

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

САДОВНИКОВА

Елена Александровна

**ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ЯИЧНИКОВ МАЛОЙ
ВЕЛИЧИНЫ. ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ**

14.01.01 — Акушерство и гинекология

14.03.02 – Патологическая анатомия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Соломатина Антонина Андреевна
доктор медицинских наук, профессор
Михалева Людмила Михайловна

Москва – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава I Эндометриоидные образования яичников малой величины	
Органосохраняющие операции (Обзор литературы)	12
1.1. Эндометриоидные образования яичников малой величины (эпидемиологические аспекты)	12
1.2. Современные представления об овариальном резерве при ЭОЯ малой величины и методы его оценки.....	13
1.2.1. Значимость ультразвуковых индикаторов в оценке овариального резерва у пациентов с ЭОЯ малой величины.....	15
1.2.2. Значимость эндокринных индикаторов в оценке овариального резерва при ЭОЯ малой величины	17
1.3. Значимость опухолюассоциированных антигенов в диагностике ЭОЯ малой величины	18
1.4. Иммуногистохимические маркеры ЭОЯ малой величины	22
1.5. Органосохраняющие операции при ЭОЯ малой величины.....	26
Глава II Клиническая характеристика наблюдений и методы исследования	35
2.1. Клиническая характеристика наблюдений	35
2.2. Методы исследования	49
Глава III Эндометриоидные образования яичников малой величины. Состояние овариального резерва до и после органосохраняющих операций. Результаты клинических исследований	57
3.1. Ультразвуковое исследование в диагностике ЭОЯ малой величины.....	58
3.1.1. Оценка функционального состояния яичников на основании ультразвукового исследования у пациенток с моностеральной топографией ЭОЯ до и после эксцизии	58
3.1.2. Оценка функционального состояния яичников на основании ультразвукового исследования у пациенток с билатеральной топографией ЭОЯ до и после оперативной эксцизии	64
3.2.1. Оценка функционального состояния яичников на основании ультразвукового исследования у пациенток с моностеральной топографией ЭОЯ до и после оперативной пункции-аблации.....	68
3.2.2. Оценка функционального состояния яичников на основании ультразвукового исследования у пациенток с билатеральной топографией ЭОЯ до и после оперативной пункции-аблации.....	74
3.3. Оценка функционального состояния яичников на основании ультразвукового исследования у пациенток с рецидивирующими ЭОЯ малой величины до и после операционного лечения.....	79
3.4. Биохимические индикаторы в диагностике ЭОЯ малой величины.....	85

3.4.1. АМГ в оценке овариального резерва при ЭОЯ малой величины.....	86
3.4.2. Эндокринные индикаторы (ингибин В, ФСГ, ЛГ, эстрадиол) в оценке овариального резерва пр ЭОЯ малой величины.	91
Глава IV Патоморфологическое исследование образцов ткани эндометриоидных образований яичников малой величины.....	100
4.1. Иммуноферментный анализ и иммуногистохимическое исследование концентраций СА-125 и GdA в биологических жидкостях и ткани ЭОЯ малой величины.....	100
4.2. Иммуногистохимическое исследование образцов ткани ЭОЯ малой величины.....	114
Глава V Репродуктивная функция у пациенток с ЭОЯ малой величины до и после оперативного лечения.....	134
5.1. Менструальная функция у пациенток с ЭОЯ малой величины после оперативного лечения	134
5.2. Репродуктивная функция у пациенток с ЭОЯ малой величины после оперативного лечения	141
5.3. Частота рецидивирования эндометриоидных образований яичников до и после различных техник органосохраняющего оперативного лечения.....	147
Глава VI Обсуждение.....	152
ВЫВОДЫ	189
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	190
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	192
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	193

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На рубеже последнего десятилетия назрела острая необходимость разрешения дискуссионных вопросов относительно фертильности женщин, страдающих эндометриозом, и определения влияния хирургического лечения эндометриоидных образований яичников (ЭОЯ) на овариальный резерв (ОР) [1, 22, 29, 39, 164, 290].

Изучение сложившихся controversий и нерешённых вопросов тактики ведения контингента с ЭОЯ малой величины (до 30 мм) диктует необходимость поиска представлений о предпочтительном методе хирургического лечения, адекватности его объёма, целесообразности самого факта оперативного вмешательства [35,101,113,148,167,170]. Известно, что пролиферативная активность эпителия ЭОЯ значительно превышает таковую при фолликулярных кистах [13]. Повышенный индекс функциональной активности и отсутствие гистологически верифицированного диагноза, не позволяет наблюдать пациенток, с впервые выявленными ЭОЯ.

Имеются убедительные сообщения, что при длительном наблюдении ЭОЯ может компрометировать кровоток, тем самым вызывая редукцию овариальной паренхимы. Кроме того, доказана важная роль железотранспортных белков, а также NO-связывающей способности белков крови в формировании оксидативного стресса, способствующего на локальном и системном уровнях развитию эндометриоза [122, 249, 256]. В результате активизации процессов оксидативного стресса, хронического воспаления и фиброза, в неизменной ткани яичника выявлена редукция фолликулярной плотности [126,175]. Важен и временной аспект – необоснованное удлинение обследования должно соотноситься с пониманием снижения ОР с возрастом.

Безопасность вылуцивания ЭОЯ, в отношении последующего функционирования яичников всё чаще подвергается сомнению в современной литературе [28,31,80,96,129]. Отсутствие рандомизированных контролируемых

исследований о состоянии овариального резерва после различных методик оперативного лечения ЭОЯ малой величины объясняет эмпиричность многих назначений: от длительной выжидательной тактики, до высокотехнологичных схем вспомогательных репродуктивных технологий.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что эксцизионная хирургия, считается золотым стандартом хирургического лечения ЭОЯ, большинство исследователей сообщили о негативном влиянии энуклеации на яичниковую ткань [140,203,231,232]. Альтернативой была предложена комбинированная пункционно-аблационная методика, для наиболее бережного отношения к яичнику с позиции сохранения ОР, что особенно актуально для инфертильных пациенток [106,147,229,236]. Углублённый анализ исследуемой литературы, не выявил сведений освещающих эхографические, гемодинамические и сывороточные параметры ОР при ЭОЯ малой величины, в зависимости от применения различных техник оперативного лечения. Несомненна роль иммуноферментного (ИФА) и иммуногистохимического (ИГХ) исследования с целью прогностической оценки заболевания. Несмотря на значительное количество исследований, позволяющих изучить молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза эндометриоза, до сих пор до конца не изучен пролиферативный потенциал ЭОЯ малой величины [11,64,102, 259].

Цель исследования

Разработать дифференцированный подход к ведению пациенток с ЭОЯ малой величины, на основании исследования морфофункционального состояния яичников до и после оперативного лечения, с использованием различных методик хирургического лечения: *эксцизионной* или *пункционно-аблационной*, и применения иммуногистохимического исследования.

Задачи исследования

1. Оценить морфофункциональное состояние овариального резерва до хирургического лечения ЭОЯ малой величины.

2. Обосновать значимость эхографических (объем яичника- $V_{\text{см}^3}$, КАФ, диаметр фолликулов, показатели интраовариальной перфузии - IR, V_{max} см/сек) и эндокринных индикаторов (АМГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиол, ингибин В) на основании оценки состояния овариального резерва в послеоперационном периоде с учётом применения различных методик хирургического лечения: эксцизионной и пункционно-аблационной техники.

3. Изучить иммуногистохимические особенности стероидогенеза (ER- α , PR-A), уровень пролиферации (Ki-67), апоптоза (p53, Bcl2) и межклеточной адгезии (β -катенин) в тканях ЭОЯ малой величины.

4. Оценить состояние менструальной и репродуктивной функции у пациенток с ЭОЯ малой величины до и после органосохраняющих техник оперативного вмешательства.

5. Разработать дифференцированный подход к выбору техники оперативного лечения у пациентов с ЭОЯ малой величины.

Научная новизна

На основании индикации эхографических и эндокринных показателей ОР получены данные по оценке морфофункционального состояния яичников до и после различных органосохраняющих методик оперативного лечения ЭОЯ малой величины.

Морфофункциональные изменения после хирургического лечения имели место у всех пациентов, независимо от применяемой техники оперативного лечения. Степень снижения ОР зависела от применяемой интраоперационной методики. Установлены параллели с топографией и локализацией ЭОЯ, стадией распространения эндометриоза по rASRM, возрастом пациентов, рецидивом. В сравнительном аспекте, отмечены более выраженные изменения при двусторонней топографии, независимо от применяемой методики оперативного вмешательства.

Показатель уровня снижения АМГ, в зависимости от метода оперативного вмешательства отражал процент снижения АМГ в образцах сыворотки крови, коррелировал с потерей примордиального фолликулярного пула, обусловленного применением различных методик оперативного вмешательства.

Впервые проведена сравнительная оценка биохимических маркеров СА 125 и GdA в сыворотке крови, перитонеальной жидкости и ткани у наблюдаемых с ЭОЯ малой величины методом ИФА и ИГХ анализа. Выявлена прямая положительная корреляционная зависимость между концентрацией маркеров в биологических жидкостях, тканях и стадией распространения эндометриоза по rASRM, рецидивом образования. Получено достоверно значимое увеличение концентрации биомаркеров в перитонеальной жидкости, превышающие показатели в сыворотке крови более чем в 30 раз.

На основании изучения ИГХ маркеров выявлен повышенный пролиферативный потенциал, низкий уровень апоптоза и активные процессы инвазии и межклеточной адгезии, что свидетельствует о целесообразности оперативных вмешательств при ЭОЯ малой величины.

Теоретическая и практическая значимость работы

При проведении спектрального анализа параметров ОР дана оценка морфофункционального состояния яичников, после различных органосохраняющих методик лапароскопического лечения ЭОЯ малой величины.

Предложена организационная модель выбора соответствующей техники оперативного вмешательства. Рассчитан процент снижения антимюллера гормона (АМГ), в зависимости от техники оперативного вмешательства.

Регрессионная модель изучаемых маркеров СА125 и GdA в сыворотке крови и ПЖ, может быть использована для прогнозирования стадии распространения заболевания и предложена для диагностики ЭОЯ малой величины. На основании результатов ИГХ исследования констатирована сохраняющаяся пролиферативная активность (Ki-67), активные процессы инвазии и межклеточной адгезии (β -катенин) и снижение проапоптического индекса (p-53, Bcl2), что доказывает, малые ЭОЯ не подлежат динамическому наблюдению.

Разработан и апробирован персонифицированный подход к выбору техники оперативного лечения пациенток репродуктивного возраста с ЭОЯ малой величины.

Методология и методы исследования

Диссертант принял участие в моделировании дизайна исследования, в соответствии с его целью и задачами. Методология диссертационной работы основана на изучении морфофункционального состояния яичников у женщин репродуктивного возраста после различных органосохраняющих методик оперативного лечения ЭОЯ малой величины, на основании оценки фундаментальных маркеров ОР. Алгоритм обследования включал в себя изучение клиничко-anamнестических, эндоскопических, морфологических, иммуноферментных и иммуногистохимических показателей.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При обнаружении ЭОЯ малой величины у пациенток репродуктивного возраста необходимо провести многоуровневый анализ состояния ОР с оценкой эхографических и сывороточных индикаторов. Следует информировать пациенток о вероятном снижении овариального запаса, возможном увеличении размера ЭОЯ и влиянии на фертильность.
2. На выбор адекватной техники оперативного вмешательства у пациенток с ЭОЯ малой величины будут влиять возраст, овариальный статус (оценка ультразвуковых и сывороточных маркеров до операции), топография (односторонние/двусторонние), локализация в яичнике (эксцентрично/парапортально), степень выраженности спаечного процесса, рецидив образования, репродуктивные планы.
3. Применение пункционно-абляционной техники может быть рекомендовано для когорты пациенток с ЭОЯ малой величины, в частности при парапортальной локализации в яичнике и двухсторонней топографии, у пациенток с бесплодием планирующих наступления беременности в течение первого года после операции, у наблюдаемых с рецидивом ЭОЯ и пациенток старшей возрастной группы.
4. Анализ ИГХ маркеров выявил повышенный индекс пролиферации (Ki-67) у 74,5% обследованных, снижение процессов апоптоза у 23,5% и 31,3%, повышение инвазии и межклеточной адгезии (β -катенин) у 62,7%

наблюдаемых с ЭОЯ малой величины. Полученные результаты ИГХ исследования не позволяют нам прийти к заключению о целесообразности динамического мониторинга ЭОЯ малой величины.

Степень достоверности результатов исследования

Для статистического анализа данных использовали пакет лицензионных компьютерных программ IBM® SPSS® Statistics версии 23.0.0.0 и Microsoft Excel 2016. Статистически значимым для всех видов анализа считали значения $p \leq 0,05$. Внутри выборок ранжирование отличалось от нормального, для попарного сравнения использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Валидация прогностических маркеров проводилась с помощью многомерного логистического регрессионного анализа, на основании построения прогностических моделей бинарного классификатора с использованием ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic).

Апробация работы

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: XI и XII Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых учёных (Москва, 2016, 2017); научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (Москва, 2016); XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине (Москва, 2019). Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, сотрудников лаборатории клинической морфологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека, коллектива сотрудников гинекологических отделений ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 ДЗ г. Москвы и ГБУЗ Центра планирования семьи и репродукции ДЗ г. Москвы (протокол № 4 от 11.11.19).

Личный вклад соискателя

Диссертантом лично проведён исчерпывающий труд по изучению современных отечественных и зарубежных источников литературы. Автором

осуществлѐн скрининг тематических пациенток, оперативное вмешательство, анализ клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований; произведена статистическая обработка полученных данных и анализ результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01– Акушерство и гинекология и 14.03.02 – Патологическая анатомия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии и пунктам 1, 2, 3 паспорта патологическая анатомия.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в работу гинекологических отделений ГБУЗ ГKB №31 ДЗМ (главный врач – к.м.н., Ефремова Н.М), ГБУЗ Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ (главный врач – к.м.н. О.А. Латышкевич), ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Министерства науки и высшего образования (директор – д.м.н., профессор Михалева Л.М). Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации по теме работы

По теме опубликовано 14 научных работ, в том числе 4 – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования РФ.

Объём и структура работы

Изложение диссертации представлено на 220 страницах печатного текста, состоит из введения, 6 глав, состоящих из обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов клинических и патологоанатомических исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический перечень охватывает 294 источника: 78 –

отечественных и 216 – зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 15 таблицами, 11 диаграммами, 18 рисунками, 5 приложениями.

Глава I. ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ЯИЧНИКОВ МАЛОЙ ВЕЛИЧИНЫ. ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ОПЕРАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эндометриоидные образования яичников малой величины (эпидемиологические аспекты)

Несмотря на вековую историю изучения эндометриоза, заболевание остаётся «болезнью - загадкой XX века», которая и по сей день вызывает множество вопросов и затруднений в диагностике и лечении [2,50,74,237]. Трудности ведения больных эндометриозом связаны с чрезвычайно вариабельной клинической картиной и тяжестью течения заболевания [50, 55,140, 142].

Совершенствование методов лечения эндометриоза, частота его встречаемости не только не обнаруживает тенденции к снижению, но и продолжает увеличиваться [77,243]. По данным Всемирного исследовательского фонда (WERF), каждая 10-я женщина репродуктивного возраста болеет эндометриозом [211]. Статистические показатели последних лет свидетельствуют, что в мире более 176 млн. женщин страдают заболеванием, при этом в США патология выявляется у 5,5 млн., в Европе - у 16 млн., в Японии – у 8 млн. [5,135, 221]. Согласно результатам различных исследований, частота генитального эндометриоза составляет 5-10% женщин репродуктивного возраста в популяции, 25-80% с бесплодием, 2-5% в постменопаузе и 40-80% женщин с тазовыми болями [78,289].

Более 117 млн. женщин, подверженных эндометриозу – находятся в периоде расцвета репродуктивной функции (25-34 лет). Кроме того, заболевание всё чаще диагностируется у подростков (верификация диагноза в 11-14 лет – 6%). Международной ассоциацией эндометриоза был установлен весьма ранний средний возраст манифестации эндометриоза – 15,9 года, при этом у 50% - первые симптомы заболевания возникают в возрасте 24 лет, у 21% – до 15 лет, а у 17% – между 15 и 19 годами [78, 152, 243].

Эндометриоз нередко называют «упущенным» заболеванием, так как в среднем от момента возникновения первых признаков до постановки диагноза проходит 7–8 лет [135]. Бессимптомное течение может стать причиной постановки несвоевременного диагноза.

В настоящее время отмечается неуклонный рост генитального эндометриоза в структуре гинекологической заболеваемости [3, 222]. Среди всех форм наружного генитального эндометриоза ведущая роль отводится эндометриозу яичников [23,73,127]. Приблизительно 30-65% женщин с эндометриозом имеют ЭОЯ [169].

Установлено, что ЭОЯ малой величины встречаются, по разным данным, у 26 - 30% пациентов с эндометриозом [33, 134]. Консолидация многочисленных исследований свидетельствует о вариабельности размеров ЭОЯ от 0,8 до 15 см. Размер ЭОЯ 3,0 см рассматривается как критический или пороговый и является «камнем преткновения» среди ученых, вызывая множество споров в тактике ведения [134,148].

Высокая частота встречаемости ЭОЯ малой величины диктует необходимость поиска единого алгоритма ведения, обследования и лечения пациентов.

Одним из основных вопросов, касающихся оперативного лечения ЭОЯ, является величина образования, подлежащего оперативному лечению. В РФ хирургическое вмешательство предполагается - для всех размеров ЭОЯ. В Китае оперативному вмешательству подлежат ЭОЯ диаметром более 5 см [119], во Франции – более 6 см [131].

Множество клинических признаков и топографии ЭОЯ предопределяет эмпиричность терапевтических алгоритмов, значимость поиска общего, максимально эффективного подхода к ведению пациенток.

1.2. Современные представления об овариальном резерве при эндометриозных образованиях яичников малой величины.

В последнее десятилетие в клинической практике довольно широко дискутируется понятие «овариальный резерв», отражающее морфофункциональное состояние репродуктивной системы [25,45, 62, 68, 72, 74, 172].

Овариальный резерв демонстрирует количество фолликулов в данный момент времени, являясь отражением репродуктивного возраста женщины [32, 59]. Согласно современным взглядам, выделяют тотальный овариальный резерв, который включает в себя фолликулярный запас и фолликулогенез [19, 24,48]. Из этого следует, что овариальный резерв — необходимая составляющая репродуктивного потенциала женщины.

Важным аспектом в диагностике ЭОЯ малой величины является определение состояния овариального резерва до и после операции.

Представляет научно-практический интерес вовлечённость в патогенез снижения овариального резерва процессов перекисного окисления. Окислительный стресс, определяемый как дисбаланс между активными формами кислорода и антиоксидантами, может быть связан со снижением овариального резерва у пациенток с ЭОЯ ещё на дооперационном периоде [156,175,256]. Высказываются предположения относительно влияния эндометриоза на фолликулярный окислительный стресс (как потенциального фактора заболевания) и появление активных форм кислорода, способствующих нарушениям мейоза и хромосомной нестабильности, что снижает качество ооцитов [70]. Активные формы кислорода являются посредниками, образующимися при естественном кислородном обмене, и являются медиаторами воспаления, которые, как известно, модулируют пролиферацию клеток, независимо от величины ЭОЯ. Дисбаланс между образованием активных форм кислорода и антиоксидантной активностью, в результате которого развивается окислительный стресс, вызывает повреждение и дисфункцию клеток, отрицательно влияя на фолликулогенез [122]. Известно, что

непосредственное влияние ЭОЯ на неизменную ткань яичника, выражается заменой специфической стромы на фиброзную ткань. Фиброз связан с метаплазией гладкой мускулатуры и сопровождается потерей фолликулов и внутрисосудистым повреждением. Было показано, что плотность фолликулов в ткани, окружающей ЭОЯ значительно ниже, чем в здоровых яичниках [249]. Существует мнение, что непосредственно механическое воздействие, оказываемое ЭОЯ на здоровую ткань яичника, при длительной персистенции может компрометировать кровоток в гонаде [250,256]. Следовательно, оценка параметров овариального резерва имеет особое значение на дооперационном периоде. Это позволит оценить степень нарушения морфофункционального состояния яичников для выбора метода оперативного лечения.

В аспекте рассматриваемой проблемы следует обратить внимание на снижение овариального резерва у пациенток с ЭОЯ в послеоперационном периоде [6]. Согласно данным современной литературы, большинство исследователей соглашаются, что оперативные вмешательства отрицательно сказываются на состоянии овариального резерва, нарушая кровоснабжение яичников [16, 20,260, 275, 278].

Состояние ОР в клинической практике можно оценить в возрастном контексте женщины и сонографическим критериям: количество антральных фолликулов, объём яичниковой ткани, функциональных показателей внутрияичникового кровотока [172].

1.2.1 Ультразвуковые индикаторы в оценке овариального резерва у пациенток с эндометриодными образованиями яичников малой величины

Современным методом не инвазивной диагностики ЭОЯ остаётся *ультразвуковое исследование* [7,8,71]. Точность трансвагинальной 2D-ультразвуковой диагностики ЭОЯ небольших размеров составляет, по данным разных авторов, 55-60% [33].

Заслуживает внимания суждение авторов касающиеся ЭОЯ малой величины до 1,5 см в диаметре. Содержащаяся в ней взвесь не всегда визуализируется

достаточно чётко, в связи с чем ЭОЯ в своем акустическом изображении нередко напоминают ретенционные кисты [224]. ЭОЯ малой величины на сканограммах выглядят, как округлые или овальные образования с ровными контурами, без визуализируемой стенки.

Ультразвуковая характеристика ЭОЯ малой величины, в представленной литературе отличается разнонаправленностью суждений [153, 281,224,230]. Из-за небольшой величины не всегда удается выявить типичные эхографические признаки. Эхоплотность чаще высокая или очень высокая. Наиболее характерными эхографическими признаками для ЭОЯ в 75 % наблюдений характерно наличие однородного эхопозитивного внутреннего содержимого, со средним уровнем звукопроводимости. Если ЭОЯ небольшое, то содержащаяся в ней мелкодисперсная взвесь не всегда определяется достаточно четко, в связи с чем, требует динамического мониторинга [136].

Трансвагинальная цветовая доплерография может продемонстрировать наличие и степень деваскуляризации в русле ЭОЯ. Большинство исследователей сходятся во мнении, что у пациенток с ЭОЯ малой величины внутриорганный кровоток значительно не отличается от здоровых женщин [58, 133].

По данным Waratani M. и соавт., индексы сосудистого сопротивления маточной артерии, измеряемые с помощью трансвагинальной доплерографии, выше в яичниках с ЭОЯ, по сравнению с контрлатеральной гонадой [285]

Di Nisio V. и соавт., в своём исследовании отмечали, что, несмотря на малый размер, ЭОЯ, на дооперационном этапе могут привести к снижению УЗИ параметров ОР [126]. Подобного мнения придерживается Unsu Gurkan, в своём исследовании отмечая, у пациентов с ЭОЯ малой величины был выявлен меньший объём яичников и меньшее число антральных фолликулов, по сравнению с женщинами без эндометриоза [176, 278].

Наряду с оценкой фолликулогенеза, большое значение в изучении морфофункционального состояния яичников принадлежит определению овуляторной функции и визуализации желтого тела [63,92]. Ряд исследователей указывает на снижение частоты овуляции при билатеральной топографии ЭОЯ

[201]. Влияние величины ЭОЯ на функции фолликуло - и лютеогенеза остаются неизвестными.

Выполненные за последнее десятилетие работы расширили представление о состоянии гормонального гомеостаза у пациентов с ЭОЯ.

1.2.2. Эндокринные индикаторы в оценке овариального резерва при эндометриоидных образованиях яичников малой величины

Опираясь на данные работ последних лет, отмечено, что, несмотря на малый размер ЭОЯ, имеет место наличие нарушений гормонального гомеостаза как до, так и в послеоперационном периоде [48, 91].

В качестве оценки биохимического скрининга, для определения ОР исследователи все реже руководствуются значениями *ФСГ*, *ЛГ*, *эстрадиола* на 2-5 день менструального цикла. Вследствие непостоянства значений гонадотропных гормонов в течение менструального цикла, подвигло ученых к поиску более информативных сывороточных индикаторов.

Представляет научный интерес данные об участии *ингибина В* – белок, который вырабатывается клетками Сертоли, в регуляции фолликулогенеза [89]. Ингибин- В синтезируется клетками гранулезы растущих антральных фолликулов и ингибирует поддержание уровня *ФСГ* в фолликулярную фазу менструального цикла. Известно, что при снижении ОР, уменьшение концентрации ингибина- В отражает снижение пула малых антральных фолликулов и вызывает критический рост *ФСГ*, что приводит к быстрому росту доминантного фолликула и ранней овуляции [46]. Принято считать, что концентрация ингибина В уменьшается при снижении овариального резерва, в связи с уменьшением количества созревающих фолликулов и соответственно фолликулярного эпителия [98], следовательно, его можно рассматривать как ранний и надёжный маркер снижения ОР. В литературных источниках имеются единичные сообщения, касающиеся изменения уровня ингибина В с увеличением диаметра ЭОЯ [120]. Снижение концентрации ингибина, так же отмечено при билатеральной топографии ЭОЯ [96].

Наиболее объективным методом оценки ОР на данный момент считается определение концентрации *антимюллерова гормона (АМГ)* [38,128]. Одним из достоинств оценки уровня АМГ является его стабильность в течение одного менструального цикла, что выгодно его отличает от оценки уровня ФСГ и ингибина В [120]. Кроме того, метод оценки ОР с помощью АМГ чувствителен у женщин всех возрастных групп [124, 130].

Данные, свидетельствующие об уровне АМГ у пациенток с ЭОЯ, противоречивы. В недавнем исследовании Karadag С и соавт. была продемонстрирована прямая положительная корреляция между размером ЭОЯ и уровнем снижения АМГ [170, 173]. У пациентов с двусторонними ЭОЯ концентрация АМГ в 2 раза ниже, чем с односторонними [292]. В другом недавнем систематическом обзоре - при сравнении женщин с ЭОЯ, по оценке АМГ до операции также было выявлено более низкое АМГ и ФСГ, соответственно по группам [169, 196, 239]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что стоит применять оценку сывороточного уровня АМГ для определения процента потери фолликулярного пула в послеоперационном периоде [161, 176].

Таким образом, параметры овариального резерва у пациентов с ЭОЯ снижены еще на дооперационном периоде, независимо от размеров образования. Хирургическое вмешательство должно быть основано на оценке параметров овариального резерва. Основной клинической проблемой является отсроченный диагноз и, следовательно, прогрессирующее необратимое повреждение коры яичника. Следовательно, чем раньше будет диагностировано ЭОЯ и проведено адекватное хирургическое лечение, тем выше будут шансы на сохранение репродуктивного потенциала женщины.

1.3 Опухольассоциированные антигены в диагностике эндометриодных образований яичников малой величины

В настоящее время расширяется спектр диагностических и прогностических маркеров [261]. С целью диагностики эндометриоза в последние годы прибегают к определению онкомаркеров в биологических жидкостях и тканях. Онкомаркеры

приобретают все большее значение в дифференциальной диагностике эндометриоза со злокачественными опухолями [4]. В ряде исследований показана ассоциация иммунологических маркёров с наличием эндометриоидных гетеротипий [37,44,53].

Оценка практической значимости выявления специфических биомаркеров в биологических жидкостях и экспрессия в тканях при эндометриозе яичников достаточно противоречива.

Основным методом диагностики эндометриоза в рутинной практике продолжает оставаться определение *опухольассоциированного антигена СА 125* в сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа. Антиген СА125 является одним из возможных маркеров ЭОЯ и обнаружен на поверхностных мембранах эндометриоидных очагов [182]. Может быть рекомендован для мониторинга больных в послеоперационном периоде с целью контроля лечения эндометриоза и для выявления рецидивов заболевания [269]. Повышение концентрации СА 125 в сыворотке крови обуславливают различные патологии, связанные с тканями эндоцервикса, эндометрия, маточных труб, брюшины, плевры и перикарда. Роль СА 125 в установлении диагноза эндометриоза хорошо известна, тем не менее, повышение СА 125 нельзя считать строго специфичным у пациентов с ЭОЯ малой величины. Высокая чувствительность и специфичность (89% и 93%, соответственно) СА125 имеет место при умеренном или тяжёлом эндометриозе (согласно стадии III-IV по rASRM). Низкая чувствительность определения концентрации СА 125 ограничивает его полезность при обнаружении минимального эндометриоза.

В последнее время в литературных источниках широко описывается роль *прогестеронзависимого секреторного белка гликоделина А (GdA)* или, как его еще называют *плацентарный протеин (PP14)*. По мнению O D.F и соавт., GdA является многообещающим маркером эндометриоза, и коррелирует с тяжестью заболевания [217]. GdA впервые выявлен ещё в 1976 г., как новый антиген плаценты человека. Высокогликозилированный белок, с молекулярной массой 42000 МВт, проявляющий иммуносупрессивную активность. Наибольший интерес

представляет гликоделин А, который синтезируется преимущественно в железах секреторного и децидуализированного эндометрия и в маточных трубах. В многочисленных исследованиях было показано, что GdA, является высокочувствительным от менструального цикла белком, а его высокие концентрации в сыворотке крови встречаются в поздние лютеиновые и ранние фолликулярные фазы менструального цикла. Очевидно, что GdA, который является ингибитором Т-клеток и вырабатывается самим эндометрием, может способствовать имплантации ретроградного эндометрия и формированию эндометриозных поражений [200, 284].

Большинство учёных полагают, что GdA является надёжным маркером и может использоваться для диагностики эндометриоза, даже при минимальных его формах [172,279].

В работе Vida Kosbek и соавт. были выявлены значительно более высокие уровни GdA в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости у больных эндометриозом, по сравнению с женщинами контрольной здоровой группы [173].

Одной из важных проблем в процессе диагностики эндометриоза, является изменчивость визуализации перитонеальных гетеротипий и не возможность оценки стадии распространения процесса, даже при лапароскопической визуализации. Сообщается о непигментированных типах, мельчайших очагах белого и красного цвета, коричневые пятна на брюшине, а зачастую мизерные формы, включая микроскопические, которые не вызывают каких-либо изменения поверхности брюшины. Для определения эндометриозных гетеротипий не видимых глазу и определения стадии распространения эндометриоза было предложено *определение биомаркеров в перитонеальной жидкости* [95,182]. Krasnicki D. соавт. доказали, что чувствительность теста СА125, оцениваемая в перитонеальной жидкости при эндометриозе была выше, чем соответствующая сывороточная проба. Было предложено, что измерение уровня СА125 в перитонеальной жидкости может быть полезным для выявления ранней стадии эндометриоза. Признано, что содержимое ЭОЯ выделяет СА125 в очень высокой концентрации, при глубоком инфильтративном эндометриозе происходит секреция

CA125 в кровотоке, в то время как поверхностные гетеротипии секретируют онкомаркер преимущественно в перитонеальную жидкость [95].

При сравнительной оценке, двух биомаркеров, по данным Косбек V. и соавт., и чувствительность и специфичность GdA в качестве биомаркера эндометриоза яичников в перитонеальной жидкости достигает 79,7% и 85,5 %, для CA 125 – 75,6% и 78,4% соответственно.

В исследуемой литературе есть указания на связь бесплодия у женщин с наружным генитальным эндометриозом, у которых резко повышается уровень GdA в перитонеальной жидкости за счет его гиперпродукции [85]. Патогенетический механизм, ответственный за высокие уровни биомаркеров в перитонеальной жидкости остается до конца неясным. В перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом имеет место асептическое воспаление, характеризуется нарушением функции иммунокомпетентных клеток [162]. Повышенная концентрация CA125 и GdA у пациентов с эндометриозом, может быть связана с воспалительным процессом в малом тазу [76,84,141,181]

Поиск опосредованной взаимосвязи между экспрессией GdA в тканях и возможностью малигнизации ЭОЯ не дал окончательного ответа. Прогестеронзависимый секреторный белок GdA в основном экспрессируется в эндометриоидных поражениях с секреторным ответом, однако, он может присутствовать в поражениях с пролиферативными и атрофическими изменениями.

При ИГХ исследовании образцов ткани ЭОЯ GdA присутствовал только в цитоплазме эпителиальных клеток. Очевидно, что эпителиальные клетки в очагах эндометриоза могут быть основным источником повышения экспрессии его в ткани ЭОЯ. При ИХГ экспрессии GdA в ткани авторы наблюдали присутствие белка в 25-30% эндометриоидных клеток. Секреторный белок GdA правомерно рассматривать как потенциальный прогностический маркер развития и пролиферации ЭОЯ.

Следовательно, для понимания прогностической значимости количественного определения CA125 и GdA в биологических жидкостях и тканях

необходимы дальнейшие исследования, включающие точную оценку размера ЭОЯ, локализации, топографии и стадии распространения заболевания, что позволит определить их надёжность и возможность внедрения в повседневную практику.

1.4 Иммуногистохимические маркеры эндометриодных образований яичников малой величины

Актуальным предметом изучения молекулярной медицины стали особенности стероидогенеза, пролиферации, анти- и апоптотических процессов, неоангиогенеза и инвазии, играющие роль в возникновении и прогрессировании ЭОЯ [4].

Хорошо известно, что прогестерон и эстрогены действуют главным образом через свои родственные рецепторы, вызывая каскады сигнальных путей и реализуя программы экспрессии генов. При эндометриозе, когда эндометриодная ткань растёт вне полости матки, передача сигналов прогестерона и эстрогена нарушается, что обычно приводит к резистентности к прогестерону и доминированию эстрогена [9, 57,68,199]. Если сведения о нарушении стероидогенеза в эктопическом эндометрии вне яичников при перитонеальной форме эндометриоза в литературе имеются, то касательно ЭОЯ, особенно малой величины данные отсутствуют.

Половые стероидные гормоны реализуют свои эффекты в тканях за счёт экспрессии *эстрогеновых (ER)* и *прогестероновых (PR)* рецепторов. Выделяют два типа рецепторов: ядерные и мембранные [271]. Существует два типа ядерных рецепторов эстрогена - *ER α* и *ER β* . Рецептор *ER α* был клонирован еще в 1986 - 1996 годах и экспрессируется преимущественно в матке и яичниках, а *ER β* - экспрессируется в нервной системе, яичниках, сердечно-сосудистой системе [165]. У пациенток репродуктивного возраста *ER α* присутствует в строме и эпителии на поверхности яичника. Активность *ER α* повышает клеточную адгезию и пролиферацию, регулирует воспалительную передачу сигналов при эктопических очагах ЭОЯ [195]. В стенке ЭОЯ экспрессия ядерных рецепторов к эстрогенам и прогестерону резко отличается по сравнению с нормальным эндометрием [195]

Остается до конца неясной роль эстрогенов в контроле пролиферативных процессов в патогенезе эндометриоза. По данным Colon-Caraballo M. и соавт., при эндометриозе наблюдается снижение экспрессии рецепторов прогестерона в эндометриоидных гетеротопиях и эутопическом эндометрии по сравнению с эндометрием женщин без патологии [117]. Нарушение баланса между «ингибиторной» изоформой (PR-A) и «активирующей» изоформой (PR-B) прогестероновых рецепторов может быть одной из причин развития эндометриоза.

Ряд авторов обращает внимание на активность клинических проявлений ЭОЯ в зависимости от морфологических особенностей образования, в связи с чем вводится понятие морфофункциональной активности ЭОЯ. Существует мнение, что очаги эндометриоза яичников формируются из клеток эндометрия с высокой пролиферативной активностью и пониженным уровнем апоптоза [183]. При этом причины возрастания функциональной активности эктопического эндометрия у пациенток с ЭОЯ многообразны [11].

Одним из наиболее перспективных маркеров пролиферации считается антиген *Ki-67*, экспрессируемый почти во всех фазах митотического цикла и, таким образом, показывающий размер пролиферативного пула [83]. Доказательством этого убеждения является установленная корреляция между экспрессией *Ki-67* и количеством митозов в клетках. Имеются данные, что пролиферативная активность напрямую зависит от степени гистологической злокачественности, степени инвазии, наличия метастазов, также она обратно пропорциональна связи между уровнем *Ki-67* и наличием рецепции к стероидным гормонам [132].

Результаты Alif M. и соавт. показали, что существует значительная связь между уровнем экспрессии *Ki-67* и размером ЭОЯ [83]. Исследования по этому вопросу ранее никогда не проводились, но аналогичное исследование было проведено для выяснения взаимосвязи между *Ki-67* и размером опухоли, например, опухолями молочной железы [286]. В этом исследовании *Ki-67* использовался в качестве индекса пролиферации для указания терапевтического успеха. Низкие уровни *Ki-67* указывают на низкий уровень пролиферации и регрессии опухоли

после введения терапии, а высокая экспрессия Ki-67 имела высокую специфичность к уровню прогрессирования опухоли.

Повышенные уровни экспрессии Ki-67 в ЭОЯ показали, что эндометриоз яичников имеет высокую скорость пролиферации. Это связано с тем, что клетки эндометрия, которые растут вне полости, вызывают воспаление, инвагинируют, образуя кистозную массу.

В изученных научных работах отмечена прямая корреляционная зависимость не только размеров ЭОЯ, но и стадией распространения эндометриоза и экспрессией Ki-67 [30, 132]. На ранних стадиях I-II стадия по (rASRM) уровень экспрессии Ki-67 не превышал 6-10%. Это доказывает, что на ранних стадиях уровень пролиферации, инфильтрации и инвазии незначителен, что отражается на результатах во время операции, а именно на поверхностных поражениях эндометриоза и спаек. На стадиях III и IV наблюдается положительная корреляция между стадией эндометриоза и экспрессией Ki-67, достигающих 71,4% в стенке ЭОЯ, что свидетельствует о пролиферативной активности, играющей роль в прогрессировании заболевания [288]. С персистенцией заболевания пролиферация возрастёт. В другом исследовании обнаружена положительная корреляция между уровнем Ki-67 при ИГХ-исследовании и сывороточным содержанием СА125 при эндометриозе III-IV стадии [168]. Экспрессия Ki-67 в очагах эндометриоза может отличаться в зависимости от их локализации [132].

В исследовании Бурлева В., было показано, что в субэпителиальной строме ЭОЯ у 5(17,2%) наблюдалось статистически достоверно значимое увеличение пролиферативной (Ki-67) ангиогенной активности, по отношению к 24 (82,8%) больным с низкой пролиферативной и ангиогенной активностью [11]. У всех преобладала односторонняя топография ЭОЯ.

На сегодняшний день физиологическая роль антигена Ki-67 до конца ещё не ясна, однако данный белок может быть использован в качестве универсального маркера степени пролиферативной активности при оценке активности роста ЭОЯ, непосредственно коррелирующий с размером образования и стадией развития эндометриоза позволяя определять тактику ведения пациента.

Среди белков, которые были обнаружены до настоящего времени, белок *p53* является наиболее известным белок-супрессором опухолей. *p53* кодирует нуклеофосмин, который состоит из 393 аминокислот и действует как фактор транскрипции, связываясь с определёнными мишенями ДНК. Белок *p53* является регулятором клеточного деления с точки зрения регуляции клеточного цикла, роста клеток и апоптоза. Стабильная экспрессия *p53* жизненно необходима для регуляции клеточного цикла. Удаление или мутация *p53* является важным этапом при злокачественных поражениях. Аномальный апоптоз является одной из наиболее важных причин в патогенезе и развитии ЭОЯ. По данным Di Nisio V и соавт., такая тенденция отмечена и в клетках ЭОЯ малой величины [126]. По мнению Nasu K. и соавт, повышение экспрессии *p53*, можно рассматривать как ранний признак повреждения ткани, что указывает на то, что кора яичника sensibilizirovana к апоптозу, что является сигналом для отказа от выжидательной тактики в отношении ЭОЯ малой величины [209].

Семейство протеинов *Bcl* в настоящее время является одним из известных белков нарушения апоптоза в клетках [100]. Протонкоген *Bcl2*, расположенный на хромосоме 18, кодирует белок *bcl-2* ингибитор апоптоза, который важен для определения того, будет ли клетка необратимо передана апоптозу. Этот белок локализуется на митохондриальных мембранах и препятствует запрограммированной гибели клеток [210]. По данным Nan A.R и соавт, секреция *Bcl-2* повышена в эутопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом по сравнению с эктопическими эндометриоидными очагами, что свидетельствует о повышенном потенциале к диссеминации эутопического эндометрия у пациенток.

На ранних стадиях формирования эндометриоза прикрепление клеток может возникать вследствие деградации внеклеточного вещества, которое играет ключевую роль в развитии эндометриоза [191]. Интегрины – семейство межклеточных адгезивных молекул, которые осуществляют прикрепление клеток к белкам межклеточного вещества, тем самым определяющие процессы клеточной миграции и инвазии. Нарушение работы белков семейства интегринов были описаны при эндометриозе. β – катенин выполняет функцию межклеточного

взаимодействия и внутриклеточной передачи сигнала. Отклонение в работе кадгеринов и интегринов вовлечены в начало и прогрессирование опухолевых процессов [197, 202, 251, 259, 287]. Shaco-Levy R. и соавт. опубликовали данные о снижении уровня кадгеринов в ЭОЯ, что стало основанием предположить, что эти изменения играют ключевую роль в патогенезе эндометриоза [259]. В последних исследованиях было показано, что в эндометриоидных очагах наблюдается увеличение уровня β – катенина, что определяет роль этого белка в механизмах формирования эндометриоза.

Диагностика ЭОЯ малой величины остаётся чрезвычайно актуальной и широко обсуждаемой проблемой в гинекологической практике. Обширный поиск новых лабораторных тестов и прогресс в технологиях визуализации обещают новые диагностические инструменты в ближайшем будущем. Выявление группы пациентов с высоким риском развития эндометриоза, его прогрессирования, с полной клинической оценкой, подкреплённой анализом эхографических, сывороточных и морфологических маркеров позволяет определить метод оперативного вмешательства для сохранения репродуктивного потенциала женщины.

1.5. Органосохраняющие операции при эндометриоидных образованиях яичников малой величины

На сегодняшний день как в отечественной, так и зарубежной литературе, не существует однозначного мнения в отношении тактики ведения пациентов с ЭОЯ малой величины [35,106,107,119,270]. Отсутствие единого мнения является предметом многочисленных дискуссий о предпочтительной технике хирургического лечения, адекватности её объёма, целесообразности самого факта оперативного вмешательства [16, 134,135, 147,148 274].

Рядом исследователей, поддерживается динамический мониторинг и отказ от хирургического вмешательства для ЭОЯ малой величины, из-за высокого риска потери фолликулярного пула превосходящим непосредственное влияние образования на здоровую яичниковую ткань [79, 90,94,101,108].

