Соответствие результатов гистологических исследований исходному диагнозу эндометриоидных кист яичника было отмечено в 92% наблюдений при первично проведенной операции и в 99% при повторной операции по поводу рецидива эндометриоза, при этом достоверных данных за малигнизацию эндометрием получено не было. Таким образом, у женщин с бесплодием и рецидивирующими эндометриоидными кистами яичников небольших размеров при отсутствии выраженного болевого синдрома целесообразно применение ЭКО ввиду низкой вероятности малигнизации эндометрием.
3. У женщин молодого репродуктивного возраста односторонние эндометриоидные кисты яичников размерами до 4 см чаще (75%) сочетаются с наружным генитальным эндометриозом легкой степени тяжести и не влияют на последующий репродуктивный прогноз, тогда как кисты более 4 см по сравнению с кистами небольших размеров чаще сочетаются с наружным генитальным эндометриозом тяжелой степени (31,6%). У женщин старшего репродуктивного возраста односторонние эндометриоидные кисты яичников независимо от размеров чаще (в 66,2%) сочетаются с наружным генитальным эндометриозом тяжелой степени и/или трубно-перитонеальным бесплодием.

4. У женщин молодого репродуктивного возраста с односторонними эндометриоидными кистами яичников небольших размеров частота наступления спонтанной беременности одинакова как после оперативного лечения, так и без него и составляет 32,4% и 33,2% соответственно; при односторонних эндометриоидных кистах размерами более 4 см при отсутствии трубно-перитонеального фактора бесплодия частота наступления беременности составляет 26,0%.
5. У пациенток молодого репродуктивного возраста с односторонними эндометриоидными кистами яичников размерами более 4 см хирургическое лечение не приводит к достоверному снижению овариального резерва, частота наступления беременности после процедуры ЭКО составляет 38,2%. У пациенток старшего репродуктивного возраста хирургическое лечение даже односторонних эндометриоидных кист яичников приводит к снижению овариального резерва и ухудшению частоты наступления беременности после ЭКО до 32%. У женщин с множественными рецидивирующими эндометриоидными кистами яичников повторное хирургическое лечение в 25% случаев приводит к хирургической менопаузе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении эндометриоидных кист яичника по результатам ультразвукового исследования для принятия дальнейших решений о тактике лечения следует учитывать такие характеристики как возраст пациенток, ранее выполненное хирургическое лечение по поводу эндометриоидных кист яичников, наличие болевого синдрома, размеры и количество кист, характеристики овариального резерва.

2. При размерах кист более 4 см и отсутствии сочетания эндометрием с наружным генитальным эндометриозом и/или трубно-перитонеальным фактором бесплодия допустимо отслеживание наступления спонтанной беременности в течение 6 месяцев после хирургического лечения; в иных случаях рекомендовано проведение ЭКО. У женщин старшего репродуктивного возраста целесообразно рекомендовать хирургическое лечение с целью купирования болевого синдрома и/или подготовки к ЭКО.

3. Целесоообразно применение предложенного алгоритма с целью рационального выбора тактики ведения пациенток с эндометриоидными кистами яичников и бесплодием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В., Салимова Д.Ф., Кондратович Л.М. Патогенетические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия // Проблемы репродукции. - 2015. - Т. 21, № 6. - С. 90-96.

2. Алексанова Е.М., Аксененко В.А. Металлопротеиназы, сосудистые факторы и молекулы адгезии у пациенток с эндометриоидными кистами яичников и недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Доктор.Ру. - 2015. - № 14 (115). - С. 28-31.

3. Алехина А.Г., Блесманович А.Е., Петров Ю.А. Бесплодие при эндометриоидной болезни // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 4. - С. 187.

4. Арешян К.А. Основные аспекты лечения эндометриоидных кист яичников // Современные проблемы науки и образования. - 2015. – № 6. - С. 260-265.

5. Артымук Н.В., Зотова О.А., Шакирова Е.А. и др. Эффективность комбинированного лечения эндометрием яичников // Эндоскопическая хирургия. - 2019. - Т. 25, № 2. - С. 35-39.

6. Бугеренко К.А., Ларин К.В., Щербакова Л.Н. и др.Причины снижения овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2018. - Т. 17, № 4. - С. 25-30.

7. Бурлев В.А. Тазовая брюшина и перитонеальные спайки: инфламаторный стресс // Проблемы репродукции. - 2015. - № 1. - С.15-25.

8. Вандеева Е.Н., Протасова А.Э., Кузьмина Н.С. Сочетанная гинекологическая патология при эндометриоз-ассоциированном бесплодии // Журнал акушерства и женских болезней. - 2016. - Т. 65, № 5. - С. 40-43.