Применительно к системному обзору Кокрановской базы данных, удаление ЭОЯ диаметром менее 3 см не даёт преимуществ по частоте наступления беременности. Члены ассоциации считают необходимым оперировать ЭОЯ малого размера только при наличии болевого синдрома и бесплодия, в отсутствие клинических проявлений при диаметре более 4 см [104, 109, 127, 283]. По мнению Shi J. и соавт. надо дать возможность выполнить женщине свою репродуктивную функцию, после чего подвергать её хирургическому лечению ЭОЯ [260].

Однако риск динамического роста ЭОЯ, возможность негативного влияния на фертильность, персистенция болевого синдрома и угроза малигнизации убеждают клиницистов в обоснованности хирургического вмешательства.

Определение предпочтительного хирургического подхода в отношении ЭОЯ малой величины представляет собой предмет многочисленных дискуссий во всем мире. Малоинвазивные вмешательства направлены на коррекцию морфофункциональных изменений овариальной ткани, уменьшение воспалительных изменений в паренхиме яичника.

Ультразвуковая аспирация ЭОЯ, рассматривается в современной литературе, как альтернатива проведению хирургического лечения, хотя и не может быть рекомендована в качестве первой линии лечения [145, 241]. Процедура впервые предложенная Aboulghar и соавт. ещё в 1991г. Аспирацию ЭОЯ было предложено дополнить ирригацией *in situ* склерозирующими агентами. Используемые склерозирующие вещества варьируют от тетрациклина до метотрексата [115], рекомбинантного интерлейкина – 2 и этанола [145]. Механизм действия склеротерапии заключается в сочетании цитотоксического действия, гипертонической дегидратации клеток, коагуляции и тромбоза. Считается, что вследствие непосредственного воздействия склерозирующего вещества происходит нарушение эпителиальной оболочки ЭОЯ, с последующим воспалением и фиброзом, что в конечном счёте приводит к облитерации ЭОЯ. Несмотря на значительные преимущества склеротерапии перед операцией, из-за высокого процента рецидива, после ультразвуковой аспирации (по разным данным от 45- 64%), в нашей стране данная методика не получила широкого применения

[22]. Ультразвуковая аспирация ЭОЯ может быть применима для пациентов, которые отказываются или которым по разным причинам, противопоказано проведение оперативного вмешательства, у пациентов с рецидивом ЭОЯ. Невозможность проведения гистологического исследования для исключения малигнизации, склоняет большинство клинических специалистов в пользу хирургического лечения.

По утверждённым в 2013 г. Министерством здравоохранения клиническим рекомендациям по эндометриозу, хирургическое лечение лапароскопическим доступом, является преимущественным для лечения впервые выявленных ЭОЯ с целью верификации диагноза, независимо от размеров образования.

Европейская ассоциация репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) с 2008 года рекомендует выполнять пунктирование, санирование и аблацию или вапоризацию стенки образования после тщательной ревизии для ЭОЯ диаметром менее 3 см, свыше или равной 3 см - полное удаление стенки ЭОЯ, с помощью техники стриппинга [135]. Частота рецидивов, при аблации для ЭОЯ малой величины не превосходит таковую при эксцизии, а комплексный анализ морфофункциональных показателей превосходит аналогичные показатели использования эксцизии.

Выбор наиболее щадящего метода лапароскопического лечения, отвечающего принципам функциональной хирургии для сохранения овариального пула и сведения к минимуму риска рецидива при эндометриозе яичников - остро дискутируется в современной литературе [93,104, 139,174, 206].

С учетом арсенала инновационных эндовидеохирургических технологий, применения различных хирургических техник и термических энергий (механическая, электрическая, плазменная, звуковая, лазерная) хирургами-гинекологами во всем мире предприняты попытки снижения хирургического воздействия на овариальную ткань.

Лапароскопическая эксцизионная техника или техника стриппинга (от англ. «stripping» - раздевать) продолжает оставаться основным методом лечения ЭОЯ у пациенток с нереализованной репродуктивной функцией, независимо от размеров

ЭОЯ [94, 171, 231, 264]. Кокрановский обзор, опубликованный в 2008 г. постановил, что эксцизионная хирургия эндометриоза яичников приводит к более благоприятному исходу в отношении болевого синдрома, низкого количества рецидивов (14,8-40,0%) и последующей самопроизвольной беременности у субфертильных женщин [112]

В настоящее время всё больше специалистов сомневаются в безопасности вылушивания ЭОЯ в отношении последующего функционирования яичников [111,139]. Механизмы повреждения овариальной ткани после оперативной эксцизии могут быть обусловлены механическим повреждением, из-за непреднамеренного иссечения здоровой ткани яичника в ходе операции, а также локальным воспалением в зоне иссечения: нарушение кровотока после применения электрокоагуляции. Многие российские и зарубежные авторы подтверждают наличие фолликулов в удаленной вместе со стенкой образования ткани яичников [33,121, 198, 208, 240, 260]. Romualdi P.A отметил, что большое количество удалённых фолликулов в гистологических препаратах определялись именно у женщин с малыми размерами ЭОЯ [240].

Остановливаясь на проблеме механического непреднамеренного удаления здоровой ткани яичника совместно с капсулой ЭОЯ, большинство исследователей сходятся во мнении, что мастерство хирурга не сказывается на послеоперационных результатах [96]. Somigliana E. и соавт. коррелировали степень истощения ОР с легкостью удаления капсулы во время стриппинга [264]. Viacchiardi C P и соавт. [96] в своей работе подтвердили, что в 92% наблюдений по данным гистологического исследования вместе с капсулой ЭОЯ визуализировалась перикапсулярная ткань яичника, содержащая первичные и преантральные фолликулы, несмотря на все хирургические усилия, применяемые хирургом во время операции. В работе H. Roman и соавт.[238] здоровую ткань яичника с фолликулярным аппаратом обнаруживали в 97% исследуемых гистопрепаратов, а объём удаленной ткани был прямо пропорционален диаметру образования и не коррелировал с возрастом пациентов. Интересными представляются результаты исследований А.А. Соломатиной [63], указавшей на более значительное снижение

овариального резерва у пациенток, оперированных по поводу ЭОЯ, в отличие от других доброкачественных образований яичников, что подтверждают данные зарубежных исследователей [116]. По сравнению с фолликулярными кистами и кистами желтого тела, наиболее выраженные изменения склеротического характера имели ЭОЯ [122,125, 276]. Фиброзная ткань плотнее, чем паренхима яичника, что обуславливает сложности в удалении ЭОЯ при простой тракции, приводя к потере овариальной ткани.

Причиной снижения фолликулярного запаса у пациенток с ЭОЯ после хирургического лечения может быть использование высокочастотных энергий для остановки кровотечения, особенно при локализации ЭОЯ в области ворот яичника и длительной персистенции образования [74, 88]. Как известно, ЭОЯ являются кисты кортикальной имплантации, инвагинации. Плотное сращение между капсулой ЭОЯ и центральной перикапсулярной части гонады обуславливает продолжающееся диффузное кровотечение, сложно поддающееся коррекции, даже при долговременной коагуляции. При выполнении лапароскопической техники стриппинга ЭОЯ, может возникнуть диффузное кровотечение, диктующее необходимость использования дополнительных мер гемостаза.

Кровоснабжение яичника поддерживается связкой яичника и связочной подвеской мезосальпинкса [245]. Прогрессирующий эндометриоз часто затрагивает эти структуры и вызывает обширный спаечный процесс. Одной из основных целей хирургии эндометриоза является улучшение фертильности путем восстановления нормальной анатомии репродуктивных органов. Однако проведение полного или частичного адгезиолизиса рискует повлиять на кровоснабжение яичника и нарушить сосудистую архитектуру. Подобные наблюдения подробно описаны в работе Saito A и соавт., в которой сообщили о значительном снижении АМГ после операции у пациентов после эксцизии, с точки зрения состояния мезосальпинкса [110, 246].

Нарушение внутрияичникового кровотока, приводит к развитию асептического воспаления, отека, с развитием тромбоза и фиброза в ткани яичника, что является еще одной причиной потери фолликулов и может привести к

необратимым структурным изменениям ткани в послеоперационном периоде [247]. Длительная экспозиция коагуляции может привести к полной денатурации белковых структур. «Коагуляционный некроз», характеризующий пространство между коагулированной и интактной тканью оказывает непосредственное влияние на степень воспалительных изменений, интенсивность послеоперационных болей и темпы заживления овариальной ткани.

При рассмотрении эксцизионных методик оперативного вмешательства, мы не можем обойти вниманием, большое количество научных работ посвященных поиску наиболее щадящих методов остановки кровотечения, отличающихся одновременно высокой направленностью и избирательностью действия [18, 21, 69, 74, 192].

Вопрос о наиболее предпочтительном методе гемостаза в отношении ЭОЯ малой величины, для рациональной остановки кровотечения после проведения эксцизионных техник оперативного лечения остаётся открытым [61, 63, 67, 75, 123]. Аргументы в пользу применения аргоноплазменной коагуляции или СО₂ лазера против биполярной коагуляции при лечении ЭОЯ отсутствуют [227]. Поиск дополнительных, персонифицированных техник лечения ЭОЯ, которые позволят обойтись без применения дополнительной коагуляции для остановки кровотечения, а также восстановиться внутренней архитектонике гонады в короткие сроки, позволит сохранить репродуктивный потенциал женщины.

Ранее опубликованные обзоры, посвящённые оценке ОР после эксцизионных методик, вероятно, слишком поспешно пришли к выводу, что удаление псевдокапсулы является лучшим вариантом для лечения ЭОЯ [96, 218]. Резюмируя доступную литературу, мы пришли к выводу, что морфофункциональное состояние яичников, значительно уменьшается после эксцизионной хирургии и несёт в себе потенциальный риск дальнейшей фолликулярной депривации.

С учетом предикции репродуктивных нарушений была предложена лапароскопическая методика *пункционно-абляционного лечения* или *техника фенестрации и вапоризации* стенки ЭОЯ малой величины [21, 81, 106, 139, 147, 148, 150]. Подобная методика предполагает полное опорожнение

ЭОЯ, селективную точечную коагуляцию внутренней стенки образования с использованием БПК или АПК и в некоторых случаях CO₂ лазерной коагуляции. Отказ от щепетильного удаления капсулы ЭОЯ имеет решающее значение для сохранения коры яичника, содержащей первичные фолликулы и поддержания адекватного кровоснабжения яичника [167]. Недостатки подобной методики многие исследователи связывают с высоким процентом рецидива ЭОЯ в послеоперационном периоде, по разным данным, составляя от 25,6% до 51,6% [103]. Высокий процент рецидива объясняется неполной коагуляцией псевдокапсулы ЭОЯ.

Данные о влиянии пункционно-аблационной техники на овариальный резерв в исследуемой литературе значительно разнятся. Var T. и соавт., в своём исследовании, включающим 48 наблюдаемых сообщили об уменьшении объёма яичников после применения пункционно-аблационной техники, из-за разрушения ткани яичника тепловым эффектом коагуляции [279]. Murali M. и соавт., сравнивая две техники оперативного лечения ЭОЯ, пришли к выводу, что объём яичников после применения пункционно-аблационной методики статистически значимо в 1,5 раза превышал аналогичные значения в группе экцизии [206].

Весьма обнадеживающие результаты были получены группой исследователей во главе с Georievska J. и соавт., обнаружившие в своём исследовании увеличения количества антральных фолликулов в обеих группах после операции, но более частым оно было в группе оперированной пункцией и электрокоагуляцией [147]. Антральные фолликулы оперированного яичника существенно не изменялись по сравнению с дооперационными значениями.

В исследуемой литературе мы не встретили работ, по сравнительному применению различных техник оперативного лечения применительно у пациентов с ЭОЯ малой величины.

Анализируя литературу последних лет, сложно принять решение в отношении техники при эндометриозе яичников. Представленная *комбинированная техника хирургического лечения ЭОЯ*, указывающая на преимущество уменьшения возможного повреждения ткани яичника без вреда для

послеоперационных результатов в отношении наступления спонтанной беременности, низкого процента рецидивов и облегчения симптомов боли может применяться в отношении ЭОЯ малой величины и при билатеральной топографии [129, 231, 241, 274]. Модифицированная методика представляет собой комбинацию техники стриппинга, принятой для большей поверхности образования и аблации оставшегося интимно спаянного участка капсулы ЭОЯ, расположенного вблизи собственной связки яичника, для лучшего сохранения овариальной ткани. Адаптированная хирургическая техника может рассматриваться, как двухэтапный подход к лечению, что видится особенно актуальным для ЭОЯ большей величины.

До сих пор остаётся остро дискуссионным в современной гинекологии вопрос целесообразности повторного оперативного лечения ЭОЯ, у пациентов с рецидивом эндометриоза [68]. При рецидивирующих ЭОЯ, если на предыдущих этапах хирургическое лечение уже выполнялось, следует сменить тактику. Учитывая низкий риск малигнизации и отсутствие данных об улучшении фертильности решение вопроса о повторном хирургическом лечении должно быть принято на основании оценки клинических симптомов и размера образования.

Большинство авторов убеждены, что любое ЭОЯ у женщин с бесплодием, планирующих программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) должно быть удалено. У пациенток с ЭОЯ малых размеров и бесплодием, планирующим программу ЭКО, оперативное лечение оправдано при наличии боли и дискомфорта [26] однако следует выбрать способ удаления: эксцизия или пункционно-аблационное лечение, что будет зависеть от опыта хирурга. Имеются противоречивые публикации, указывающие на то, что эффект от эксцизии может быть отрицательным, в то же время другие находят, что ответ яичников и результаты цикла ЭКО остаются неизменными [118]. Сторонники хирургии утверждают, что ответ на стимуляцию при нелеченых ЭОЯ может оказаться «бедным». Однако единого мнения по этому вопросу в литературе отсутствует [212].

Так что же такое эндометриоидное образование яичника? Это источник злокачественной опухоли или фактор, влияющий на овариальный резерв? Удалять

ли ЭОЯ малой величины (до 3 см) или наблюдать их и дать женщине возможность осуществить репродуктивную функцию? Какую технику оперативного лечения предпринять для сохранения овариального резерва и сведения к минимуму риск репродуктивных потерь?

Для ответа на эти вопросы, в настоящее время, перед учёными разных стран стоит актуальный вопрос, о тактике ведения пациенток репродуктивного периода с ЭОЯ малой величины. Совершенствование техники эндоскопических операций даст возможность проведения органосохраняющих оперативных вмешательств, с целью сохранения овариального резерва при ЭОЯ малой величины.

Глава II . КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика наблюдений

Настоящая работа выполнена за период с 2013 - 2019 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский университет им. Н. И. Пирогова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (зав. кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор М.А Курцер) в гинекологических отделениях городской клинической больницы №31 ДЗ г. Москвы (главный врач – к.м.н. Н.М. Ефремова) и в лаборатории клинической морфологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (зав. лабораторией - профессор, д.м.н Л.М Михалева).

Согласно поставленной цели и задачам, нами был изучен репродуктивный потенциал наблюдаемых, перенесших органосохраняющее хирургическое лечение по поводу эндометриoidных образований яичников (ЭОЯ) малой величины, с последующим иммуноферментным и иммуногистохимическим исследованием маркёров в биологических жидкостях (сыворотка крови, перитонеальная жидкость) и образцах ткани ЭОЯ.

Нами проанализированы 176 пациенток с ЭОЯ малой величины диаметром менее 3 см, подвергшихся оперативному лечению лапароскопическим доступом.

Обследованные с ЭОЯ малой величины разделены на 2 группы, с учётом техники проведения оперативного вмешательства. В **I группу** были включены 112 наблюдаемых, которым проведена **эксцизия** по общепринятой методике. **II группу** сформировали 64 пациентки, которым выполнялась **пункционно-аблационная методика**, с биопсией стенки ЭОЯ. С учётом топографии ЭОЯ мы разделили всех наблюдаемых на две подгруппы. В **подгруппу А** включены 121 пациентка с **монолатеральным (односторонним)** расположением, в **подгруппу В** 55 с **билатеральной (двусторонней)** топографией (таблица 1).

Соматически здоровые женщины репродуктивного возраста ($n=30$), с регулярной менструальной функцией, без оперативных вмешательств на придатках матки, имеющих спонтанную овуляцию, в возрасте не старше 40 лет и непринимавшие КОК в течение 1,5 лет - составили группу контроля. Контрольная группа сформирована из пациенток, обратившихся в клинику с целью решения вопросов контрацепции.

Таблица 1

Ранжирование пациенток с эндометриоидными образованиями яичников малой величины с учетом техники оперативного лечения и топографии.

Группы Подгруппы	I группа эксцизия $n=112$ (63,6%)		II группа пункционно-аблац. $n=64$ (36,3%)		Всего $n=176$ (100%)
	абс.	%	абс.	%	
A Монолатеральные (односторонние) $n = 121$ (68,7%)	79	44,8	42	23,8	
B Билатеральные (двусторонние) $n = 55$ (31,2%)	33	18,7	22	12,5	

Как следует из представленных данных в таблице 1, наибольшее число пациенток, включённых в исследование, составили наблюдаемые, с односторонней локализацией ЭОЯ 79 (44,8%) в I-ой группе и 42 (23,8%) от общего числа наблюдаемых вошли в II-ю группу. Двусторонняя топография встречалась у каждой четвертой пациентки, которой планировалось проведение эксцизионной лапароскопической техники, пункционно-аблационная техника предпринята каждой третей с двусторонним расположением. Показанием к выбору техники оперативного лечения ЭОЯ служил возраст наблюдаемых, размер, топография и локализация ЭОЯ, рецидивирующая форма эндометриоза яичников, показатели овариального резерва, по данным УЗИ и гормонального исследования, до

оперативного лечения, выраженность спаечного процесса и болевого синдрома, бесплодие, готовность пациенток вступить в программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и ЭКО.

Участники исследования информированы о предполагаемом объеме оперативного вмешательства, лапароскопической технике, а также о возможных рисках рецидива и осложнениях. Все наблюдаемые дали письменное согласие и разрешение на участие в данном исследовании

Критериями включения: репродуктивный возраст от 18 до 40 лет, ЭОЯ размером менее 30 мм, обследованные, заинтересованные в сохранении и осуществлении репродуктивной функции или страдающие эндометриоз-ассоциированным бесплодием, рецидивирующие ЭОЯ, отсутствие курса гормональной терапии комбинированными оральными контрацептивами в течение шести месяцев до оперативного лечения.

Критерии исключения: предшествующие операции на придатках матки, за исключением эндометриоза, пограничные или злокачественные овариальные образования в анамнезе, эндокринные и аутоиммунные заболевания, ИМТ более 35 кг/м².

Возраст обследованных колебался от 19 до 40 лет. Средний возраст составил $29,5 \pm 3,02$ лет. Распределение пациенток по возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 2

Возрастная характеристика обследованных с эндометриоидными образованиями малой величины

Возраст, обследованных больных, лет	I группа n=112				II группа n=64					
	А n=79		В n=33		А n=42		В n=22		Всего n=176	
	Абс	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%
<20	1	1,3	-	-	1	2,4	-	-	2	1,2
21-26	23	29,1	17	51,5	15	35,7	10	45,4	65	36,9
27-31	48	60,7	13	39,4	10	23,8	15	68,1	86	48,8
32-37	12	15,1	4	12,1	2	4,7	-	-	19	10,7
>38	2	2,5	-	-	2	4,7	-	-	4	2,3

Следует отметить, что наиболее часто ЭОЯ встречались в репродуктивном периоде. Подавляющее большинство обследованных - 86 (48,8%) находились в возрастном периоде 27-31 год. Обе техники оперативного вмешательства: эксцизионная и пункционно-аблационная были выполнены с одинаковой частотой во всех возрастных периодах. В возрасте старше 38 лет находились 4 (2,3%) пациентки.

Оценивая менструальную функцию, выявлено, что продолжительность менструального цикла колебалась от 21-35 дней ($28,34 \pm 2,79$ дней). Средняя длительность менструального кровотечения составила $5,45 \pm 1,02$ дней (3-8 дней). Сведения о характере менструальной функции представлены в таблице 3.

Таблица 3

Характеристика менструальной функции у пациенток с эндометриоидными образованиями яичников малой величины

Характер менструальной функции	Количество больных									
	I группа n=112				II группа n=64				Всего	
	А n=79		В n=33		А n=42		В n=22		n = 176	
Менархе	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%
- раннее *	5	6,3	3	9,1	3	7,1	1	4,4	12	6,8
- своевременное**	73	92,4	30	90,9	38	90,4	21	95,4	162	92,0
- позднее ***	1	1,3	-	-	1	2,3	-	-	2	1,1
-альгодисменорея	10	12,6	24	72,7	12	28,5	15	68,1	61	34,6
-гипоменорея	4	5,0	13	39,3	3	7,1	7	31,8	27	15,3
-гиперполименорея	10	12,6	30	90,9	6	14,2	16	72,7	62	35,2
-опсоменорея	1	1,2	3	9,0	2	4,7	1	4,5	7	3,9
-регулярные	68	86,0	27	81,8	31	73,9	17	77,3	143	81,2
-нерегулярные	9	11,3	5	15,1	10	23,8	4	18,1	28	15,9
-ациклические кровяные выделения	2	2,5	1	3,0	1	2,3	1	4,5	5	2,8

*Примечание *моложе 9 лет; **10-15 лет; *** старше 16 лет*

Средний возраст наступления менархе соответствовал популяционному и был равен - $12,5 \pm 0,28$ и $12,9 \pm 0,31$ года, соответственно по группам. У подавляющего большинства 162 (92,0%) менархе наступило своевременно с 10 до 15 лет. Ранее наступление менархе наблюдалось у 12 (6,8%) опрошенных. Позднее менархе выявлено только у 2 (1,1%) пациенток.

При анализе менструальной функции эуменорея встречалась у преобладающего большинства женщин – 143 (81,2%). Выраженные изменения менструальной функции были установлены у обследованных с двусторонними ЭОЯ в обеих группах: меноррагии отмечались у каждой третьей пациентки, у каждой второй установлен нерегулярный менструальный цикл. Несмотря на малый размер ЭОЯ альгодисменорея установлена - у 61 (34,6%) обследованной. Индивидуальный анализ показал, что скудный характер менструаций по типу опсоменореи – 1-2 дня, через 35-40 дней, встречался у пациенток, ранее оперированных по поводу ЭОЯ.

Из 5 пациенток с ациклическими кровяными выделениями 4 перенесли гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием. По результатам гистологии, железистая гиперплазия выявлена у 2, железисто-кистозная – у 1, железисто-фиброзный полип обнаружен у 1 пациентки.

Поводом для госпитализации послужило обнаружение ЭОЯ малой величины на профилактическом осмотре, во время ультразвукового исследования органов малого таза, при подготовке к программам ВРТ и ЭКО. При детальном опросе пациенток выявлены особенности сопутствующих жалоб: учитывая небольшую величину образования жалобы, были слабо или умеренно выраженными, не снижали качество жизни и не являлись первичным поводом для оперативного вмешательства.

Характер жалоб обследованных пациенток представлен в таблице 4.

Таблица 4

Жалобы обследованных пациенток с эндометриоидными образованиями яичников малой величины

Жалобы	I группа n=112				II группа n=64				Всего n =176	
	А n=79		В n=33		А n=42		В n=22		n =176	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Боли внизу живота										
-тянущие	43	54,5	19	57,5	35	83,3	20	90,9	117	68,7
-острые	2	2,5	-	-	3	7,1	1	4,5	6	3,4
Нарушения менструального цикла										
-альгодисменорея	19	24,0	14	42,4	16	38,0	12	54,5	61	34,6
-гиперполименорея	15	18,9	8	24,2	14	33,3	7	31,8	44	25,0
-ациклические кровяные выделения	2	2,5	1	3,0	1	2,3	1	4,5	5	2,8
-олигоменорея	3	3,7	1	3,0	1	2,3	-	-	4	2,2
Бесплодие										
-первичное	21	26,5	9	27,3	11	26,1	6	27,3	47	26,7
-вторичное	5	6,3	3	9,0	8	19,0	5	22,7	21	11,9
Диспареуния	7	8,9	5	15,1	4	9,5	6	27,2	22	12,5
Отсутствие жалоб	12	15,1	6	18,1	3	7,1	-	-	21	11,9

При оценке жалоб у обследованных пациенток выявлено, что тянущие боли внизу живота характерны для 117 (68,7%) опрошенных.

Следующей по частоте жалобой были нарушение менструального цикла, выявленное у 2/3 обследованных с билатеральным расположением ЭОЯ. Нарушение менструального цикла по типу альгодисменореи чаще наблюдалась у обследованных с двусторонними ЭОЯ во II группе. Нарушение половой жизни по типу диспареунии отмечено у каждой 4 пациентки.

Оценивая частоту бесплодия среди пациенток с ЭОЯ, худшие результаты установлены в подгруппе пациенток с билатеральным расположением ЭОЯ. Нами отмечено увеличение частоты первичного бесплодия в 2,8 раза у пациенток с билатеральным расположением ЭОЯ.

При оценке репродуктивной функции мы выявили те или иные нарушения с учетом топографии ЭОЯ малой величины. Данные о состоянии репродуктивной функции обследуемых с ЭОЯ представлены в таблице 5.

Таблица 5

Характеристика репродуктивной функции больных эндометриозными образованиями яичников малой величины

Репродуктивная функция	I группа n=112				II группа n=64				Всего n=176	
	А n=79		В n=33		А n=42		В n=22			
	Абс	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%
Количество беременностей										
-отсутствие беременностей	29	36,7	15	45,4	19	45,2	14	63,6	81	46,0
- одна	18	22,8	11	33,3	16	38,0	8	36,3	53	30,1
- две	14	17,7	8	24,2	10	23,8	6	27,2	38	21,6
- три и более	2		-	-	1		-	-	3	20,2
Количество родов										
- отсутствие родов	35	44,3	29	87,8	16	38,0	17	77,3	97	55,1
- одни	12	15,1	7	21,2	5	11,9	3	13,6	27	15,6
- двое	7	8,8	3	9,0	6	14,2	2	9,0	18	10,2
- трое и более	1	1,3	-	-	-	-	-	-	1	0,5
Аборты										
- отсутствие абортов	26	33,3	13	41,9	13	33,3	8	32,0	60	34,6
-самопроизвольные	27	34,1	7	21,2	1	2,4	3	13,6	38	21,5
- искусственные	4	5,0	2	6,0	3	7,1	1	4,5	10	5,7
Внематочная беременность	4	5,0	2	6,0	1	2,4	-	-	7	4,0
Предохранение от беременности*	5	6,3	2	6,0	1	2,4	-	-	8	4,5

Примечание*Комбинированные оральные контрацептивы, ВМК, барьерные методы контрацепции.

Нами было выявлено, что большинство беременностей в анамнезе были у пациенток с односторонней локализацией ЭОЯ, при этом каждая 3 вступала в протокол ЭКО ранее. Количество родов среди пациентов с билатеральными ЭОЯ в 2 раза ниже, чем с моностеральными. При этом каждая пятая отмечала наличие самопроизвольного аборта 10 (5,7%). Частота внематочной беременности достоверно не отличалась в обеих группах.

Каждая пятая из обследованных пациенток предохранялась от нежелательной беременности, используя тот или иной метод контрацепции (комбинированные оральные контрацептивы, презервативы, спермициды).

Проведенное изучение гинекологического анамнеза позволило выявить, что большинство пациенток, включённых в исследование— 148 (85,5%), имели те или иные гинекологические заболевания, полученные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6

**Гинекологические заболевания в анамнезе больных
эндометриоидными образованиями яичников малой величины**

Гинекологические заболевания	I группа n=112				II группа n=64				Всего n=176	
	А n=79		В n=33		А n=42		В n=22			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Воспалительные заболевания* матки и придатков	14	17,7	4	12,1	8	19,0	3	13,6	29	16,4
Заболевания шейки матки**	19	24,0	6	18,1	7	16,6	5	22,7	37	21,0
Миома матки	23	29,1	11	35,5	12	30,8	9	36,0	55	31,2
Аденомиоз	12	15,4	5	16,1	4	10,3	3	12,0	24	13,8
Наружный эндометриоз	5	6,4	2	6,5	3	7,7	2	8,0	12	6,9
Патология эндометрия***	6	7,7	2	6,5	3	7,7	2	8,0	13	7,5
АМК	7	9,0	4	12,9	5	12,8	6	24,0	22	12,7
Опухоли и опухолевидные образования придатков матки****	16	20,5	6	19,4	8	20,5	5	20,0	35	20,2
Апоплексия яичников	2	2,6	-	-	-	-	1	4,0	3	1,7
Доброкачественная патология молочных желез*****	11	14,1	3	9,7	7	17,9	4	16,0	25	14,4
Отсутствие гинекологической патологии	13	16,7	4	12,9	6	15,4	2	8,0	25	14,4

**истинная эрозия шейки матки, лейкоплакия, эктропион;

***гиперплазия и полипы эндометрия

****зрелая тератома, киста желтого тела

*****фиброзно-кистозная мастопатия, фиброаденома молочной железы.

Наиболее частой гинекологической патологией отмечены доброкачественные заболевания шейки матки - 55 (31,8%) пациенток. У 24 из 55 выявлена эктопия шейки матки, у 17 - лейкоплакия, у 14 – эктропион. Лечение шейки матки произведено 48 наблюдаемым из 55: 32 – диатермокоагуляция, 15 –

криодеструкция, аргоноплазменная абляция шейки матки – 5, лазерная терапия проведена 3 пациентам.

Как сопутствующее заболевание у 35 (19,8%) пациентов выявлены наружный эндометриоз 12 (6,9%) и аденомиоз 24 (13,8%). Указанная сопутствующая патология встречалась в 2,3 и в 3 раза чаще в группе эксцизии.

Воспалительные заболевания тела и придатков матки обнаружены у каждой пятой пациентки 29 (16,8%). Каждая вторая ранее получала противовоспалительную, антибактериальную терапию, иммунотерапию.

Говоря о перенесённых оперативных вмешательствах на органах брюшной полости и малого таза важно отметить, что 75 (43,4%) пациенток перенесли то или иное оперативное лечение. Суммированные данные об оперативных вмешательствах у пациенток с ЭОЯ представлены в таблице 7 и 8.

Таблица 7

Перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза у пациенток эндометриоидными образованиями яичников малой величины

Объем оперативных вмешательств	I группа n=112				II группа n=64				Всего n=176	
	А n=78		В n=31		А n=42		В n=22			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Консервативная миомэктомия, резекция узла миомы	7	9,0	-	-	3	7,7	-	-	10	5,8
Тубэктомия	4	5,1	2	6,5	1	2,6	-	-	7	4,0
Коагуляция места разрыва яичника	2	2,6	-	-	-	-	1	4,0	3	1,7
Коагуляция очагов наружного эндометриоза	3	3,8	-	-	2	5,1	-	-	5	2,9
Кистэктомия	12	15,4	3	9,7	4	5,1	3	12,0	22	12,7
Гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки	6	7,7	2	6,5	3	7,7	2	8,0	10	7,5
Кесарево сечение в анамнезе	7	9,0	2	6,5	3	7,7	2	8,0	14	8

Как следует из данных таблицы, наиболее частой операцией на органах малого таза у всех обследуемых пациенток явилась цистэктомия – 22 (12,7%), кесарево сечение перенесли 14 (8,1%) пациенток, гистероскопию – 13 (7,5%), консервативную миомэктомию, резекцию узла миомы перенесли 10 пациенток (5,8%).

Данные таблицы 9 свидетельствуют о том, что наиболее частой операцией у всех обследуемых пациенток явилась аппендэктомия и оториноларингологические

операции (тонзиллэктомия, полипотомия, септопластика) - 16 (9,2%) и 12 (6,9%) соответственно.

Таблица 8

Перенесенные оперативные вмешательства в анамнезе больных эндометриозными образованиями яичников малой величины

Объем оперативных вмешательств	I группа n=112				II группа n=64				Всего n =176	
	А n=79		В n=33		А n=42		В n=22			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Аппендэктомия	8	10,3	3	9,7	2	5,1	3	12,0	16	9,2
Холецистэктомия	3	3,8	-	-	1	2,6	-	-	4	2,3
Резекция щитовидной железы	2	2,3	-	-	-	-	-	-	2	1,1
Секторальная резекция молочной железы	-	-	-	-	1	2,6	1	4,0	2	1,1
Ушивание язвы двенадцатиперстной кишки	-	-	1	1,3	-	-	-	-	1	0,5
Оториноларингологические операции*	7	9,0	-	-	3	7,7	2	8,0	12	6,9

*Примечание *тонзиллэктомия, септопластика*

Говоря об экстрагенитальной патологии, следует отметить, что наиболее частыми заболеваниями в обеих группах являлись: заболевания органов дыхания (23 пациентки - 13,2%) , желудочно-кишечного тракта (75 пациенток - 43,3%). Выявленные у пациенток сердечно-сосудистые заболевания носили характер функциональных вегетососудистых нарушений и встречались у 40 (23,1%) пациенток. Подробные данные об экстрагенитальной патологии представлены в таблице 9.

Таблица 9

Экстрагенитальные заболевания у больных эндометриозными образованиями яичников малой величины

Соматические заболевания	I группа n=112				II группа n=64				Всего n = 176	
	А n=79		В n=33		А n=42		В n=22			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Заболевания дыхательной системы*	8	10,3	5	16,1	7	17,9	3	12,0	23	13,2
Заболевания сердечно-сосудистой системы**	17	21,8	6	19,4	9	23,1	8	32,0	40	23,1
Заболевания желудочно-кишечного тракта***	37	47,4	13	41,9	12	30,8	13	52,0	75	43,3
Заболевания гепатобиллиарной системы****	14	17,9	4	12,9	3	7,7	5	20,0	26	15
Заболевания эндокринной системы*****	7	9,0	3	9,7	2	5,1	3	12,0	15	8,6
Заболевания мочевыделительной системы*****	3	3,8	2	6,5	1	2,6	2	8,0	8	4,6
Отсутствие соматической патологии	12	15,4	4	12,9	4	10,3	2	8,0	22	12,7

Примечание:

*перенесенная пневмония, хронический бронхит, хронический тонзиллит

**вегето-сосудистая дистония, гипертоническая болезнь, варикозное расширение вен нижних конечностей

***хронический гастрит, хронический колит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический дуоденит, дуодено-гастральный рефлюкс, рефлюкс-эзофагит, геморрой, дивертикулез толстого кишечника, хронический панкреатит

****хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей

*****гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, диффузный узловой зоб, сахарный диабет II типа

***** хронический цистит, мочекаменная болезнь

Все пациентки поступали в стационар в удовлетворительном состоянии. Наблюдаемым было проведено общеклиническое, ультразвуковое, клинико-лабораторное обследование.

Таким образом, в результате проведенного анализа основных анамнестических данных, клинических характеристик пациенток, не выявлено

достоверных различий между рассматриваемыми группами, что позволило провести объективное сравнительное доброкачественное исследование. Все участвующие в исследовании пациентки были идентичны по возрасту, анамнезу, соматическому статусу, показаниям к операции и объему выполненного оперативного вмешательства.

2.2 Методы исследования

Оценивая значимость ультразвуковых маркеров ОР в исследовании, использовался аппарат экспертного класса Toshiba Aplio 500 (Япония) по стандартной методике трансвагинальным датчиком (3,6—8,8 МГц). Эхография выполнялась в режиме 2D с оценкой кровотока. Оценивались количество антральных фолликулов (КАФ), их величина, расположение и форма. При доплерометрии анализировались индекс резистентности (IR), максимальная артериальная скорость (V_{max}). В послеоперационном периоде изучали показатели ОР (объем яичника, КАФ, интраовариальный кровоток) и фолликулогенез через 3, 6 и 12 мес. в оперированном и интактном яичниках. При исследовании фолликулогенеза оценивали наличие доминантного фолликула и формирование желтого тела, учитывали IR и V_{max} (таблица 11).

Мониторинг проводили на 3-5 и 20-22 дни менструального цикла, как до операции, так и через 3, 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства. Для вычисления васкуляризации доминантного фолликула и желтого тела производили доплерометрию.

Лапароскопическая операция была выполнена в пролиферативную фазу менструального цикла с помощью стойки фирмы «Karl Storz™» (Германия), по общепринятой методике. При выявлении ЭОЯ определялось их месторасположение по отношению к матке, размеры, наличие или отсутствие неизменённой ткани яичника, подвижность при тракции манипулятором.

Согласно пересмотренной классификации Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine (rASRM)),

2013 г мы оценили стадию распространения эндометриоза во время проведения оперативного вмешательства [282]. В соответствии с этой классификацией, выделяют 4 стадии заболевания: минимальная (I стадия) – 1 - 5 баллов; легкая (II стадия) – 6-15 баллов; умеренная (III стадия) – 16-40 баллов; тяжёлая (IV стадия) – более 40 баллов. В данной классификации учитывалось не только размеры и количество гетеротипий, но и их расположение: на яичниках, крестцово-маточных связках, маточных трубах, брюшине. Учитывалась облитерация позадиматочного пространства, включение мезосальпинкса, наличие спаечного процесса. При этом I-II стадии включает поверхностные гетеротипии и отсутствие спаек, III стадия – множественные гетеротипии и ЭОЯ менее 2 см, небольшое количество спаек; IV стадия – ЭОЯ более 2 см, значительные спайки маточных труб или яичников, обструкция маточных труб. Места локализаций эндометриоидных гетеротипий у обследованных пациенток с ЭОЯ малой величины представлены в таблице 10.

Таблица 10

Локализация эндометриоидных гетеротипий у пациенток с эндометриоидными образованиями яичников малой величины

Локализация эндометриоидных гетеротипий	Количество пациенток n= 176							
	А n=121				В n=55			
	I-II стадия n=96		III-IV стадия n=26		I-II стадия n=7		III-IV стадия n=48	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Крестцово-маточные связки	12	12,5	16	61,5	5	71,4	23	47,9
Широкие связки	3	3,1	13	50	2	28,5	6	12,5
Брюшина Дугласова пространства	9	9,3	8	30,7	6	85,7	10	20,8
Пузырно-маточная складка	5	5,2	11	42,3	4	57,1	5	10,4
Толстый кишечник	-	-	-	-	-	-	2	4,2
Яичники	6	6,2	6	23,0	7	100	10	20,8

**Примечание: I-II стадия и III-IV стадия распространения эндометриоза по rASRM*

В нашем исследовании распределение пациенток с ЭОЯ малой величины, в зависимости от стадии распространения эндометриоза выглядело следующим образом: I-II стадия по rASRM встречалась у 96 (54,5%) наблюдаемых; III-IV стадия – у 26 (14,7%) в подгруппе моностеральных ЭОЯ (подгруппа А) и I-II стадия – у 7(3,9%), III-IV стадия – у 48 (27,2%) пациентов с билатеральным расположением ЭОЯ. Изолированные ЭОЯ малой величины до 30 мм без других форм распространенных гетеротипий на органах малого таза имели 37 (21,0%) в моностеральной подгруппе А и у 6 (3,4%) пациенток в группе В билатеральных ЭОЯ. Согласно данным, представленным в таблице 12, наиболее часто очаги наружного генитального эндометриоза, как у пациентов с односторонними

(подгруппа А) ЭОЯ, так и двусторонними ЭОЯ (подгруппа В) локализовались на крестцово-маточных связках. Признаки глубокого инфильтративного эндометриоза наблюдались только у 2 (1,2%) пациенток с двусторонними ЭОЯ малой величины.

Спаечный процесс в малом тазу той или иной степени выраженности отмечался у 72 (40,9%) обследованных. Из них, у 39(22,1%) пациенток спаечный процесс был представлен в виде интимных сращений яичников с задними листками широких связок матки, у 20 (11,3%) – с задней поверхностью матки, у 11 (6,2%) – между яичником и брюшиной прямокишечно-маточного углубления, у 2 (1,2%) – с серозным покровом ректосигмоидного отдела толстого кишечника.

Эксцизионная техника или *техника стриппинга* выполнялась по общепринятой методике. После определения плоскости расщепления стенки ЭОЯ и коры яичника, выполнялся стриппинг: двумя атравматическими щипцами к яичникам прилагалось разноимённое по направлению тянущее усилие. После удаления псевдокапсулы из брюшной полости была произведена селективная минимальная биполярная (БПК) или аргоноплазменная (АПК) коагуляция ложа ЭОЯ. Во время альтернативной хирургической методики – *пункционно-абляционной методики* ЭОЯ пунктировали, содержимое абластично аспирировали, при помощи аспирационно-ирригационного тубуса с круглым отверстием диаметром 10 мм. Верхний овал образования иссекали, был получен биопсийный образец для гистологического исследования. Пункция ЭОЯ обеспечивала хороший дренаж и полное удаление эндометриоидного содержимого. После аспирации производили селективную точечную абляцию (вапоризацию) внутренней стенки ЭОЯ с использованием биполярной (БПК) или аргоноплазменной (АПК) коагуляции. Гемостаз производился прицельным селективным точечным способом. Электрохирургическая система Autocon® II 350 (мощность тока при биполярной коагуляции 35 Вт). В биполярном режиме использовались захватывающие щипцы Robi®, модель Clermont-Ferrand, длина бранши 5 мм. Аргоноплазменную электрокоагуляцию производили на комплексе «PlasmaJet®» (Plama Surgical, Limited, United Kingdom) и лапароскопический

плазматронный манипулятор. При коагуляции использовались следующие настройки генератора плазменной энергии: в режиме «COAG» (коагуляция) поток аргона был равен 0,2 л/мин, при этом мощность не превышала 20 Вт (LOW-10). В обеих процедурах при выявлении спаек выполнялся адгезиолизис посредством комбинации тупой и острой диссекции.

Биохимический скрининг проводили в предоперационном и в послеоперационном периоде через 3, 6, 12 месяцев. Оценивалась концентрация антимюллера гормона (АМГ) набор реагентов для количественного определения ингибирующего вещества Мюллера (AMH Gen II ELISA Beckman Coulter, Inc. США A79765). Диапазон измерения 0,1-22,5 нг\мл. Методом ферментно-усиленного двухступенчатого иммуноанализа сэндвич-типа (96 определений) и используется для количественного определения в сыворотке крови после центрифугирования. В качестве твердой фазы использовали полистироловые 96-луночные планшеты или полистироловые шарики фирмы “Рош™” (Австрия). Скорость снижения АМГ была рассчитана по следующей формуле: (дооперационный уровень АМГ в сыворотке – послеоперационный уровень АМГ в сыворотке /дооперационный уровень АМГ в сыворотке x100%.)

Базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ингибина В на 2-5й день менструального цикла в сыворотке крови (Immunoteck, Франция), определены в соответствии с инструкциями производителя.

Получение образцов ткани ЭОЯ, сыворотки крови и перитонеальной жидкости. Образцы стенки ЭОЯ были получены в ходе хирургической операции с использованием лапароскопического доступа. Каждый экземпляр биопсии был разделён на две части, один был исследован патоморфологически, а другой был использован для проведения иммуногистохимического анализа. Образцы крови были собраны утром до хирургического вмешательства. Перитонеальную жидкость (ПЖ) собирали в ходе выполнения операции в Дугласовом пространстве и без признаков попадания в неё крови. Сыворотку крови и ПЖ немедленно охлаждали и центрифугировали при 3000 об\мин в течение 10 мин в центрифуге с

охлаждением. Образцы сыворотки крови и ПЖ хранили при -70°C до момента проведения анализа.

Иммуноферментный анализ (ИФА) проводился с использованием опухолеассоциированного антигена СА 125 и прогестеронзависимого белка гликоделина А GdA в сыворотке крови и ПЖ у пациенток с гистологически подтвержденным ЭОЯ. Для определения концентрации GdA и СА-125 использовали наборы реагентов Glycodelin ELISA (Bioserv Diagnostics, Германия) и СА125 ELISA (Fujirebio Diagnostics, Inc., Япония). Данный метод основан на принципах работы технологии двух стадийного «сэндвич-анализа», при котором реакцию проводят в лунках, куда предварительно нанесены моноклональные антитела к определяемому анализу. Первая стадия состоит во внесении в лунку стандартных и исследуемых образцов проб, специфически реагирующих с нанесёнными в лунку антителами. Вещество, определяемое из этих образцов, остается в лунке, связываясь с соответствующими антителами. Вторая стадия состоит во внесении специфического конъюгата моноклональных антител, меченного ферментом пероксидазой, предварительно производят промывку и удаляют все не связавшиеся вещества. Конъюгат моноклональных антител количественно связывается с соответствующим анализом, перешедшим из исследуемой пробы на поверхность лунки, а фермент, присутствующий в его составе, вступает затем с субстратом тетраметиленбензидином в цветную реакцию. Таким способом количественно измеряется уровень искомого анализа в соответствии с величиной оптической плотности в каждой лунке.

Иммуногистохимический анализ (ИГХ) биоптатов яичников перед гистологическим исследованием фиксировались в 10% нейтральном забуференном формалине, срезы толщиной 4–5 мкм после заливки в парафин окрашивались гематоксилином и эозином. ИГХ исследование проводили с использованием иммуногистостейнера Bond-max фирмы Leica (Германия) и моноклональных антител к ER α , PRA, Ki-67, Bc1-2, p53, β -катенину (DAKO, Великобритания, Lab Vision, США), GdA (LifeSpan BioSciences, Inc., США), СА-125 (Fujirebio, Inc., Япония). Окрашивание ИГХ клеточных мембран во всех образцах оценивали с

помощью микроскопии путем подсчета 10 полей высокой мощности ($\times 400$) с минимумом 1000 клеток, подсчитанным на предметное стекло. Окрашивание более 10% клеток считалось положительным. Оценивали два параметра в каждом разделе: доля положительно окрашенных клеток от общего количества, подсчитанная в исследованных полях от 0% до 100%, интенсивность ИГХ окрашивания, которая оценивалась субъективно по шкале интенсивности 0-4 балла (шкала Allred), где 0 отражает отсутствие обнаруживаемого окрашивания, а 3 - очень интенсивное окрашивание. Экспрессию антител оценивали в эпителиальном и в стромальном компонентах ЭОЯ.

Для статистического анализа данных использовали пакет лицензионных компьютерных программ IBM® SPSS® Statistics версии 23.0.0.0 и Microsoft Excel 2016. Количественные показатели были представлены в виде Me (L-H), где Me – медиана, L – 25 нижний квартиль и H – 75 верхний квартиль, т.к. исследуемые выборки не подчинялись закону нормального распределения. Значения медианы (Me) в группе условно-здоровых женщин (группа сравнения) приняты равной 1, а значения Me в остальных группах показывали во сколько раз уровень полученного значения выше или ниже по отношению к группе сравнения. Достоверность различий двух групп оценивали по критерию Стьюдента (t), при малой численности групп использовали непараметрический U- критерий Mann-Whitney. Пошаговый многофакторный регрессионный анализ был выполнен для исследования независимых переменных. Статистически значимым для всех видов анализа считали значения $p \leq 0,05$. Валидация прогностических маркеров проводилась на основании построения прогностических моделей бинарного классификатора с использованием ROCкривых (Receiver Operator Characteristic). С целью выявления диагностической значимости искомых параметров подсчитывалась площадь под кривой (AUC).

Таблица 11

Объём и характер проведенных лечебно-диагностических манипуляций у обследованных с ЭОЯ малой величины

Методы исследования	I группа n=112				II группа n=64				Всего n =176	
	А n=79		В n=33		А n=42		В n=22			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Двуручное влагалищно- абдоминальное исследование	79	100	33	100	42	100	22	100	176	100
Комплексное 2D УЗИ с ЦДК	79	100	33	100	42	100	22	100	176	100
Исследование АМГ в сыворотке крови	77	97,4	31	93,9	40	95,2	21	95,4	169	96
Исследование ЛГ, ФСГ, эстрадиола, ингибина В в сыворотке крови	76	96,2	30	90,9	41	97,6	21	95,4	168	95,4
Иммуноферментный анализ										
СА 125 в сыворотке крови и ПЖ	29	36,7	18	54,5	19	45,2	13	59	79	44,8
GdA в сыворотке крови в ПЖ	29	36,7	18	54,5	19	45,2	13	59	79	44,8
Иммуногистохимическое исследование										
СА 125 в ткани ЭОЯ	29	36,7	18	54,5	19	45,2	13	59	79	44,8
GdA в ткани ЭОЯ	29	36,7	18	54,5	19	45,2	13	59	79	44,8
Ядерные рецепторы: ERα и PRA	21	26,5	10	30,3	11	26,1	9	40,9	51	28,9
Маркеры пролиферации: Ki-67	21	26,5	10	30,3	11	26,1	9	40,9	51	28,9
Маркеры апоптоза: p53, Bcl-2	21	26,5	10	30,3	11	26,1	9	40,9	51	28,9
Маркеры межклеточной адгезии: β-катенин	21	26,5	10	30,3	11	26,1	9	40,9	51	28,9

Глава III. ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ЯИЧНИКОВ МАЛОЙ ВЕЛИЧИНЫ.

СОСТОЯНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ДО И ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ

Результаты клинических исследований.

Следуя поставленной цели и для выполнения соответствующих задач, нами проанализировано морфофункциональное состояние овариальной ткани у 176 пациенток с ЭОЯ малой величины (до 30 мм).

С учётом используемой лапароскопической техники пациенты были информированы о рисках лапароскопической хирургии, вероятном редуцирующем влиянии на овариальный резерв, потенциальных рецидивах заболевания, о возможности витрификации ооцитов до оперативного вмешательства. Пациенты, которые соответствовали критериям и согласились участвовать в исследовании, дали письменное информированное согласие и были зачислены в группы. Первую группу составили 112 наблюдаемых, которым выполнялась классическая техника *эксцизии* (группа I), вторую группу сформировали 64 пациентки, которые дали своё согласие на проведение *пункционно-абляционного* лечения (группа II). Обследованные каждой группы были распределены на подгруппы, в соответствии с топографией ЭОЯ: *монолатеральные (односторонние)*, составившие *подгруппу А* и *билатеральные (двусторонние)* – *подгруппа В*. Группу контроля составили 30 здоровых женщин репродуктивного возраста, с регулярным менструальным циклом, обратившихся в клинику с целью подбора контрацепции.

Анализируя качественное состояние овариальной ткани, и для установления детерминант, способствующих снижению овариального резерва до и через 3, 6, 12 месяцев после оперативного лечения, проводили эхографическое исследование органов малого таза с цветовым доплеровским картированием. В процессе обследования, на 2-5 день менструального цикла оценивали параметры фолликулярного запаса яичников: объём яичников ($V \text{ см}^3$), количество антральных фолликулов (КАФ), их диаметр и морфологию. Фолликулометрия позволила обнаружить наличие фолликулов, определить скорость их роста, полноценность и

классифицировать в зависимости от стадии. При доплерометрии определяли показатели интраовариального кровотока (V_{\max} см/сек, IR). При изучении фолликулогенеза в послеоперационном периоде оценивали перфузию доминантного фолликула, наличие овуляции, формирование жёлтого тела в 1 и 2 фазу менструального цикла. Оценивали состояние неизменённого коллатерального яичника.

3.1 Значимость трансвагинального ультразвукового исследования в изучении эндометриoidных образований яичников малой величины.

Известно, что трансвагинальное ультразвуковое исследование способно обнаруживать ЭОЯ с высокой степенью чувствительности [8, 224]. В настоящее время эхографическое исследование не уступает другим методам высокоточной диагностики, таким как МРТ. Благодаря высокочастотным трансвагинальным датчикам стал возможным автоматизированный расчёт объёма овариальной ткани при проведении фолликулометрии, морфометрия фолликулов и развивающихся ооцитов [33, 138]. Фолликулометрия с использованием современной аппаратуры в режиме энергетического доплера позволяет провести дифференциальную диагностику, уменьшить частоту назначений дополнительных исследований, повысить безопасность лечения, оптимизировать тактику ведения и увеличить экономичность диагностики функции яичников [66, 204, 230].

3.1.1 Оценка функционального состояния яичников на основании ультразвукового скрининга у пациенток с монолатеральной топографией ЭОЯ до и после эксцизии

Функциональное состояние яичников у 79 пациенток (IA группы) с монолатеральным расположением ЭОЯ характеризовалось величиной от 14 до 30 мм, в среднем составляя $22,5 \pm 1,3$ мм. Величина ЭОЯ составила более 20 мм у 60 (75,9%) обследованных, у остальных 19 (24,1%), диаметр не превышал 20 мм. Ультразвуковое исследование, проведённое до оперативного вмешательства, позволило выявить некоторые особенности эхографической картины ЭОЯ малой величины, одной из которых является отсутствие визуализируемой стенки ЭОЯ на

эхограммах. Необходимо отметить, что на 19 (24,3%) эхографических снимках лоцировались округлые, анэхогенные образования менее 20 мм, без чётко визуализируемой капсулы (рисунок 1), в связи с чем они были расценены нами как ретенционные образования, что потребовало динамического мониторинга в течение последующих 6 месяцев. Отсутствие какой-либо видимой трансформации яичникового образования при динамическом контроле свидетельствовало о наличии ЭОЯ. Очевидно, что подобная эхографическая картина обусловлена непродолжительной длительностью заболевания. Наряду с этим, малый размер ЭОЯ зачастую затруднял визуализацию характерной мелкодисперсной взвеси или эффекта «молотого стекла». Структура ЭОЯ характеризовалась мелкодисперсной взвесью, средней эхогенности, трудносмещаемой датчиком на 28 (35,4%) эхограммах с ЭОЯ более 20 мм. Эхографически ЭОЯ характеризовались анэхогенным или гипоэхогенным содержимым у 25 (31,6%). Повышенная эхогенность констатирована у 6 (7,6%) обследованных пациентов.

Оценивая локализацию, у 60 (75,9%) ЭОЯ располагались эксцентрично. На эхограммах объём здоровой ткани яичников, составил в среднем $7,8 \pm 1,4 \text{ см}^3$. КАФ варьировало от 5 до 13 ($9,2 \pm 0,2$). Фолликулы располагались преимущественно по периферии, диаметром 3-7 мм ($5,8 \pm 0,15$), имели округлую форму. Допплерометрическая визуализация интраовариального кровотока определила среднее значение $V_{\max} - 12,85 \pm 0,6 \text{ см/сек}$, $IR - 0,52 \pm 0,02$.

У 19 (24,3%) обследуемых, у которых ЭОЯ располагалось у ворот яичника, отмечалось уменьшение объёма яичниковой ткани, прилежащего к образованию ($V = 5,8 \pm 1,7 \text{ см}^3$) в 1,3 раза, при соотношении с эксцентричным вариантом. При персистенции образования в парапортальной области, ЭОЯ может компрометировать кровотоки в гонаде, тем самым вызывая уменьшение объёма овариальной ткани [35]. В результате хронического воспаления и фиброза, в неизменной ткани яичника выявлена редукция фолликулярной плотности [157]. Визуализировались фолликулы количеством 4-5, размер фолликулов, прилежащих к образованию - не превышал 5 мм в диаметре. Индивидуально

отмечено, пациентки были позднего репродуктивного возраста, ЭОЯ персистировало более 3 лет.

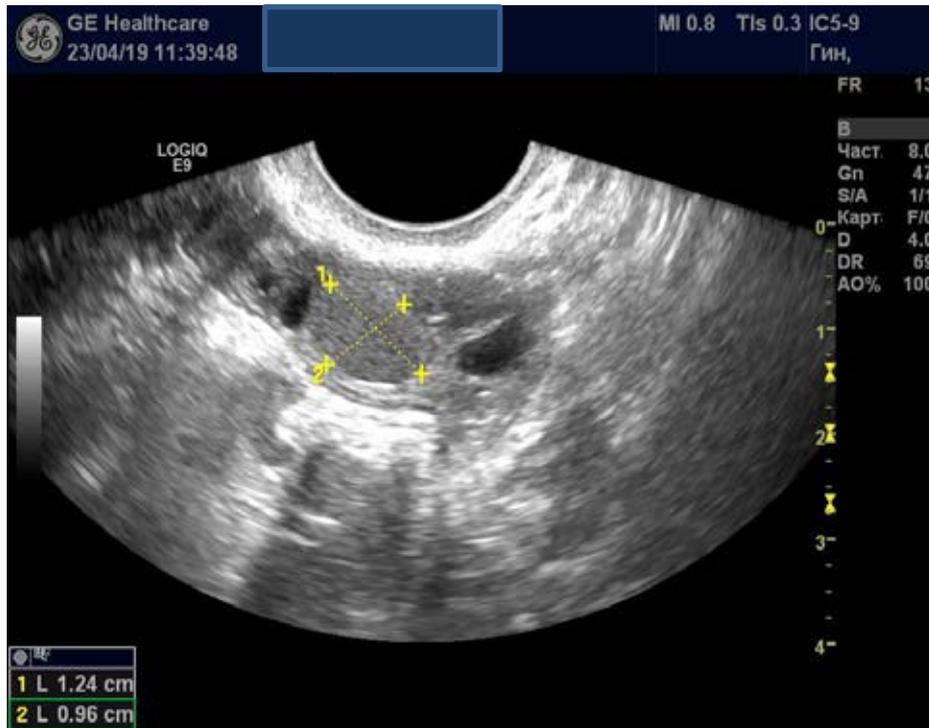


Рисунок 1- 2D –УЗИ в структуре яичника визуализируется ЭОЯ малой величины с деформированными фолликулами, без четко визуализированной капсулы

Динамический мониторинг свидетельствовал о наличии овуляции у 69 (87,3%) наблюдаемых.

Согласно данным ультразвукового скрининга, средние показатели объема паренхимы *коллатерального* яичника, фолликулярный аппарат и индикаторы интраовариального кровотока у исследуемых до оперативного вмешательства были неизменны и соответствовали таковым у здоровых женщин.

Анализ эхографической картины *через 3 месяца* у 60 (75,9%) пациенток после моностеральной *эксцизии* ЭОЯ, свидетельствовал об уменьшении объема яичника ($V = 5,6 \pm 0,7 \text{ см}^3$), в 1,4 раза по сравнению с дооперационными значениями. На эхограммах визуализировались деформированные антральные фолликулы, неправильной булавовидной формы, диаметром $3,1 \pm 0,21 \text{ мм}$. Выявлена редукция плотности антральных фолликулов, КАФ от 2 до 5 ($3,1 \pm 0,4$). Подобные ультразвуковые характеристики, по-видимому, обусловлены сохраняющейся

отёчностью ткани, ишемией и ареактивным воспалением, вследствие влияния электрокоагуляции, применяемой с целью гемостаза [74]. Отдаляясь к периферии, лоцировались жидкостные включения, которые приобретали правильную округлую форму. Морфофункциональное состояние у 19 (24,3%) обследованных, выявило уменьшение объёма яичников ($V = 4,5 \pm 0,8 \text{ см}^3$), КАФ – $2,8 \pm 1,2$. При доплерометрии отмечено усиление интенсивности интраовариальной перфузии в 1,4 раз: $V_{\max} - 15,7 \pm 0,3 \text{ см/сек}$, $IR - 0,40 \pm 0,04$, по сравнению с дооперационными значениями. Вероятно, это связано с дополнительной коагуляцией, компрессией сосудов и обусловленных ими локальными нарушениями гомеостаза, ишемией, активацией свободно-радикального окисления. Производимая на фоне предшествующего ишемического повреждения тканей коагуляция приводит к формированию или расширению зон некроза в области ворот яичника [106]. Согласно патогенетической теории возникновения ЭОЯ, кисты лоцируемые в области ворот яичника являются кисты кортикальной инвагинации. За счёт плотного прилипания капсулы ЭОЯ к подстилающей паренхиме яичника, при выполнении техники стриппинга искусственными плоскостями расщепления происходит фрагментация капсулы, невозможность отделения ее и как следствие нарушение целостности здоровой ткани оперированной гонады [37].

Доминантный фолликул не визуализировался у 26 (32,9%) больных. Признаки овуляции наблюдались только у 10 (12,6%) пациенток в оперированном яичнике. Оценка интраовариального кровотока свидетельствовала о нарушении перфузии доминантного фолликула у 10% наблюдаемых ($V_{\max} - 14,9 \pm 0,3 \text{ см/сек}$, $IR - 0,48 \pm 0,04$). Эхографическая картина соответствовала синдрому лютеинизации неовулировавшего фолликула (СЛНФ) у 5 (6,3%). При динамическом исследовании признаки овуляции отсутствовали, доминантный фолликул подвергался персистенции при величине равной 15-16 мм.

Согласно полученным результатам исследования, после лапароскопической моностеральной экцизии *через 6 месяцев*, у 60 (75,9%) отмечено снижение сонографических и гемодинамических показателей овариального резерва, по сравнению с предыдущим исследованием (см. прилож. 1). Предполагаем, эти

изменения связаны с регрессией инфильтрации в оперированном яичнике. Сохранялись выраженные нарушения морфофункционального состояния у 19 (24,3%) наблюдаемых с парапортальной локализацией ЭОЯ: объём оперированного яичника составил ($V=3,8\pm 0,2$ см³), КАФ варьировало от 2-4 ($3,2\pm 0,6$). Гемодинамические показатели соответствовали: $V_{\max} - 13,4\pm 0,2$ см/сек, IR – $0,38\pm 0,04$. При динамическом мониторинге на эхограммах рост доминантного фолликула определялся у 24 (30,3%), из них своевременная овуляция констатирована у 9 (11,3%), у остальных доминантный фолликул подвергался регрессу.

В *коллатеральном* яичнике полифолликулярная реакция отмечалась у 6 (7,6%) при величине образования в оперированном яичнике свыше 20 мм. У 3 (3,8%) из 79 отмечалось формирование ретенционных кист. У 25 (31,6%) с установленной овуляцией отмечалось снижение интенсивности перфузии жёлтого тела на 17-19 день менструального цикла ($V_{\max}=12,2\pm 1,2$ см/сек, IR= $0,48\pm 0,12$).

Анализируя данные, полученные, *через год* показатели ОР оставались стабильны у 60 (75,6%) наблюдаемых по сравнению с показателями через 6 месяцев (см. прилож. 1). Важно отметить, что у 11 (13,9%) из 79 наблюдаемых, на протяжении всего периода наблюдения, сохранялись нарушения фолликулогенеза в оперированной гонаде: объём яичника не превышал $3,8\pm 0,6$ см³, визуализировались не более 2 - 3 деформированных фолликулов (рисунок 2), размерами не более 2 мм, внутрияичниковый кровоток не определялся. Оценка морфофункционального состояния во вторую фазу менструального цикла характеризовалась полноценной овуляцией у 8 (10,1%) наблюдаемых. Только в одном наблюдении нам не представилось возможность визуализировать фолликулярный аппарат. Индивидуально отмечено, что объём оставшейся ткани яичника не превышал $V=2,5$ см³, в структуре фолликулы не определялись, что свидетельствовало о потере функциональной роли оперированной гонады. При индивидуальном анализе установлено, что интраоперационно, с целью гемостаза применялась дополнительная точечная биполярная коагуляция в области ворот

яичника, пациентки находились в позднем репродуктивном возрасте (38-40 лет), ЭОЯ персистировало более 3 лет.

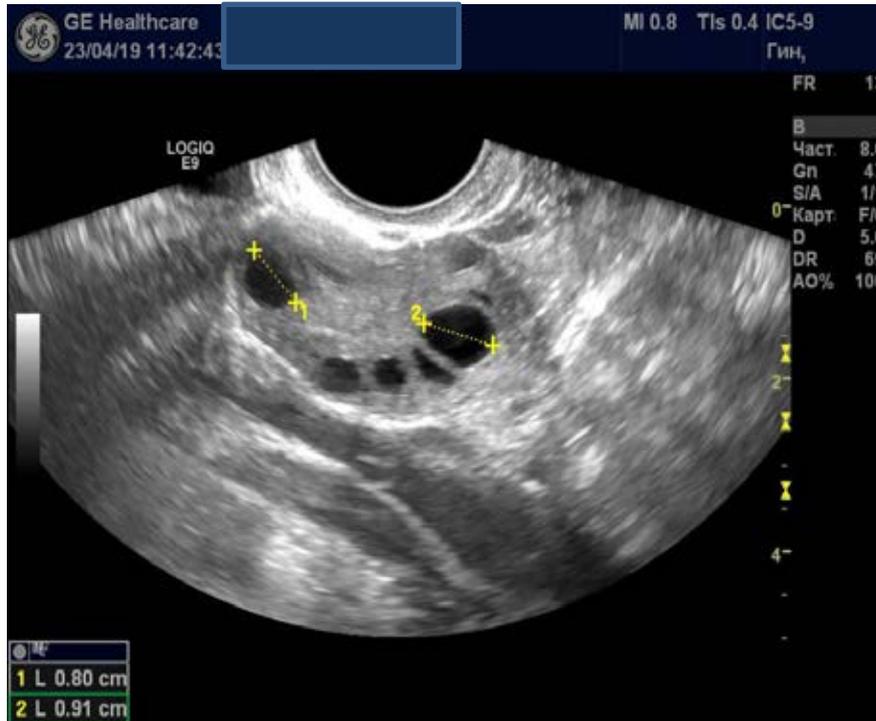


Рисунок 2 - 2D-УЗИ в структуре яичнике визуализируются единичные деформированные фолликулы через 12 месяцев после эксцизии.

При изучении овариальной функции в *интактном яичнике* эхографическая картина соответствовала мультифолликулярной реакции у 6 (7,6%) характеризовалась увеличением количества фолликулов до 16-18 в одном срезе, диаметром 3-4 мм. Увеличение визуализируемого фолликулярного пула объясняет и увеличение объема овариальной ткани ($15,3 \pm 1,5 \text{ см}^3$). Подобные нарушения, по-видимому, обусловлены локализацией ЭОЯ в проекции ворот яичника. При энуклеации образования возникли технические сложности, при попытке идентифицировать капсулу образования с неизменной тканью яичника. Эксцизия сопровождалась повышенной кровоточивостью, что потребовало использования комбинированного точечного гемостаза. У 8 (10,2%) динамических изменений на сканограммах зафиксировано не было.

3.1.2. Оценка функционального состояния яичников на основании ультразвукового исследования у пациенток с билатеральной топографией ЭОЯ до и после оперативной эксцизии

С учётом накопленного неблагоприятного опыта в отношении энуклеации монолатеральных ЭОЯ, мы позволили себе предпочесть использование комбинированной пункционно-аблационной методики билатеральных ЭОЯ (**подгруппа II B**) при ЭОЯ меньше 20 мм, располагающихся в области ворот яичника. В **группу эксцизии I B** с билатеральными ЭОЯ - были отнесены пациентки, с ЭОЯ больше 20 мм и преимущественно, эксцентричной локализацией.

Проводя ультрасонографический скрининг, 33 (18,7%) исследуемых с билатеральной топографией ЭОЯ (**подгруппа IB**) на *предоперационном этапе* величина ЭОЯ изменялась в пределах от 20 до 30 мм ($25,5 \pm 1,8$). В 12 (36,3%) наблюдениях прослеживалась только эксцентричная локализация билатеральных образований, комбинация эксцентричной и парапортальной экспозиции встречалась у 17 (51,5%) обследованных, у 4 (12,1%) ЭОЯ располагались в области хилуса. Мы не выявили каких-либо эхографических особенностей билатеральных ЭОЯ, в зависимости от расположения, в сравнении с монолатеральной локализацией. При визуализации ЭОЯ лоцировалась тонкая капсула, 14 (42,4%) с анэхогенным, и у 12 (36,3%) - с гипозохогенным содержимым. Средняя эхогенность лоцировалась у 7 (21,2%) наблюдаемых. У 5 (15,1%) визуализировались единичные или множественные включения повышенной эхогенности, что свидетельствовало о давности процесса, более 3 лет.

На дооперационном этапе, у 12 (36,3%) наблюдаемых объём овариальной ткани составил: правого $V = 6,8 \pm 1,9$ см³ и левого $-V = 6,2 \pm 1,2$ см³, что достоверно не отличалось от женщин в популяции ($p \leq 0,05$) (*см. прилож. 2*). При изучении количественного состава визуализируемых фолликулов в неизменной ткани яичника нами отмечено достоверное снижение общего КАФ в 1,4 раза: $6,8 \pm 0,4$, средний диаметр $5,8 \pm 0,15$ мм, по сравнению с монолатеральными ЭОЯ ($p \leq 0,05$). Возможно, это связано со снижением общего гормонального пула, нарушением процессов фолликулогенеза и ускорения процесса апоптоза и атрезии фолликулов,

как следствие со сниженным количеством вступления в рост антральных фолликулов [204, 272]. Показатели перфузии отражали снижение скорости и увеличение периферической резистентности интраовариального кровотока ($V_{max}=11,2\pm 0,3$ см/сек, IR – $0,5\pm 0,08$).

Наиболее выраженные изменения показателей гемодинамики зафиксированы у 20 (60,6%) наблюдаемых с комбинированной эксцентрично-парапортальной локализацией ЭОЯ у ворот обоих яичников: объём яичников был снижен в 1,3 раза, КАФ снижалось в 1,2 раза в сравнении с эксцентричным расположением ЭОЯ. Учитывая результаты эхографического исследования, уже на дооперационном этапе у данной когорты пациентов мы позволили себе предпочесть использование смешанной техники эксцизионной и аблационной хирургии. Большую часть ЭОЯ иссекали в соответствии с техникой стриппинга, капсула открывалась и промывалась. Если эксцизии вызывала кровотечения или плоскость расщепления четко не визуализировалась в области ворот, производилась частичная энуклеация стенки ЭОЯ. Оставшаяся капсула выпаривалась при помощи аблации с применением БПК или АПК энергий. Индивидуальный подход нами также был осуществлён у 1 (3,0%) пациентки с величиной ЭОЯ 30 мм, у которой на первом этапе, мы произвели только пункцию ЭОЯ. Спустя 12 месяцев мы провели релaparоскопию, для выполнения адекватного объёма оперативного лечения. Подобная тактика была предпринята нами, вследствие длительной персистенции заболевания более 3 лет и поздним репродуктивным возрастом (38-40 лет), выше, описанной пациентки. Технические сложности во время первой операции были обусловлены более плотным подэпителиальным сращением стенки ЭОЯ с подлежащей здоровой тканью.

При динамическом наблюдении во вторую фазу менструального цикла, несмотря на билатеральную локализацию ЭОЯ, признаки овуляции сохранялись у подавляющего большинства наблюдаемых - 21 (63,6%)

В своём исследовании, в послеоперационном периоде при двусторонней топографии ЭОЯ, мы оценивали средние показатели объёма каждого яичника. Функциональное состояние репродуктивной системы *через 3 месяца* после

билатеральной лапароскопической эксцизии обнаружило уменьшение среднего объёма овариальной ткани обоих яичников ($V = 3,9 \pm 1,6 \text{ см}^3$) в 1,7 раза у 12 (36,3%) обследованных, по сравнению с дооперационным значением (см. *прилож. 2*). Применение комбинированной техники у 17 (51,5%) пациенток в послеоперационном периоде объём яичника составил $V = 4,5 \pm 0,6 \text{ см}^3$, КАФ – $4,8 \pm 1,5$. Количественная оценка выявила редукцию плотности антральных фолликулов до $3,2 \pm 1,2$. Несмотря на предпринятую нами смешанную технику эксцизионной и аблационной хирургии - максимальное снижение объёма яичников отмечено у 2 (6,0%) наблюдаемых ($V = 2,5 \pm 0,2 \text{ см}^3$), с центральной локализацией ЭОЯ и величиной более 30 мм. Нам не представилось возможность визуализировать фолликулярный аппарат, что свидетельствовало о потере функциональной роли оперированных гонад. Анализ интраоперационной картины подтвердил наличие распространённой формы эндометриоза яичников III-IV стадии по rASRM, обширный спаечный процесс в малом тазу. Оценка интраовариального кровотока характеризовалась сниженной перифолликулярной перфузией и повышением внутрияичникового импеданса ($V_{\max} = 9,8 \pm 1,6 \text{ см/сек}$, $IR = 0,52 \pm 0,03$). У одной пациентки, позднего репродуктивного возраста, у которой была выполнена только пункция ЭОЯ, мы не выявили достоверной разницы в объёме яичников и КАФ, по сравнению с дооперационными значениями ($p \leq 0,05$). Запоздавшая овуляция отмечалась на 17-19 день менструального цикла у 5 (8%) наблюдаемых. В секреторную фазу менструального цикла, эхографическая картина характеризовалась наличием жёлтого тела диаметром 18-22 мм с обеднённым коронарным кровотоком, $V_{\max} - 11,4 \pm 0,05$, $IR - 0,42 \pm 0,6$.

Согласно результатам сонографического скрининга *через 6 месяцев* после двустороннего стриппинга ЭОЯ в **подгруппе IB** у 12 (36,3%) наблюдаемых с эксцентричной локализацией, нами отмечено снижение средних значений объёмов оперированных яичников ($V = 3,4 \pm 1,5 \text{ см}^3$) в сравнении с предыдущим исследованием ($p < 0,05$), за счёт разрешения процессов асептического воспаления и отёка. КАФ варьировало от 3 до 7 ($4,3 \pm 1,3$). При выполнении двустороннего стриппинга потребовалось применение точечного биполярного гемостаза, что

возможно способствовало редукции овариальной паренхимы и уменьшение плотности фолликулов в 2 раза, по сравнению с молатеральной эксцизией, $p < 0,05$. Интраовариальная перфузия была снижена в 1,2 раза, по сравнению с дооперационными значениями ($V_{\max} = 8,7 \pm 2,1$ см\сек, $IR = 0,53 \pm 0,4$). С патогенетической точки зрения, по-видимому, данные изменения обусловлены нарушением васкуляризации яичников. Нарушение кровоснабжения, вследствие лизиса спаек при III-IV стадии эндометриоза этого региона может иметь неблагоприятное влияние на функцию яичников [104].

Сохранялись морфофункциональные изменения у 17 (51,5%) пациентов после смешанной эксцизионно-аблационной техники, отрицательная динамика в показателях отсутствовала, что было расценено нами как благоприятный индикатор состояния оперированных гонад. У 2 (6,0%) ранее описанных пациенток, сохранялись наиболее выраженные изменения параметров ОР: объём яичника не превышал $2,5$ см³, фолликулы не визуализировались. Рост фолликулов до преовуляторных размеров нами установлен только у 15 (45,4%) наблюдаемых, овуляция констатирована у 14 (42,4%). Ранняя визуализация доминантного фолликула на 8-10 день менструального цикла отмечалась у 6 (18,1%), овуляция из них наступила только у 2, мы расценили это как признаки гипоксии оперированной гонады, истощения пула примордиальных фолликулов [105].

Интерпретируя полученные эхографические данные, *через 12 мес.* у наблюдаемых **группы IB**, нами отмечено улучшение показателей объёма оперированных яичников и кровотока лишь у - 10% обследованных. Показатели оставались стабильно сниженными и не подвергались значительным изменениям у 26 (78,7%). Объём яичника в среднем составил $V = 3,9 \pm 1,7$ см³. Показатели доплерометрии: $V_{\max} = 11,3 \pm 0,4$ см/сек, $IR = 0,42 \pm 0,8$. Однако стоит отметить, что у 3 (9,0%) наблюдаемых, объём яичников не превышал $2,5$ см³, антральные фолликулы не визуализировались, что привело к утере функциональной роли половых желёз и снижению генеративной функции. По - мнению многих авторов, [114] снижение КАФ является наиболее неблагоприятной прогностической детерминантной, в отношении снижения овариального резерва, чем снижение

объёма яичников. Полученные наблюдения предполагают, что энуклеация двусторонних ЭОЯ сопряжена с более значительным редуцирующим влиянием на овариальный резерв. При проведении сравнительной оценки частоты овуляции, по сравнению с дооперационными значениями, констатировано снижение частоты овуляторных циклов на 25%, что подтверждает негативное влияние билатеральной эксцизии при ЭОЯ малой величины на морфофункциональное состояние яичников.

3.2.1 Оценка функционального состояния яичников на основании ультразвукового исследования у пациенток с молатеральной топографией ЭОЯ до и после пункции-аблации.

При изучении УЗИ параметров овариального резерва до оперативного лечения группы *пункционно-абляционного (подгруппа II А)* лечения у 42 пациенток величина ЭОЯ колебалась от 9 до 30 мм ($19,5 \pm 1,2$ мм). Наименьший размер ЭОЯ (9 – 20 мм) отмечен у 29 (69,1%), у 13 (30,9%) был более 20 мм. На эхограммах наблюдались яичниковые образования с анэхогенным или гипоэхогенным слоистым содержимым, мелкодисперсная взвесь визуализировалась на 5 (11,9%) эхограммах. Эксцентрично образование локализовалось у - 34 (80,9%). Объем неизменённой ткани яичника варьировал от $5,8 \text{ см}^3$ до $9,4 \text{ см}^3$ ($7,6 \pm 1,3 \text{ см}^3$), КАФ колебалось от 5-12 ($8,5 \pm 1,5$). Допплерометрический скрининг не выявил достоверных отличий с группой эксцизии ($V_{\max} - 11,6 \pm 0,5 \text{ см/с}$, $IR = 0,52 \pm 0,2$).

Морфофункциональные изменения отмечены у 8 (19,1%) наблюдаемых с парапортальной диспозицией образования. Объем здоровой овариальной ткани составил ($V = 5,4 \pm 0,7 \text{ см}^3$). Ускоренный фолликулярный рекрутинг и повышенная атрезия ранних фолликулов на фоне контракции сосудов питающих яичник оказали отрицательное влияние на УЗИ маркеры овариального резерва [105]. КАФ колебалось от 3 до 7 ($5,2 \pm 1,5$), диаметр их не превышал 5 мм в диаметре (рисунок 3). При доплерометрии показатели интраовариальной перфузии были снижены в 1,2 раза, по сравнению с эксцентричным расположением ЭОЯ ($V_{\max} - 9,3 \pm 0,6 \text{ см/с}$, $IR - 0,65 \pm 0,04$). Овуляция в яичнике зафиксирована у 30 (71,4%) наблюдаемых.



Рисунок 3 - 2D-УЗИ в структуре визуализируется ЭОЯ малой величины с деформированными фолликулами, оттесненными к периферии.

Объём коллатерального яичника составил от 6,4 до 8,5 см³ ($V = 7,4 \pm 0,2$ см³). КАФ соответствовало показателям здоровых женщин в популяции и варьировало от 8 до 14 ($11,2 \pm 1,4$), диаметр фолликула не превышал 8 мм. Внутрияичниковая перфузия характеризовалась низкоскоростным кровотоком: $V_{\max} - 9,4 \pm 0,06$ см/сек, $IR - 0,42 \pm 0,05$.

Систематизируя ультразвуковые индикаторы овариального резерва *через 3 месяца* после применения **пункционно-абляционной** техники объём овариальной ткани у 34 (80,9%) составил $V = 6,9 \pm 0,5$ см³, что больше в 1,2 раза по сравнению с группой эксцизии ($p < 0,05$). Коагуляция капсулы образования защищала непосредственно прилегающую ткань яичника от отсроченного коагулирующего действия и не всегда прогнозируемой глубины воздействия [81]. Определялись антральные фолликулы от 4 - 9 ($6,5 \pm 1,1$), диаметром $5,5 \pm 0,18$ мм. Показатели интраовариального кровотока свидетельствовали об увеличении перфузии ($V_{\max} - 12,8 \pm 0,5$ см/сек, $IR - 0,48 \pm 0,06$). Мы не выявили достоверной разницы в объёме яичника и КАФ у 12 (28,5%) пациенток ($V = 7,1 \pm 0,2$ см³, КАФ - $8,2 \pm 1,2$), по сравнению с дооперационными значениями. ЭОЯ имели наименьший размер (9-20

мм), располагались преимущественно эксцентрично. При экспозиции в парапортальной области у 8 (19,1%) ранее отмеченных пациенток, выявлено уменьшение объема овариальной ткани и КАФ в 1,4 раза ($V=5,3\pm 1,3$ см³, КАФ- $3,8\pm 0,5$). Интраоперационно, у данной когорты был отмечен спаечный процесс II-III степени. Из-за необходимости выполнения адгезиолизиса окружающих придатки плотных и широких спаек, возникли повреждения сосудистой системы яичника, что привело к снижению гемодинамических показателей.

Овуляция в оперированном яичнике зафиксирована у 12 (28,5%) обследованных. Нарушение фолликулогенеза было выявлено у каждой второй пациентки, формирование доминантного фолликула было запоздалым на 16-18 день менструального цикла.

При изучении морфофункционального состояния *коллатерального яичника* у 14 (33%) с установленной овуляцией отмечалось снижение интенсивности перфузии жёлтого тела на 17-19 день менструального цикла. У 4 (9,5%) наблюдаемых выявлена персистенция фолликула. При достижении фолликулом размеров доминантного (18 и более), овуляция на эхограммах отсутствовала, фолликул сохранял свои размеры. Гормональный фон соответствовал абсолютной гиперэстрогении, обусловленной продукцией эстрогенов клеточным аппаратом фолликула.

Изучая эхографическую картину *через 6 мес.* у 34 (80,9%) с эксцентричным расположением ЭОЯ выявлено снижение объема овариальной ткани до $V=5,7\pm 0,4$ см³, КАФ до 4-8 ($5,5\pm 1,2$). Овуляция установлена у 15 (35,7%). Согласно полученным данным, у 8 (19%) пациенток с центральным расположением ЭОЯ отмечалось снижение объема яичника и КАФ в 1,5 раза по сравнению с дооперационными значениями, и составили $V= 4,8\pm 0,03$ см³, КАФ – $3,1\pm 0,2$. Зона тромбоза при применении комбинированной коагуляции в области ворот яичника, может сказаться на скорости репаративных процессов. Показатели гемодинамики были снижены в 1,2 раза, по сравнению с показателями до операции $V_{\max} - 9,3\pm 1,2$ см/сек, $IR - 0,46\pm 0,4$.

Увеличился объём коллатерального яичника, за счёт адаптационных механизмов, обусловленных послеоперационной нагрузкой на интактную гонаду, ($V=9,6\pm 1,2$ см³, КАФ = $13,2\pm 1,5$) с формированием мультифолликулярной реакции у 3 (7,1%) наблюдаемых группы ПА. Показатели V_{\max} скорости претерпевали значительные циклические изменения: увеличивались в среднем с 13—14 см/с в периовуляторный период (за 2 дня до овуляции) до 20—25 см/с в фазу расцвета желтого тела. При этом соответствующие показатели V_{\max} в неовулирующем яичнике оказались противоположными, составив в среднем 11,5 см/с за 2 дня до овуляции и 8,2 см/с после. Параметры IR сохраняли высокие значения, как в фолликулярную, так и в лютеиновую фазу менструального цикла, незначительно колеблясь — от $0,54 \pm 0,01$ до $0,5 \pm 0,03$.

УЗИ индикаторы овариального резерва *через 12 месяцев* выявили улучшение качественных характеристик ОР, по сравнению с группой эксцизии ($p \leq 0,05$). Объём яичника составлял в среднем $V=6,5\pm 0,8$ см³, КАФ ($7,5\pm 0,29$). Фолликулы выглядели как округлые эхонегативные включения, которые лоцировались эксцентрично и в парапортальной области (рисунок 4). Диаметр фолликулов составил $5,1\pm 0,3$. Показатели кровотока свидетельствовали, об улучшении внутрияичниковой перфузии (см. приложение 1). Динамический мониторинг позволил обнаружить овуляцию у каждой второй исследуемой. Существенные нарушения функционального состояния оперированной гонады наблюдались у 8 (19%) ($V=4,3\pm 0,6$ см³, КАФ – $5,8\pm 1,2$). Изменения характеризовались поздней визуализацией доминантного фолликула на 14-15 день менструального цикла, с последующей его персистенцией. Это расценено нами, как синдром лютеинизации неовулирующего фолликула (СЛНФ). При спектральном анализе интраовариальный кровоток характеризовался низкой артериальной скоростью и высоким импедансом ($V_{\max}=11,2\pm 0,42$ см/сек; IR – $0,51\pm 0,03$). Попытка выведения яичника из спаечного процесса, привела к разобщению анастомозов между яичниковой артерией и яичниковой ветвью маточной артерии, залегающих в брыжейке маточной трубы, приводя к изменению кровоснабжения яичника [154].