9. Вандеева Е.Н., Протасова А.Э., Кузьмина Н.С. Сочетанные гинекологические заболевания при эндометриоз-ассоциированном бесплодии // Исследования и практика в медицине. - 2017. - № 2. - С. 35-38.

10. Гаспарян С.А., Ионова Р.М., Попова О.С., Хрипунова А.А. Эндометриоз и фертильность. ключевые моменты лечения // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2015. - Т. 9, № 4. - С. 66-72.

11. Гаспарян С.А., Попова О.С., Василенко И.А. и др. Оценка фенотипа интерфазных ядер лимфоцитов методом количественного фазового имиджинга (QPI) у пациенток с эндометриоидными кистами яичников // Альманах клинической медицины. - 2017. - Т. 45, № 2. - С. 109-117.

12. Давыдов А.И., Таирова М.Б. К вопросу об аспирационной терапии эндометрием яичников // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2017. - Т. 16, № 3. - С. 68-71.

13. Давыдов А.И., Таирова М.Б., Шахламова М.Н. Аспирационная (склерозирующая) терапия эндометрием яичников: Возможности, перспективы, отдаленные результаты // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2018. - Т. 17, № 1. - С. 13-21.

14. Дмитрян Ю.Э., Бекова Б.Р. Эндометриоз как причина бесплодия // Молодой ученый. - 2017. - № 14-2(148). - С. 13-16.

15. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Дутов А.А. и др. Овариальный резерв и эндометриоидные кисты яичников: Клинические и ультразвуковые аспекты // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2017. - Т. 16, № 4. - С. 27-34.

16. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Косаченко А.Г. и др. "Агрессивность" цистэктомии при эндометриоидных кистах яичников // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2018. - Т. 17, № 1. - С. 5-12.

17. Дубинская Е.Д., Дутов А.А. Отдаленные результаты лечения бесплодия у пациенток с эндометриомами // Тенденции развития науки и образования. - 2018. - № 42-4. - С. 52-56.

18. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Красильникова Л.В. и др. Прогнозирование рецидива эндометриоидных кист яичников // Фарматека. - 2017. - № 12 (345). - С. 51-55.

19. Елисеенко Л.Н., Дивакова Т.С. Влияние хирургического лечения эндометрием на функциональное состояние яичника // Охрана материнства и детства. - 2017. - № 2 (30). - С. 38-42.

20. Ефименко Т.О., Коган И.Ю., Траль Т.Г. и др. Особенности морфологической структуры эндометриоидных инфильтратов у женщин с синдромом хронических тазовых болей // Журнал акушерства и женских болезней. - 2016. - Т. 65, № 1. - С. 26-33.

21. Жорданиа К.И., Паяниди Ю.Г., Сонова М.М. и др. Эндометриоз и рак яичников. Продолжение темы // Онкогинекология. - 2015. - № 2. - С. 16-24.

22. Закирова Я.Р., Бабаева Э.И., Оразов М.Р., Арютин Д.Г. Комплексная оценка репродуктивного здоровья пациенток с наружным генитальным эндометриозом после хирургического лечения // Человек. Спорт. Медицина. - 2016. - Т. 16, № 4. - С. 32-42.

23. Зулумян Т.Н. Эндометриоидные кисты яичников и бесплодие: Пути преодоления // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2017. - № 3 (17). - С. 92-97.

24. Ишан-Ходжаева Ф.Р., Камилова М.Я., Курбанов Ш.М., Акобирова С.А. Методы оценки овариального резерва у женщин с генитальным эндометриозом и бесплодием // Вестник Педагогического университета. - 2015. - № 5-2(66). - С. 321-325.

25. Ишан-Ходжаева Ф.Р. Влияние клинико-лабораторных характеристик на психоэмоциональный статус женщин с эндометриозом и бесплодием // Журнал акушерства и женских болезней. - 2018. - Т. 67, № 1. - С. 20-25.

26. Кадырова Э.Ю., Черипко М.В., Прочан Е.Н. Особенности лечения бесплодия при эндометриозе яичников // Устойчивое развитие науки и образования. - 2017. - № 4. - С. 231-234.

27. Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Тезикова Т.А. Эффективность терапии пациенток с эндометриоидными кистами яичников // Аспирантский вестник Поволжья. -2016. - № 1-2. - С. 21-26.

28. Каримова З.В. Эффективность восстановления репродуктивной функции у женщин с эндометриоидными кистами яичников и бесплодием после хирургического и комбинированного методов лечения // В кн.: Медицинские этюды Сборник тезисов Научной Сессии молодых учёных и студентов. - М., 2018. - С. 8-9.

29. Качалина Т.С., Зиновьев А.Н., Богатова М.Е. Комплексная оценка факторов риска развития рецидива эндометриоидных кист яичников // Медицинский альманах. - 2017. - № 1 (46). - С. 107-110.