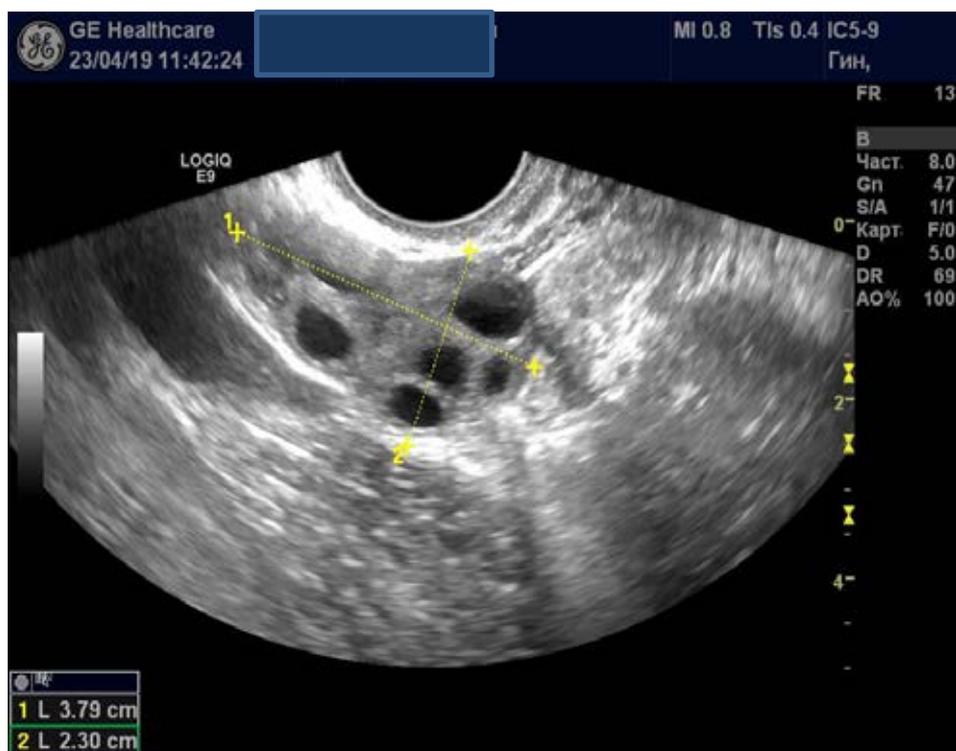
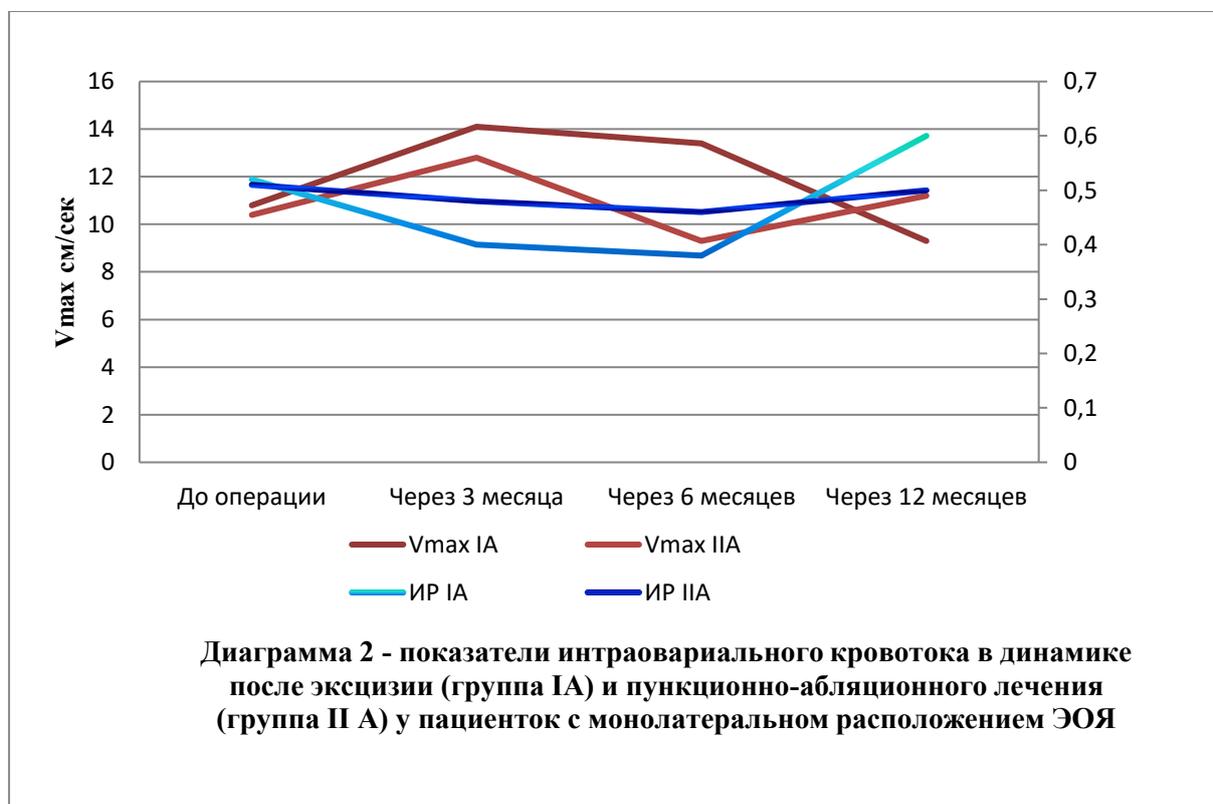
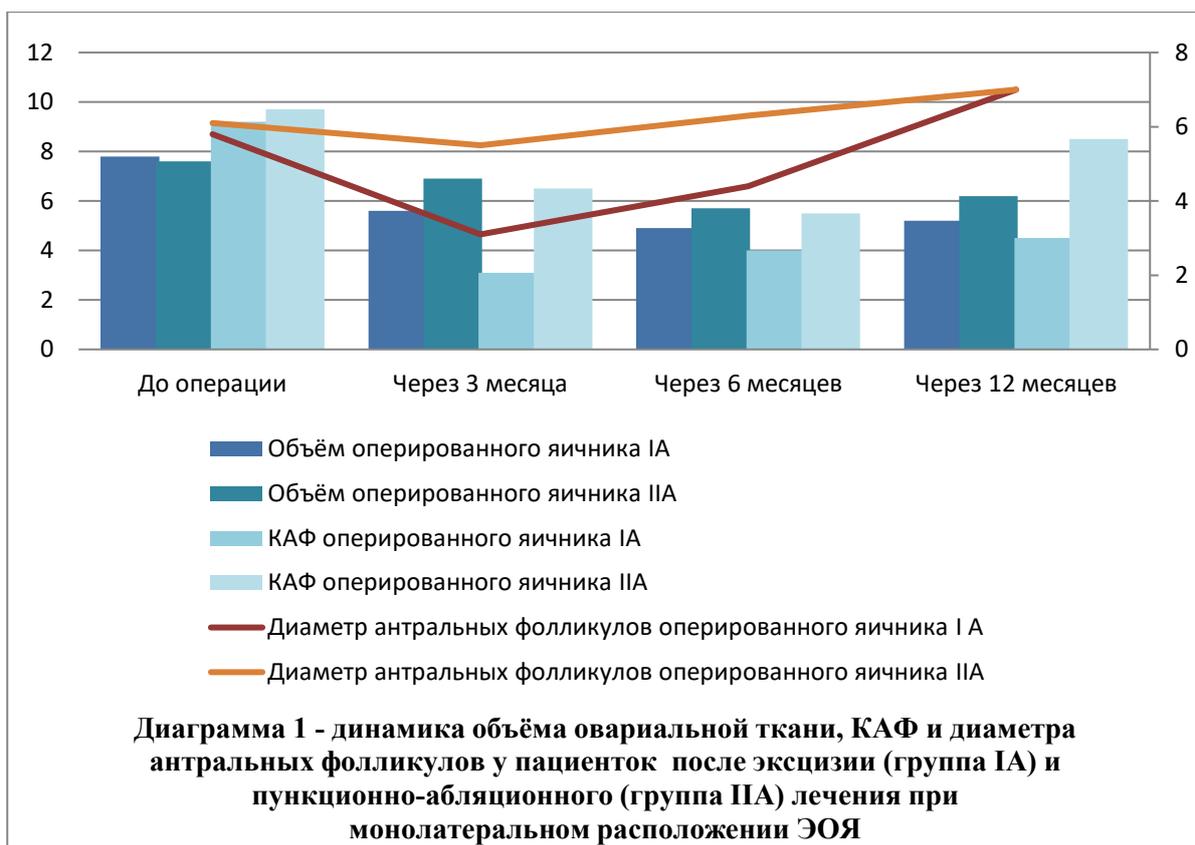


Рисунок 4 - 2D-УЗИ в структуре яичника визуализируются фолликулы через 12 месяцев после перенесенной пункционно-аблационной техники

Оценивая состояние *коллатерального* яичника полноценные овуляторные циклы были установлены у 29 (69%) обследованных. Вследствие нарушения состояния оперированного яичника сформировались полифолликулярные изменения, обусловленные викарной гипертрофией у 2 (4,7%) наблюдаемых через 6 месяцев после оперативного лечения. Возрастной контингент данных пациенток находился в диапазоне 35-40 лет, диаметр ЭОЯ 30 мм. Динамика УЗИ и гемодинамических показателей за весь период наблюдения представлена на диаграммах (диаграмма 1 и 2)



Таким образом, мы подтвердили, что наличие ЭОЯ малой величины, ещё на дооперационном этапе снижает овариальный резерв, вследствие оксидативного стресса. При локализации ЭОЯ в области ворот, за счёт контракции сосудов, питающих яичник, длительной персистенции образования и в позднем репродуктивном возрасте на дооперационном этапе ОР снижался в значительной степени. Морфофункциональные изменения после хирургического лечения имели место у обследованной когорты пациенток независимо от применяемой техники оперативного лечения. Уровень снижения овариального резерва зависел от локализации ЭОЯ в яичнике, применяемой интраоперационной техники, стадии распространения эндометриоза по rASRM. Оценка ОР на послеоперационном этапе свидетельствовала о более значительном его снижении после применения стандартной эксцизионной лапароскопии, размере ЭОЯ больше 20 мм и расположения в области ворот яичника, при сопоставлении с результатами после применения пункционно-абляционной методики в отношении ЭОЯ малой величины. У пациенток, у которых, интраоперационно применялась пункционно-абляционная техника, объём неизменённой ткани превышал в 1,2 раза, а КАФ в 1.8 раз аналогичные показатели у пациенток I группы.

3.2.2. Оценка функционального состояния яичников на основании ультразвукового исследования у пациенток с билатеральной топографией ЭОЯ до и после пункции-абляции.

На этапе подготовки к оперативному лечению в подгруппе II В, комплексная оценка УЗИ параметров репродуктивного потенциала определила средний диаметр ЭОЯ $18,3 \pm 2,1$ мм. Преимущественно (18 из 22), ЭОЯ локализовалось ближе к периферии, у 4 (18,1%) – в центральной части гонады.

Эхографически внутренняя структура ЭОЯ представляла собой анэхогенное 8 (36,3%) и гипоэхогенное 14 (63,6%) содержимое. Тонкая стенка ЭОЯ наблюдалась у большинства пациенток 19 (86,3%), что, по нашему мнению, свидетельствовало о непродолжительности процесса.

Сонографический скрининг 18 (81,8%) пациенток выявил неизменённый объём овариальной ткани яичников $V = 8,1 \pm 1,2 \text{ см}^3$. По сравнению с аналогичными показателями при моностеральном расположении ЭОЯ, КАФ было снижено в 1,2 раза: $5,6 \pm 2,3$. Выявленные нарушения в фолликулогенезе на ранней стадии формирования ЭОЯ (1-4 см), по всей видимости, связаны с местной воспалительной реакцией и могут служить аргументом против выжидательной тактики при малых величинах выявленных образований [122]. ЦДК с пульсовой доплерометрией выявило следующие параметры интраовариального кровотока: $V_{\max} = 13,2 \pm 1,1 \text{ см}^3/\text{сек}$, $IR = 0,40 \pm 0,05$.

У 4 (18,1%) наблюдаемых с локализацией ЭОЯ в центральной части гонады все изучаемые параметры были снижены в 1,2 раза по сравнению с периферическим расположением ЭОЯ ($V = 6,5 \pm 0,5 \text{ см}^3$, КАФ $4,8 \pm 1,2$). Признаки овуляции были зафиксированы в 50% наблюдений группы II В. У данной когорты пациентов, мы предпочли использовать только технику пункции, без аблации капсулы ЭОЯ. Учитывая изначально сниженные параметры ОР, мы позволили себе предпринять использование только пункции у 2 (9,2%) пациенток с центральным расположением ЭОЯ, старшего репродуктивного возраста, которым после операции было предложено проведение ЭКО.

Детальный анализ показателей овариального резерва *через 3 мес.* после билатеральной пункционно-аблационной техники обнаружил снижение объёма яичника до $V = 6,8 \pm 0,5 \text{ см}^3$, что выше в 1,2 раза, по сравнению с показателями после билатеральной экцизии ($p < 0,05$). КАФ варьировалось от 3-11 ($6,8 \pm 1,4$). Нами констатировано снижение объёма яичников и КАФ у 2 (4,7%) наблюдаемых с локализацией ЭОЯ в области хилуса в 1,7 раз, по сравнению с предыдущим исследованием. Возможно, из-за необходимости выполнения адгезиолизиса окружающих придатки плотных и широких спаек. Повреждения сосудистой системы яичника во время расщепления спаек могло привести к снижению гемодинамических показателей ($V_{\max} = 9,2 \pm 1,2 \text{ см}^3/\text{сек}$, $IR = 0,52 \pm 0,06$). Тем не менее у 2 (9,0%), у которых интраоперационно применялась только пункция ЭОЯ в области ворот яичника, мы не выявили статистически достоверных изменений в

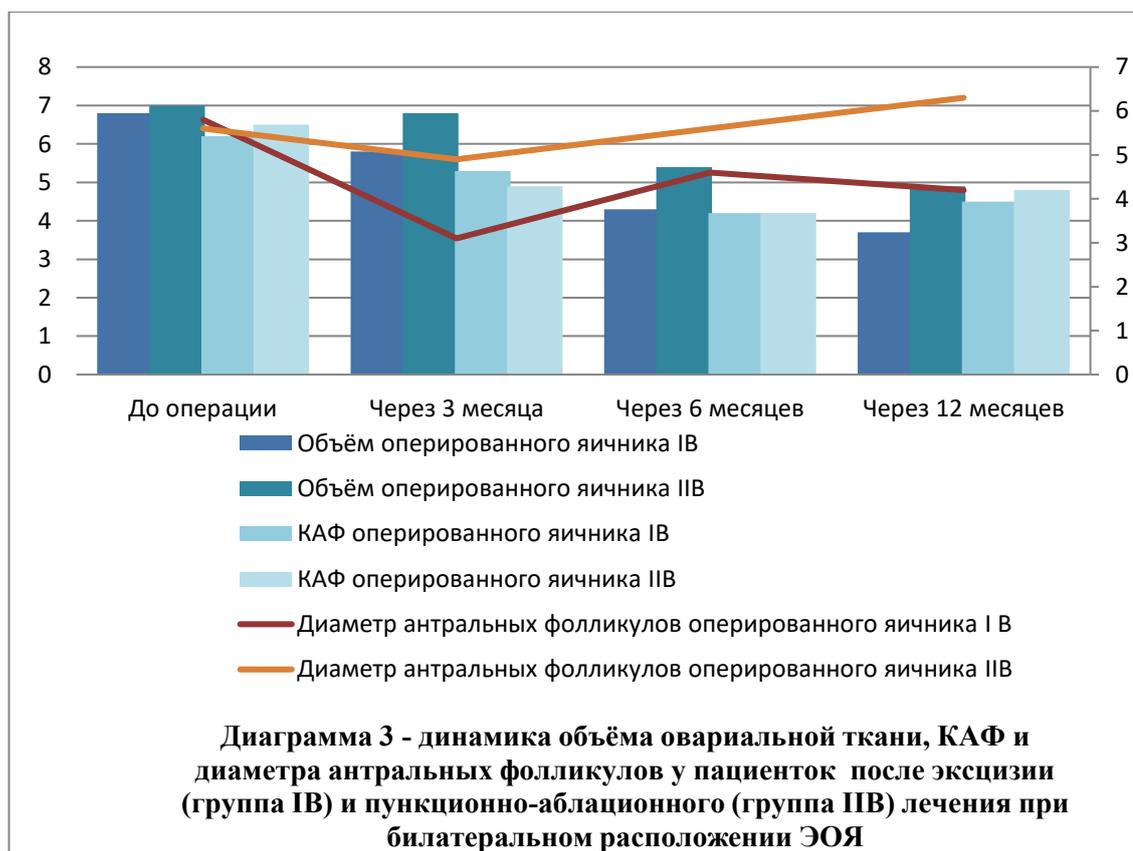
объёме яичника и КАФ, по сравнению с дооперационными значениями, $p < 0,05$. ($V = 6,2 \pm 0,6$ см³, КАФ – $4,5 \pm 0,7$)

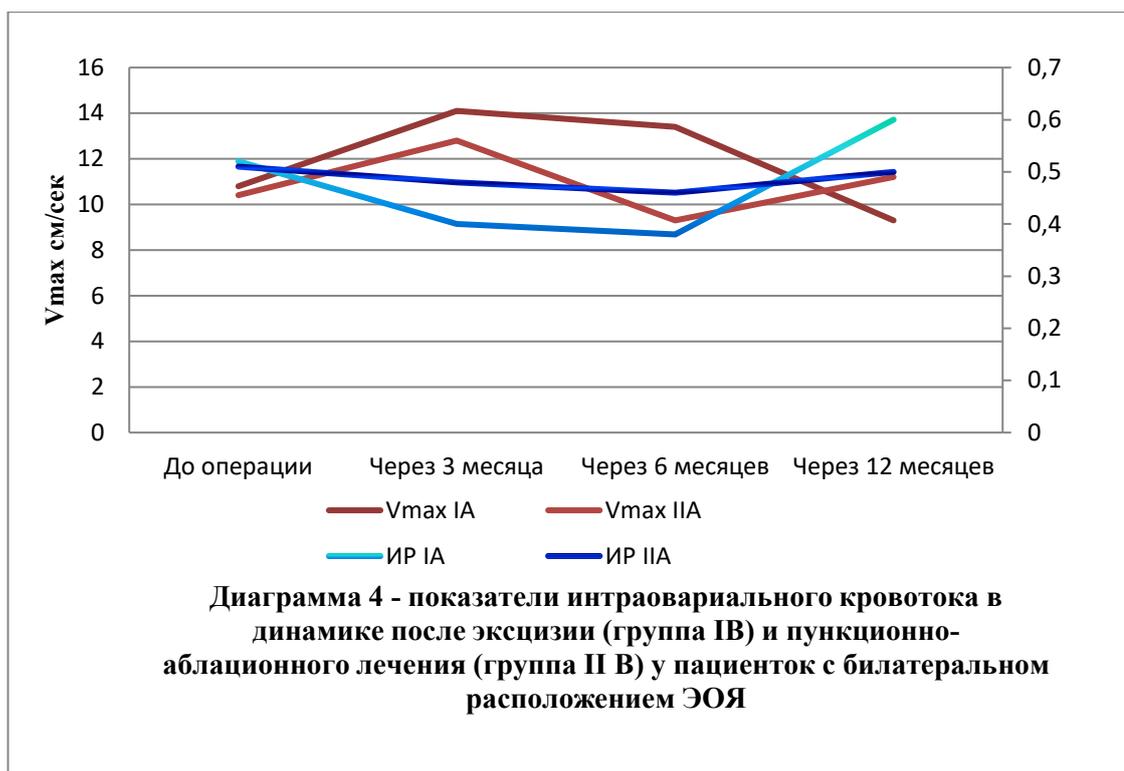
Изучая функциональное состояние яичников *через 6 мес.* у 8 (36,3%) исследуемых с локализацией ЭОЯ на периферии, установлено уменьшение объёма яичников ($V = 5,3 \pm 1,3$ см³) и КАФ ($4,2 \pm 0,6$; $4,5 \pm 0,3$). Показатели кровотока были снижены (см. *прилож. 2*). Мы объяснили это возможным термическим эффектом, оказываемым коагуляцией стенки ЭОЯ непосредственно прилегающей к зоне ворот, места прохождения основных сосудов, питающих яичник, а также разобщением сосудистых анастомозов при выполнении адгезиолизиса пациентам с III-IV стадией по rASRM. У 10 (45,4%), включая двух наблюдаемых после пункции ЭОЯ, показатели овариального резерва достоверно не отличались от дооперационных значений ($p < 0,05$). Стоит отметить, что выше описанные, две пациентки, после перенесённой пункции ЭОЯ через 6 месяцев после оперативного лечения благополучно вступили в циклы ЭКО. Изучение фолликулогенеза свидетельствовало о полноценной овуляции у каждой третьей наблюдаемой, персистенция фолликула установлена у 3 (13,6%).

Через год после применения пунктирно-абляционной методики в отношении двусторонних ЭОЯ в **группе ПВ**, нами выявлено уменьшение числа пациенток со сниженными показателями овариального резерва, в сравнении с предыдущим исследованием на 5,4% от общего числа обследованных. Средние значения объёма яичников составили $V = 4,8 \pm 1,3$ см³, КАФ $4,2 \pm 1,2$, показатели кровотока $V_{\max} = 10,2 \pm 0,5$ см/сек, $IR = 0,40 \pm 0,02$. У большинства наблюдаемых 15 (68,1%) объём яичников ($V = 7,2 \pm 0,5$ см³), КАФ ($5,2 \pm 0,6$), достоверно не отличались от дооперационных значений и были выше в 1,3 раза аналогичных показателей группы экцизии. Сохранялись нарушения морфофункционального состояния яичников у 2 (9,0%), ранее описанных пациентов, после применения абляции в области ворот яичника, что выражалось в снижении объёма яичников и КАФ в 1,4 раза по сравнению с дооперационными значениями (см. приложение 2). Признаки овуляции установлены у 12 (54,5%), у каждой второй овуляция была запоздалой на

19-22 день менструального цикла и сопровождалась ослабленной перфузией жёлтого тела.

Таким образом, мы подтвердили, что при двусторонних ЭОЯ овариальный резерв снижается в значительной степени. Применение пункционно-абляционной методики наиболее оправдано при билатеральной топографии ЭОЯ. При величине менее 20 мм и локализации в области ворот яичника стоит предпочесть выполнение пункции ЭОЯ, без абляции стенки образования. Использование персонифицированного подхода к выбору техники лапароскопического лечения ЭОЯ малой величины позволит прогнозировать риски репродуктивных потерь. Динамика УЗИ и гемодинамических показателей при билатеральной топографии представлена на диаграммах (диаграмма 3 и 4).





Резюмируя полученные УЗИ данные, после двусторонней энуклеации ЭОЯ малой величины (см. приложение 2) стоит отметить изменения структурно-функциональной организации гонад после применения техники эксцизии. Степень выраженности морфологических изменений коррелировали с объёмом операции, применением адгезеолизиса: наибольшее повреждение наблюдалось при энуклеации ЭОЯ с вовлечением в воспалительный процесс мезосальпинкса [245]. Основным механизмом вторичной недостаточности гонад после применения эксцизионных методик с применением дополнительного гемостаза, вероятно, являлась ишемия, приводящая к инициации примордиальных фолликулов, замедлению их дальнейшего роста и атрезии, кистозной трансформации, преждевременной лютеинизации и хронической ановуляции в отдалённые сроки. Исходом являлась фиброзная атрофия, уменьшение плотности фолликулов и уменьшение объёма яичников.

Наименее выраженное повреждение генеративных элементов при двусторонних ЭОЯ малой величины отмечалось при применении пункционно-абляционной техники. Фолликулярный аппарат был сохранён у подавляющего

большинства обследованных – 14 (63,6%). Примордиальные и растущие фолликулы имели обычную структуру. У меньшего количества обследованных пациентов, вследствие денатурации белковых структур тканей, термического воздействия аблации на прилегающий сосудистый пучок, а также отсутствия компенсаторных механизмов, вследствие двустороннего процесса в области ворот яичника позволяет сделать предположение о дезорганизации внутриорганных механизмов регуляции и низкой способности к адаптации тканевых элементов оперированной гонады.

3.3 Оценка функционального состояния яичников на основании ультразвукового исследования у пациенток с рецидивирующими ЭОЯ малой величины до и после операционного лечения.

Особого внимания в нашем исследовании заслуживает оценка состояния овариального резерва у пациентов с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников малой величины (РЭОЯ). Как следует из главы 2, длительность заболевания до оперативного лечения варьировала в широких пределах – от 6 месяцев до 5 лет. Продолжительность периода между первичным и вторичным хирургическим вмешательством варьировала от 8 до 60 мес. ($34,1 \pm 11,2$). Межрецидивный интервал составил от 9 до 45 мес. ($27 \pm 13,2$). Три пациентки имели в анамнезе два оперативных вмешательства по поводу ЭОЯ. Перенесли оперативную эксцизию однократно - 26 (14,7%). Все пациентки с РЭОЯ проходили гормональную терапию синтетическими аналогами природного ГнРГ, после перенесённого оперативного лечения.

Ещё на дооперационном эхографическом скрининге у 29 (16,4%) пациенток с РЭОЯ малой величины, констатирован достоверно меньший фолликулярный пул и сниженный объём яичников, независимо от расположения ЭОЯ, $p \leq 0,05$. У 18 (10,2%) $V = 4,9 \pm 1,2 \text{ см}^3$, КАФ – $4,7 \pm 1,2$; у 11 (6,2%) $V = 4,2 \pm 1,2 \text{ см}^3$, КАФ – $4,2 \pm 1,2$, соответственно по подгруппам. Гемодинамические показатели были снижены в 1,2 раза: $V_{\max} - 13,4 \pm 0,2 \text{ см/сек}$, IR – $0,38 \pm 0,04$. при сопоставлении с впервые выявленными ЭОЯ малой величины. Фолликулярный аппарат был изменен и

представлен деформированными оттеснёнными к периферии анэхогенными включениями, диаметром от 2-6 мм. Ранее выполненная энуклеация ЭОЯ привела в дальнейшем к редукции фолликулярного пула в толще прилежащей ткани яичника. При УЗИ скрининге кумулятивная частота овуляции у наблюдаемых с РЭОЯ фиксировалась достоверно реже при сопоставлении с впервые выявленными ЭОЯ малой величины ($p \leq 0,05$). Всем пациенткам с РЭОЯ перед проведением органосохраняющего лечения было предложено проведение процедуры витрификации ооцитов (заморозки незрелых половых клеток).

Послеоперационный динамический мониторинг параметров овариального резерва после **лапароскопической эксцизии (группа I)** пациенток с РЭОЯ малой величины зафиксировал редукцию овариальной паренхимы в 1,4 у 7 (3,9%) и 1,6 раза у 5 (2,8%), соответственно по подгруппам, пула антральных фолликулов в 1,3 и 1,8 раза. Наиболее выраженное снижение отмечено у 2 (1,2%) пациенток, дважды перенесших оперативное вмешательство, за счёт выраженной редукции фолликулярного аппарата. Динамические изменения фолликулогенеза характеризовались запоздалым формированием доминантного фолликула у 15% пациенток с моностеральным расположением РЭОЯ и у 30% с билатеральным. На фоне признаков «несостоятельности» овариальной паренхимы, отмечалось снижение интенсивности интраовариального кровотока в 1,2 раза по сравнению с дооперационными значениями: обеднение сосудистого рисунка, неравномерное распределение цветовых локусов сосудов. Дальнейшая оценка овариальной функции демонстрировала стойкие нарушения фолликулогенеза у 2 (1,2%) наблюдаемых с РЭОЯ малой величины, особенно у лиц старшего репродуктивного возраста (38-40 лет) и парапортальной локализацией. Объём оперированного яичника не превышал 2,3 см³, фолликулярный аппарат отсутствовал на протяжении всего периода послеоперационного наблюдения. Признаки овуляции отсутствовали.

Сопоставляя послеоперационную динамику состояния овариальной ткани после перенесённой **пункционно-абляционной методики (группа II)** у 3 (1,7%) пациенток с РЭОЯ малой величины, у которых интраоперационно применялась

только пункция ЭОЯ в области ворот яичника, мы не выявили статистически достоверных изменений в объёме яичника и КАФ, по сравнению с дооперационными значениями ($V=4,3\pm 1,2$ см³, КАФ – $3,1\pm 1,5$). Нам представилось возможность визуализировать не более 3-4 антральных фолликулов правильной округлой формы, расположенных диффузно как по периферии, так и в центральной части гонады. Зафиксировано улучшение качественных характеристик интраовариальной перфузии. Снижение объёма оперированных яичников и КАФ в 1,2 раза по сравнению с дооперационными значениями констатировано у 10 (5,7%) обследованных ($V=3,5\pm 1,2$ см³, КАФ – $3,2\pm 1,5$). Отмечалось улучшение морфофункционального состояния оперированной гонады, выражающееся увеличением овуляторных циклов в оперированных яичниках на 5%. У 2 (1,2%) пациенток с РЭОЯ после билатеральной пункционно-аблационной техники при парапортальной локализации в сочетании с III-IV стадией распространения эндометриоза объём овариальной ткани, и КАФ снизился в 1,7 раз, по сравнению с дооперационным значением ($p\leq 0,05$). Разнонаправленные изменения фолликулярного аппарата подтверждают данные других авторов [68, 177] о еще более пагубном влиянии рецидивирующего эндометриоза и повторных оперативных вмешательств на генеративный аппарат яичника. Превалирование у пациенток с РЭОЯ изначально дегенеративных явлений яичниковой ткани после перенесённых ранее оперативных вмешательств, ее фиброзирование и уменьшение специфичной для коркового вещества стромы в совокупности со спаечным процессом с вовлечением мезосальпинкса привели к неизбежному применению дополнительной коагуляции для достижения адекватного гемостаза. Вместе с тем, нельзя исключить сопутствующий побочный термический и денатурирующий эффект, оказываемый аблацией капсулы ЭОЯ, подлежащим тканям яичника [69,166].

Полученные наблюдения предполагают, что энуклеация РЭОЯ сопряжена, с еще более значительным редуцирующим влиянием на овариальный резерв, по сравнению с впервые выявленными ЭОЯ. Следовательно, применение альтернативной пункционно-аблационной техники, а в некоторых случаях только

пункции РЭОЯ представляется оправданным, для сохранения овариального резерва, максимального сохранения фолликулов, для дальнейшего благоприятного прохождения этапов ВРТ.

Эхографические показатели у пациенток с монолатеральным ЭОЯ и параметры кровотока до и после операции

Приложение 1

УЗ показатели ОР и гемодинамики		До операции, n = 121	I группа экцизия, n = 79			II группа пункц.-аблац., n = 42		
			Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Объём яичника, см ³ V см ³	I фаза	5,58-11,57 (7,3±2,43)	6,8-14,6* (11,8±0,7)	4,2-16,7 (6,2±0,6)	2,8-8,5* (4,2±0,6)	6,5-14,2* (9,4±0,5)	5,2-13,4 (8,7±0,3)	4,8-10,4* (5,4±0,8)
	II фаза	6,2±12,4 (8,3±1,2)	7,8-18,1* (12,6±0,5)	5,4-13,6 (11,5±0,2)	3,6-11,3 (5,2±0,4)	7,3-16,2* (10,3±0,1)	6,8-14,8 (9,5±0,6)	5,9-12,9 (7,5±0,3)
Количество фолликулов КАФ		5-13 (9,2±0,2)	2-7* (4,0±0,4)	3-5 (5,2±0,6)	3-6 (5,7±0,12)	4-9 (6,5±1,1)	3-11 (5,8±0,3)	5-10* (7,5±0,29)
Диаметр фолликулов, мм		4-9 (6,2±0,15)	3-5 (3,1±0,02)	2-5 (4,4-0,8)	2-6 (4,9±0,3)	4-7 (5,5±0,18)	4-8 (6,3±0,7)	5-9* (7,0±0,4)
Овуляция в оперированном яичнике		56 (51,3%)	8 (12,9%)	6* (9,6%)	6* (9,6%)	10 (21,2%)	13* (30,9%)	15* (35,7%)
V max см/сек	I Фаза	9,2-16,5 (10,8±0,6)	10,8-19,6* (14,1±0,3)	10,2- 17,1* (13,4±0,2)	9,6-16,3 (9,3±0,7)	9,9-17,2 (12,8±0,5)	8,7-16,2 (9,3±0,2)	7,4-14,5 (11,2±0,5)
	II Фаза	10,3-18,6 (11,6±0,5)	12,4-20,1* (15,7±0,51)	11,4-19,5* (14,9± 0,5)	9,1-18,4 (10,2±0,6)	11,2-18,4 (13,6±0,8)	10,1-17,5 (11,7±0,4)	9,3-16,4 (12,8±0,5)
IR	I Фаза	0,46-0,59 (0,52±0,02)	0,38-0,6 (0,40±0,04)	0,41-0,5 (0,38±0,2)	0,42-0,62 (0,60±0,03)	0,41-0,51 (0,48±0,06)	0,43-0,55 (0,46±0,01)	0,45-0,58 (0,50±0,04)
	II фаза	0,42-0,6 (0,49±0,4)	0,38-0,54 (0,42±0,05)	0,37-0,58 (0,40±0,5)	0,41-0,58 (0,61±0,07)	0,4-0,52 (0,49±0,06)	0,42-0,52 (0,47±0,03)	0,43-0,54 (0,51±0,03)

p<0,05*

Эхографические показатели у пациенток с билатеральными ЭОЯ и параметры кровотока до и после операции

Приложение 2

УЗ показатели ОР и гемодинамики		До операции, n = 55		I группа эксцизия, n = 33						II группа пункц.-аблац., n = 22					
				Через 3 мес.		Через 6 мес.		Через 12 мес		Через 3 мес.		Через 6 мес.		Через 12 мес.	
		пя	ля	пя	ля	пя	ля	Пя	ля	пя	Ля	пя	ля	пя	ля
Объём яичника см ³	I фаза	4,72-10,8 (6,8±1,9)	4,1-11,2 (7,1±1,6)	5,3-16,3* (12,8±1,6)	6,9-15,2 (13,4±1,2)	3,8-12,8 (9,3±1,9)	3,2-12,3 (9,8±2,8%)	2,8-7,5* (3,9±1,4)	2,3-6,9 (3,2±1,3)	6,2-13,4* (8,2±1,5)	5,9-12,8* (7,8±1,8)	5,4-12,6 (6,7±1,3)	5,2-11,8 (6,2±1,7)	4,2-10,4* (5,2±1,8)	3,9-9,8* (4,9±1,2)
	V см ³	II фаза	5,3-12,8 (7,2±1,2)	5,9-13,2 (7,5±1,5)	6,3-17,1* (13,6±2,5)	7,0-18,2 (14,2±2,1)	5,4-14,6 (10,5±0,2)	4,8-13,6 (10,2±1,5)	3,6-9,3 (4,7±1,4)	3,2-8,6 (4,2±1,2)	6,9-15,3 (9,9±1,1)	6,5-14,9 (9,1±1,6)	6,8-14,8 (9,5±1,6)	5,9-13,5 (8,6±1,7)	4,5-11,6 (5,9±1,3)
Количество фолликулов КАФ		3-12 (6,3±0,2)	3-11 (5,8±0,4)	2-4* (3,3±0,4)	2-5* (3,6±0,5)	2-5* (4,2±0,6)	2-6* (4,9±0,2)	3-6 (4,5±0,12)	3-7 (5,2±0,7)	3-10 (6,6±1,1)	4-11 (6,9±0,1)	4-10 (5,2±0,1)	5-11 (5,8±0,4)	4-11* (6,2±0,2)	5-12 (6,9±0,3)
Диаметр фолликулов, мм		4-8 (5,8±0,15)	4-7 (5,2±0,2)	2-4* (3,1±0,02)	2-5* (3,5±0,3)	2-6 (4,6-0,8)	3-6 (3,9±0,3)	2-7 (4,2±0,6)	3-7 (4,5±0,3)	3-7 (4,9±0,18)	3-6 (4,4±0,5)	4-8 (5,6±0,7)	4-9 (5,9±0,4)	5-9* (6,3±0,4)	5-10* (6,7±0,1)
Овуляция в оперированном яичнике		21 (32,8%)	17 (26,5%)	5* (11,9%)	3* (4,7%)	5 (12,8%)	4 (9,5%)	6 (12,8%)	4 (9,5%)	6 (27,2%)	4 (18,1%)	6 (27,2%)	5 (22,7%)	7 (31,8%)	7 (31,8%)
V max см/сек	I фаза	8,7-15,5 (10,2±0,3)	8,2-14,9 (9,8±0,6)	11,9-20,5* (15,6±0,3)	11,2-19,8 (15,2±0,6)	9,6-18,1* (12,6±0,7)	9,2-17,6 (12,2±0,2)	8,6-15,7 (11,5±0,8)	8,1-16,5 (11,8±0,4)	10,8-18,2 (13,4±0,3)	10,2-17,4 (12,9±0,9)	9,7-16,2 (10,3±0,2)	9,2-16,8 (9,9±0,6)	8,5-14,5 (11,2±0,5)	8,2-13,9 (12,4±0,2)
	II фаза	10,4-16,8 (11,2±0,4)	9,8-15,7 (10,8±0,3)	13,4-21,1* (16,3±0,52)	12,3-20,1 (16,1±0,8)	10,7-19,6 (13,9±0,3)	10,2-18,9 (13,1±0,6)	9,7-17,6 (12,6±0,7)	9,3-17,9 (12,9±0,4)	12,5-19,4 (14,6±0,8)	11,6-18,3 (15,1±0,2)	10,7-17,3 (11,7±0,1)	10,3-17,4 (10,2±0,1)	9,3-16,4 (12,8±0,5)	9,6-14,7 (13,5)
IR	I фаза	0,44-0,57 (0,5±0,08)	0,45-0,59 (0,51±0,6)	0,37-0,61 (0,49±0,4)	0,40-0,6* (0,51±0,3)	0,43-0,55 (0,53±0,2)	0,42-0,54 (0,52±0,07)	0,41-0,63 (0,59±0,2)	0,44-0,62 (0,58±0,4)	0,43-0,55 (0,48±0,6)	0,42-0,54 (0,47±0,5)	0,43-0,55 (0,46±0,01)	0,42-0,53 (0,47±0,3)	0,41-0,51 (0,46±0,2)	0,44-0,64 (0,51±0,7)
	II фаза	0,40-0,61 (0,48±0,5)	0,39-0,6 (0,53±0,2)	0,38-0,52 (0,41±0,05)	0,41-0,53 (0,49±0,9)	0,36-0,51 (0,44±0,5)	0,37-0,49 (0,42±0,2)	0,45-0,58 (0,55±0,3)	0,46±0,59 (0,54±0,1)	0,44-0,56 (0,49±0,1)	0,45-0,57 (0,5±0,3)	0,4-0,52 (0,47±0,03)	0,43-0,56 (0,5±0,6)	0,4-0,49 (0,45±0,3)	0,41-0,58 (0,46±0,2)

p<0,05*

3.4. Значимость биохимических индикаторов до и после операции эндометриоидных образований яичников малой величины

Диагностические паттерны верификации ЭОЯ основаны не только на эхографических параметрах, но и на исследовании уровня эндокринных индикаторов овариального резерва.

На сегодняшний день имеются убедительные данные, что наиболее обоснованным для назначения оценки овариального резерва является мюллерова ингибирующая субстанция (МИС) или антимюллеров гормон (АМГ), представитель семейства ТФР- β , чья регулирующая роль в половой дифференцировке репродуктивной системы в процессе онтогенеза хорошо известна. АМГ экспрессируется гранулёзными клетками растущих фолликулов. В процессе фолликулогенеза он ингибирует рекрутирование примордиальных фолликулов в пул растущих фолликулов за счёт снижения чувствительности зернистых клеток к ФСГ. Отсутствие корреляции с уровнем гипофизарных гонадотропинов, приёмом гормональных контрацептивов, с индексом массы тела позволяет выделить его среди прочих для наиболее точной оценки сохранности овариального потенциала [155, 161, 163]. Определение комбинации маркеров ЛГ, АМГ и ФСГ, эстрадиол, ингибин В является на сегодняшний день наиболее достоверным тестом оценки овариального потенциала – отражением точного числа функционально активных фолликулов в яичниках женщины. Исходя из определённых задач исследования, нами изучены сывороточные индикаторы фолликулярного потенциала до и после органосохраняющего оперативного лечения у пациенток с ЭОЯ малой величины.

Гормональный мониторинг проводили на 2-5 день менструального цикла до и через 3,6,12 месяцев после хирургического вмешательства (приложение 3).

3.4.1 Значимость АМГ в оценке овариального резерва до и после оперативного лечения эндометриоидных образований яичников малой величины.

Антимюллеров гормон (АМГ) продуцируется фолликулярными клетками уже на ранних стадиях развития фолликулов и является наилучшим сывороточным тестом для оценки продолжительности репродуктивной жизни женщины. В возрастном аспекте концентрация АМГ претерпевает определённые колебания: концентрация АМГ практически не зависит от внешних факторов и, следовательно, является оптимальным маркером для контроля овариального повреждения и идентификации женщин, составляющих прогностическую группу риска по заболеваниям, связанным с овариальной недостаточностью [151, 159, 258, 294].

Сывороточный уровень АМГ у пациенток после *односторонней эксцизии подгруппа IA* на *предоперационном этапе* соответствовал $3,4 \pm 0,2$ нг/мл. В качестве возможных причин снижения АМГ рядом авторов подчёркивается влияние реактивных форм кислорода вследствие оксидативного стресса. Вследствие избыточной продукции биологически активных медиаторов и цитокинов, снижается качество созревающих ооцитов в яичнике [162, 193, 273]. Анализируя эндокринные индикаторы репродуктивного потенциала *через 3 мес.* после эксцизии, концентрация АМГ составила $2,4 \pm 0,9$, что вероятно, обусловлено сохраняющимся асептическим воспалением, отёком паренхимы яичника, вследствие затруднённого стриппинга. Непреднамеренная коагуляция яичниковой ветви маточной артерии и дегенеративные изменения в клетках гранулёзы, продуцирующих ингибирующий фактор Мюллера. Наиболее выраженное снижение АМГ - $1,4 \pm 0,2$ нг/мл выявлено при энуклеации ЭОЯ в центральной части гонады и у пациенток позднего репродуктивного возраста. Численные значения АМГ *через 6-12 мес.* после лапароскопического стриппинга снизились в 2 раза по сравнению с дооперационным значением ($1,6 \pm 0,4$ нг/мл) (см прилож. 3). При экспозиции в области ворот яичника у 11 (28,2%), уровень АМГ оказался достоверно ниже, чем при эксцентричной локализации $0,9-1,4$ нг/мл, ($p \leq 0,05$).

Величина ЭОЯ была более 30 мм. Возрастной контингент исследуемых находился в разбросе 38-42 лет. Интраоперационно, у данной когорты наблюдаемых отмечен спаечный процесс с вовлечением мезозальпинкса, что, по-видимому, отрицательно сказалось на овариальном резерве. Нельзя исключить отсроченное коагулирующее действие на ткань яичника, поскольку, не всегда предсказуема глубина воздействия БПК [158, 194, 219]. Нами получено достоверно значимое увеличение сывороточной концентрации АМГ в 14 (8,1%) наблюдениях в сравнении с предыдущим исследованием, что было обусловлено энуклеацией ЭОЯ из парапортальной области. Восстановлению секреции АМГ в периферическую кровь способствовала энуклеация ЭОЯ, оттеснёнными ранее от богато васкуляризированных областей яичника фолликулами. Концентрация АМГ в сыворотке крови составила $3,2 \pm 0,8$ нг/мл. Максимальные цифры АМГ зарегистрированы у 2 (2,5%) пациенток со сформировавшейся викарной гипертрофией контрлатерального яичника.