30. Качалина Т.С., Зиновьев А.Н., Зяблова М.Е. Рецидивы эндометриоидных кист: факторы риска и профилактика // Эффективная фармакотерапия. - 2016. - № 14. - С. 6-10.

31. Кенесары А.С., Надирбаева Р.Г., Надирбаев А.Н., Мухамеджанова Ф.Т. Патогенез и патофизиология эндометриоза // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2017. - № 1. - С. 68-76.

32. Клинышкова Т.В., Перфильева О.Н., Фролова Н.Б. Дифференцированная лечебная тактика ведения пациенток с эндометриоидными кистами яичников и бесплодием // Лечащий врач. - 2015. - № 8. - С. 71-73.

33. Коваль Г.Д. Обоснование подходов к лечению бесплодия у женщин с эндометриозом в зависимости от иммунологических показателей // Universum: медицина и фармакология. - 2015. - № 7-8 (19). - С. 9-12.

34. Коган Е.А., Акопова Е.О., Унанян А.Л. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений // Пространство и Время. - 2017. - № 1(27). - С. 251-259.

35. Коноваленко А.А. Актуальные проблемы диагностики и лечения эндометриоза // Молодой ученый. - 2016. - № 25 (129). - С. 153-156.

36. Краснопольская К.В. Лечение бесплодия при эндометриозе: взгляд репродуктолога / К.В. Краснопольская. – М.: МЕДпресс-информ, 2019. – 112 с..

37. Куземенская М.Л., Поддубная Т.И. Эндометриоз яичников, как причина бесплодия у женщин (обзор литературы) // Научная дискуссия: вопросы медицины. - 2016. - № 5(36). - С. 39-47.

38. Кузьмина Н.С., Беженарь В.Ф., Калугина А.С. Эндометриоз и бесплодие. Операция или вспомогательные репродуктивные технологии? // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2018. - Т. 5, № 1. - С. 31-36.

39. Леваненко А.А., Кузьмич Н.В., Терпелова А.С. и др. Медико-социальный портрет женщин с кистами эндометриоидной и неэндометриоидной природы // Молодой ученый. - 2018. - № 14 (200). - С. 134-136.

40. Мешкова О.А., Дигаева М.А., Богданов Д.Ю., Саакова А.Л. Проблема вторичного бесплодия: распространенность и современные методы лечения // Эндоскопическая хирургия. - 2015. - Т. 21, № 4. - С. 69-75.

41. Печеникова В.А., Акопян Р.А., Кветной И.М. К вопросу о патогенетических механизмах развития и прогрессии внутреннего генитального эндометриоза – аденомиоза // Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - Т. 64, № 6. - С. 51-57.

42. Пономаренко И.В., Конева О.А., Алтухова О.Б. Молекулярные основы этиопатогенеза и клиники эндометриоза // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2016. - Т. 35, № 19 (240). - С. 11-16.

43. Саидданеш Ш.Ф., Чупрынин В.Д., Хилькевич Е.Г. и др. Современные методы диагностики распространенных форм эндометриоза // Акушерство и гинекология. - 2017. - № 5. - С. 39-43.

44. Сатуева Э.Ж., Мурадова Х.М., Скворцов В.В. Эндометриоз // Медицинская сестра. - 2017. - № 1. - С. 18-22.

45. Сахаутдинова И.В., Кулешова Т.П., Зулкарнеева Э.М., Хабибуллина Р.Н. Функциональное состояние яичников у пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами // Медицинский вестник Башкортостана. - 2016. - Т. 11, № 4 (64). - С. 29-35.

46. Сахаутдинова И.В., Мустафина Г.Т., Хабибуллина Р.Н., Яркина Е.И. Современные методы диагностики и лечения эндометриоза яичников // Медицинский вестник Башкортостана. - 2015. - Т. 10, № 1. - С. 113-117.

47. Синчихин С.П., Магакян О.Г., Магакян С.Г., Мамиев О.Б. Триада симптомов в алгоритме диагностики эндометриоза органов малого таза // Гинекология. - 2016. - Т. 18, № 2. - С. 76-80.

48. Смирнова Т.А., Жукович А.С. Современные аспекты лечения эндометриоидных кист яичников малого размера у пациенток репродуктивного возраста // Медицинский журнал. - 2019. - № 2. - С. 108-114.

49. Стрижаков А.Н., Косаченко А.Г., Давыдов А.И. и др. Распространенный эндометриоз: тактика органосберегающего хирургического лечения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015. - Т. 14, № 5. - С. 66-73.

50. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н., Шанина Т.Б. Аденомиоз как самостоятельный фенотип дисфункции эндометрия // Эффективная фармакотерапия. - 2015. - № 5. - С. 62-68.

51. Тер-Овакимян А.Э., Мовсисян А.А., Торгомян А.А. и др. Влияние гормональной терапии на качество жизни после оперативного лечения по поводу эндометроидных кист яичников // Аспирант и соискатель. - 2015. - № 5 (89). - С. 57-59.

52. Тер-Овакимян А.Э., Мовсисян А.А., Торгомян А.А. и др. Лечение бесплодия у пациенток с эндометриоидными кистами яичников с использованием вспомогательных репродуктивных технологий // Аспирант и соискатель. - 2015. - № 5 (89). - С. 60-63.

53. Феськов В.А., Тучкина И.А. Оптимизация тактики лечения бесплодия у женщин с эндометриозом яичников методами ВРТ // Sciences of Europe. - 2017. - № 11-2 (11). - С. 84-88.

54. Чурилов А.В., Петренко С.А., Жулковский В.В., Попандопуло А.Д. Использование современных методов диагностики и комбинированного лечения эндометриоза в клинической практике // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. - 2016. - Т. 1, № 2. - С. 186-190.

55. Шаповал О.С. Клинико-сонологические особенности эндометриоидных образований яичников у женщин в репродуктивный период // Здоровье женщины. - 2016. - № 8 (114). - С. 85.

56. Шумкова Э.Н., Алшериева У.А., Бастемиева Б.Е. Клинико-морфологическая характеристика эндометриоза яичников у женщин детородного и климактерического периодов // Научные труды SWorld. - 2015. - Т. 13, № 4 (41). - С. 43-47.

57. Щеголев А.И., Быков А.Г., Туманова У.Н., Павлович С.В. Эндометриоз и развитие опухолей // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 11. - С. 49-56.

58. Ярмолинская М.И., Русина Е.И., Хачатурян А.Р., Флорова М.С. Клиника и диагностика генитального эндометриоза // Журнал акушерства и женских болезней. - 2016. - Т. 65, № 5. - С. 4-21.

59. Яшина Е.Г. Клинический опыт лечения аденомиоза. Путь к индивидуальному подходу // Здоровье женщины. - 2015. - № 5 (101). - С. 81.

60. Ahmadi F., Tanha F.D., Rezaee Z. et al. Direct proportional relationship between histopathologic and sonographic analysis of laparoscopic removal ovarian endometriotic cyst: evaluating the effects on ovarian reserve // J. Gynecol. Res. Obstet. - 2017. - Vol. 3 (1). - P. 1-4.

61. Almasi-Hashiani A., Doosti-Irani A. Does telomerase activity have an effect on infertility in patients with endometriosis? Methodological issues // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2017. – Vol. 2017. – P. 216-259.

62. AlKudmani B., Gat I., Buell D. et al. In vitro fertilization success rates after surgically treated endometriosis and effect of time interval between surgery and in vitro fertilization // J. Minim. Invasive. Gynecol. - 2018. - Vol. 25 (1). - P. 99-104.

63. Al-Obaidy K.I., Idrees M.T. Endometriosis with cystic degeneration: a rare disease of males // Int. J. Surg. Pathol. - 2019. - Vol. 27 (3). - P. 311-314.

64. Asgari Z., Rouholamin S., Hosseini R. et al. Comparing ovarian reserve after laparoscopic excision of endometriotic cysts and hemostasis achieved either by bipolar coagulation or suturing: a randomized clinical trial // Arch. Gynecol. Obstet. - 2016. - Vol. 293 (5). - P. 1015-1022.

65. Azza A., Abd E., Amr A., Maha S. Effect of laparoscopic ovarian cystectomy for endometrioma on ovarian reserve // Z.U.M.J. -2018. - Vol. 24 (2). - P. 151-156.

66. Benagiano G., Petraglia F., Gordts S. et al. A new approach to the management of ovarian endometrioma to prevent tissue damage and recurrence // Reprod. Biomed. Online. - 2016. - Vol. 32. - P. 556–562.

67. Berker B., Seval M. Problems with the diagnosis of endometriosis // Womens Health (Lond). - 2015. - Vol. 11 (5). - P. 597-601.

68. Boujenah J., Salakos E., Pinto M. et al. Endometriosis and uterine malformations: infertility may increase severity of endometriosis // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2017. - Vol. 96 (6). - P. 702-706.

69. Brink Laursen J., Schroll J.B., Macklon K.T. et al. Surgery versus conservative management of endometriomas in subfertile women. A systematic review // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2017. - Vol. 96. - P. 727-735.

70. Bulun S.E., Wan Y., Matei D. Epithelial mutations in endometriosis: link to ovarian cancer // Endocrinology. - 2019. - Vol. 160 (3). - P. 626-638

71. Carneiro M.M., Costa L.M.P., Avila I. To operate or not to operate on women with deep infiltrating endometriosis (DIE) before in vitro fertilization (IVF)? // JBRA Assist. Reprod. - 2017. - Vol. 21 (2). - P. 120-125.