В подгруппе **IV** наблюдаемых после *двусторонней эксцизии ЭОЯ* наблюдалось снижение концентрации АМГ в сравнении с подгруппой IA. *На дооперационном этапе* концентрация АМГ в сыворотке крови составила $2,9 \pm 0,9$ н/мл. По всей видимости, это демонстрирует гомеостаз общего уровня гормона за счёт сохранения функции здорового яичника при односторонних ЭОЯ. *Через 3 месяцев* после лапароскопической билатеральной эксцизии концентрация АМГ варьировала в пределах $1,9 \pm 0,9 - 0,9 \pm 0,6$ нг/мл, в среднем $1,3 \pm 0,4$ н/мл, что ниже показателей подгруппы с моносторонним расположением ЭОЯ в 1,2 раза. При расположении ЭОЯ в центральной области, вследствие применения биполярной коагуляции на большой площади поверхности обеих гонад, показатели АМГ достигали критических значений в 0,6 нг/мл. Нами отмечено снижение показателей АМГ на 33 % *через 6- 12 месяцев* после лапароскопической билатеральной эксцизии, по сравнению с показателями подгруппы IA (12%).

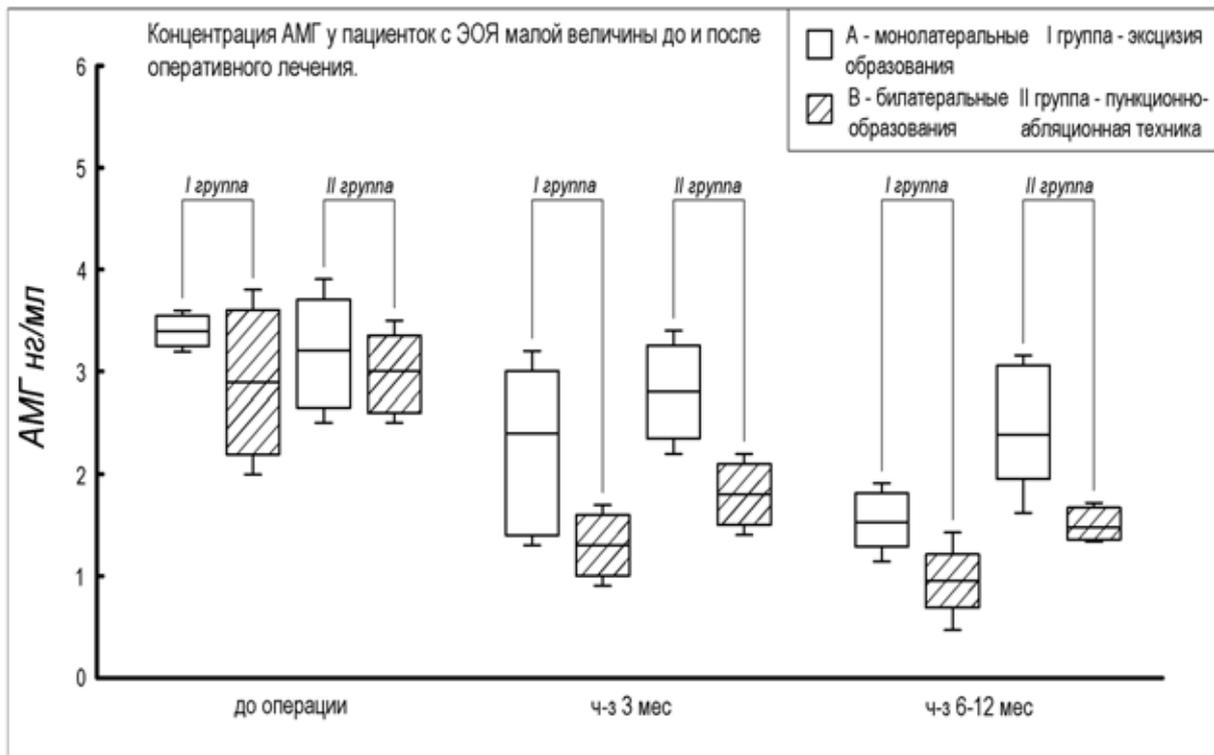
Сывороточный уровень АМГ у пациенток после *односторонней пункционно-абляционной методики* подгруппы **IIA** на *предоперационном этапе* соответствовал $3,2 \pm 0,7$ нг/мл. Оценивая биохимические индикаторы ОР

через 3 мес после перенесенного оперативного лечения ЭОЯ отмечались достоверно более высокие значения уровня АМГ ($2,8 \pm 0,4$ нг/мл), что в 1,7 раз превышает аналогичные показатели в группе I ($p \leq 0,05$). При детализации данных отмечено снижение базального уровня АМГ у пациенток старшего репродуктивного возраста ($1,9 \pm 0,2$ нг/мл). Не получено статистически значимых колебаний численных значений АМГ через 6-12 мес после пункционно-абляционной техники ($2,5 \pm 0,3$ нг/мл и $2,4 \pm 0,6$ нг/мл, $p \leq 0,05$). Уровень секреции АМГ после деструкции ЭОЯ, располагающейся эксцентрично превышал искомый при парапортальной локализации в 1,3 раза ($2,6 \pm 0,4$ нг/мл и $1,9 \pm 0,01$, $p \leq 0,05$). Максимальные значения АМГ так же имели место у пациенток с ЭОЯ менее 20 мм ($2,8 \pm 0,6$ нг/мл), у данной когорты наблюдаемых не потребовалось применения коагуляции стенки ЭОЯ, в связи с чем, нельзя исключить роль сохранного кровотока в яичниковой артерии и создание необходимых условий для фолликулогенеза [87, 184]. Низкие значения АМГ коррелировали с поздним репродуктивным возрастом пациенток, с эхоскопическими маркерами ОР [143]. Предполагается, что уровень снижения ОР возможно обуславливает наличие индивидуальных особенностей расположения сосудистых анастомозов.

Анализируя сывороточный уровень антимюллера гормона у наблюдаемых после *двусторонней пункционно-абляционной техники* на этапе подготовки к органосохраняющему лечению, мы выявили снижение базовых значений АМГ по сравнению с показателями в популяции, в 1,2 раза ($3,0 \pm 0,5$ нг/мл) ($p < 0,05$). Проводя анализ АМГ через 3 мес, установлено снижение среднего показателя концентрации АМГ до $1,8 \pm 0,4$ нг/мл. При сопоставлении со значениями после проведения техники эксцизии в IIВ группе, выявлено его увеличение в 1,3 раза. Оценивая полученные результаты через 6-12 мес, мы не выявили значимых отклонений в концентрации АМГ по сравнению с предыдущим исследованием ($1,6 \pm 0,2$ нг/мл и $1,5 \pm 0,1$ нг/мл). Однако полученные результаты превосходили аналогичные показатели группы IB в 1,8 раз. Сопоставляя эндокринные показатели, у наблюдаемых с билатеральными ЭОЯ после эксцизии

и пункционно-абляционного лечения, получена статистически достоверная разница уровня АМГ ($p < 0,05$). Сывороточная концентрация антимюллера гормона у пациенток до и после оперативного лечения представлена на диаграмме 5.

Диаграмма 5
Концентрация АМГ у пациенток с ЭОЯ малой величины до и после оперативного лечения



Через год после оперативного лечения ЭОЯ малой величины нами был рассчитан показатель уровня снижения антимюллера гормона, в зависимости от техники оперативного вмешательства. Данный коэффициент отражает процент снижения антимюллера гормона в образцах сыворотки крови и коррелировал с

потерей примордиального фолликулярного пула, обусловленной повреждением яичниковой ткани, в зависимости от применяемой техники оперативного лечения [246]. Расчёт производился с использованием следующей формулы:

$$K = \frac{\text{АМГ } pre - \text{АМГ } post}{\text{АМГ } pre} \times 100\%$$

где К- коэффициент/показатель уровня снижения антимюллера гормона, выраженный в процентах;

АМГ *pre*- среднее значение АМГ до оперативного лечения;

АМГ *post* –среднее значение АМГ через год после оперативного лечения.

При расчёте потерь овариального запаса через год после молатеральной эксцизии выявлено, что показатель уровня снижения антимюллера гормона составил 17,3%. Численный показатель потерь антимюллера гормона после билатеральной эксцизии, рассчитанный по вышеописанной формуле, составил 21,6% и свидетельствовал о наибольшем снижении овариального запаса среди всех исследуемых. К году после молатеральной пункционно-аблационной техники показатель уровня снижения АМГ составил 11,4% , что в 2 раза меньше, по сравнению с группой эксцизии. Показатель снижения уровня ингибирующего фактора Мюллера через год после билатеральной пункционно-аблационной техники составил 15,2% , что в 1,2 раза ниже аналогичного показателя группы билатеральной эксцизии.

Полученные нами результаты процента снижения АМГ, как наиболее обоснованно чувствительного маркера снижения овариального резерва, позволяют рекомендовать применение пункционно-аблационной техники, в частности при билатеральной топографии, экспозиции в области ворот яичника, при рецидиве ЭОЯ, а также у лиц старшего репродуктивного возраста, с целью превенции снижения АМГ в послеоперационном периоде

3.4.2. Значимость эндокринных индикаторов (ингибин В, ФСГ, ЛГ, Е₂) в оценке овариального резерва до и после оперативного лечения ЭОЯ малой величины.

В настоящее время установлено, что **ингибин В**, продуцируется в основном развивающимися антральными фолликулами и его главный эндокринный эффект заключается в регуляции гаметогенеза в соответствии с механизмом обратной связи в ответ на продукцию гипофизом фолликулостимулирующего гормона [14]. До оперативного лечения концентрация ингибина В в подгруппе **односторонних образований** статистически достоверно не отличалась от контрольной группы, $p \leq 0,05$. Анализируя концентрацию при **двусторонних ЭОЯ** концентрация была в 1,2 раза выше $55,8 \pm 6,3$ и $57,7 \pm 10,2$, соответственно по группам.

В послеоперационном периоде *через 3 месяца* после **односторонней экцизии (группа IA)** отмечена редукция ингибина В до $35,2 \pm 6,2$ нг/мл, *через 6-12 месяцев* статистически значимых колебаний не получено. Низкие маркеры белка коррелировали с эхоскопическими маркерами сниженного овариального резерва. Послеоперационная динамика ингибина В после **двусторонней экцизии (подгруппа IB)** зафиксировала наибольшее снижение концентрации *через 3 месяца* $31,12 \pm 6,2$ нг/мл. При сопоставлении белка *через 6-12 месяцев* достоверных колебаний с предыдущим исследованием не получено.

Сравнительный анализ концентрации ингибина В *через 3 месяца* после применения **молатеральной пункционно-аблационной техники (группа ПА)** показал повышение показателя в 1,4 раза, а после **билатеральной пункционно-аблационной техники (подгруппа ПВ)** в 1,2 раза, по сравнению с группой экцизии. Полученные результаты отражают сохранённый фолликулярный пул. При сопоставлении показателя *через 6-12 месяцев* достоверных отличий нами не получено.

Базальный уровень **ФСГ** - не прямой показатель размера когорты чувствительных к нему фолликулов. Несмотря на то, что уровень ФСГ напрямую зависит от эстрадиола, секретлируемого гранулёзными клетками антральных

фолликулов на момент начала цикла и теоретически должен быть зеркалом объёма активных гранулезных клеток, а значит – качественных ооцитов, на этот показатель оказывает влияние различные факторы (ингибины, активины, фоллистатины), снижая его диагностическую значимость [24]. Пороговые значения для нормальных уровней базального ФСГ предлагаются в виде широкого диапазона (4-25 МЕ/л), что не позволяет объективно опираться на данный показатель, как количественный фактор фолликулярного запаса.

На этапе *предоперационной подготовки* в **подгруппе IA**, мы не выявили достоверных отличий в концентрации ФСГ, в сравнении с показателями контрольной группы $6,25 \pm 1,4$ МЕ/л, $p < 0,05$. *Через 3 месяца* после **монолатеральной экцизии** выявлено повышение уровня секреции ФСГ в сыворотке крови ($7,5 \pm 2,6$ МЕ/л). Максимальное увеличение показателей отмечено у наблюдаемых с экспозицией ЭОЯ в области ворот яичника и позднем репродуктивном возрасте (38-42 года). Оценивая численные значения ФСГ *через 6-12 месяцев* после хирургической энуклеации ЭОЯ, наиболее высокие значения получены при диаметре ЭОЯ более 30 мм ($9,8 \pm 2,3$ МЕ/л), что косвенно может служить триггером редукции фолликулярного пула, вследствие энуклеации здоровой овариальной ткани во время выполнения стриппинга. При соотношении ультразвукового скрининга и эндокринного статуса отмечалось статистически достоверный подъём концентрации фоллитропина до $12,8 \pm 2,6$ МЕ/л у 2 наблюдаемых с викарной гипертрофией коллатерального яичника.

Базальный уровень ФСГ в сыворотке крови на этапе *подготовки к оперативному лечению* в **подгруппе IB** колебался в пределах значений от 5,76 до 9,43 МЕ/л, составляя в среднем $8,37 \pm 2,06$ МЕ/л что превышало в 1,3 раза данные показатели подгруппы IA. В послеоперационном периоде *через 3 месяца* установлено повышение концентрации ФСГ ($10,4 \pm 2,6$ МЕ), в то же время данные показатели в 1,3 раза превышали таковые значения после экцизии монолатеральных яичниковых образований. Последующее динамическое исследование *через 6-12 месяцев* выявило достоверно высокие значения уровня

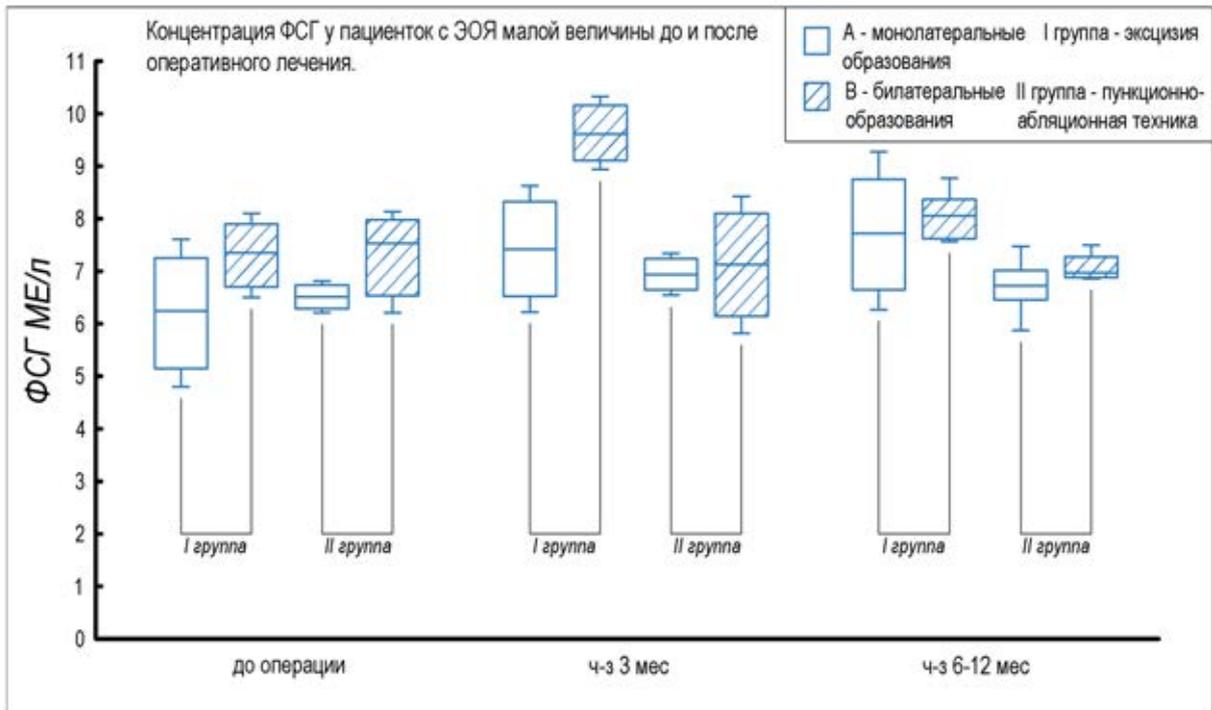
ФСГ среди 11 (14%) наблюдаемых, с объёмом яичника не превышающим 3,5 см³ и количеством антральных фолликулов (до 5 и менее), что могло служить ранним и диагностически значимым маркером оценки снижения овариального резерва у женщин с формирующейся ПНЯ.

Анализ секреции ФСГ в оценке репродуктивного потенциала *до операции* наблюдаемых после *монолатеральной пункционно-абляционной техники* выявил соответствие концентрации сывороточного фоллитропина нормативным значениям ($7,6 \pm 2,1$ МЕ/л). При обследовании наблюдаемых *через 3 месяца* выявило увеличение концентрации ФСГ в 1,3 раза, по сравнению с монолатеральными яичниковыми образованиями ($10,4 \pm 1,6$ МЕ/л). *Через 6-12 мес.* показатели ФСГ оставались стабильными и варьировались в пределах от $8,2 \pm 0,4$ до $9,5 \pm 0,2$ МЕ/л.

Оценивая показатели ФСГ в **подгруппе ПВ** на *дооперационном периоде* мы не отметили достоверных изменений в концентрации ФСГ. *Через 3 мес.* высокий уровень ФСГ отмечался только у исследуемых, у которых интраоперационно применялся дополнительный гемостаз в области ворот яичника. В последующие полгода численные значения ФСГ не отличались от контрольной группы, $p < 0,05$. Разброс значений концентрации фолликулостимулирующего гормона до и через год после оперативного лечения ЭОЯ малой величины представлен на диаграмме 6.

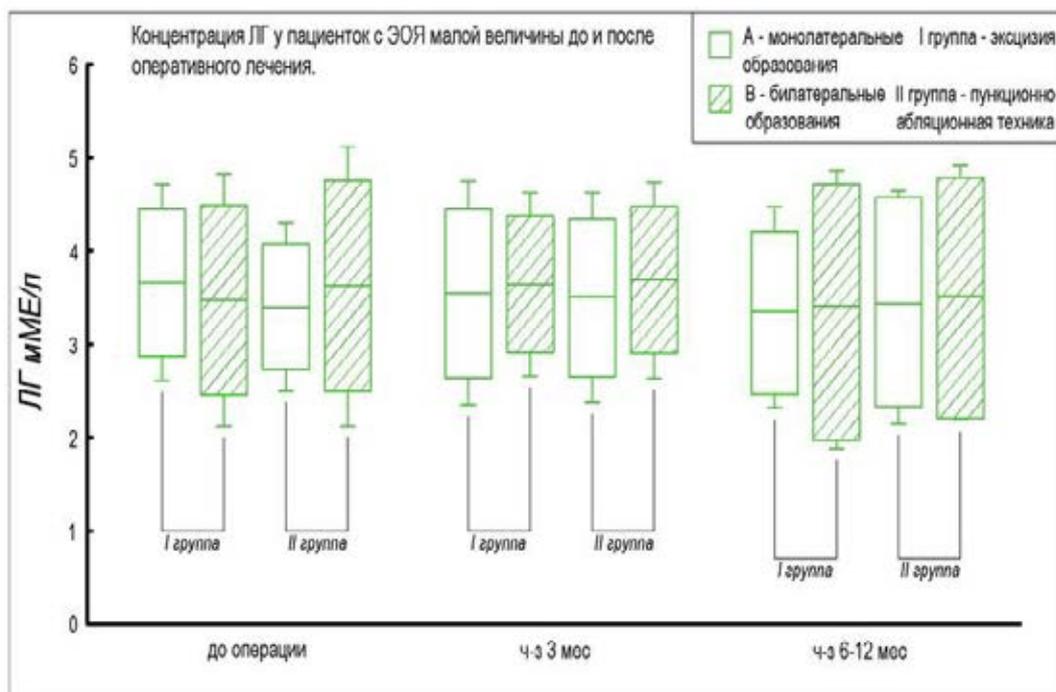
Диаграмма 6

Концентрация ФСГ у пациенток с ЭОЯ малой величины до и после оперативного лечения



Нами не отмечено достоверных колебаний уровня *лютеинизирующего гормона (ЛГ)* как до, так и в послеоперационном периоде наблюдения у наблюдаемых с ЭОЯ малой величины (см. приложение 3). Средняя концентрация ЛГ в сыворотке крови не зависела от применяемой интраоперационной техники, возраста наблюдаемых и от расположения ЭОЯ в яичнике. Оценивая концентрацию ЛГ до оперативного лечения и после у исследуемых оставались относительно стабильными и не представляли большой клинической значимости. Концентрация ЛГ в сыворотке крови представлена на диаграмме 7.

**Концентрация ЛГ у пациенток с ЭОЯ
малой величины до и после оперативного лечения**



О полноценности развития примордиальных фолликулов принято судить по концентрации сывороточного *эстрадиола (E₂)*. Считается, что динамика уровня сывороточного E₂ призвана быть прямым оценочным тестом активности гранулёзных клеток когорты антральных фолликулов, готовящихся к финальному этапу роста. Однако по мнению большинства авторов, практическая оценка базального уровня эстрадиола ограничена низкой прогностической точностью [33, 36].

Определяя концентрацию E₂ до оперативного вмешательства в подгруппе **IA**, мы не выявили достоверных отличий в сравнении с таковыми показателями женщин в популяции, $p < 0,05$. Нами не отмечено достоверных колебаний E₂ и в

послеоперационном периоде, средняя концентрация варьировала от 18,6 до 45,7 пг\мл. Транзиторное повышение секреции E₂ зафиксировано у 2 (2,5%) пациенток *через 6 мес.* до 68,5 нг\мл, что, по-видимому, согласовывается с данными эхографического исследования.

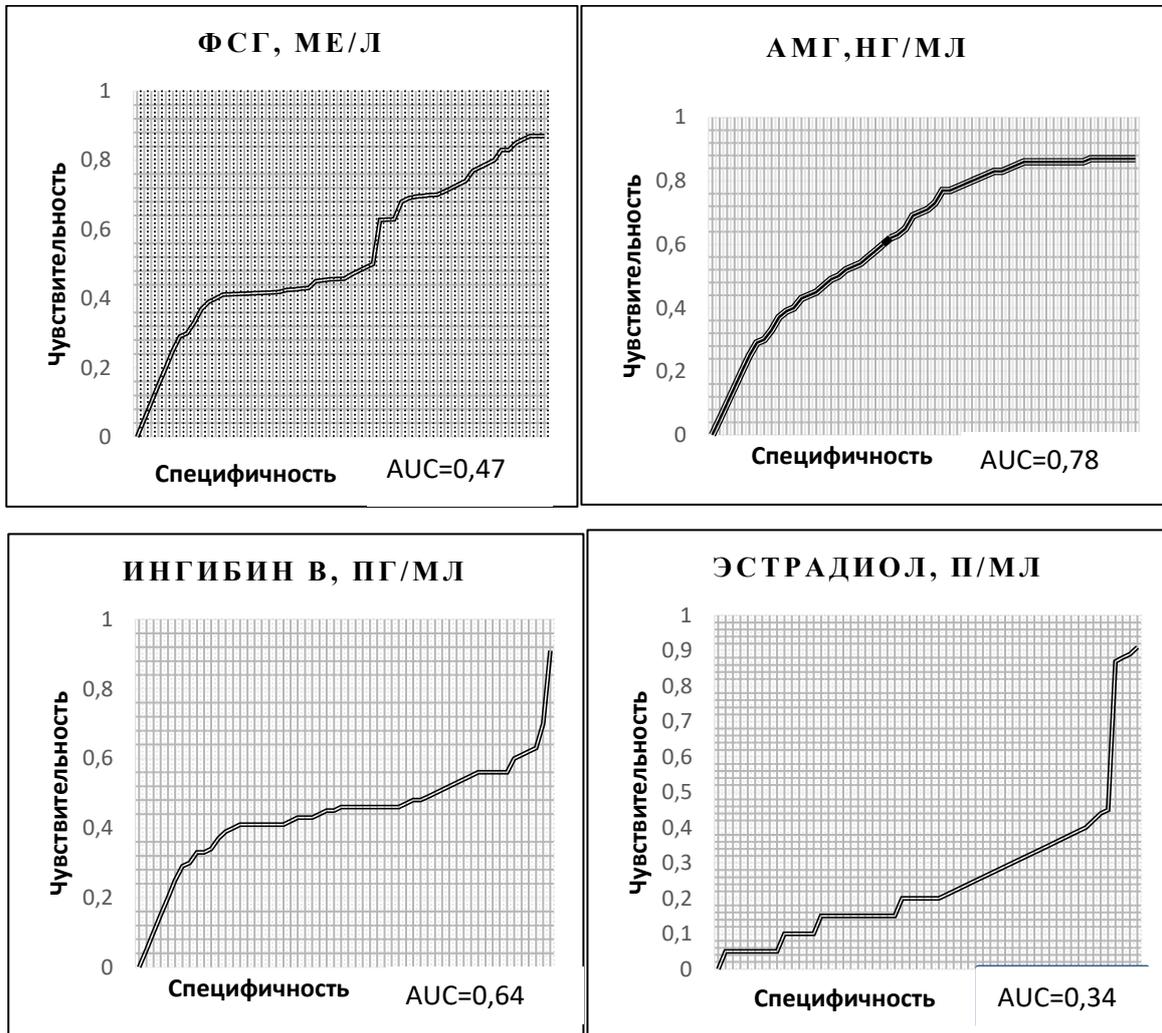
При изучении овариального резерва у женщин с двусторонними ЭОЯ **подгруппа IV** было установлено, что повышение уровня E₂ среди пациенток с ЭОЯ более 20 мм в диаметре (30,37±25,3 п\мл) *до операции*. В настоящее время обнаружено, что эндометриоидные очаги содержат высокий уровень активной ароматозы. Под влиянием ароматаз в клетках эндометриоидных очагов может образовываться большое количество эстрогенов, которые оказывают на эти же клетки своё действие. Естественный биологический ответ клеток на эстрогены заключается в их пролиферации и соответственно росту эндометриоидных очагов [42]. *Через 3 месяца* после операции численные показатели E₂ имели тенденцию к снижению в 1,2 раза, по сравнению с дооперационными значениями (34,8±15,7 п\мл). В течение последующего периода наблюдения показатели оставались стабильными. С целью уточнения связи между вероятностью снижения E₂ и техникой оперативного лечения ЭОЯ было установлено, что риск снижения этого маркера в послеоперационном периоде при использовании техники эксцизии был выше в 1,2 раза, по сравнению с пункцией (23,71±14,3 и 28,22±24,1, соответственно по группам).

Анализ уровня эстрадиола *до оперативного вмешательства, подгруппы IA* показал, что у каждой третьей наблюдаемой (32,5%) его концентрация была в 1,5 раза выше по сравнению с монолатеральной локализацией. Численные показатели эстрадиола *через 3 мес.* после оперативного лечения снизились в 1,2 раза (35,7±12,4 пг\мл) и в течение года оставались стабильными. В **подгруппе IB** значения мы не выявили достоверных изменений в сравнении с контрольной группой (p<0,05). Динамика изменений гормонов в *послеоперационном периоде* на протяжении всего периода наблюдения не отмечалось, численные значения E₂ были сопоставимы с контрольной группой. Корреляционной зависимости с показателями АМГ

обнаружено не было. Практическая значимость E2 в оценке состояния овариального резерва, как биохимического индикатора, расценена нами как низкая.

Наиболее выраженное отражение зависимости биохимических индикаторов в оценке овариального резерва нашли свое отражение в представленных ROC анализах (рисунок 5). С целью выявления диагностической значимости биохимических маркеров при ЭОЯ малой величины подсчитана площадь под кривой (AUC). Опираясь на полученные результаты, наиболее чувствительными диагностическими тестами оказались сывороточные маркеры АМГ и ингибина В (площадь под кривой составила 0,78 и 0,64, соответственно).

Рисунок 5- ROC-анализ прогностической значимости биохимических маркеров при ЭОЯ малой величины



Таким образом, проведенное исследование концентрации сывороточных гормонов, свидетельствовало о более выраженных нарушениях овариального резерва среди наблюдаемых после экцизии с билатеральной топографией ЭОЯ. Наиболее чувствительным маркером которого, по нашим данным, является АМГ. Численные значения АМГ у пациентов с ЭОЯ малой величины изменялись в зависимости от интраоперационной техники, использования дополнительного гемостаза, особенно в воротах яичника, возраста наблюдаемых.

Приложение 3

**Концентрация сывороточных маркеров овариального резерва до и после эксцизии
и функционально-абляционного лечения ЭОЯ малой величины**

Эндокринный индикатор	Группы	Подгруппы	До операции	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес	Контрольная группа
АМГ, нг/мл	I группа	A	3,4±0,2	2,4±0,9*	1,6±0,4*	1,5±0,3*	3,6±0,6
		B	2,9±0,9*	1,3±0,4*	1,2±0,3*	0,8±0,3*	
	II группа	A	3,2±0,7	2,8±0,6*	2,5±0,8*	2,4±0,7*	
		B	3,0±0,5*	1,8±0,4*	1,6±0,2*	1,5±0,1*	
ФСГ, МЕ/л	I группа	A	6,25±1,4	7,41±1,2	7,63±0,9	7,72±1,5	6,42±1,2
		B	7,35±0,8*	9,62±0,7*	7,89±0,3	8,12±0,6	
	II группа	A	6,51±0,3	6,93±0,4	6,72±0,1	6,63±0,8	
		B	7,53±0,6	7,11±1,3	6,95±0,5	6,5±0,3	
ЛГ, мМЕ/мл	I группа	A	4,88±1,4	4,73±1,6	4,28±1,2	4,65±1,3	4,64±1,8
		B	4,63±1,8	4,86±1,3	4,51±2,0	4,57±1,9	
	II группа	A	4,53±1,2	4,67±1,5	4,46±1,6	4,68±1,5	
		B	4,83±2,0	4,92±1,4	4,75±1,8	4,61±1,7	
Эстрадиол, п/мл	I группа	A	30,37±25,3	42,36±22,6	43,28±17,1	38,86±21,6	32,52±12,5
		B	34,58±21,5	37,61±26,4	41,32±15,4	40,62±18,4	
	II группа	A	34,12±19,4	39,46±24,6	36,47±18,3	35,73±27,4	
		B	37,41±12,7	40,55±21,7	39,41±14,6	36,58±20,3	
Ингибин В, нг/мл	I группа	A	49,93±8,1	35,26±6,9	33,12±5,3	34,81±7,2	47,5±10,5
		B	55,84±6,3*	31,12±6,2*	29,41±8,4	32,52±4,2	
	II группа	A	48,62±9,3	39,47±6,2	35,12±3,6	36,74±7,4	
		B	57,72±10,2*	37,55±3,2	36,44±7,1	33,51±5,7	

Примечание: * $p \leq 0,05$

Глава IV. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ МАЛОЙ ВЕЛИЧИНЫ

В настоящее время исследование диагностических потенциалов различных сывороточных биомаркеров при эндометриозе применяется в клинической практике для аргументации достоверности верификационных критериев ЭОЯ и прогнозирования степени его тяжести [133, 288]. Оценка диагностической точности комбинированных неинвазивных методик при эндометриозе яичников имеет спорное значение, если использовать их в качестве эталонных и сортировочных тестов в аспекте содействия принятию решений о проведении диагностической хирургии при ЭОЯ [214]. Лапароскопия по-прежнему остаётся золотым стандартом для диагностики эндометриоза, а использование любых неинвазивных тестов актуально только в исследовательских работах [32,144,259]. Поиск и валидация новых прогнозируемых биомаркеров, в настоящее время является приоритетным направлением исследований эндометриоза для сокращения времени между диагностикой и началом лечения.

В диссертационной работе мы проанализировали и сопоставили уровень исследуемых маркеров в биологических жидкостях (сыворотка крови, перитонеальная жидкость) и образцах ткани у пациенток с ЭОЯ малой величины. Иммуноферментный (ИФА) и иммуногистохимический анализ (ИГХ) образцов ткани ЭОЯ проводился с использованием опухольассоциированного антигена (СА-125) и прогестеронзависимого секреторного белка гликоделина А (GdA) 79 пациентам: с монолатеральными ЭОЯ – 48, с билатеральными ЭОЯ – 31.

4.1 Иммуноферментный анализ и иммуногистохимический анализ концентраций СА-125 и GdA в биологических жидкостях и ткани ЭОЯ малой величины

Опухольассоциированный антиген СА125 является наиболее широко используемым маркером скрининга при эндометриозе. Согласно литературным

данным, не всегда уровень СА-125 в крови пациенток зависит от величины ЭОЯ [295]. Известно, что концентрация СА-125 коррелирует со стадией распространения эндометриоза [44]. Повышение дискриминационного уровня маркера в сыворотке крови при III и IV стадии эндометриоза не вызывает сомнений [252]. Однако его диагностическое значение в отношении ЭОЯ малой величины продолжает оставаться спорным [294]. Исходя из вышеизложенного, мы позволили себе оценить значимость концентрации СА 125 в *сыворотке крови* у пациенток с ЭОЯ малой величины, с учётом их топографии и локализации эндометриоидных гетеротипий.

В нашем исследовании нередко ЭОЯ малой величины сочетались с другими формами наружного генитального эндометриоза. Оценивая видеолапароскопическую картину, помимо ЭОЯ, были обнаружены очаги наружного генитального эндометриоза более чем у половины наблюдаемых пациенток 133 (75,5%), у 43 (24,4%) ЭОЯ имели изолированный характер. Места локализаций эндометриоидных гетеротипий у пациенток с ЭОЯ малой величины, в зависимости от топографии представлены в таблице 12 (глава 2)

Обращаясь к классификации Американского общества фертильности (rASRM), лабораторные исследования наблюдаемых пациенток, выявили, увеличение концентрации СА-125 в сыворотке крови, в зависимости от стадии распространения эндометриоза. Согласно данным, представленным в таблице 12, уровень **СА-125** в *сыворотке крови* находился в диапазоне от 11,59 Ед/мл до 100,3 Ед/мл, составляя в среднем $55,9 \pm 9,4$ Ед/мл. Среди наблюдаемых с билатеральной топографией, нами отмечено повышение концентрации СА 125 в 1,5 раз по сравнению с монолатеральной локализацией ($73,2 \pm 9,2$ Ед/мл). Наиболее высокие значения опухольассоциированного антигена СА-125 – $100,3 \pm 11,5$ Ед/мл были отмечены у 2 (2,5%) пациенток III-IV стадии rASRM. Оценка антигена СА125 в сыворотке крови, как маркера ЭОЯ малой величины, без признаков наружного генитального эндометриоза расценена нами как низкая. В нашем исследовании у 27 (34,1%) наблюдаемых, без признаков наружного генитального эндометриоза

концентрация СА125 не превышала референсных значений (≥ 35 Ед\мл), составляя в среднем 15,8 ЕД\мл. Анализируя уровень маркера в сыворотке крови у 52 (65,8%) пациенток с ЭОЯ в сочетании с эндометриоидными гетеротипиями на брюшине малого таза концентрация ЭОЯ превышала таковую в 1,3 раза, составляя в среднем $45,2 \pm 3,7$ ЕД\мл.

Оценка уровня исследуемых маркеров СА125 и GdA в биологических жидкостях и тканях представлена в таблице 12.

Таблица 12

Экспрессия СА-125 и GdA в биологических жидкостях и тканях у пациенток с ЭОЯ малой величины

Исследуемый маркер	Топография ЭОЯ	
	А n= 48	В n=31
Сыворотка крови		
СА 125, Ед/мл	11,6-84,1 47,8±20,9	46,1-100,3 73,2±9,3
GdA, нг/мл	39,2-72,7 55,9±18,4	49,1-119,4 84,2±15,2
Перитонеальная жидкость		
СА 125, Ед/мл	452,2-1497,6 974,5±72,8	896,6-1730,5* 1313,4±82,6
GdA нг/мл	548,2-1612,2 1264,2±94,1	927,1-2059,4* 1685,2±24,7
Образцы ткани ЭОЯ		
СА125, %	14,5-44,5 29,5±7,9	47,9-76,4 62,1±10,3
GdA, %	12,6-39,2 25,9±5,9	55,6-71,3 65,4±9,2

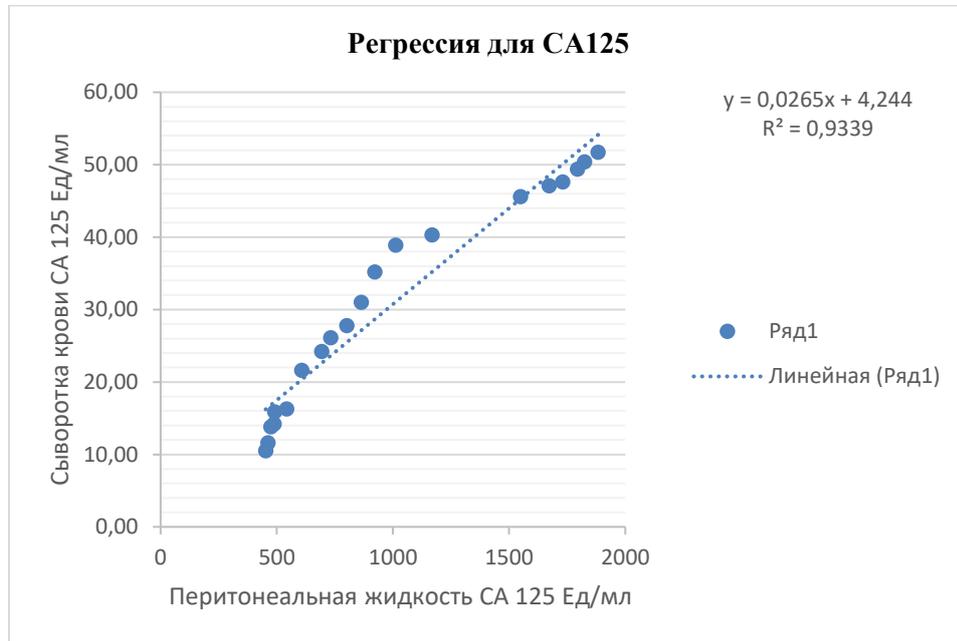
Примечание: * $p \leq 0,05$

Опираясь на результаты иммуноферментного анализа, нами выявлены достоверно значимые увеличение концентрации динамики биомаркеров в перитонеальной жидкости (ПЖ) (таблица 12) у наблюдаемых с ЭОЯ, по сравнению с показателями в сыворотке крови, $p \leq 0,05$. Уровень СА 125 колебался в

широких пределах 452,2 -1730,5 Ед\мл (1167,8±57,9 Ед\мл). Концентрация маркера в ПЖ при изолированных монолатеральных ЭОЯ малой величины, без других форм наружного генитального эндометриоза составила 450 ЕД\мл, что более чем в 30 раз превышала искомую в сыворотке крови. Подобное наблюдение позволяет рассматривать определение СА125 в ПЖ в качестве потенциального биомаркера ЭОЯ малой величины. Детальный анализ интраоперационной картины выявил повышение концентрации СА125 в перитонеальной жидкости до 1730,5±32,6 ЕД\мл у пациенток с билатеральными ЭОЯ в сочетании с многочисленными очагами наружного генитального эндометриоза. Механизм повышения уровня гликопротеина СА125 в ПЖ у больных с эндометриозом до конца не изучен [182]. Предполагается, что эндометриоидные гетеротипии содержат большое количество СА125, по сравнению с эндометрием, а сопутствующая эндометриозу локальная воспалительная реакция способствует повышенному поступлению этого маркера в перитонеальную жидкость.

Используя многомерный логистический регрессионный анализ, нами выявлена положительная прямая корреляция с помощью модели, объединяющей уровни СА125 в плазме и ПЖ. Коэффициент регрессии для СА 125 составил $y=0,0265x+4,244$ $R^2=0,9339$ (рисунок 6)

Рисунок 6- Регрессионная зависимость концентрации СА125 в перитонеальной жидкости и сыворотке крови



Выявленные на основе корреляционного анализа связи между сывороткой крови и перитонеальной жидкостью можно расценивать как существенные, то есть довольно сильные и статистически значимые. Регрессионная модель изучаемых параметров может быть использована для прогнозирования стадии распространения заболевания и может быть предложена для диагностики ЭОЯ малой величины.

В результате патоморфологического исследования, операционного материала, окрашенного гематоксилином и эозином, у всех наблюдаемых с ЭОЯ малой величины очаги эндометриоза были представлены железистыми структурами с эпителием эндометриоидного типа, окруженными цитогенной тканью с кровоизлияниями и рассеянной инфильтрацией лимфоцитами. ЭОЯ были выстланы цилиндрическим или кубическим эпителием. В подэпителиальной соединительной ткани «свежие» и «старые» кровоизлияния, очаговые скопления гемосидерофагов и ксантомных клеток, фиброзные изменения, участки отека. Детальное патоморфологическое исследование тканевых фрагментов яичника дало

возможность осуществления сравнительного анализа степени развития фиброза у пациенток с ЭОЯ малой величины, в зависимости от топографии (рисунок 7 и 8).

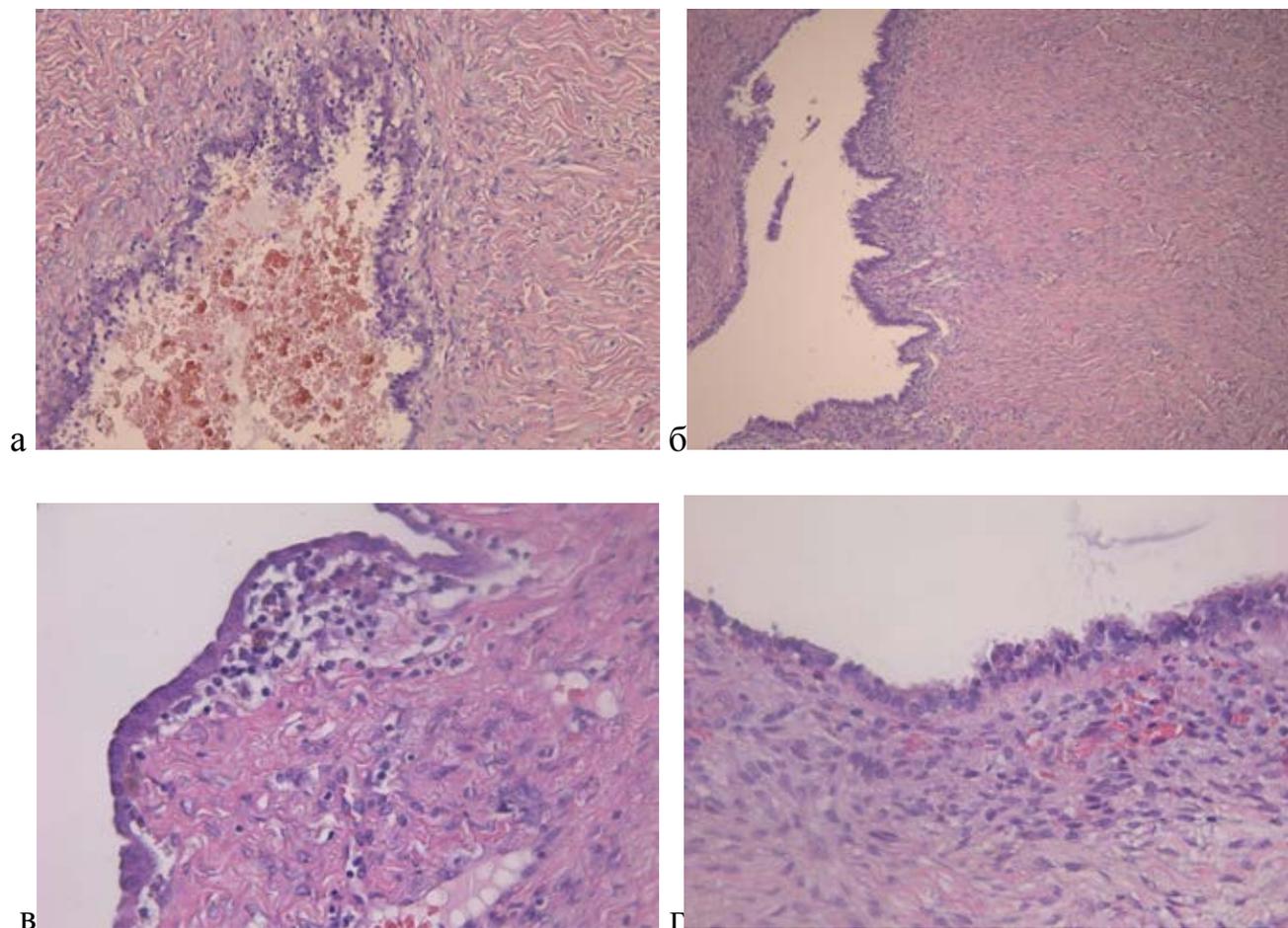


Рисунок 7 (а-г) Патоморфологическая картина эндометриоза яичников малой величины при монолатеральной топографии. Кровоизлияние и фиброз в строме ЭОЯ. Окраска гематоксилином и эозином, ув. (а) -100, (б) – 200, (в, г) – 400.