72. Da Broi M.G.., Ferriani R.A., Navarro P.A. Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility // JBRA Assist. Reprod. - 2019. - Vol. 23 (3). – P .273-280.

73. Da Broi M.G., Jordao A.A., Ferriani R.A., Navarro P.A. Oocyte oxidative DNA damage may be involved in minimal/mild endometriosis-related infertility // Mol. Reprod. Dev. - 2018. - Vol. 85 (2). - P.128-136.

74. Denouel A., Torre A., Collinet P. et al. Epidemiology and diagnosis strategy: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines // Gynecol. Obstet. Fertil Senol. - 2018. - Vol. 46 (3). - P. 223-230.

75. D'Hooghe T.M., Fassbender A., Dorien F.O., Vanhie A. Endometriosis biomarkers: Will co-development in academia-industry partnerships result in new and robust noninvasive diagnostic tests? // Biol. Reprod. - 2019. - Vol. 101 (6). - P. 1140-1145.

76. Di Nisio V., Rossi G., Di Luigi G. et al. Increased levels of proapoptotic markers in normal ovarian cortex surrounding small endometriotic cysts // Reprod. Biol. - 2019. - Vol. 19 (3). - P. 225-229.

77. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2017. - Vol. 96 (6). - P. 715-726.

78. El-Dorf A.A., Elhawary T.M. Using anti-Müllerian hormone level in infertile women with ovarian endometrioma for selection of the laparoscopic management modality // Crit. Care. - 2015. - Vol. 1 (1). - P. 3.

79. ETIC Endometriosis Treatment Italian Club. When more is not better: 10 'don'ts' in endometriosis management. An ETIC position statement // Hum. Reprod. Open. - Vol. 2019 (3). - P.1-15.

80. Evans M.B., Decherney A.H. Fertility and Endometriosis // Clin. Obstet. Gynecol. - 2017. - Vol. 60 (3). - P. 497-502.

81. Exacoustos C., Zupi E., Piccione E. Ultrasound Imaging for Ovarian and Deep Infiltrating Endometriosis // Semin. Reprod. Med. - 2017. - Vol. 35 (1). -P. 5-24.

82. Famuyide A.O., Shazly S.A., Makdisi P.B. et al. Impact of simple ovarian cysts on the interpretation of endometrial thickness in women with postmenopausal bleeding // J Womens Health (Larchmt). - 2016. - Vol. 25 (9). - P. 889-896.

83. Ferrero S. Proteomics in the Diagnosis of Endometriosis: Opportunities and Challenges // Proteomics Clin. Appl. - 2019. - Vol. 13 (3). - P. 180-183.

84. Gałczyński K., Jóźwik M., Lewkowicz D. et al. Ovarian endometrioma – a possible finding in adolescent girls and young women: a mini-review //Journal of Ovarian Research. - 2019. - Vol. 12 (104). – P. 1-8.

85. Georgievska J., Sapunov S., Cekovska S., Vasilevska K. Effect of two laparoscopic techniques for treatment of ovarian endometrioma on ovarian reserve // Med. Arch. - 2015. - Vol. 69 (2). - P. 88–90.

86. Gizzo S., Conte L., Di Gangi S. et al. Could surgeon's expertise resolve the debate about surgery effectiveness in treatment of endometriosis related infertility? // Arch. Gynecol. Obstet. - 2015. - Vol. 292. - P. 217–223.

87. Goodman L.R., Goldberg J.M., Flyckt R.L. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2016. - Vol. 215 (5). - P. 589-591.

88. Gordts S., Puttemans P., Gordts S., Brosens I. Ovarian endometrioma in the adolescent: a plea for early-stage diagnosis and full surgical treatment // Gynecol. Surg. - 2015. - Vol. 12. - P. 21–30.

89. Guinard E., Collinet P., Lefebvre C. et al. Management of infertile women with pelvic endometriosis: a literature review // Minerva Ginecol. - 2017. - Vol. 69 (2). - P. 178-189.

90. Guerriero S., Condous G., Van Den Bosch T. et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected

endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group // Ultrasound Obstet. Gynecol. - 2016. - Vol. 48. - P .318–332.

91. Hamdan M., Dunselman G., Li T.C., Cheong Y. The impact of endometrioma on 514 IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. - 2015. - Vol. 21. - P. 809–825.

92. Han S., Lee H., Kim S. et al. Risk factors related to the recurrence of endometrioma in patients with long-term postoperative medical therapy // Ginekol. Pol. - 2018. - Vol. 89 (11). - P. 611-617.

93. Hanson B., Johnstone E., Dorais J. et al. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review // Assist Reprod. Genet. - 2017. - Vol. 34 (2). - P. 167-177.

94. Henes M., Engler T., Taran F. et al. Ovarian cyst removal influences ovarian reserve dependent on histology, size and type of operation // Womens Health (Lond). - 2018. - Vol. 14. - P. 1-5.

95. Hyun J.P., Hannah K., Geun H.L. et al. Could surgical management improve the IVF outcomes in infertile women with endometrioma? A review // Obstet. Gynecol. Sci. - 2019. - Vol. 62 (1). P. 1-10.

96. Iwabuchi T., Yoshimoto C., Shigetomi H., Kobayashi H. Oxidative stress and antioxidant defense in endometriosis and its malignant transformation // Oxid. Med. Cell Longev. - 2015. - Vol. 2015. - P. 1-8.

97. Jain M., Sehgal S. Malignant transformation in an atypical endometrial cyst of the ovary // Indian J. Pathol. Microbiol. - 2017. - Vol. 60 (1). P. - 132-133.

98. Jayaprakasan K., Becker C., Mittal M. On behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The effect of surgery for endometriomas on fertility. Scientific impact paper No. 55 // Int. J. Gynecol. Obstet. - 2017. - Vol. 125 (6). – P. 19-28.

99. Karaman Y., Uslu H. Complications and their management in endometriosis surgery // Womens. Health. (Lond). - 2015. - Vol. 11 (5). - P. 685-692.

100. Kasapoglu I., Ata B., Uyaniklar O. et al. Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study // Fertil. Steril. - 2018. - Vol. 110. - P. 122–127.

101. Keyhan S., Hughes C., Price T., Muasher S. An update on surgical versus expectant management of ovarian endometriomas in infertile women // Biomed. Res. Int. - Vol. 2015. - P.1-9.

102. Khan K.N., Yamamoto K., Fujishita A. et al. Association between FOXP3+ regulatory T-cells and occurrence of peritoneal lesions in women with ovarian endometrioma and dermoid cysts // Reprod. Biomed. Online. - 2019. - Vol. 38 (6). - P. 857-869.

103. Komiyama S., Nagashima M., Taniguchi T. et al. Ovarian clear cell carcinoma detected during long-term management of endometriotic cysts in young patients: possible heterogeneity of this tumor // Gynecol. Obstet. Invest. - 2019. - Vol. 84 (3). - P. 5-312.

104. Kovačević V.M., Anđelić L.M., Mitrović Jovanović A. Changes in serum antimüllerian hormone levels in patients 6 and 12 months after endometrioma stripping surgery // Fertil. Steril. - 2018. - Vol. 110 (6). - P. 1173-1180.

105. Kowalczyk-Zieba I., Woclawek-Potocka I., Wasniewski T. et al. LPAR2 and LPAR4 are the main receptors responsible for LPA actions in ovarian endometriotic cysts // Reprod. Sci. - 2019. - Vol. 26 (1). - P. 139-150.

106. Li X., Zeng C., Zhou Y.F. et al. Endometriosis fertility index for predicting pregnancy after endometriosis surgery // Chin. Med. J. (Engl). - 2017. - Vol. 130 (16). - P. 1932-1937.

107. Llarena N.C., Falcone T., Flyckt R.L. Fertility preservation in women with endometriosis // Clin. Med. Insights. Reprod. Health. - 2019. - Vol. 3 (13). – P.1-8.

108. Lu J., Zhao J.Y., Xiong X.Z., Cheng N.S. An unusual retroperitoneal endometriotic cyst in a young woman // Dig. Liver Dis. - 2019. - Vol. 51 (2). - P. 324.

109. Marcellin L., Santulli P., Bourdon M. et al. Serum antimullerian hormone concentration increases with ovarian endometrioma size // Fertil Steril. - 2019. - Vol. 111 (5). - P. 944-952.

110. Mehdizadeh Kashi A., Chaichian S., Ariana S. et al. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometrioma // Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2017. - Vol. 136 (2). - P. 200-204.

111. Mircea O., Puscasiu L., Resch B. et al. Fertility outcomes after ablation using plasma energy versus cystectomy in infertile women with ovarian endometrioma: a multicentric comparative study // J. Minim. Invasive Gynecol. - 2016. - Vol. 23 (7). - P. 1138-1145.

112. Mu L., Chen W., Ma Y., Zheng W. Expression of focal adhesion kinase in the eutopic endometrium of women with adenomyosis varies with dysmenorrhea and pelvic pain // Exp. Ther. Med. - 2015. - Vol. 10 (5). - P. 1903-1907.

113. Muzii L., Achilli C., Bergamini V. et al. Comparison between the stripping technique and the combined excisional/ablative technique for the treatment of bilateral ovarian endometriomas: a multicentre RCT // Human Reproduction. - 2016. - Vol. 31 (2). - P. 339–344.

114. Muzii L., Achilli C., Lecce F. et al. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery // Fertil. Steril. - 2015. - Vol. 103. - P. 738-743.