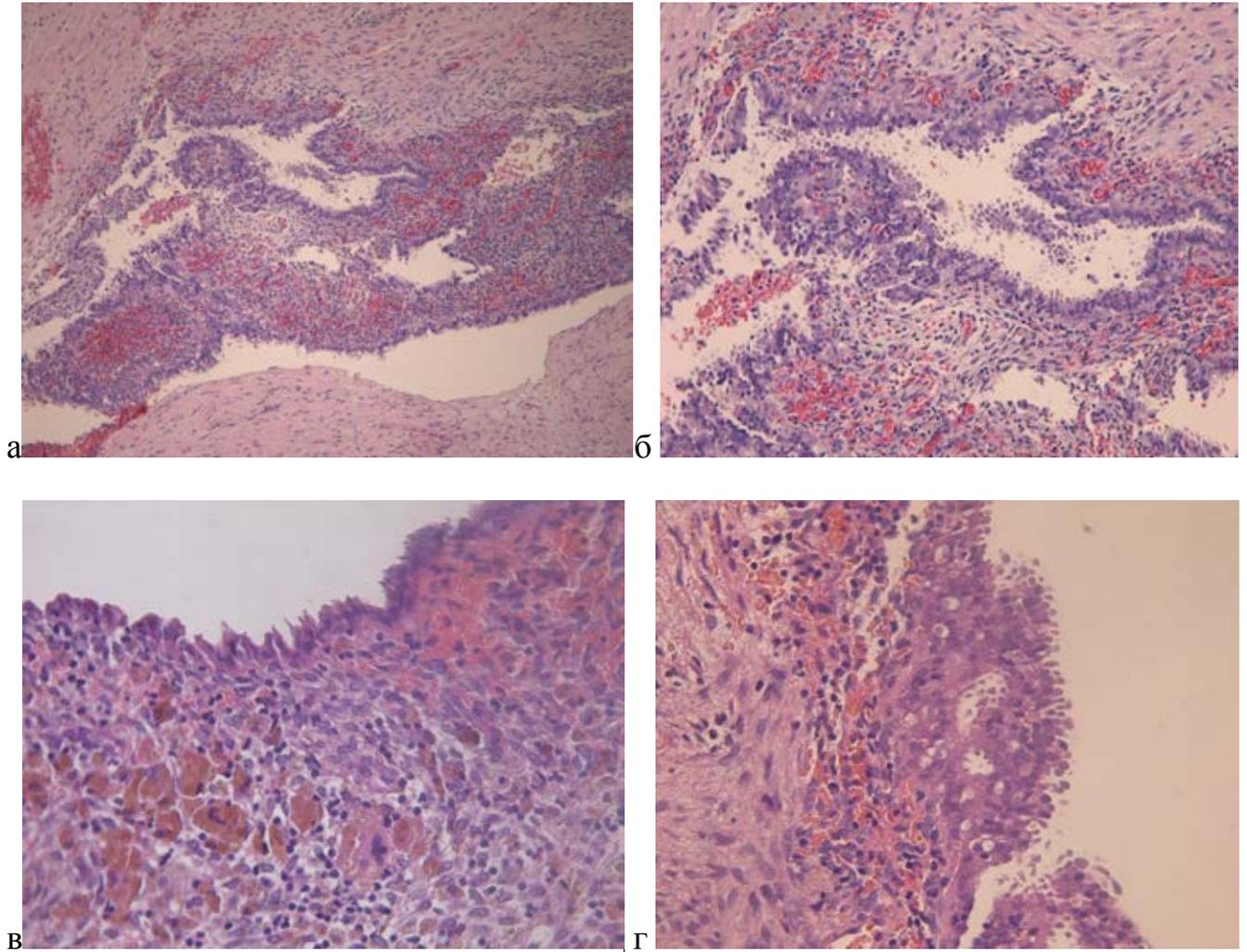


Рисунок 8 (а-г) Патоморфологическая картина эндометриоза яичников малой величины при билатеральной топографии. Обширные очаги давних кровоизлияний и фиброз в строме ЭОЯ. Окраска гематоксилином и эозином, ув.

(а) -100, (б) – 200, (в, г) – 400.

Опираясь на результаты патоморфологического исследования, у наблюдаемых с билатеральной топографией ЭОЯ отмечалось диффузное усиление процессов коллагенообразования и повышение удельного объема коллагеновых волокон в сравнении с таковым при монолатеральной топографии, свидетельствующее о гипоксическом состоянии яичников. Морфологические изменения выявлены и со стороны кровеносных сосудов в виде склеротических изменений их стенок. Проведённое ИГХ исследование, показало повышенную

экспрессию СА-125 в стенке ЭОЯ, в зависимости от топографии. Средний коэффициент экспрессии СА 125 (1-2 балла по шкале Allred) составил $29,5 \pm 7,9\%$ (Рисунок 9 а,б) у 35 (44,3%) обследованных. Наиболее высокая экспрессия (3 балла по шкале Allred) была отмечена в образцах ткани ЭОЯ у 7 (5,9%) наблюдаемых при III- IV стадии по rASRM – $76,4 \pm 8,3\%$, что может свидетельствовать о высоком уровне пролиферативной активности (Рисунок 10 а,б). Интраоперационно, у данной категории пациентов отмечены билатеральные ЭОЯ до 30 мм в диаметре, выраженный спаечный процесс в области придатков матки с вовлечением кишечника и мочевого пузыря. Слабый коэффициент окрашивания или его отсутствие (0-1 балл по шкале Allred) отмечено у 37 (46,8%) пациенток (Рисунок 9 а,б).

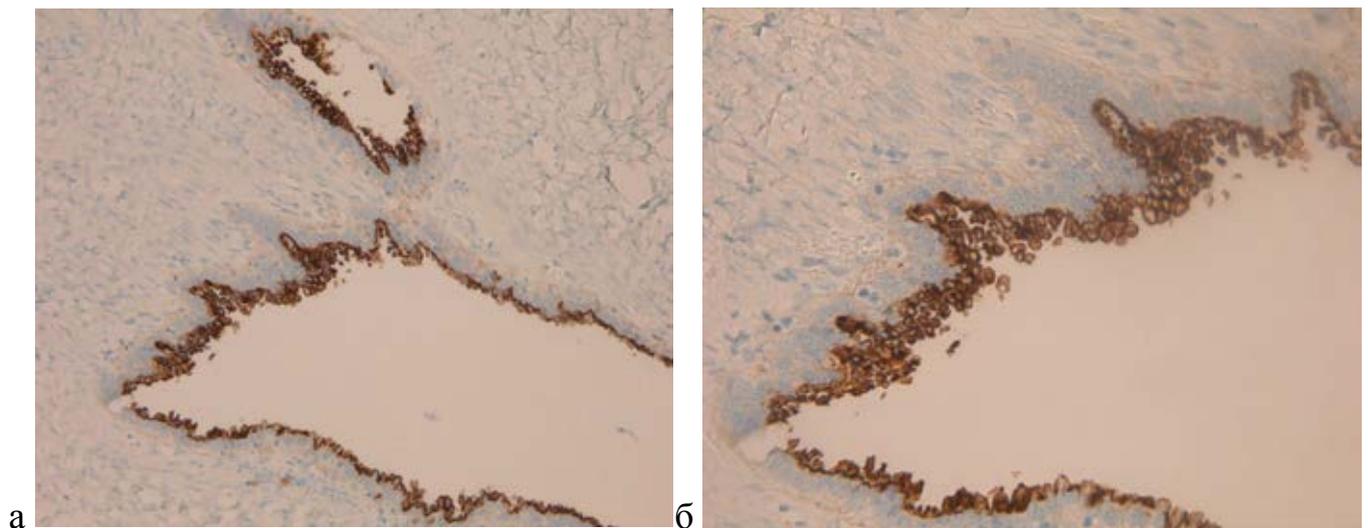


Рисунок 9 ИГХ (а-б). Эндометриоидное образование яичника, монолатеральная топография. Равномерная экспрессия к СА 125 в эпителиальной выстилке ЭОЯ (а, б)

– ув. 100,200

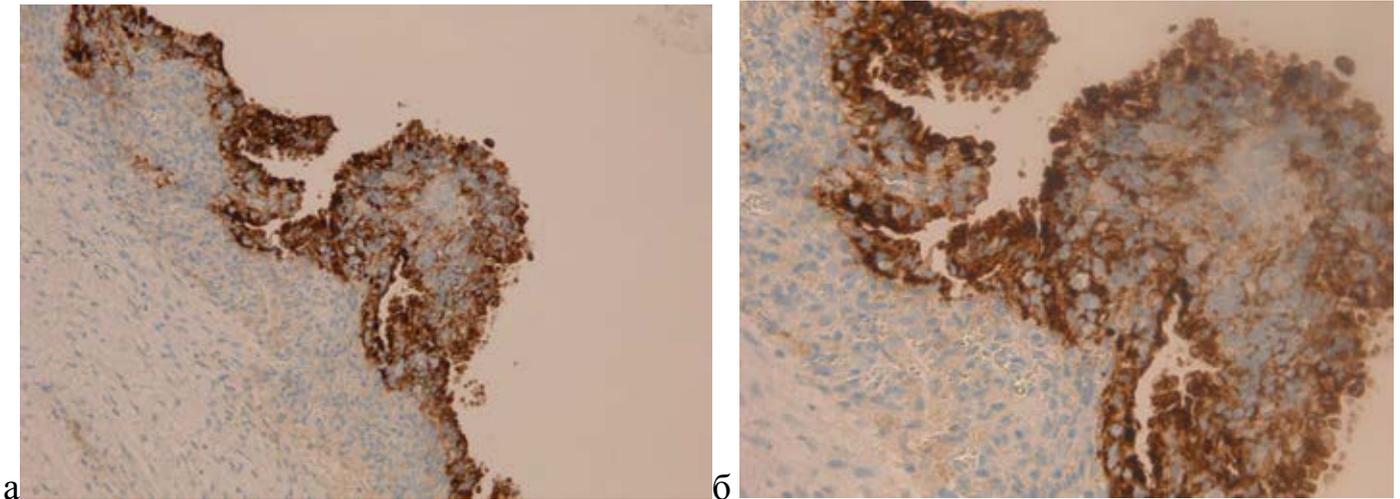


Рисунок 10 ИГХ (а-б). Эндометриоидное образование яичника, билатеральная топография. Равномерная экспрессия к СА 125 в эпителиальной выстилке ЭОЯ (а, б) – ув. 200,400

Анализ проведённых исследований оценки опухольассоциированного антигена СА 125 в сыворотке крови, перитонеальной жидкости и образцах ткани ЭОЯ выявил прямо пропорциональную корреляционную зависимость между концентрацией маркера, топографией ЭОЯ и стадией распространения эндометриоза по rASRM. Повышение дискриминационного уровня опухольассоциированного антигена СА125 может потенциально свидетельствовать о пролиферативной активности ЭОЯ малой величины.

В литературных источниках имеются отдельные сообщения касательно исследования секреторного прогестеронзависимого белка **гликоделина А (GdA)**, ранее названного плацентарным белком 14 (PP14), в качестве потенциально полезного биомаркера для эндометриоза яичников [111,179]. Гликоделину приписывается роль в формировании эндометриоза и бесплодия, связанного с ним [200]. Прогностическая значимость GdA в качестве биомаркера эндометриоза яичников достаточно велика – чувствительность и специфичность показателя при определении в сыворотке, по разным данным, составляют - 82,1 % и 78,4 %. Аналогично опухольассоциированному антигену СА125, мы оценили концентрацию гликоделина А в сыворотке крови, перитонеальной жидкости и

образцах ткани ЭОЯ малой величины. Гликоделин образуется железистым эпителием эндометрия, а также в эндометриоидных очагах, что ведёт к накоплению его в перитонеальной жидкости и сыворотке крови пациенток [178].

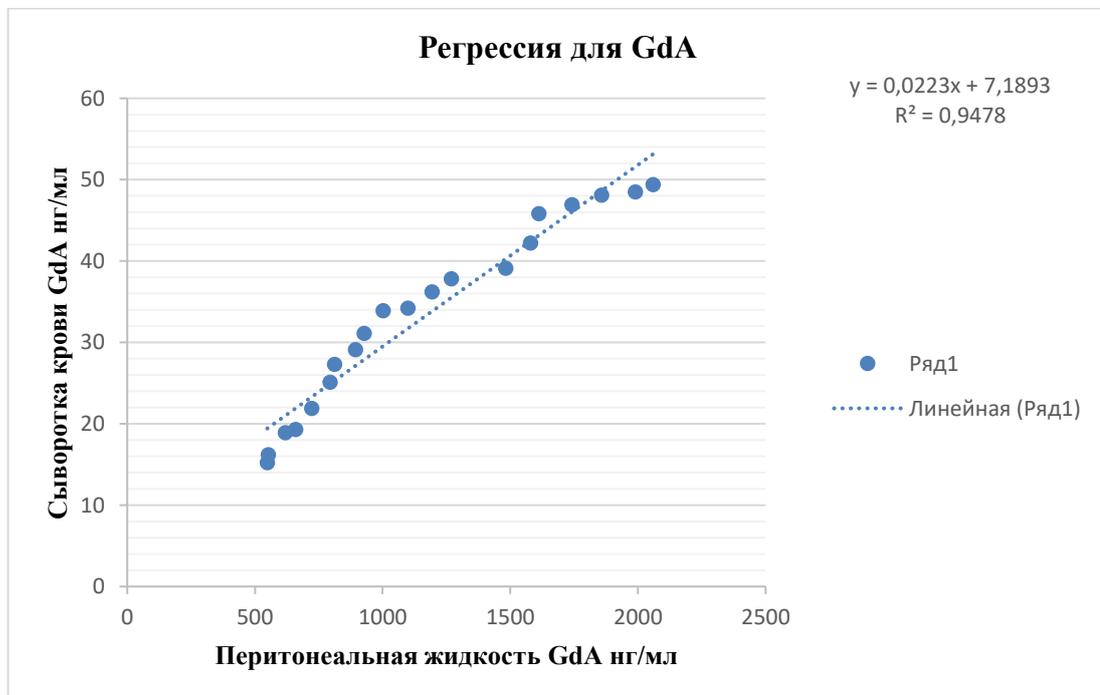
Анализируя среднюю концентрацию **GdA** в *сыворотке крови*, показатель составил $79,4 \pm 16,3$ нг/мл (от 39,2 нг/мл до 119,4 нг/мл). Концентрация маркера при билатеральной топографии ЭОЯ в 1,5 раза превышала показатели гликоделина при одностороннем расположении ($84,2 \pm 14,1$ нг/мл и $55,9 \pm 11,6$ нг/мл, соответственно). У 27 (34,1%) наблюдаемых с изолированными ЭОЯ малой величины без других признаков наружного генитального эндометриоза выявлено повышение концентрации гликопротеина до 45 нг/мл, что превышало референсные значения (от 8 до 40 нг/мл). Наиболее высокие концентрации GdA ($119,4 \pm 11,5$ нг/мл) отмечены у 2 (2,5%), выше описанных пациенток с III-IV стадией rASRM. Выявлена положительная корреляция повышенной концентрации сывороточного гликопротеина с болевым синдромом, о котором сообщали пациентки до оперативного вмешательства. У 8 (10,1%) наблюдаемых, предъявляющих жалобы на интенсивные боли во время менструации, отмечались высокие цифры исследуемого белка – $89,4 \pm 12,6$ нг/мл. Интраоперационно, ЭОЯ сочетались с множественными эндометриоидными гетеротипиями на брюшине малого таза. Возможная интерпретация данного наблюдения может заключаться в том, что GdA стимулирует повышенную выработку ИЛ-6 эпителиальными клетками, таким образом, помогая создавать и поддерживать воспалительную среду в малом тазу, что может указывать на нейростимулирующую роль этого белка [98].

Исследование содержания GdA в *перитонеальной жидкости* (ПЖ) пациенток исследованных групп продемонстрировало более значимые различия (см. *таблица 12*). Средняя концентрация GdA в ПЖ составила в среднем - $1474,8 \pm 63,9$ нг/мл. При изолированных ЭОЯ малой величины, без признаков распространенных эндометриоидных гетеротипий, уровень маркера соответствовал $548,2 \pm 64,1$ нг/мл. При этом концентрация маркера при билатеральных ЭОЯ у 2 (2,5%), с III-IV стадией распространения эндометриоза по

rASRM составила 2059,4 нг\мл. Патогенетический механизм, ответственный за высокие уровни GdA в перитонеальной жидкости, остаётся до конца неясны. Доказано, что в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом имеет место асептическое воспаление, а ПЖ характеризуется нарушением функции иммунокомпетентных клеток [217]. Повышенная концентрация GdA у пациенток с эндометриозом, может быть связана с ареактивным воспалительным процессом в малом тазу [97].

По результатам многомерного логистического регрессионного анализа, нами выявлена положительная прямая корреляция с помощью модели, объединяющей уровни GdA в плазме и перитонеальной жидкости. Коэффициент регрессии для GdA составил $y=0,0223x+7,1893$ $R^2=0,9478$. (рисунок 11).

Рисунок 11- Регрессионная зависимость концентрации GdA в перитонеальной жидкости и сыворотке крови



В образцах ткани GdA экспрессировался в эпителиальных клетках, небольшое GdA-положительное окрашивание появилось в железистом эпителии и

интерстициальных клетках. Из 79 полученных образцов ткани эндометриоза яичников с GdA-положительным окрашиванием у 8 (10,1%) была выявлена выраженная экспрессия $71,3 \pm 9,45$ % (3 балла по шкале Allred) интраоперационная картина соответствовала III-IV стадии (рисунок 12 б). У 52 (65,8%) - зафиксирована средняя $48,44 \pm 8,89$ % (1-2 балла по шкале Allred) с очагами наружного генитального эндометриоза (Рисунок 12 а), у 19 (24%) – $12,61 \pm 10,29$ %, что соответствует слабой экспрессии (0-1 балл по шкале Allred) при изолированных формах ЭОЯ малой величины.

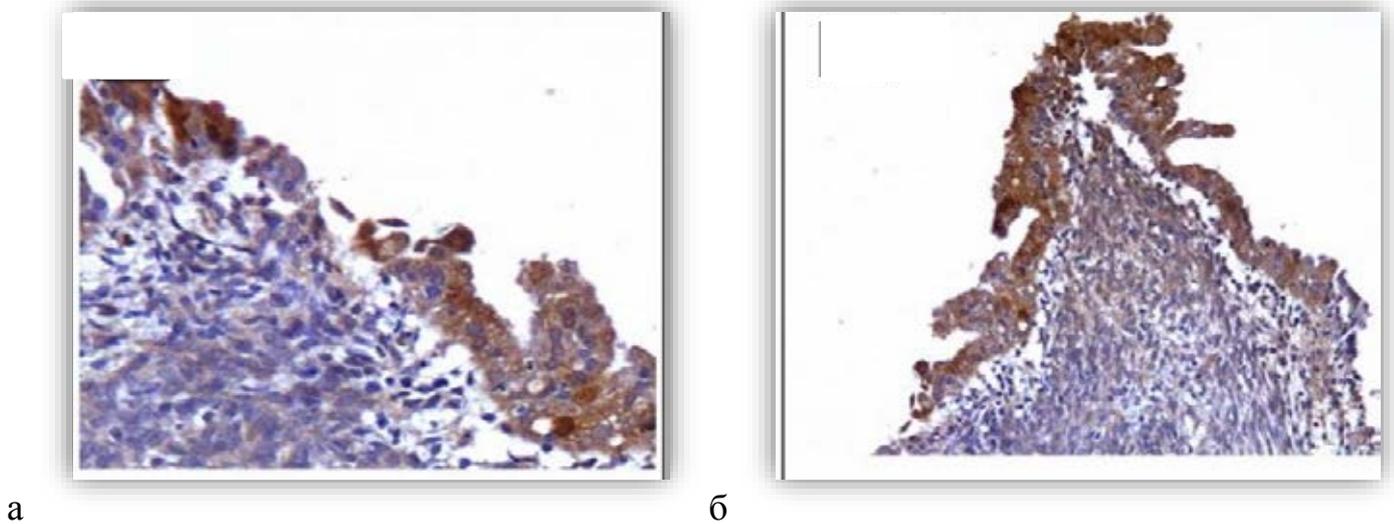


Рисунок 12 (а - б) ИГХ к GdA, умеренная экспрессия. Эндометриоидное образование яичника (а) монолатеральная топография, (б) билатеральная топография, ув. 400; билатеральной топографии – ув. 200

Таким образом, оценка экспрессии CA-125 и GdA выявила корреляцию между концентрацией маркеров в биологических жидкостях и тканях при моно- и билатеральном расположении образований, с учётом стадии распространения экстраовариального эндометриоза и спаечного процесса. Для ЭОЯ малой величины определение GdA в сыворотке крови, по-нашему мнению, является более чувствительным маркером, но для более точной интерпретации данного наблюдения требуются дальнейшие исследования, с большим количеством

выборок. Параллельное наблюдение за уровнем маркеров в перитонеальной жидкости позволило констатировать повышение концентраций более чем в 30 раз, что, по-нашему мнению, свидетельствует о более активном процессе, происходящем в малом тазу. Концентрация маркеров в ПЖ значительно поднималась при изолированных ЭОЯ, несмотря на референсные значения маркеров в сыворотке крови. Проведение ИФА позволило установить низкую чувствительность и специфичность биологических маркеров СА 125 и GdA в сыворотке крови при изолированных формах ЭОЯ малой величины. Чувствительность и специфичность маркеров возрастала, при сочетании ЭОЯ малой величины с другими формами распространения наружного генитального эндометриоза по rASRM, достигая 75% и 60% соответственно. Высокая чувствительность и специфичность, достигавшая 90%, выявлена нами при идентификации комбинации исследуемых маркеров СА125 и GdA в ПЖ. Определение изучаемых параметров в сыворотке крови и ПЖ, вероятно, для прогнозирования стадии распространённости заболевания и может быть предложено для диагностики ЭОЯ малой величины.

Суммарная степень выраженности экспрессии изучаемых биомаркеров в стенке ЭОЯ зависела от топографии, стадии распространения эндометриоза по rASRM. Полученные данные свидетельствуют о сохранении пролиферативной активности, несмотря на малый размер ЭОЯ, что позволяют рекомендовать их использование в качестве рутинного скрининга и отнести их к прогностическим маркерам заболевания. Таким образом, можно не только оценить наличие эндометриоза при помощи анализа панели биомаркеров в периферической крови, но и спрогнозировать возможную стадию распространения и активности заболевания, оценивая концентрацию маркеров в перитонеальной жидкости. Полученные модели позволят обоснованно, с точки зрения клинического ведения и хирургической тактики, подойти к ведению пациенток с ЭОЯ малой величины.

4.2 Иммуногистохимический анализ образцов ткани яичников с эндометриоидными образованиями яичников малой величины.

Несмотря на многочисленные исследования, посвящённые проблеме эндометриоза, отсутствуют убедительные доказательства преимущества активной хирургической тактики при малых размерах ЭОЯ как с позиции прогрессирования заболевания, так и прогнозирования развития рецидива после оперативного вмешательства [13, 185]. До настоящего времени нет диагностических возможностей для прогнозирования риска злокачественной трансформации у отдельных пациентов с ЭОЯ [10, 17, 180, 183]. Подобно опухолевому процессу, причины, по которым эндометриоз проявляет пролиферативную активность изучены недостаточно. В связи с этим, прогностическое значение приобрела верификация уровня биомаркеров и пролиферативно-апоптотических факторов. Определение и дальнейшее исследование пролиферативных биомаркеров позволит изучить молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза заболевания, прогнозировать возможные причины рецидива, определить тяжесть заболевания, сроки и порядок направления на оперативное лечение пациенток с ЭОЯ малой величины.

Иммуногистохимическое исследование ткани яичника с использованием антител к Ki-67, p53, BCL-2, ER, PRA, β -катенину проводился у 51 прооперированной наблюдаемой. С учётом топографии мы распределили всех пациенток на 2 подгруппы: 32 – А монолатеральные, 19 – В билатеральные ЭОЯ. В прогрессировании ЭОЯ особое значение принадлежит конгруэнтности пролиферативных процессов, апоптоза, синтеза ростовых факторов, уровня гормональных промоторов сигнальных путей пролиферативных каскадов и чувствительность к ним рецепторного аппарата. В рамках нашего исследования, нами изучена экспрессия факторов пролиферации и апоптоза (Ki-67, p53, Bcl-2), факторов адгезии (β -катенин), эстрогеновых (ER- α) и прогестероновых (PR-A) рецепторов в капсуле ЭОЯ малой величины. Результаты экспрессии иммуногистохимических маркёров при ЭОЯ малой величины представлены в таблице 13.

Таблица 13

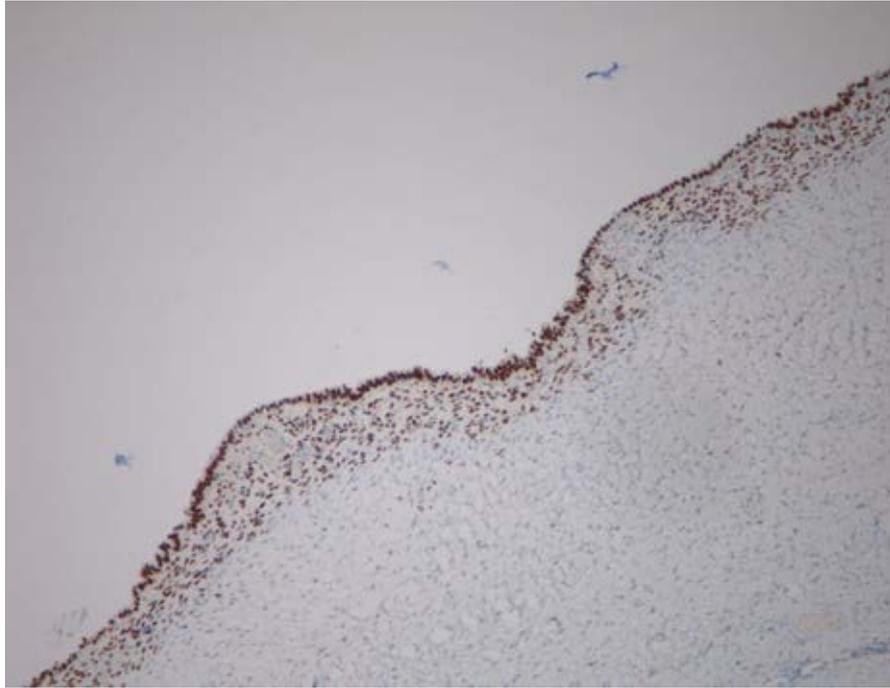
Экспрессия маркеров пролиферации, апоптоза, межклеточной адгезии, эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в образцах ткани ЭОЯ малой величины методом ИГХ

Исследуемые маркеры, %	А n=32	В n=19	Доверительная вероятность (p)
Ki67	8,5-49,3 (28,9±4,2)	36,5-56,3 (46,4±6,4)	p =0,0004
p53	5,2-31,4 (18,3±2,1)	3,7-29,4 (16,5±6,9)	p =0,0027
ER-α	15,1-28,5 (22,8±2,1)	18,1-37,1 (27,1±1,9)	p=0,0022
PR-A	30,7-46,8 (29,5±3,8)	51,2-70,2 (60,7±13,9)	p =0,0040
Bcl-2	19,6-49,2 (34,4±4,1)	44,7-72,3 (58,5±4,9)	p =0,0039
β-катенин	14,6-39,2 (26,9±5,5)	48,3-79,6 (59,2±7,7)	p =0,0010

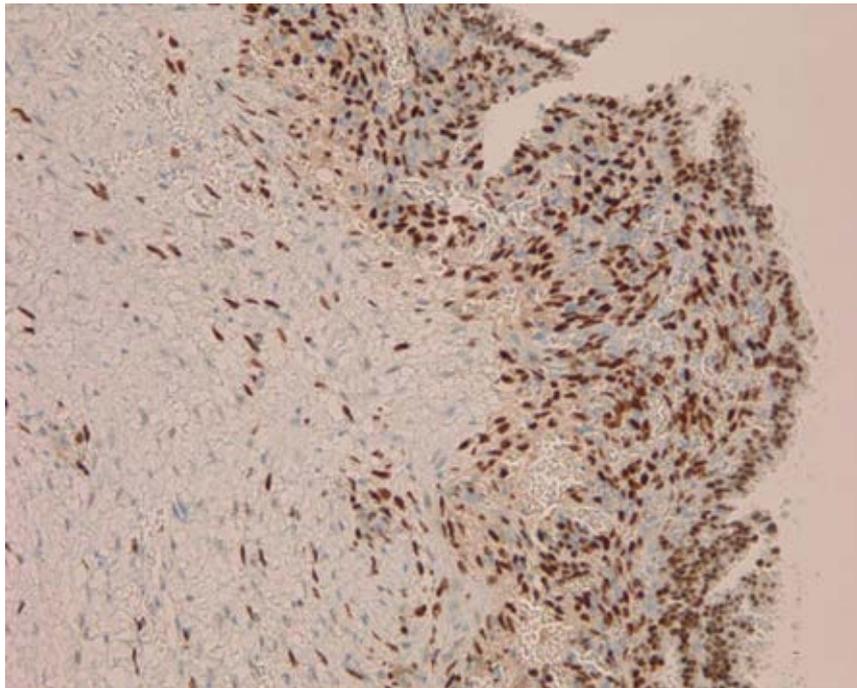
*Примечание: А монолатеральные, В билатеральные

В работе расширено представление о стероидном профиле ЭОЯ малой величины. Согласно отдельным сообщениям, эндометриодная ткань отличается уникальным профилем рецепторов стероидных гормонов, в которой значительно более низкие уровни рецепторов эстрогена ER-а и более высокие уровни изоформ PR-A, по сравнению с эутопическим эндометрием (рисунки 13,14) [34]. Определение чувствительности к рецепторам эстрогена ER-α установило увеличение экспрессии 15,1-37,1% ($26,1 \pm 10,2\%$) у всех наблюдаемых пациенток, что свидетельствовало о повышении эстрогеновой активности в стенке ЭОЯ малой величины в течение прогрессии заболевания. Экспрессия ядерных рецепторов к эстрогенам в ИГХ-позитивных клетках эпителиального и стромального компонента ЭОЯ при моностеральной топографии изменялась от 15,1 до 28,5% ($22,8 \pm 2,1\%$). В подгруппе билатеральных ЭОЯ выраженность экспрессии находилась в пределах от 18,1 до 37,1% ($27,1 \pm 1,9\%$).

Согласно полученным нами данным, интенсивность экспрессии рецепторов прогестерона PR-A, была достоверно вдвое выше 30,7-70,2% ($65,8 \pm 12,5\%$), по сравнению с рецепцией эстрогенов (критерий Манна – Уитни, $p = 0,0040$). При моностеральной топографии данный показатель изменялся от 30,7 до 46,8% ($29,5 \pm 3,8\%$). Уровень экспрессии PR-A при билатеральной топографии составил в среднем $60,7 \pm 13,9\%$ (Рисунок 14 а, б) Полученные данные об экспрессии эстрогеновых (ER) и прогестероновых рецепторов (PR) в ткани ЭОЯ малой величины обосновывают определение их для патогенетически обоснованной гормонотерапии и потенциальном прогнозировании инфертильности у пациенток с ЭОЯ.

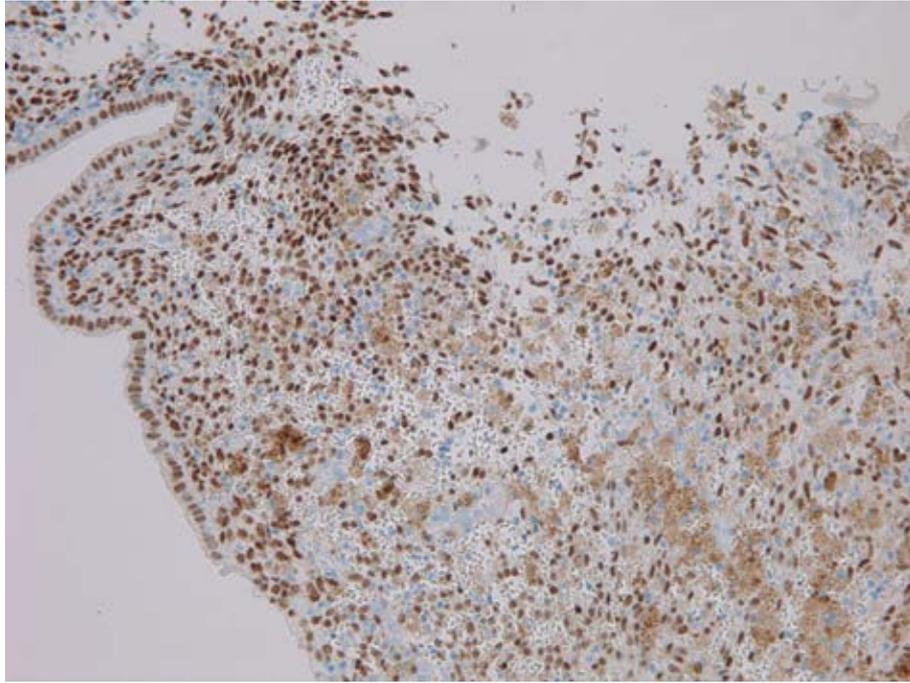


а

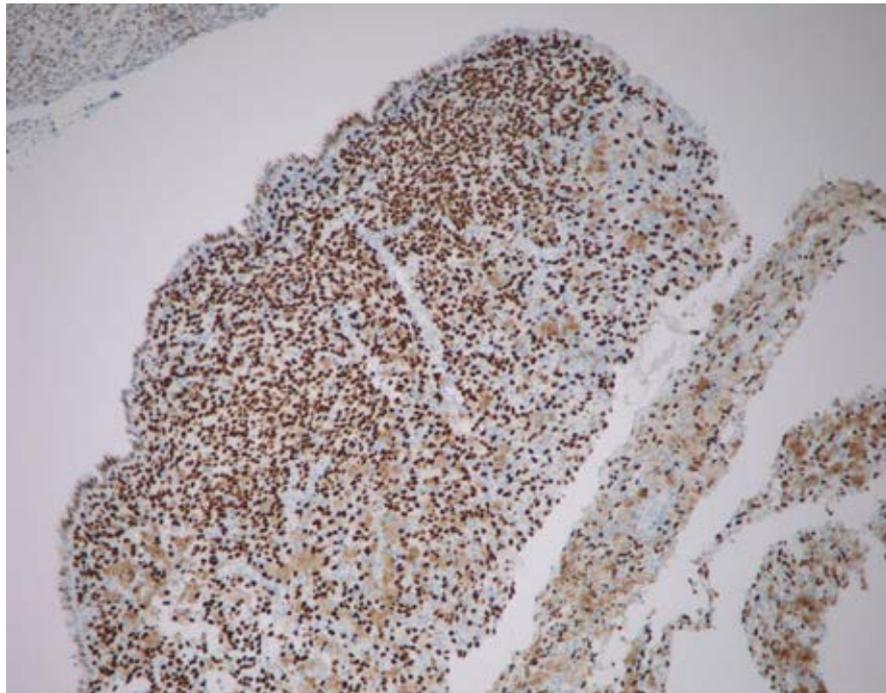


б

Рисунок 13 (а- б) Иммуногистохимическая реакция к рецепторам ER-α в образцах ткани ЭОЯ малой величины: (а) при моностеральной топографии, ув. 100,(б) при билатеральной топографии; ув. 200



а

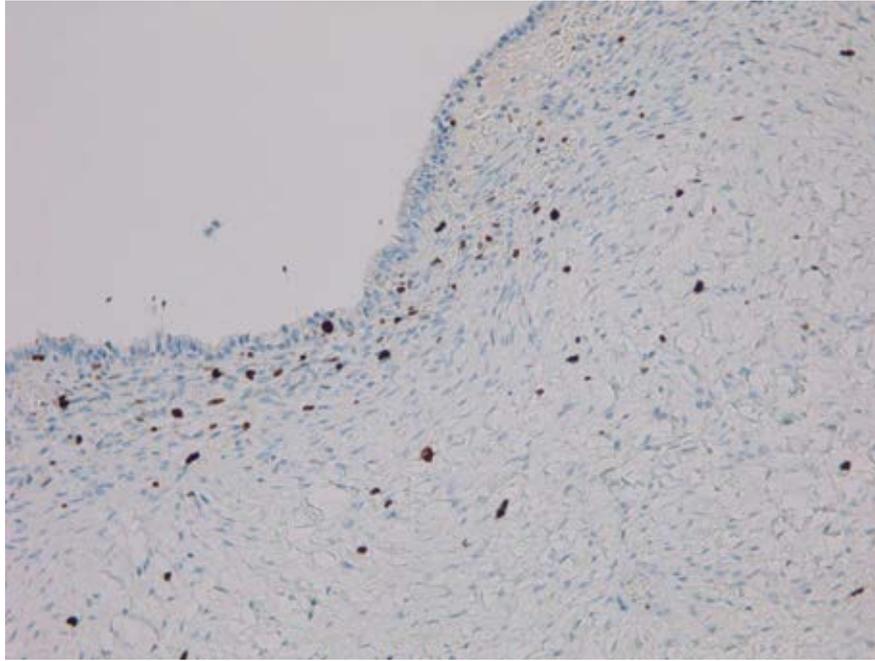


б

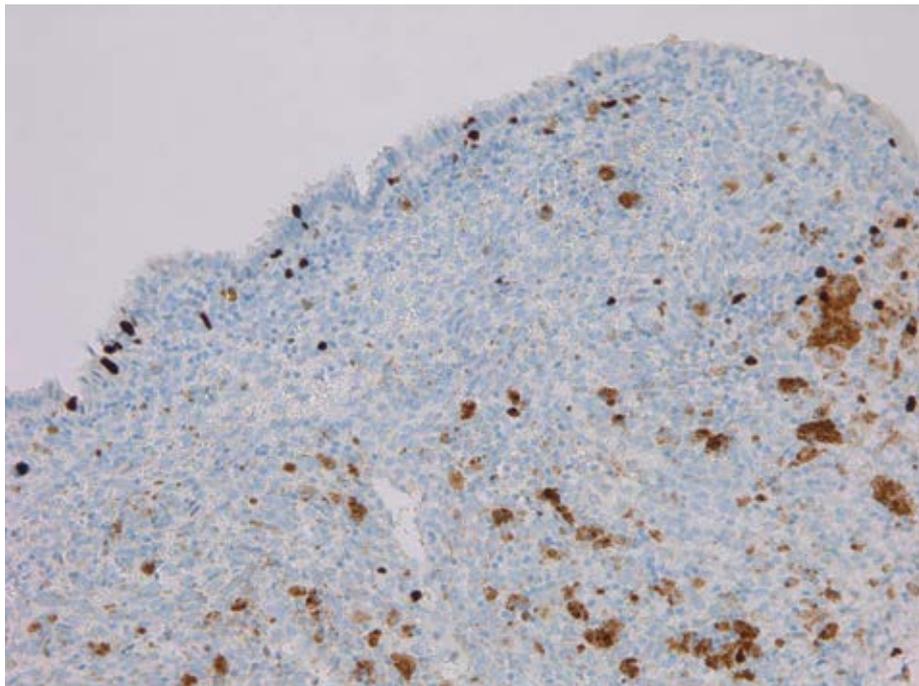
Рисунок 14 (а-б) Иммуногистохимическая реакция к рецепторам PRA в образцах ткани ЭОЯ малой величины: (а) при молатеральной топографии ув. 200, (б) при билатеральной топографии; ув. 200

Пролиферативная активность эндометриоза имеет сходные с неоплазией черты, что объясняет повышенный интерес к изучению моноклонального антитела **Ki-67**, который является негистоновым ядерным белком, обнаруживаемым во всех фазах клеточного цикла, отражающий морфологические особенности пролиферации клеток [83, 117]. В иммуногистохимических оценках процент клеток, который показывает положительное ядерное окрашивание для Ki-67, расценивается как индекс пролиферации (диаграмма 8). В нашем исследовании из 51 наблюдаемой с ЭОЯ малой величины положительное окрашивание к Ki-67 выявлено у 38 (74,5%) пациенток. Данное наблюдение позволило выделить среди обследованных пациенток, наблюдаемых с высокой пролиферативной активностью. Оценивая пролиферативную активность, уровень экспрессии белка Ki-67 в операционном материале варьировал от 8,5-56,3% ($32,4 \pm 5,3\%$). Нами обнаружены значимые различия в реакции Ki-67, в зависимости от топографии ЭОЯ (Рисунок 15 а,б)

При моностеральной топографии ЭОЯ процент пролиферации составил – 8,5-49,3% (1–2 балла по шкале Allred), при билатеральной - 49,4-56,3% (3 балла по шкале Allred). Слабое окрашивание или его отсутствие наблюдалось у 7 (13,7%) наблюдаемых, которые были расценены нами как образцы ткани с низкой пролиферативной активностью (0-1 балл по шкале Allred).