115. Muzii L., Tucci C.D., Feliciantonio M.D. et al. Infertility associated with ovarian endometriomas: surgery or in-vitro fertilization? // J. In Vitro Fertilization. - 2017. - Vol. 1 (1). - P. 1-3.

116. Muzii L., Tucci C.D., Feliciantonio M.D. et al. Management of endometriomas // Semin. Reprod. Med. - 2017. - Vol. 35. - P. 25-30.

117. Muzii L., Di Tucci C., Di Feliciantonio M. et al. Antimullerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis // Fertil. Steril. - 2018. - Vol. 110. - P. 932–940.

118. Nasiri N., Moini A., Eftekhari-Yazdi P. et al. Oxidative stress statues in serum and follicular fluid of women with endometriosis // Cell J. - 2017. - Vol. 18 (4). P. 582-587.

119. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline // Br. J. Gen. Pract. - 2014. - Vol. 64 (618). - P. 50-51.

120. Nisenblat V., Bossuyt P.M., Shaikh R. et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis // Cochrane Database Syst Rev. - 2016. - Vol. 1. - P. 5.

121. Nowak-Psiorz I., Ciecwiez S.M., Brodowska A., Starczewski A. Treatment of ovarian endometrial cysts in the context of recurrence and fertility // Adv. Clin. Exp. Med. - 2019. - Vol.28 (3). - P. 407-413.

122. Ofer A., Shulman L.P., Singh S.S. Improving the Treatment and Management of Endometriosis: Improving the treatment and management of endometriosis: An overview of current and novel approaches // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2015. - Vol. 19. - P. 2543-2540.

123. Oliveira R., Adami F., Mafra F.A. et al. Causes of endometriosis and prevalent infertility in patients undergoing laparoscopy without achieving pregnancy // Minerva Ginecol. - 2016. - Vol. 68 (3). - P. 250-258.

124. Oliveira J.G.A., Bonfada V., Zanella J.F.P., Coser J. Transvaginal ultrasound in deep endometriosis: a pictorial essay // Radiol. Bras. - 2019. - Vol. 52 (5).- P. 337–341.

125. Owczarek D., Malinowski A., Wilczynski M. Ovarian reserve evaluation after laparoscopic cyst enucleation, depending on applied haemostasis technique and with particular consideration of endometrial cysts // Prz. Menopauzalny. - 2018. - Vol. 17 (1). - P. 22-27.

126. Pils S., Paternostro C., Mayerhoefer M. et al. Heavy black tea consumption and elevated CA 19-9 and CA 125 levels. A case report on a patient

with ovarian endometriotic cysts // Gynecol. Endocrinol. - 2019. - Vol. 35 (6). - P. 478-480.

127. Puente J.M., Fabris A., Patel J. et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease // Reprod. Biol. Endocrinol. - 2016. - Vol. 14 (1). - P. 60.

128. Rocha T.P., Andres M.P., Borrelli G.M., Abrao M.S. Fertility-sparing treatment of adenomyosis in patients with infertility: a systematic review of current options // Reprod. Sci. - 2018. - Vol. 25 (4). - P. 480-486.

129. Roman H., Quibel S., Auber M. et al. Recurrences and fertility after endometrioma ablation in women with and without colorectal endometriosis: a prospective cohort study // Hum. Reprod. - 2015. - Vol. 30. - P. 558–568.

130. Saavalainen L., Heikinheimo O., Tiitinen A. et al. Deep infiltrating endometriosis affecting the urinary tract-surgical treatment and fertility outcomes in 2004-2013 // Gynecol. Surg. - 2016. - Vol. 13 (4). - P. 435-444.

131. Sanchez A.M., Vanni V.S., Bartiromo L. et al. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature // J. Ovarian. Res. - 2017. - Vol. 10 (1). - P. 43-46.

132. Sansone A., De Rosa N., Giampaolino P. et al. Effects of etonogestrel implant on quality of life, sexual function, and pelvic pain in women suffering from endometriosis: results from a multicenter, prospective, observational study // Arch. Gynecol. Obstet. - 2018. - Vol. 298 (4). - P. 731-736.

133. Saridogan E., Becker C.M., Feki A. et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis-part 1: ovarian endometrioma // Gynecol. Surg. - 2017. - Vol. 14 (1). – P. 27.

134. Schliep K.C., Mumford S.L., Peterson C.M. et al. Pain typology and incident endometriosis // Hum. Reprod. - 2015. - Vol. 30 (10). - P. 2427–2438.

135. Seyhan A., Ata B., Uncu G. The impact of endometriosis and its treatment on ovarian reserve // Semin. Reprod. Med. - 2015. - Vol. 33 (6). - P. 422–428.

136. Shao X.H., Dong X.Q., Kong D.J. et al. Contrast-Enhanced Ultrasonography in Sclerotherapy for Ovarian Endometrial Cyst // Ultrasound Med Biol. - 2018. - Vol. 44 (8). - P. 1828-1835.

137. Sima R.M., Radosa J.C., Zamfir R. et al. Novel diagnosis of mesenteric endometrioma: Case report // Medicine (Baltimore). - 2019. - Vol. 98 (29). – P. 1-6.

138. Sofiyeva N., Oral E. Letter from original author RE. Does telomerase activity have an effect on infertility in patients with endometriosis? Methodological issues // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2017. - Vol. 216. - P. 259-260.

139. Sroyraya M., Songkoomkrong S., Changklungmoa N. et al. Differential expressions of estrogen and progesterone receptors in endometria and cyst walls of ovarian endometrioma from women with endometriosis and their responses to depo-medroxyprogesterone acetate treatment // Mol. Cell Probes. - 2018. - Vol. 40. - P. 27-36.

140. Surrey E.S. Endometriosis-related infertility: the role of the assisted reproductive technologies // BioMed. Research. International. - 2015. - Vol. 2015. - P. 1-9.

141. Takenaka M., Yano R., Hiraku Y. et al. Exploratory study of pre-surgical medications with dienogest or leuprorelin in laparoscopic cystectomy of endometrial cysts // J. Obstet. Gynaecol. Res. - 2015. - Vol. 41 (8). - P. 1234-1239.

142. Tanbo T., Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2017. - Vol. 96 (6). - P. 659-667.

143. Taylor H.S., Adamson G.D., Diamond M.P. An evidence-based approach to assessing surgical versus clinical diagnosis of symptomatic endometriosis // Int. J. Gynaecol. Obstet. - 2018. - Vol. 142 (2). - P. 131-142.

144. Trapero C., Jover L., Fernandez-Montoli M. et al. Analysis of the ectoenzymes ADA, ALP, ENPP1, and ENPP3, in the contents of ovarian endometriomas as candidate biomarkers of endometriosis // Am. J. Reprod.

Immunol. - 2018. - Vol. 79 (2). Van Calster B., Van Hoorde K., Froyman W. et al. Practical guidance for applying the ADNEX model from the IOTA group to discriminate between different subtypes of adnexal tumors // Facts. Views. Vis. Obgyn. - 2015. - Vol. 7 (1). - P. 32–41.

145. Xin L., Hou Q., Ding X. Association between matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 polymorphisms and endometriosis: A systematic review and meta-analysis // Biomed. Rep. - 2015. - Vol. 3 (4). - P. 559-565.

146. Xu X.X., Jia S.Z., Dai Y. et al. Identification of Circular RNAs as a Novel Biomarker for Ovarian Endometriosis // Chin Med. J. - 2018. - Vol. 131 (5). - P. 559-566.

147. Yang C., Geng Y., Li Y. et al. Impact of ovarian endometrioma on 511 ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis // Reprod. Biomed. Online. - 2015. - Vol. 31. - P. 9-19.

148. Yэlmaz Hanege B., Gьler Зekэз S., Ata B. Endometrioma and ovarian reserve: effects of endometriomata per se and its surgical treatment on the ovarian reserve // Facts. Views. Vis. Obgyn. - 2019. - Vol. 11 (2). - P. 151-157.

149. Yin W., Zhang J., Xu L., Luo L. Intrauterine endometrial cyst after low uterine incision: A case report with literature review //Medicine (Baltimore). - 2018. - Vol. 97 (15). - P. 1-4.

150. Yoshino O., Yamada-Nomoto K., Kano K. et al. Sphingosine 1 phosphate (S1P) increased IL-6 expression and cell growth in endometriotic cells // Reprod. Sci. - 2019. – Vol. 26 (11). – P. 1460-1467.

151. Yu C.X., Song J.H., Li Y.F. et al. Correlation between replicative senescence of endometrial gland epithelial cells in shedding and on-shedding endometria and endometriosis cyst during menstruation // Gynecol. Endocrinol. - 2018. - Vol. 34 (11). - P. 981-986.

152. Zhang C.H., Wu L., Li P.Q. Clinical study of the impact on ovarian reserve by different hemostasis methods in laparoscopic cystectomy for ovarian endometrioma // Taiwan. J. Obstet. Gynecol. - 2016.- Vol. 55 (4). - P. 507-11.

153. Zhou Z., Zheng D., Wu H. et al. Epidemiology of infertility in China: a population-based study // BJOG. - 2018. - Vol. 125 (4). - P. 432-441.

154. Zhu J., Arsovska B., Sterjovska-Aleksovska A., Kozovska K. Acupuncture Treatment of Subfertility and Ovarian Endometrioma // Open Access Maced J. Med. Sci. - 2018. - Vol. 6 (3). - P. 519-522.