а



б

Рисунок 15 (а- б) Иммуногистохимическая реакция к Ki-67 в образцах ткани ЭОЯ малой величины: (а) умеренная экспрессия при монолатеральной топографии, ув. 200, (б) выраженная экспрессия при билатеральной топографии, в строме; ув. 200

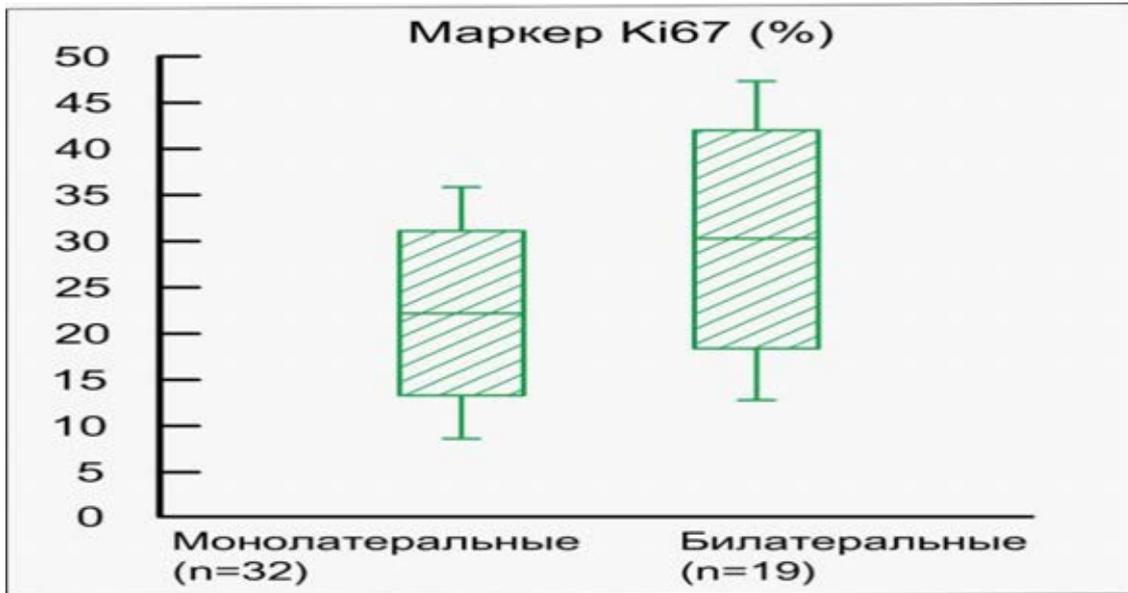
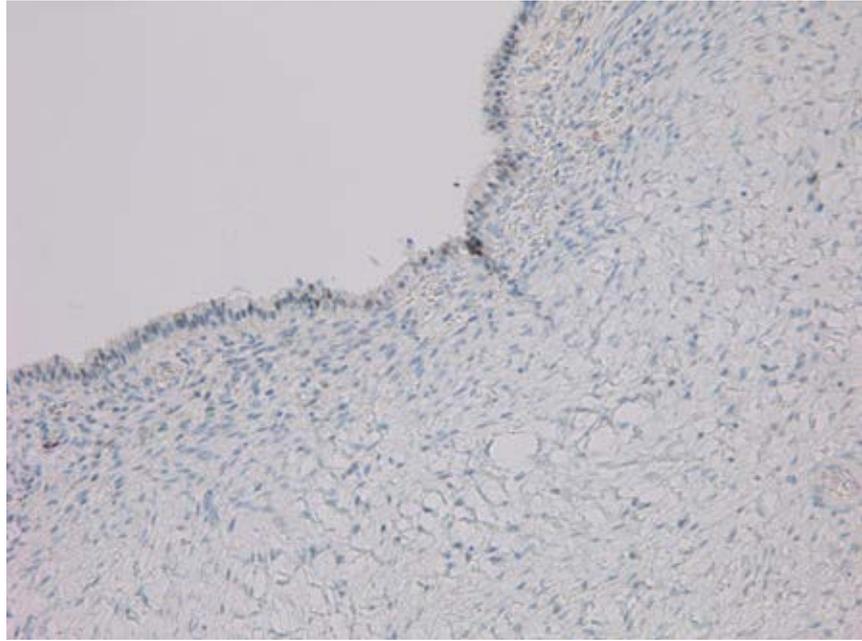


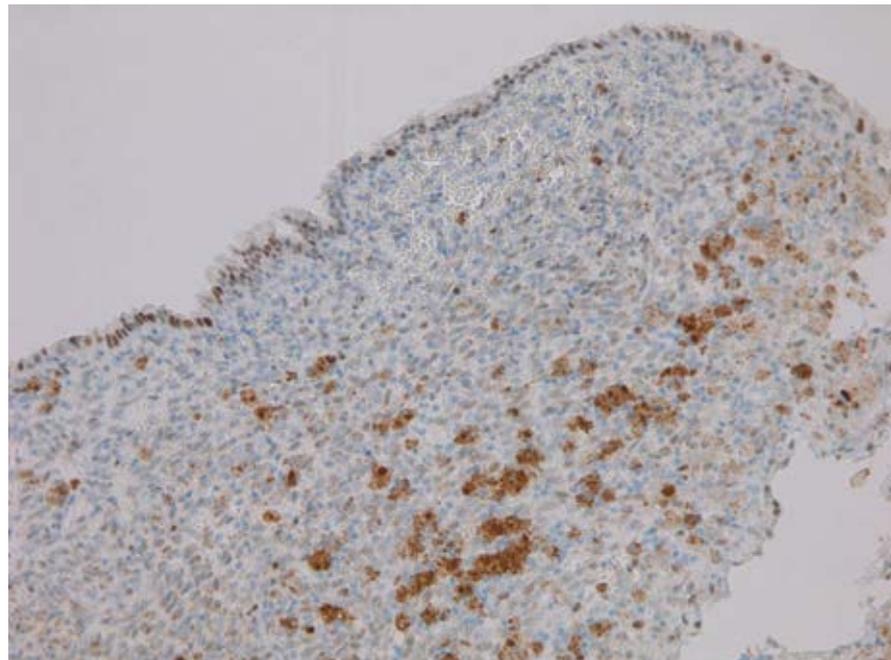
Диаграмма 8- Box plot Экспрессия Ki67 (%) для ЭОЯ малой величины при монолатеральной и билатеральной топографии

Известно, что равновесие между процессами пролиферации и апоптоза поддерживает постоянство тканевого состава [209]. Важнейшую роль в индукции программируемой клеточной гибели при повреждении ДНК играет опухолю- супрессорный ген **p53** [210, 265]. В здоровых клетках уровень экспрессии гена p53 не превышает 1-2%, поскольку белок p53 обладает очень коротким периодом полужизни (порядка нескольких минут). При этом мутантный ген p53, не способный вызывать апоптоз, приводит к избыточной индукции протеина, который может быть определен в ткани иммуногистохимическими методами. p53 является возможным кандидатом на участие в канцерогенезе. Положительное окрашивание к p53 было выявлено в 16 из 51 образцов ткани ЭОЯ малой величины (1-3 балла по шкале Allred). Показатели проапоптотического белка p53, в нашем исследовании колебались от 3,7-31,4%, составляя в среднем ($17,5 \pm 3,6\%$), при этом показатели маркера при билатеральной топографии наблюдались у 20,2% обследованных, были ниже в 1,2 раза, по сравнению с образцами тканей при односторонней локализации (Рисунок 16 а,б). Мы сопоставили низкий уровень апоптоза клеток со стадией распространения эндометриоза (диаграмма 9). У 2 (2,5%), тем не менее, выявлено сильное окрашивание - $31,4 \pm 2,1\%$ (3 балла по шкале Allred), что

опосредовано, может свидетельствовать о выраженной пролиферативной активности. Слабое окрашивание или отсутствие окрашивания (0-1 балл по шкале Allred) наблюдалось у большинства наблюдаемых (70,7%).



а



б

Рисунок 16 (а - б) Иммуногистохимическая реакция к p53 в образцах ткани ЭОЯ малой величины: (а) – умеренная экспрессия при монолатеральной топографии, ув. 200, (б)- выраженная экспрессия при билатеральной топографии; ув. 200

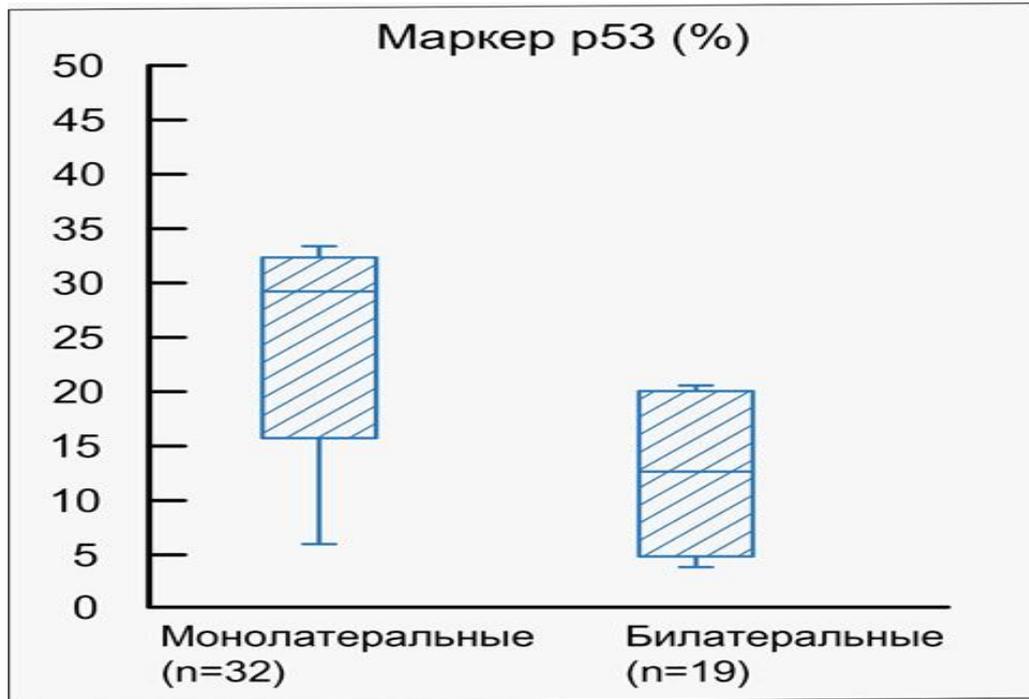
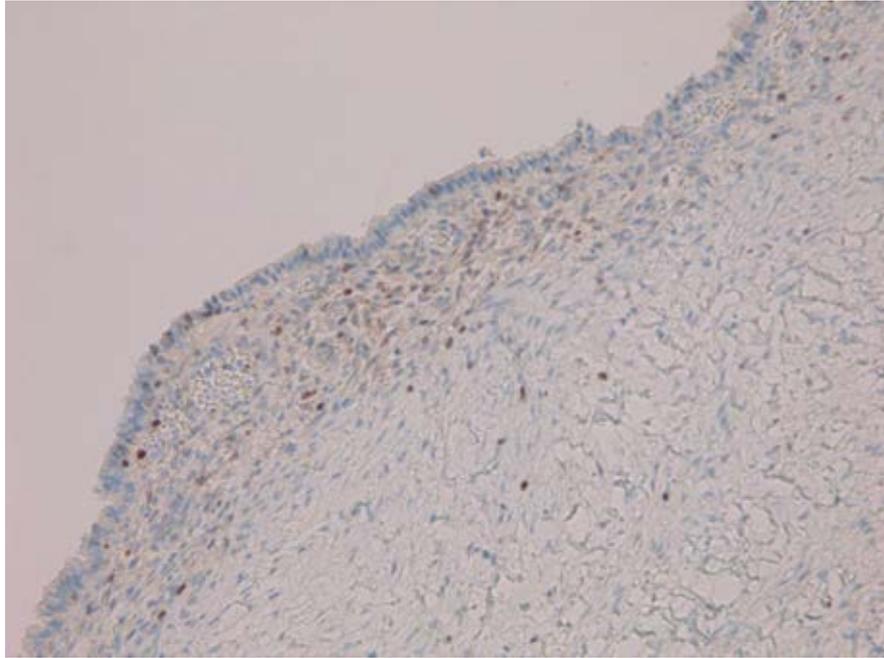
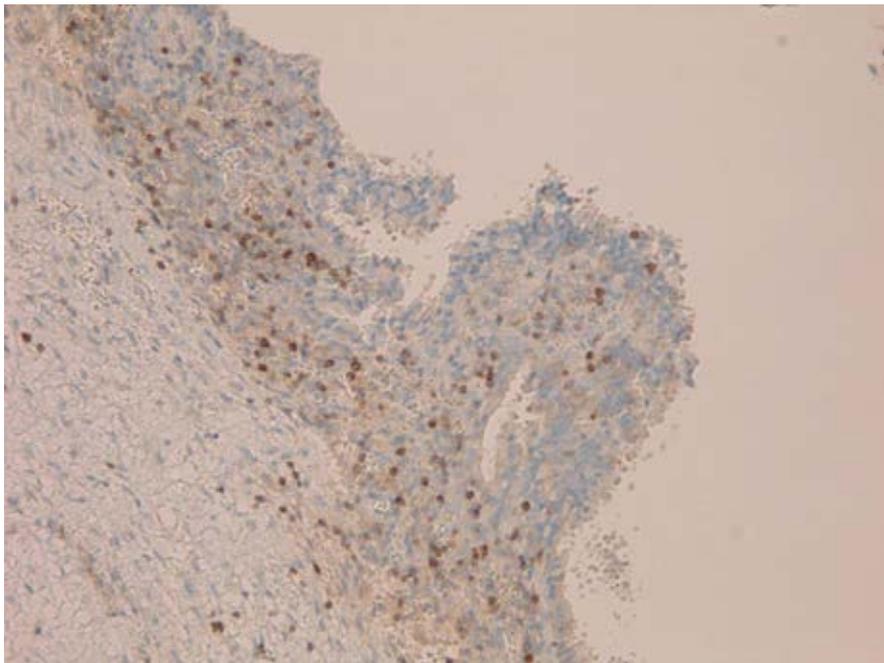


Диаграмма 9- Box plot Экспрессия p53 (%) для ЭОЯ малой величины при монолатеральной и билатеральной топографии

Наряду с повышением пролиферативной активности, в биоптатах ЭОЯ значительно подавляются процессы апоптоза. Обнаружена повышенная экспрессия эпителиально-стромального антиапоптотического белка bcl-2. Регулятор апоптоза **Bcl 2** является внутриклеточным белковым фактором, регулирующим клеточную гибель, контролируя проницаемость митохондриальной мембраны [234]. Сравнительный анализ экспрессии ингибитора апоптоза Bcl2 показал повышенный процент окрашенных клеток в 12 (23,5%) образцах ткани ЭОЯ малой величины. Повышенный процент окрашивания коррелировал со стадией распространения эндометриоза по rASRM (рисунок 17 а, б). Так, экспрессия этого маркера была выше в 1,2 раза в группе с билатеральной топографией III-IV стадией распространения эндометриоза по сравнению с пациентками монолатеральной подгруппы и I-II стадии, $p \leq 0,05$ (диаграмма 10). У большинства наблюдаемых (у 39 из 51) была выявлено слабое окрашивание ткани или отсутствие положительного окрашивания (0-1 по шкале Allred) к bcl2.



а



б

Рисунок 17 (а-б) Иммуногистохимическая реакция к Vcl2 в образцах ткани ЭОЯ малой величины: (а) умеренная экспрессия при монолатеральной топографии, ув. 200, (б) выраженная экспрессия при билатеральной топографии; ув. 200



Диаграмма 10- Box plot Экспрессия Vcl2 (%) для ЭОЯ малой величины при монолатеральной и билатеральной топографии

Особый интерес сегодня представляет **β-катенин**, поскольку до сих пор учёные не могут объяснить, почему ЭОЯ малой величины у одних протекают бессимптомно и долгое время могут быть не диагностированы, а других активно инвагинируют и имеют тенденцию к диссеменированному распространению. Более того, сегодня есть тенденция к выделению отдельной формы эндометриоза – адгезивной [86]. Помимо влияния на адгезивные свойства клетки, он активно участвует и в других процессах, включая клеточный цикл и пролиферацию. Известно, что β-катенин является важным компонентом Wnt-сигнального пути, при активации которого происходит ингибирование разрушения β-катенина, и он транспортируется в ядро, где в составе комплекса TCF/LEF (T-cell factor/Leucocyte enhancer factor) активирует транскрипцию гена циклина D1 и супрессирует ген CDH1 [259, 287]. Результат этих взаимодействий – редукция E-кадхеринзависимой адгезии и пролиферация. Значительно увеличивается экспрессия β-катенина в стромальном компоненте стенки ЭОЯ, в меньшей степени – в эпителиальном. В нашем исследовании положительное окрашивание к β-катенину было выявлено у 32 (62,7%) обследованных пациенток с ЭОЯ малой величины, что может свидетельствовать о высоком инвазивном потенциале эндометриоидных

образований даже при малых величинах (Диаграмма 11). Выявлена высокая экспрессия маркера межклеточной адгезии в подгруппе монолатеральных ЭОЯ I-II стадией распространения эндометриоза (rASRM) - $59,6 \pm 7,7$, что 2,2 раза меньше таковой в подгруппе билатеральных ЭОЯ и III-IV стадии распространения эндометриоза – $79,6 \pm 5,5\%$ (Рисунок 18 а,б). Нарушенная активация Wnt/ β -катенина сигнального пути в регуляции процессов пролиферации и апоптоза способствует развитию эндометриоидных гетеротопий посредством повышения клеточной инвазии и резистентности к апоптозу, что приводит к развитию фиброза при эндометриозе [220].

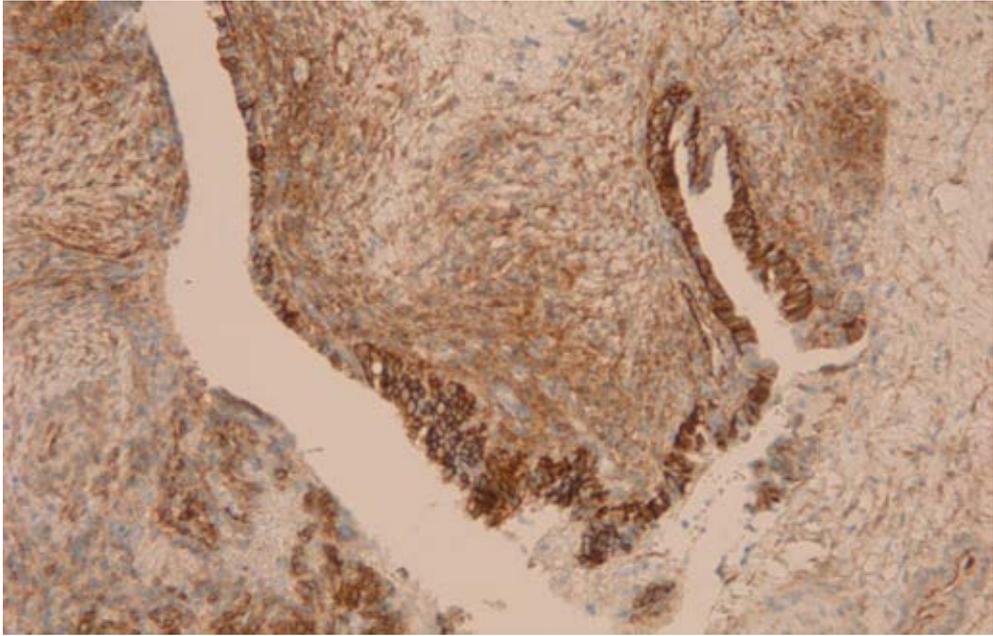
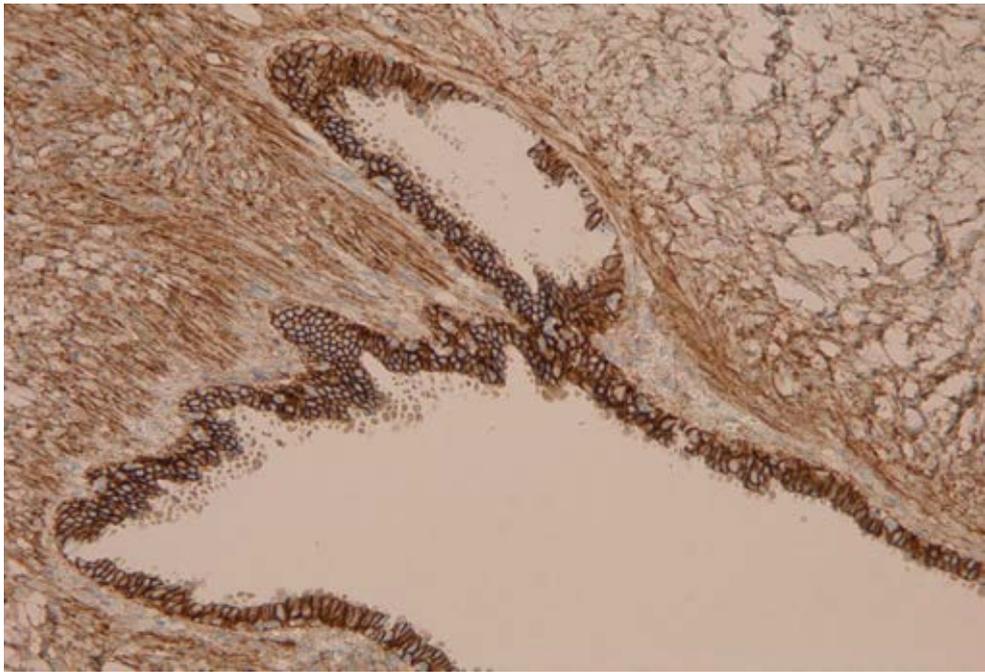
**а****б**

Рисунок 18 (а - б) Иммуногистохимическая реакция к β -катенин в эпителиальной выстилке и строме образцов ткани ЭОЯ малой величины: (а) умеренная экспрессия при монолатеральной топографии, ув. 200, (б) выраженная экспрессия при билатеральной топографии; ув. 200

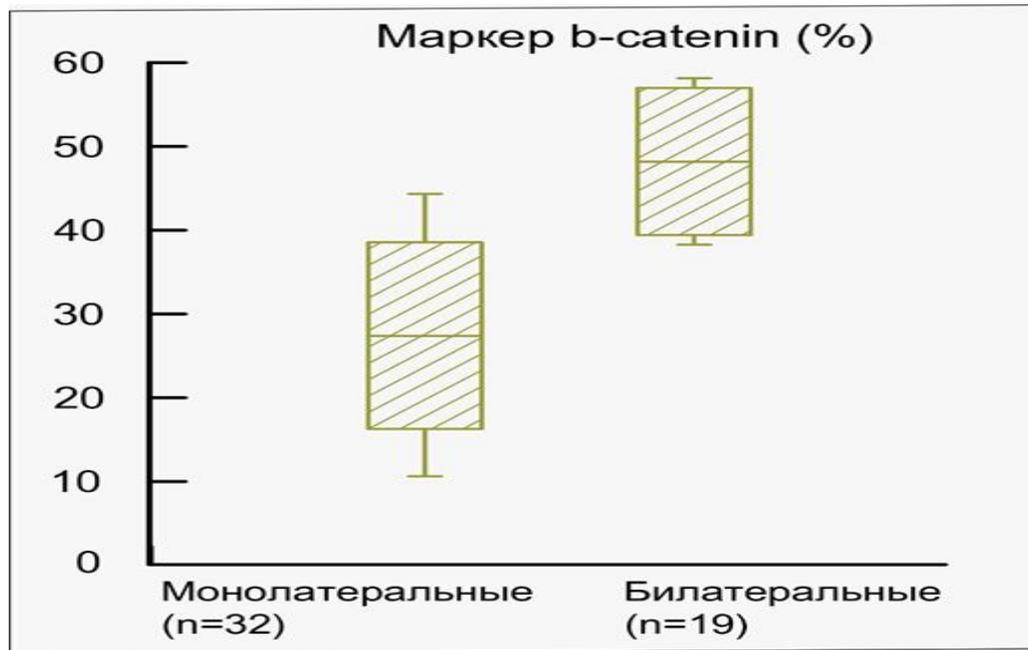


Диаграмма 11- Box plot Экспрессия β -catenin (%) для ЭОЯ малой величины при монолатеральной и билатеральной топографии

На сегодняшний день перед хирургами гинекологами во всём мире наиболее остро стоит вопрос целесообразности оперативного лечения рецидивирующих ЭОЯ. Опираясь на иммуногистохимический анализ экспрессии прогностических маркеров: рецепторов к стероидным гормонам, маркеров пролиферации, апоптоза и молекул межклеточной адгезии у пациенток с гистологически верифицированным диагнозом эндометриоза яичников, могут быть обоснованы подходы к их повторному хирургическому лечению. Согласно исследованиям, проведённым на нашей кафедре ранее, рецидивирующие ЭОЯ обладают низким уровнем апоптоза высоким пролиферативным потенциалом. В образцах ткани РЭОЯ преобладают активные процессы инвазии и межклеточной адгезии, по сравнению с впервые выявленными ЭОЯ [68]. Нами изучен иммуногистохимический фенотип пациенток с рецидивирующими ЭОЯ малой величины, с учетом размера и топографии образований.

Стоит отметить, что положительное окрашивание (повышенной и средней интенсивности) образцов ткани было выявлено у всех 29 наблюдаемых с РЭОЯ.

Оценивая пролиферативную активность, уровень экспрессии белка **Ki-67** в операционном материале рецидива эндометриoidных образований яичников малой величины варьировал от 20% до 75% ($47,5 \pm 3,95\%$). Обнаружены значимые различия в реакции Ki-67 между монолатеральными и билатеральными РЭОЯ ($p=0,051$ по критерию Манна-Уитни). Таким образом, для образцов тканей, повторно оперированных ЭОЯ, пролиферативный потенциал в 1,5 раза превышал индекс пролиферации в сравнении с образцами ткани впервые выявленных ЭОЯ.

Экспрессия ядерных рецепторов к эстрогенам **ER α** в ИГХ-позитивных клетках ткани РЭОЯ в подгруппе А изменялась от 10 до 40% ($25,5 \pm 4,32\%$). Выраженность экспрессии находилась в пределах от 5 до 25% ($15,7 \pm 4,92\%$). При статистическом анализе выявлено, что при РЭОЯ и ЭОЯ распределение маркера ER α было различным ($p=0,019$). Опираясь на полученные результаты, при рецидивирующих ЭОЯ экспрессия ER была достоверно выше (в 1,2 раза), чем в образцах, полученных при впервые выявленных ЭОЯ малой величины.

Изучая экспрессию прогестероновых рецепторов в полученных образцах, рецидивирующих ЭОЯ, уровень экспрессии **PR α** составил в среднем $15,5 \pm 3,92\%$. Сравнительный анализ полученных данных показал, что экспрессия прогестероновых рецепторов (PR) оказалась ниже в 1,6 раза при РЭОЯ при сравнении с аналогичными показателями впервые выявленного эндометриоза ($p=0,045$). Статистической разницы, в зависимости от топографии РЭОЯ нами отмечено не было.

Уровень экспрессии проапоптотического белка **p53** имел наименьшее значение у наблюдаемых с РЭОЯ малой величины. Средние показатели маркера в подгруппе А составили $5,2 \pm 1,2\%$, в подгруппе В $7,2 \pm 1,9\%$. Таким образом, экспрессия проапоптотического белка p53 при рецидивировании эндометриоза яичников в 3,5 раза ниже таковой при впервые выявленных монолатеральных ЭОЯ и в 2,3 раза ниже при билатеральных РЭОЯ, что свидетельствует о низком уровне апоптоза клеток очагов эндометриоза яичников ($p=0,0041$).

Сравнительный анализ экспрессии ингибитора апоптоза **Bcl-2** показала, что уровень его выше в образцах, исследуемых с рецидивирующими ЭОЯ малой величины – $64,3 \pm 5,09\%$ в отличие от пациенток с впервые выявленным эндометриозом яичников – $45,9 \pm 6,44\%$ ($p=0,028$). При этом экспрессия маркера ингибитора апоптоза при билатеральных РЭОЯ в 1,5 раз превышала экспрессию при монолатеральной локализации.

Изучение экспрессии белка **β-катенина** в образцах ткани рецидивирующих ЭОЯ малой величины выявила высокую экспрессию маркера межклеточной адгезии – $84 \pm 4,14\%$, что превышает таковую при впервые выявленных ЭОЯ малой величины в 1,3 раза ($p = 0,031$). Данный факт свидетельствует об усилении процесса межклеточной адгезии в РЭОЯ по сравнению с впервые прооперированными пациентами. Нами отмечены значимые различия в реакции маркера межклеточной адгезии, в зависимости от топографии распространения эндометриоза, $37,9 \pm 5,5$ и $60,2 \pm 7,2$, соответственно по подгруппам.

На основании изучения иммуногистохимических маркеров, мы определили, что, несмотря на малый размер, образцы ткани ЭОЯ обладают повышенным пролиферативным потенциалом, низким уровнем апоптоза и активными процессами инвазии и межклеточной адгезии. Полученные результаты не позволяют нам рекомендовать целесообразность динамического наблюдения ЭОЯ малой величины. В процессе ИГХ типирования установлены достоверные отличия в экспрессии факторов пролиферации и апоптоза (Ki-67, p53, Bcl-2), факторов адгезии (β-catenin), эстрогеновых (ER-α) и прогестероновых (PR-A) рецепторов, в зависимости от стадии распространения эндометриоза по rASRM и рецидива эндометриоидных образований яичников.

Резюмируя полученные результаты, отмечено, что, зачастую, ЭОЯ малой величины (в нашем исследовании у 75% обследованных) сочетаются с другими формами наружного генитального эндометриоза, не всегда диагностируемых на УЗИ. Исходя из этого, вопрос о целесообразности оперативных вмешательств в отношении ЭОЯ малой величины не вызывает сомнений, в первую очередь для

сохранения овариального резерва, а также улучшения качества жизни и результатов ЭКО. Необходимо отметить, что в результате проведенного нами ИФА и ИГХ исследования установлено, что ЭОЯ малой величины, как впервые выявленные, так и после перенесенных оперативных вмешательств по поводу эндометриоза, не подлежат динамическому наблюдению, в связи с высоким пролиферативным потенциалом, низким уровнем апоптоза и активными процессами инвазии и межклеточной адгезии.

Глава V. РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ МАЛОЙ ВЕЛИЧИНЫ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Хирургическое лечение ЭОЯ малой величины должно базироваться на дифференцированном алгоритмированном системном подходе и учитывать снижение фертильности после операции [52, 187,188]. Дискуссионным аспектом подходов при ЭОЯ считают не только объём лечения, но и сам факт оперативного вмешательства. Спорным является, выбор хирургической техники наиболее предпочтительной в отношении сохранения овариальной ткани в долгосрочной перспективе [56]. Одни авторы полагают патогенетически оправданным удаление капсулы кисты, иссечение и деструкцию окружающих гетеротипий, по мнению других - убедительные данные о возрастании и наступлении беременности после хирургического лечения ЭОЯ не получены. Дискутабельность характера влияния вмешательств на репродуктивную функцию определяет потребность в анализе послеоперационного риска развития инфертильности. Отсутствуют чёткие представления о тактике прогнозирования наступления беременности и рисках рецидивирования у пациенток с ЭОЯ малой величины, после органосохраняющего лечения.

5.1 Менструальная функция у пациенток с ЭОЯ после оперативного лечения

Комплексная оценка показателей менструального цикла, изучение динамики колебаний нарушений с учётом различных органосохраняющих техник и экспозиции ЭОЯ после оперативного вмешательства представлена в приложении 4.

**Характеристика менструальной функции у наблюдаемых с ЭОЯ малой
величины в динамике послеоперационного наблюдения**

Приложение 4

Период наблюдения		Через 3 месяца				Через 6 месяцев				Через 12 месяцев			
Группы		I (n=93)		II (n=54)		I (n=93)		II (n=54)		I (n=93)		II (n=54)	
Подгруппы		A (n=69)	B (n=24)	A (n=35)	B (n=19)	A (n=69)	B (n=24)	A (n=35)	B (n=19)	A (n=69)	B (n=24)	A (n=35)	B (n=19)
Эуменорея	Абс.	51	15	25	11	47	11	18	10	36	6	16	9
	%	73,9	62,5	65,7	57,8	68,1	45,8	51,4	52,6	52,1	25,1	45,7	47,3
Опсоменорея	Абс.	5	2	1	2	6	3	2	3	6	4	3	2
	%	7,2	8,3	2,8	10,5	8,7	12,5	5,7	15,7	8,7	16,6	8,6	10,5
Альгодисменорея	Абс.	4	5	2	3	2	3	3	4	7	6	5	5
	%	5,7	20,8	5,7	15,7	2,8	12,5	8,5	21,1	10,2	25,1	14,3	26,3
Гипер- полименорея	Абс.	5	2	3	1	7	3	3	2	7	5	5	4
	%	7,2	8,3	8,5	5,2	10,1	12,5	8,5	10,5	10,2	20,8	14,3	21,1
Нерегулярные менструации	Абс.	9	3	4	1	9	4	3	3	11	7	6	5
	%	13,1	12,5	11,4	5,2	13,1	16,6	8,5	15,7	15,9	29,1	17,1	26,3
Метроррагия	Абс.	-	-	-	1	1	2	-	1	2	2	-	1
	%	-	-	-	5,2	1,4	8,3	-	5,2	2,9	8,3	-	5,3

*Примечание * p≤0,05 IA – монолатеральная эксцизия
IIA – монолатеральная пункционно-аблационная техника
IB – билатеральная эксцизия
IIB – билатеральная пункционно-аблационная техника*

С учётом используемой оперативной техники, при энуклеации ЭОЯ малой величины мы оценили репродуктивный потенциал у 147 (84,9%) пациенток, остальные наблюдаемые выпали из-под наблюдения.

Оценивая частоту менструальной функции, *через 3 месяца* после оперативного вмешательства у большинства наблюдаемых 108 (73,4%), менструальный цикл был не нарушен. Эуменорея отмечалась у 66 (70,9%) обследованных группы *эксцизии (группа I)*. Длительность менструального цикла варьировала от 28 до 33 дней, составляя в среднем $30,5 \pm 2,8$ дней. Продолжительность кровяных выделений - $5,5 \pm 1,8$ дней (5-7).

В нашем исследовании, у 27 (29,1%) пациенток после лапароскопической эксцизии ЭОЯ зафиксированы те или иные нарушения характера менструальной функции, которые представлены в приложении 4. Увеличение продолжительности менструального цикла, с промежутками от 36 дней до 3 месяцев ($63 \pm 5,2$ дня), 3-5 дней ($4 \pm 0,5$) отмечалась у 7 (7,5%) наблюдаемых старшего репродуктивного возраста, после билатеральной энуклеации ЭОЯ. При индивидуальном анализе отмечено, что у 5 (7,2%) пациенток, у которых оперативное вмешательство по поводу эндометриоза яичников проводилось повторно в рамках нашего исследования - отмечалась гиперполименорея. После энуклеации ЭОЯ парапортально, двусторонней энуклеации обильные менструации наблюдались у 4 (4,3%). Болезненный характер менструации, обусловленный сохраняющимся ареактивным воспалением, ишемией и отёком оперированных гонад констатирован у 9 (9,6%) обследованных пациенток.

Оценивая состояние менструальной функции, *через 6 месяцев* после *эксцизии* у большинства – 58 (62,3%) наблюдаемых мы выявили неизменённый менструальный цикл. При сопоставлении с ранее выполненным динамическим обследованием, увеличилось количество пациенток предъявляющих жалобы на нарушения менструального цикла - 35 (37,6%). Превалирующая доля обследуемых 13 (13,9%) с нерегулярными менструациями пришлась на

наблюдаемых после двусторонней экцизии. Нарушения по типу опсоменореи зарегистрированы у 9 (9,6%) наблюдаемых. Пройоменорея констатирована у 2 (1,6%) пациенток, которые отмечали укорочение длительности менструального цикла менее 21 дня. Индивидуально отмечено, что это были оперированные с рецидивом ЭОЯ. Прослеживалась положительная динамика в купировании болевого синдрома, по сравнению с предыдущим наблюдением. Персистирующие боли сохранялись лишь у 5 (5,3%), по-видимому обусловленные сохраняющимися нарушениями трофики оперированной гонады. Ациклические кровяные выделения имели место у 3 (3,2%) обследованных.

При исследовании *через 12 месяцев* после операции отмечено увеличение количества пациенток с различными видами нарушений менструальной функции. По сравнению с предыдущим исследованием снизилось количество пациенток с нормальными показателями менструального цикла 42 (45,1%), в основном за счет пациенток после двусторонней экцизии. У каждой второй наблюдались нарушения характера и продолжительности менструального цикла. В позднем репродуктивном возрасте, у 3 (3,2%) обследуемых после односторонней энуклеации ЭОЯ диагностирован гипоменструальный синдром, по типу олигоменореи. Сонографическая оценка свидетельствовала о наличии признаков недостаточности секреторной фазы, поздней овуляции, изменения ЦДК, что характеризовало ранний дебют заболевания.

Среди всех видов нарушений менструального цикла преобладали болезненные менструации 13 (13,9%), обильные продолжительные менструации у 12 (12,9%) наблюдаемых. Важно отметить, что на протяжении **года** наблюдения, у 3 (3,2%) обследованных после билатеральной экцизии установлена вторичная аменорея, что сопровождалась характерной клинической симптоматикой в виде приливов жара, потливости, тахикардии, головной боли. Из анамнеза установлено, что пациентки подверглись

повторному оперативному вмешательству по поводу эндометриоза яичников и были позднего репродуктивного возраста (38 и 40 лет). Оценивая сонографический мониторинг, отмечено уменьшение объёма оперированного яичника до 2,5-3,0 см³, при фолликулометрии отсутствовали признаки овуляции. Эхографическая картина соответствовала синдрому преждевременного истощения яичников. В последующем при динамическом наблюдении у всех установлено раннее наступление менопаузы. Согласно данным УЗИ малого таза у 3 (3,2%) выявлена патология эндометрия. В нашей клинике выполнялось оперативное вмешательство в объеме гистероскопии, отдельного диагностического выскабливания слизистой матки. При патогистологическом исследовании выявлен железисто-фиброзный полип у 2, железистая гиперплазия у 1 пациентки.

Анализируя характер менструального цикла, *через 3 месяца* после *пункционно-аблационного* лечения (**группа II**) у большинства 36 из 54 обследованных продолжительность менструального цикла и длительность менструального кровотечения была не изменена. На обильные и продолжительные менструации предъявляли жалобы 4 (7,4%) пациентки, с парапортальной экспозицией ЭОЯ. Альгодисменорея установлена - у 5 (9,2%) пациенток. Анализируя интраоперационную картину, болевой синдром может быть обусловлен очагами инфильтративного эндометриоза, а также спаечным процессом II-III степени в брюшной полости у наблюдаемых с рецидивом образования. Нерегулярные менструации встречались у 5 (9,2%) пациенток, что 2,4 раза меньше аналогичного показателя группы эксцизии (см. приложение 4).

Изучаемые клинические параметры менструального цикла *через 6 месяцев* после применения *пункционно-аблационной* техники лечения ЭОЯ характеризовались тенденцией к уменьшению количества 28 (51,8%), обследуемых пациенток с неизменённым менструальным циклом в 1,6 раз, по сравнению с предыдущим исследованием. После оперативного вмешательства

сохранялись нарушения менструальной функции. Превалирующая доля нерегулярных менструальных циклов в послеоперационном периоде отмечена у наблюдаемых с рецидивом образования и при билатеральной топографии ЭОЯ. Таким образом, нерегулярная менструация встречалась у каждой третьей обследованной, мы объяснили это снижением скорости репаративных процессов, из-за необходимости применения комбинированной коагуляции в области ворот яичника. При динамическом мониторинге, увеличилось количество наблюдаемых с жалобами на продолжительные, обильные и болезненные менструации (см. прилож.1).

Изучая менструальную функцию *через 1 год* после *пункционно-аблационного* лечения, у 29 (53,7%) наблюдаемых сохранялись разнонаправленные нарушения менструальной функции. Через год после лечения 5 (5,7 %) предъявляли жалобы на удлинение менструального цикла до $36,1 \pm 0,3$ дней. Пройоменорея зафиксирована у 1 (0,6%) наблюдаемой, старшего репродуктивного возраста, после односторонней аблации. При сонографическом скрининге у этих пациенток определялись признаки недостаточности лютеиновой фазы: поздняя визуализация доминантного фолликула с запоздалой овуляцией и сниженными показателями ЦДК. Жаловались на болезненные менструации 9 (5,2%) опрошенных из группы применения двусторонней пункционно-аблационной техники. 3 (1,7%) пациентки после молатеральной аблации, отмечали усиление интенсивности болевого синдрома. Гиперполименорея встречалась в два раза чаще по сравнению с предыдущим исследованием, в основном у пациенток с рецидивом заболевания – 9 (5,2%).

Согласно представленным данным, в нашем исследовании встречались те или иные нарушения менструальной функции, вследствие нарушения морфофункционального состояния оперированных яичников. Обобщение полученных результатов, позволило нам заключить, что частота нарушений менструальной функции у наблюдаемых после операций на яичниках

обусловлена как нарушениями до операции, так и последствием оперативного вмешательства. В послеоперационном периоде отмечено увеличение числа пациенток с нарушением менструальной функции в 1,5 раза в группе применения эксцизионных методик, по сравнению с пункционно-аблационным воздействием. Выраженность нарушений проявлялась в большей степени при билатеральной энуклеации, в позднем репродуктивном возрасте и при рецидиве ЭОЯ и зависела от применяемой энергии гемостаза и техники оперативного вмешательства.

В группе применения пункционно-аблационных методик частота встречаемости тех или иных нарушений менструальной функции зависела от рецидива образования от необходимости применения дополнительного комбинированного гемостаза в области ворот яичника и билатеральной топографии ЭОЯ.

5.2 Репродуктивная функция у пациенток с ЭОЯ малой величины после оперативного лечения

В соответствии с выполненной техникой оперативного лечения ЭОЯ, мы провели анализ состояния репродуктивной системы наблюдаемых после операции с учётом заинтересованности в реализации репродуктивной функции в исследуемый период наблюдения (*см. приложение 5*).

Характеристика репродуктивной функции у пациенток с ЭОЯ малой величины после органосохраняющего оперативного лечения.

Период наблюдения			Через 12 месяцев				Через 24 месяца			
Группы			I (n=54)		II (n=45)		I (n=54)		II (n=45)	
Подгруппы			A (n=33)	B (n=21)	A (n=27)	B (n=18)	A (n=33)	B (n=21)	A (n=27)	B (n=18)
Роды	Своевременные	Абс.	8	2	13*	4*	5	1	6	2
		%	24,3	9,5	48,1*	22,3*	15,1	4,8	22,2	11,1
	Преждевременные	Абс.	2	2	-	2	2	1	-	-
		%	6,1	9,5	-	11,1	6,1	4,8	-	-
Кесарево сечение	Абс.	4	2	3	2	3	1	2	1	
	%	12,1	9,5	11,1	11,1	9,1	4,8	7,4	5,5	
Самопроизвольные выкидыши	Абс.	2	2	1	2	2	1	-	1	
	%	6,1	9,5	3,7	11,1	6,1	4,8	-	5,5	
Неразвивающаяся беременность	Абс.	2	3	2	1	1	1	1	1	
	%	6,1	14,2	7,4	5,5	3,1	4,8	3,7	5,5	
Внематочная беременность	Абс.	1	-	-	-	-	-	-	-	
	%	3,1	-	-	-	-	-	-	-	
Бесплодие	Первичное	Абс.	7	8	4	5	14*	10	16*	13*
		%	21,2	38,1	14,8	27,7	42,4*	47,6*	59,2*	72,2*
	Вторичное	Абс.	5	2	4	2	-	3	-	1
		%	15,1	9,5	14,8	11,1		14,2		5,5

*Примечание $p \leq 0,05$ IA – монолатеральная эксцизия; IA – монолатеральная пункционно-абляционная техника; IB – билатеральная эксцизия IB – билатеральная пункционно-абляционная техника

Анализируя показатели репродуктивной функции до оперативного вмешательства, нами не выявлено достоверных различий в реализации репродуктивного потенциала по группам ($p > 0,05$). После органосохраняющего оперативного лечения под нашим наблюдением находились 78 (45%) пациенток после оперативной *эксцизии*, 24 (13,8%) из них не желали наступления беременности и предохранялись комбинированными оральными контрацептивами. В группе *пункционно-аблационного* лечения оставались под наблюдением 45 (26%) пациенток, из них все наблюдаемые были заинтересованы в осуществлении репродуктивной функции.

При анализе бесплодия *через 1 год* после оперативного лечения, мы выявили, что количество инфертильных пациенток уменьшилось в 1,5 раза как в первой, так и во второй группе, по сравнению с показателями до операции, $p > 0,05$. При сопоставлении полученных результатов с техникой оперативного лечения ЭОЯ, мы установили, что большинство пациенток 23 (42,5%) с бесплодием относились к группе *эксцизионного* лечения. Как свидетельствуют полученные нами данные (приложение 5), количество наблюдаемых с бесплодием в группе *пункционно-аблационного* лечения составила 15 (33,3%) пациенток. Частота первичного бесплодия в подгруппе IA в 2 раза превышала аналогичные показатели после односторонней аблации. Максимальная частота бесплодия после оперативного лечения установлена у 8 (38,1%) наблюдаемых после двусторонней *эксцизии* ЭОЯ. У каждой третьей пациентки из данной группы выявлено первичное и у каждой четвертой - вторичное бесплодие. Анализируя частоту бесплодия *через 2 года* после оперативного вмешательства, нами выявлено увеличение частоты бесплодия в 2 раза по сравнению с предыдущим показателем в I группе 24 (44,5%) и в 2,5 раза в группе II - 29 (64,4%). В результате лапароскопической визуализации было установлено: в выборке с бесплодием наряду с ЭОЯ малой величины, перитубарные спайки были выявлены у 29 (29,2%) женщин.

Как следует из приложения 5, среди 54 (43,9%) прооперированных пациенток *через год* после односторонней *эксцизионной* хирургии спонтанная

беременность наступила у 12 (21,5%) обследованных. У пациенток после двусторонней эксцизии наступление беременности имело место у 7 (12,4%) обследованных. У двух из них беременность наступила с помощью ВРТ. При сравнении исходов беременности в зависимости от вида применяемой техники, нами было установлено, что чаще осложнения встречались у наблюдаемых в группе применения эксцизионных техник. Изучение особенностей течения I и II триместров, по результатам медицинской документации, выявило прогестерондефицитное состояние у 6 (18,1%) обследованных и нарушение системы гемостаза (гиперкоагуляция) у 4 (12,1%) наблюдаемых после молатеральной эксцизии. Такие неблагоприятные исходы, как неразвивающаяся беременность и самопроизвольный аборт, имели место у 7 (21,2%) обследованных. Число беременностей, закончившихся своевременными родами, преобладало у пациенток после односторонней эксцизии - 8 (24,2%), у 2 (9,5%) после билатеральной. Преждевременными родами закончились 4 (12,1%) гестации, операцией кесарева сечения были родоразрешены 7 (21,2%) обследованных. Показаниями для родоразрешения путём операции кесарева сечения явились: слабость родовой деятельности, фето-плацентарная недостаточность, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез обследованных.

У 2 (6,1%) пациенток с эхографической картиной синдрома истощённых яичников, исходя из полученных результатов лабораторно-инструментального обследования, инфертильным пациенткам с целью реализации репродуктивной функции были предложена процедура ЭКО с использованием донации ооцитов.

Изучая репродуктивный потенциал *через год* после лапароскопической *абляции* ЭОЯ, мы выявили, что из 45 наблюдаемых, заинтересованных в наступлении беременности, у 22 (49,1%) пациенток наступила спонтанная беременность, что в 1,5 раза выше по сравнению с группой эксцизии ($p \leq 0,05$). Из них у большего количества 12 (26,6%) после односторонней пункционно-

аблационной техники. При анализе течения беременности, установлено, что среди пациенток после односторонней аблации самопроизвольный выкидыш был у 1 (3,7%), неразвивающаяся беременность у 2 (7,4%). У пациенток после двусторонней аблации желанная беременность наступила у 11 (61,1%) обследованных. У 4 из 11 наблюдаемых беременность наступила с использованием ВРТ. Частота самопроизвольного прерывания беременности составила 1,6%. У 2 из 11 беременность прервалась на ранних сроках (4-5 недель), несмотря на проводимую комплексную терапию, направленную на пролонгирование беременности. На более поздних сроках гестации беременность осложнилась рядом патологических состояний: гестозом легкой и средней степени тяжести у 6 (33,4%), плацентарной недостаточностью у 2 (11,2%). Число беременностей, закончившихся своевременными родами в группе пункционно-аблационного лечения составило 13 (48,1%) пациенток, 4 (22,3%) после двусторонней аблации. Операцией кесарево сечение родоразрешились 5 (18,5%) наблюдаемых пациенток, выполненной по поводу дискоординации - у 3 (11,2%) и слабости родовой деятельности у 2 (7,4%).

При изучении репродуктивной функции *через 2 года* после оперативного вмешательства, нами выявлено, что количество наступивших беременностей у больных после перенесенной оперативной эксцизии было в 1,6 раза меньше, в сравнении с предыдущим исследованием. Из них 2 беременности наступили с помощью ЭКО. У наблюдаемых после пункционно-аблационного лечения этот показатель снизился в 1,5 раза и составил 14 (31,1%). Увеличилось количество осложнений течения беременности в обеих группах. В группе эксцизии преобладали самопроизвольные выкидыши у 3 (5,5%), неразвивающаяся беременность у 2 (3,7%) обследованных. Течение беременности осложнилось развитием угрозы прерывания у 3 (6,6%), после пункционно-аблационного лечения, которая сохранялась на протяжении всего I-II триместра, все исследуемые получали гормональную поддержку. На

поздних сроках гестации у 2 (4,4%) развился гестоз средней степени тяжести, отмечалась плацентарная недостаточность и ЗРП I-II степени.

Беременность закончилась самопроизвольными своевременными родами у 5 (9,2%) исследуемых группы эксцизии, у 3 (5,5%) выполнена операция кесарево сечение в связи с развитием слабости родовой деятельности. У 2 (1,6%) пациенток имели место преждевременные роды на 32-33 неделе гестации. В группе применения аблации своевременными самостоятельными родами закончились 8 (17,7%) гестаций. Путём операции кесарево сечение родоразрешены 3 (6,6%) пациентки. Показаниями к которому были: у двух - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, у одной - слабость родовой деятельности. Преждевременных родов не было.

Резюмируя полученные результаты, стоит отметить, что органосохраняющие операции на яичниках по поводу ЭОЯ малой величины, несмотря на совершенствование методов хирургического лечения, негативно сказываются на репродуктивном потенциале. У обследованных после лапароскопической аблации частота наступления беременности оказалась выше в 1,7 раза через 12 мес., по сравнению с группой эксцизии. Через 2 года этот показатель снизился в 1,7 раз в группе эксцизии и в 2,5 раза в группе аблации. Анализ полученных данных продемонстрировал, что независимо от применяемой техники оперативного вмешательства показатели фертильности были снижены. Высокая частота бесплодия среди пациенток после лапароскопической эксцизии является следствием непреднамеренного удаления овариальной паренхимы и потерей фолликулярного пула.

5.3. Частота рецидивирования эндометриодных образований яичников до и после различных техник органосохраняющего оперативного лечения.

На сегодняшний день в литературных источниках окончательно не решён вопрос о механизмах рецидивирования яичниковых образований. Неоднозначность мнений относительно влияния беременности на течение и вероятность повторного возникновения заболевания прослеживается в многочисленных работах зарубежных и отечественных исследователей [93, 103, 177]. Большинство учёных подчеркивает превентивную роль наступления беременности, что не противоречит мнению отечественных исследователей о причастности прогестерона к подавлению активации и роста эндометриодных поражений. В ходе нашего исследования, мы провели оценку частоты рецидивирования эндометриоза яичников с учетом различных техник оперативного лечения у пациенток заинтересованных в реализации репродуктивной функции.

Хирургическое и гормональное лечение всем пациенткам проводилось независимо от применяемой интраоперационной техники лечения. При выборе гормонального препарата в послеоперационном периоде оценивалось клиническое течение заболевания и возможность восстановления репродуктивной функции.

В своем исследовании мы оценили частоту рецидивирования ЭОЯ на до и послеоперационном этапе. Как следует из таблицы 14, в 19 (11,3 %) наблюдениях среди пациенток с ЭОЯ, в анамнезе зафиксировано наличие одного оперативного вмешательства по поводу эндометриоза яичников, а у 3 (1,7%) пациенток оперативная лапароскопия проводилась двухкратно. В анамнезе данной категории пациенток определялась более выраженная клиническая картина: тазовая боль – 46,7%, бесплодие – 54,2%. Средний возраст данной группы пациенток составил $32,4 \pm 1,2$ года, который можно отнести к факторам риска развития рецидива.

В нашем исследовании, мы изучили частоту рецидивирования эндометриоидных образований яичников у наблюдаемой когорты пациенток. Длительность заболевания до оперативного лечения варьировала в широких пределах – от 6 месяцев до 5 лет. Суммированные данные распределения в зависимости от рецидива образования и длительности заболевания представлены в таблице 14.

Таблица 14

Длительность и частота рецидивирования эндометриоидных образований яичников малой величины

Локализация	Частота рецидива		Число пациенток n = 176		Длительность заболевания					
					6 – 12 <i>мес</i>		13 – 36 <i>Мес</i>		37 – 60 <i>мес</i>	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
ЭОЯ*	147	83,5								
- монолатеральные	105	59,6	59	33,5	44	25,1	2	1,2		
- билатеральные	42	24,2	29	16,4	13	7,3	-	-		
РЭО**	29	16,4								
- монолатеральные	18	10,2	3	1,7	9	5,1	6	3,4		
- билатеральные	11	6,2	2	1,2	5	2,8	4	2,2		

*ЭОЯ впервые выявленные эндометриоидные образования яичников

**РЭО рецидивирующие эндометриоидные образования: рецидив 1 и более раз

Исходя из данных, представленных в таблице, 147 (83,5%) обследованных имели впервые выявленные ЭОЯ малой величины. Большинство из наблюдаемых пациенток 59 (33,5%) были прооперированы спустя 6-12 месяцев после установленного диагноза. Пациенткам, с впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников, при отсутствии болевого синдрома, было рекомендовано динамическое наблюдение

образования в течение 6 месяцев и назначение гормональной терапии. При отсутствии изменения в объеме, больше половине наблюдаемых в конце первого года наблюдения произведена энуклеация образования лапароскопическим доступом. Наиболее длительному наблюдению подверглись пациентки с РЭОЯ 29 (16,4%), из них 6 (3,4 %) с молатеральной локализацией и 4 (2,2%) с двусторонней топографией. Продолжительность периода между первичным и вторичным хирургическим вмешательством варьировала от 8 до 60 мес. ($34,1 \pm 11,2$). Межрецидивный интервал составил от 9 до 45 мес. ($27 \pm 13,2$). Три пациентки имели в анамнезе два оперативных вмешательства по поводу ЭОЯ. Перенесли оперативную экцизию однократно – 26 (14,7%). Все пациентки с РЭОЯ проходили гормональную терапию синтетическими аналогами природного ГнРГ, после перенесенного оперативного лечения.

Опираясь на предположения различных исследователей, рецидив эндометриоза в послеоперационном периоде с большей вероятностью возникает в результате пролиферации *in situ* остаточных фрагментов эндометриоидных гетеротопий, не полностью удалённых во время операции, роста микроскопических эндометриоидных гетеротопий, не идентифицируемых хирургом-эндоскопистом [68, 185, 215]. Согласно данным представленным в таблице 15, после проведённого нами органосохраняющего лечения, в течение обозначенного периода наблюдения рецидив был констатирован у 16 (9,2%) обследованных.

Таблица 15

**Частота рецидивов после различных техник оперативного лечения
ЭОЯ малой величины**

Длительность наблюдения	Количество рецидивов					
	До 5 мес.		Через 6-12 мес.		Через 12-24 мес.	
Группы	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
IA, (n=56)	-	-	1	0,6	2	1,2
IB, (n=38)	1	0,6	1	0,6	2	1,2
IIA, (n=39)	1	0,6	1	0,6	1	0,6
IIIB, (n=16)	2	1,2	2	1,2	2	1,2

IA – монолатеральная эксцизия

IIA – монолатеральная пункционно-абляционная техника

IB – билатеральная эксцизия

IIIB – билатеральная пункционно-абляционная техника

Согласно нашим данным, чаще рецидивировали пациентки после перенесенной лапароскопической *пункционно-абляционной техники* – 10 (5,7%). Процент рецидивов в группе эксцизии был в 1,6 раза меньше и составил 3,4%. Среди пациенток с монолатеральной топографией рецидивы встречались в 2 раза реже, в сравнении с наблюдаемыми с билатеральной локализацией ЭОЯ. Анализируя частоту рецидивов ЭОЯ с учетом длительности наблюдения, рецидив выявлен нами спустя всего 5 месяцев у 1 (0,6%) пациентки после билатеральной эксцизии. У 3 (1,7%) наблюдаемых после пункционно-абляционного лечения рецидив констатирован спустя 4 месяца после оперативного лечения, у 2 из них после билатеральной абляции.

Через 1 год наблюдения рецидивы установлены у 2 (1,15%) пациенток группы эксцизии и 3 (1,7%) наблюдаемых группы пункции, через 2 года – у 4 (2,3%) и 3 (1,7%) соответственно по группам.

Таким образом, проведенный анализ позволил установить зависимость рецидивирования ЭОЯ от интраоперационно выполненной техники энуклеации и топографии образований.

Глава VI. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эндометриоз – полигенное мультифакториальное заболевание, с рефрактерным течением и широким спектром клинических проявлений [149, 214, 237]. Среди наружного генитального эндометриоза частота встречаемости эндометриоидных образований яичников (ЭОЯ) различной величины не имеет тенденции к снижению и занимает третье место в структуре гинекологической патологии контингента репродуктивного возраста [235]. На долю ЭОЯ малой величины приходится от 26 до 30% пациенток с эндометриозом яичников. Несмотря на небольшую величину эндометриоидных образований они также сопряжены с развитием infertility [270].

В настоящее время лечение эндометриоза – одна из дискуссионных тем репродуктивной медицины [16, 58, 263 264, 274]. Эндоскопическая хирургия является приоритетной в лечении ЭОЯ, однако отсутствие обоснованной стратегии, которая определяет технику оперативного лечения, позволяющей предельно сохранить примордиальный пул и минимизировать потери репродуктивного потенциала женщины, нет [142]. До настоящего времени, не определена целесообразность удаления капсулы ЭОЯ при небольшой величине. В соответствии с Глобальным консенсусом по современному ведению пациенток с эндометриозом яичников 2013 г [150] лапароскопическую эксцизионную технику следует выполнять при ЭОЯ более 40 мм в диаметре.

Изучение многообразия версий и нерешённых вопросов тактики ведения контингента с ЭОЯ малой величины диктует необходимость поиска представлений о наиболее предпочтительных методах лечения ЭОЯ малой величины. Имеются убедительные сообщения, что при длительной выжидательной тактике, ЭОЯ может компрометировать кровоток в гонаде, в

результате активизации процессов окислительного стресса, хронического воспаления и фиброза, в неизменённой ткани яичника выявляется редукция фолликулярной плотности [160]. Большинство исследователей сходятся во мнении об отрицательном влиянии ЭОЯ на овариальный резерв [156, 157, 175]. Установлено, что ЭОЯ содержат большое количество свободного железа, активные формы кислорода вызывают изменения в ткани яичника [198, 256]. Уменьшение плотности капилляров, снижает васкуляризацию в корковом слое, что приводит к потере фолликулов и дефекту фолликулогенеза. Данное высказывание подтверждает теорию о том, что ЭОЯ приводит к повреждению яичника - ещё до хирургического вмешательства [96, 126]

Хирургическое лечение, техника эксцизии негативно сказывается на состоянии овариального резерва [28, 164, 203]. Резекционная травма приводит к глубоким расстройствам кровообращения, нарушению иннервации, гибели части генеративных элементов, развитию нейродистрофических изменений яичников и, как следствие, снижением их функции. Применение дополнительной коагуляции сосудов, проходящих вблизи ворот яичника, приводит к дезорганизации адекватного кровоснабжения в яичнике, необходимого для сохранения объёма и количества антральных фолликулов.

Анализ фундаментальных работ, посвящённых изучению данной научной проблемы, не выявил сведений, освещающих эхографические, гемодинамические и сывороточные параметры овариального резерва при ЭОЯ малой величины как до, так и после применения различных техник оперативного лечения.

Несомненна роль ИФА и ИГХ исследования с целью прогностической оценки заболевания. Несмотря на отсутствие исчерпывающей информации, имеются отдельные работы, в которых одновременно оценивается уровень опухолюассоциированного антигена (СА125) и гликоделина А (GdA) в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у пациенток с ЭОЯ [217, 279]. Вопреки фрагментарным и противоречивым фактам, позволяющим изучить

молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза эндометриоза, до сих пор неизвестен пролиферативный потенциал ЭОЯ малой величины [162]. Наличие генетической связи, молекулярных и гистологических свойств, нельзя исключить развитие неопластического процесса и малигнизации [210]. В настоящее время эндометриоз-ассоциированный рак яичников развивается в 0,3-1,6% наблюдений [12, 53, 97].

Принимая во внимание вышеизложенное, детерминирована цель научно-квалификационной работы: разработать дифференцированный подход к ведению пациенток с ЭОЯ малой величины, на основании исследования морфофункционального состояния яичников до и после оперативного лечения, с использованием различных методик хирургического лечения: *эксцизионной* или *пункционно-абляционной*, и применения иммуногистохимического исследования.

В исследование включены **176** наблюдаемых с ЭОЯ малой величины от 9 мм до 30 мм в диаметре, которые изучены проспективно. Всем пациенткам было проведено органосберегающее лечение – удаление ЭОЯ лапароскопическим доступом.

С учётом используемой лапароскопической техники пациенты были информированы о рисках лапароскопической хирургии, вероятном редуцирующем влиянии на овариальный резерв (потенциальных рецидивах заболевания), о возможной витрификации ооцитов до оперативного вмешательства. Пациентки, которые соответствовали критериям и согласились участвовать в исследовании, дали письменное информированное согласие и были зачислены в группы. Первую группу составили 112 наблюдаемых, которым выполнялась *эксцизионная техника*, вторую группу сформировали 64 пациентки, которые дали своё согласие на проведение *пункционно-абляционного* лечения. Обследованные каждой группы были распределены на подгруппы, в соответствии с топографией эндометриоидного образования: *монолатеральные (односторонние)*, определены в **подгруппу А**

и *билатеральные* (двусторонние) в **подгруппу В**. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин репродуктивного возраста, с регулярным менструальным циклом, обратившихся в клинику с целью подбора контрацепции.

В настоящее время в современной медицине довольно широко используется понятие оценки овариального резерва. Ещё в прошлом столетии была показана значимость ультразвукового мониторинга в оценке морфофункционального состояния яичников в работах Соломатиной А.А и соавт. (2000г.). За последние два десятилетия пройден огромный технологический и методический путь в совершенствовании сонографического оборудования. Новые подходы к получению и анализу информации позволяют изучить интраовариальную структуру яичника с определением локализации эндометриоидного образования (эксцентрично, парапортально) и произвести высокоточный расчёт его величины и структуры, визуализировать отношение плотности фолликулов к объёму яичника, их размер, форму, расположение и количество фолликулов (КАФ), рассчитать объём яичниковой паренхимы и фиксировать доплерометрические показатели кровотока [262]. Мы считаем, что адекватное кровоснабжение яичников, необходимо для их полноценного функционирования.

Полноценный скрининг морфофункционального состояния яичников не возможен без определения сывороточных индикаторов гормонального гомеостаза – антимюллера гормона (АМГ), базального уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) на 2-5 день менструального цикла, эстрадиола (Е2), гетеродимерного гликопротеина ингибина В. В последние годы, группа учёных во главе с N. Groome из Оксфордского университета выяснили, что клетки гранулезы преобладающих фолликулов (до 10 мм в диаметре) продуцируют ингибин -В, и именно он регулирует продукцию ФСГ в начале и середине менструального цикла [47].

Спектральный анализ детерминант, способствующих оценке овариального резерва, производился до и через 3, 6, 12 месяцев после различных техник оперативного вмешательства. Отдалённые исходы органосохраняющего лечения нашли отражение в оценке менструальной и репродуктивной функции во временном интервале 1-2 года после операции.

Согласно пересмотренной классификации Американского общества фертильности (rASRM) мы оценили стадию распространения эндометриоза во время проведения оперативного вмешательства. В нашем исследовании распределение пациенток с ЭОЯ малой величины в зависимости от стадии распространения эндометриоза выглядело следующим образом: I-II стадия по rASRM встречалась у 96 (54,5%) наблюдаемых; III-IV стадия – у 26 (14,7%) в подгруппе молатеральных ЭОЯ (подгруппа А) и I-II стадия – у 7(3,9%), III-IV стадия – у 48 (27,2%) пациенток с билатеральным расположением ЭОЯ. Изолированные ЭОЯ малой величины до 30 мм без других форм, распространенных гетеротопий на органах малого таза, имели 37 (21,0%) в молатеральной и у 6 (3,4%) пациенток билатеральных ЭОЯ. Следует отметить, что несмотря на небольшую величину ЭОЯ, в нашем исследовании у 39,7 % обследованных интраоперационно диагностирована III-IV стадия распространения эндометриоза (rASRM). Спаечный процесс в малом тазу той или иной степени выраженности отмечался у 72 (40,9%) обследованных. Из них, у 39 (22,1%) пациенток спаечный процесс был представлен в виде интимных сращений яичников с задними листками широких связок матки, у 20 (11,3%) – с задней поверхностью матки, у 11 (6,2%) – между яичником и брюшиной прямокишечно-маточного углубления, у 2 (1,2%) – с серозным покровом ректосигмоидного отдела толстого кишечника.

Многие патогенетические теории эндометриоза широко обсуждаемые в классических медицинских источниках [43, 99] не всегда позволяют получить однозначное суждение о наличии спаечного процесса при ЭОЯ малой величины. Полученные нами результаты не противоречат суждениям

зарубежных исследователей о том, что наличие спаечного процесса приводит к снижению ОР и вследствие изменения нормальной архитектоники органов малого таза - к нарушению кровообращения гонады, даже при наличии ЭОЯ малой величины [35, 170, 245].

ИФА образцов сыворотки крови и перитонеальной жидкости, ИГХ исследование образцов ткани, полученных в ходе лапароскопической энуклеации ЭОЯ малой величины, проводился с применением спектра тканеспецифических и прогностических антител.

Интерпретируя полученные показатели клиничко-анамнестических данных, нами выявлено, что возраст исследуемых пациенток колебался от 20 до 40 лет, составляя в среднем $30,3 \pm 3,6$, находясь в периоде репродуктивной зрелости. Исследуемые I и II групп были сопоставимы по возрасту (в I группе - $27,4 \pm 3,7$ года, во II – $29,7 \pm 5,1$ года).

Жалобы на тянущие боли внизу живота различной интенсивности указывали 85 (49,1%) наблюдаемых пациенток. В подгруппе В с билатеральной локализацией ЭОЯ болевой синдром встречается в два раза чаще. Установлено, что интенсивность боли при эндометриозе может не всегда соответствовать величине ЭОЯ [228]. Заслуживает внимания непосредственная связь психосоматических нарушений с состоянием цитокинового и серотонинового статусов при сочетании ЭОЯ с распространёнными формами НГЭ [54]. Первичное бесплодие отмечено у каждой третьей пациентки с односторонним расположением ЭОЯ и у каждой второй – с двусторонней топографией. Многочисленными исследованиями подчёркивается отрицательное влияние ЭОЯ на фертильность независимо от его величины [50, 79, 92].

Изучая ультразвуковую семиотику ЭОЯ малой величины *на дооперационном этапе*, нам представилась возможность визуализировать округлые, анэхогенные образования различного диаметра от 9 до 30 мм ($19,5 \pm 1,2$ мм). Оценивая ультразвуковую картину ЭОЯ малой величины, нами

констатированы сонографические особенности. Одной из особенностей ЭОЯ малой величины являлось отсутствие чётко визуализируемой псевдокапсулы на эхограммах, в связи с чем они были расценены нами как, предполагаемые ретенционные образования у 54 из 176 наблюдаемых, что потребовало динамического ультразвукового мониторинга в течение последующих 3 менструальных циклов. Отсутствие какой-либо видимой трансформации яичникового образования при динамическом контроле свидетельствовало о наличии ЭОЯ. Возможно, подобная эхографическая картина обусловлена непродолжительной длительностью заболевания [280]. Нередко малый диаметр ЭОЯ до 20 мм, затруднял визуализацию характерной для ЭОЯ мелкодисперстной взвеси или эффекта «молотого стекла» у 54 (30,6%) обследованных.

Одной из эхографических особенностей ЭОЯ малой величины, согласно результатам нашего исследования, явилась анэхогенная структура ЭОЯ у 14 (8,1%) обследуемых пациенток. Наличие гиперэхогенных пристеночных включений не определялось ни у одной пациентки. Опираясь на исследования Philip С.А и соавт. с увеличением персистенции ЭОЯ, в структуре образования могут визуализироваться гиперэхогенные включения на внутренней поверхности стенки ЭОЯ [224]. Толщина стенки ЭОЯ у большинства наблюдаемых 140 (79,5%) не превышала 3,5 мм. Мы, как и другие авторы считаем, что увеличение толщины стенки ЭОЯ ассоциировано с длительностью персистенции заболевания более 36 месяцев.

Оценивая локализацию, было установлено, что наиболее часто ЭОЯ малой величины располагались эксцентрично – 94 (53,4%). Парапортальная локализация образования отмечена у 52 (29,5%) пациенток. Сочетание центральной и периферической локализации при двусторонней топографии отмечено у 30 (17%). Мы смеем предположить, что локализация ЭОЯ в парапортальной области может быть обусловлена особенностями кровоснабжения. Наши суждения, не противоречат Laschke M.W. и соавт.

которые в своём исследовании предположили наличие корреляции между размером образования и расположением в области хилуса, за счет активной зоны васкуляризации в проекции ворот яичника [185].

В ходе проведённого научного исследования, нами установлена элиминация параметров овариального резерва у наблюдаемых с ЭОЯ малой величины. Ещё на дооперационном этапе, ЭОЯ, располагающиеся в области ворот яичника, компрометировали кровоток в гонаде. Ускоренный фолликулярный рекрутинг уменьшал объём овариальной ткани. Известно, что снижение овариального запаса в гонаде происходит на всех этапах жизни женщины. Элиминация фолликулов ускоряется в два раза у пациенток старше 35 лет. Повышенная атрезия ранних фолликулов на фоне контракции сосудов, питающих яичник, оказали отрицательное влияние на маркеры овариального резерва. Этот возраст следует рассматривать как критический. Согласно полученным нами результатам, у каждой пятой пациентки старшего репродуктивного возраста объём овариальной ткани был снижен в 1,4 раза. Помимо механического сдавления овариальной ткани, в последние годы в литературе активно дискутируются исследования, показывающие роль воспаления, оксидативного стресса, ангиогенеза и гибели клеток в этиологии эндометриоза [277]. Дисбаланс между активными формами кислорода и антиоксидантами может влиять на различные физиологические функции, такие как созревание ооцитов, стероидогенез в яичниках, овуляция, имплантация, образование бластоцисты, лютеолиз [125].

При сравнительном анализе функционального состояния яичников *до операции* не было выявлено достоверных различий между исследованными группами. Основываясь на результатах УЗИ-скрининга в подгруппе А монолатеральных образований установлено снижение объёма яичниковой ткани в 1,3 раза ($V = 5,8 \pm 1,7 \text{ см}^3$), редукция фолликулярной плотности - в 1,5 раза ($4,5 \pm 1,2$), уменьшение овариальной перфузии в 1,2 раза ($V_{\max} - 10,8 \pm 0,6 \text{ см/сек IR-}0,52 \pm 0,02$);), у пациенток с центральной локализацией ЭОЯ, по

сравнению с контрольной группой, $p \leq 0,05$. Наиболее выраженные нарушения состояния ОР выявлены у пациенток **подгруппы В** с билатеральной топографией ЭОЯ. Отмечено достоверное снижение объема яичников в 1,6 раза ($6,8 \pm 1,9 \text{ см}^3$), общего КАФ в 1,4 раза ($6,8 \pm 0,4$), по сравнению с монолатеральными ЭОЯ ($p \leq 0,05$). Проанализированные данные, свидетельствуют о снижении объема яичниковой ткани и плотности фолликулов в яичниках при двустороннем расположении ЭОЯ, по сравнению с односторонними образованиями. Как было отмечено ранее, при двусторонней локализации, нередко ЭОЯ малой величины сочетались с III-IV стадией распространения НГЭ. При наличии спаечного процесса с вовлечением мезосальпинкса нарушается архитектоника органов малого таза, что приводит к снижению функции овариальной гонады.

Анализ стромального кровотока, с использованием двухмерного энергетического доплера характеризовался вариабельностью полученных результатов. Спецификой интраовариальной дооперационной гемодинамики при парапортальной экспозиции ЭОЯ явилось снижение перифолликулярной перфузии и повышение внутрияичникового импеданса ($V_{\max} - 9,3 \pm 0,6 \text{ см/с}$, $IR - 0,65 \pm 0,04$), что может быть обусловлено фиброзом ткани, прилегающей к воротам яичника и механическим сдавлением сосудистого пучка, питающего овариальную ткань [148]. При билатеральных ЭОЯ малой величины интраовариальная динамика была представлена в виде немногочисленных цветных локусов в строме и характеризовалась высоким импедансом резистентности – $IR - 0,68 \pm 0,04$, что достоверно выше в сравнении с показателями при односторонних ЭОЯ.

Исследования, изучающие частоту спонтанной овуляции у пациенток с ЭОЯ, отличаются разнонаправленностью суждений. Суммарная частота овуляции при монолатеральном расположении ЭОЯ ($\geq 70\%$), значительно не отличалась от здоровых женщин в популяции, однако достоверно реже фиксировалась при УЗИ скрининге билатеральных ЭОЯ ($\leq 50\%$). При наличии

III-IV стадии по rASRM , частота спонтанной овуляции снижалась в 2 раза. Согласно данным ультразвукового скрининга, средние показатели объёма паренхимы *интактного* яичника, фолликулярный аппарат и индикаторы интраовариального кровотока у исследуемых до оперативного вмешательства были неизменны и соответствовали таковым у здоровых женщин.

Таким образом, уже на дооперационном этапе нами отмечено снижение морфофункционального состояния яичников у пациенток с ЭОЯ малой величины за счёт нарушенного кровотока в гонаде, местного асептического воспаления и длительной персистенцией образования (более 36 месяцев от начала заболевания) в парапортальной области.

На протяжении последних десятилетий, доминирующий объём работ отечественных и зарубежных исследователей сконцентрирован на проблеме влияния различных техник органосохраняющего лечения ЭОЯ на состоянии овариального резерва . В недавно проведённом исследовании, J. Georgievska и совт. оценили влияние различных методов гемостаза на состояние овариальной ткани, предлагают отличные техники, с учётом сохранения интактной паренхимы яичника и снижения количества рецидивов в послеоперационном периоде [147]. В литературных источниках имеются отдельные сообщения, что при наличии ЭОЯ малой величины, в частности от 1 до 4 см в диаметре, приводит к раннему развитию фолликулов и их атрезии, нарушается регуляция отбора фолликулов, в результате чего исчерпывается пул примордиальных фолликулов, качество оставшихся примордиальных фолликулов оказывается низким. С этих позиций ЭОЯ малой величины не требуют динамического мониторинга и женщины должны быть прооперированы с использованием органосохраняющих техник оперативного вмешательства [73, 206]. Мы поддерживаем подобную точку зрения.

В рамках нашего исследования впервые изучено состояние овариального резерва после различных органосохраняющих техник лечения –

эксцизии и *пункционно/абляционной* методики в отношении ЭОЯ малой величины.

Анализ эхографической картины *через 3 месяца* у 60 (75,6%) пациенток после *монолатеральной эксцизии (стриппинга)*, ЭОЯ свидетельствовал об уменьшении объёма яичника в 1,3 раза по сравнению с дооперационными значениями, $p \leq 0,05$. На эхограммах визуализировались деформированные антральные фолликулы неправильной булавовидной формы. Выявлена редукция плотности антральных фолликулов, КАФ от 2 до 6 ($4,2 \pm 0,4$). При доплерометрии отмечено усиление интенсивности интраовариальной перфузии в 1,4 раз: $V_{\max} - 15,7 \pm 0,3$ см/сек, IR $-0,40 \pm 0,04$. Подобные ультразвуковые характеристики, по-видимому, обусловлены сохраняющейся отёчностью ткани, ишемией и ареактивным воспалением, вследствие влияния электрокоагуляции, применяемой с целью гемостаза [189]. Морфофункциональное состояние у обследованных с парапортальной локализацией выявило более значимые изменения. Отмечено уменьшение среднего объёма овариальной ткани яичника в 1,8 раза, по сравнению с дооперационным значением. Максимальное снижение объёма оперированного яичника отмечено у 3 (4,8%) наблюдаемых ($V=3,4 \pm 0,2$ см³), у которых из-за выделения яичника из спаечного процесса интраоперационно потребовалось применение дополнительного селективного гемостаза.

Согласно патогенетической теории возникновения, широко описанной в работах Дубровиной С.О. и соавторов (2017) ЭОЯ, лоцируемые в области ворот яичника являются кистами кортикальной инвагинации. За счёт плотного прилипания капсулы кисты к подстилающей паренхиме яичника, при выполнении техники стриппинга искусственными плоскостями расщепления происходит фрагментация кисты, невозможность отделения капсулы и как следствие нарушение целостности здоровой ткани оперированной гонады [29]. Полученная эхографическая картина визуализируемых яичников отражала нанесённый вред морфофункциональному состоянию овариальной

ткани эксцизионной техникой [253]. Выполняемая на фоне предшествующего ишемического повреждения тканей коагуляция, приводила к формированию или расширению зон некроза в области ворот яичника, усугубляя картину, приводящую к потере функциональной роли оперированной гонады.

Опираясь на полученные нами результаты и базируясь на исследованиях, выполненных на нашей кафедре ранее, мы считаем, что через 3 месяца после операции сохраняется отёчность ткани, ишемия и реакция асептического воспаления, вследствие влияния электрокоагуляции, следовательно достоверно судить о сохранении ОР не представляется возможным.

Согласно полученным результатам исследования, *через 6 месяцев* отмечено снижение сонографических и гемодинамических показателей ОР, по сравнению с предыдущим исследованием в 1,6 раз. Предполагаем, что эти изменения связаны с регрессией инфильтрации в оперированном яичнике. Сохранялись нарушения морфофункционального состояния у наблюдаемых как с парапортальной, так и эксцентричной локализацией ЭОЯ: объём оперированного яичника составил в среднем ($V=4,2\pm 0,2$ см³), КАФ ($3,2\pm 0,6$). Гемодинамические показатели у 3 (4,8%), выше описанных, пациенток соответствовали: $V_{\max} - 13,4\pm 0,2$ см/сек, IR – $0,38\pm 0,04$. По-видимому, такие показатели отражают гемодинамические расстройства, обусловленные коагуляционным некрозом тканей, объём которого зависел от состояния микроциркуляции и напряжённости репаративных процессов.

Ультразвуковой мониторинг данных, полученных *через 12 месяцев* после оперативного вмешательства, подтвердил тенденцию к снижению эхографических показателей овариального резерва у пациенток после монолатеральной эксцизии. Объём оперированного яичника в среднем составил $V=4,5\pm 1,7$ см³, КАФ $-3,1\pm 2,1$. Показатели доплерометрии следующие: $V_{\max} = 11,3\pm 0,4$ см/сек, IR= $0,42\pm 0,8$. Только в одном наблюдении нам не представилось возможность визуализировать фолликулярный аппарат.

Индивидуально отмечено, что объём оставшейся ткани яичника не превышал $V = 2,5 \text{ см}^3$, в структуре фолликулы не определялись, что свидетельствовало о потере функциональной роли оперированной гонады. Анализ анамнестических данных подтвердил длительность заболевания более 36 месяцев и возраст старше 38 лет [252].

Заслуживают особого внимания оценка морфофункционального состояния яичников при двусторонней топографии ЭОЯ малой величины. Мы провели сравнительную оценку параметров овариального резерва после лапароскопической эксцизии в сравнении с монологатеральным расположением. *Через 3 месяца* после операции у пациенток после перенесённой билатеральной эксцизии количественная оценка выявила редукцию плотности антральных фолликулов в 2 раза и редукцию овариальной паренхимы, по сравнению с монологатеральной эксцизией, $p < 0,05$. Средний объём оперированных яичников не превышал $V = 4,1 \text{ см}^3$. Оценка интраовариального кровотока характеризовалась сниженной перифолликулярной перфузией и повышением внутрияичникового импеданса ($V_{\max} = 9,8 \pm 1,6 \text{ см/сек}$, $IR = 0,52 \pm 0,03$). Альтерация и воспаление тканей яичника, пролиферация тканевых элементов и как следствие - морфофункциональная адаптация к условиям функционирования повреждённого органа или ткани является последовательным и закономерным отражением применения коагуляционной травмы. У 3 (9,0%) пациенток, объём яичника не превышал $2,5 \text{ см}^3$, что свидетельствовало о потере их функциональной роли. Одним из механизмов, описывающих снижение функции оперированных гонад при двусторонней топографии ЭОЯ, является разобщение области анастомозов яичниковой артерии на стыке мезосальпинкса и мезоовариума вблизи ворот. Нарушение кровоснабжения вследствие лизиса спаек при III-IV стадии эндометриоза по rASRM этого региона может иметь неблагоприятное влияние на функцию яичников. С патогенетической точки зрения, полученные результаты обусловлены нарушением васкуляризации яичников.

Опираясь на полученные нами результаты морфофункционального состояния яичников при билатеральном расположении ЭОЯ до операции, нами отмечено улучшение показателей овариального резерва *через 6-12 месяцев* лишь у 10% обследованных. У оставшихся наблюдаемых, показатели сохранялись стабильно сниженными и не подверглись значительным изменениям. На протяжении всего периода наблюдения у 3 (9,0%), выше описанных наблюдаемых после технически затруднённой билатеральной эксцизии и применения дополнительного комбинированного селективного гемостаза, объём яичников не превышал 2,5 см³, антральные фолликулы не визуализировались, что привело к утере функциональной роли половых желез и снижению генеративной функции. Данным пациенткам было предложено использование донации ооцитов. Вследствие термического и кавитационного факторов, происходят существенные дисциркуляторные нарушения, приводящие к повреждению мембран эндотелиоцитов, что может явиться триггером тромбообразования [248]. Ишемические процессы в яичниках, приводящие к нарушению фолликулогенеза, усиливают атретические процессы, нарушается продукция стероидных гормонов [219].

При проведении сравнительной оценки частоты овуляции, по сравнению с дооперационными значениями, констатировано снижение частоты овуляторных циклов на 25% после моностеральной эксцизии и на 45% после билатеральной энуклеации ЭОЯ, что подтверждает негативное влияние эксцизии на морфофункциональное состояние яичников. В *коллатеральном* яичнике полифолликулярная реакция отмечалась у 6 (7,6%) пациенток при величине образования в оперированном яичнике свыше 20 мм. У 3 (3,8%) из 79 обследованных в послеоперационном периоде отмечалось формирование ретенционных кист. У 25 (31,6%) из них с установленной овуляцией отмечалось снижение интенсивности перфузии жёлтого тела на 17-19 день менструального цикла ($V_{max}=12,2\pm 1,2$ см/сек, $IR=0,48\pm 0,12$). В секреторную фазу менструального цикла нами зафиксировано запоздалое формирование

жёлтого тела с характерным обеднением коронарного кровотока у 4 (2,2%) наблюдаемых с билатеральной топографией ЭОЯ, СЛНФ – у 5 (12,8%) пациенток.

На основании проведённого динамического послеоперационного УЗИ скрининга установлено, что овариальная эксцизия продемонстрировала редуцирующее воздействие на яичниковую ткань, что может привести к преждевременной недостаточности яичников. Одной из главенствующих целей хирургического лечения ЭОЯ сводится к сохранению фертильности, путём бережного отношения к здоровой ткани.

С позиции сохранения овариального резерва предложенная техника пункционно/аблационного лечения представляется перспективной в отношении ЭОЯ малой величины и может рассматриваться как техника первой линии у пациенток с ЭОЯ малой величины и парапортальной локализацией, билатеральным расположением ЭОЯ, у пациенток старшего возраста, рецидивом образования.

Систематизируя ультразвуковые индикаторы овариального резерва *через 3 месяца* в группе, применения **пункционно-аблационной** техники лечения односторонних ЭОЯ объём овариальной ткани составил ($V = 6,9 \pm 0,5$ см³), что больше в 1,2 раза по сравнению с группой эксцизии ($p < 0,05$). Точечная селективная коагуляция стенки ЭОЯ защищала непосредственно прилегающую ткань яичника от отсроченного коагулирующего действия и не всегда прогнозируемой глубины воздействия. Определялись антральные фолликулы от 4-9 ($6,5 \pm 1,1$) в ультразвуковом срезе, правильной округлой формы, диаметром $5,5 \pm 0,18$ мм. Показатели интраовариального кровотока свидетельствовали об улучшении перфузии ($V_{\max} - 12,8 \pm 0,5$ см/сек, IR – $0,48 \pm 0,06$). Мы не выявили достоверной разницы в объёме яичника, КАФ у 12 (28,5%) пациенток ($V = 7,1 \pm 0,2$ см³, КАФ – $8,2 \pm 1,2$), по сравнению с дооперационными значениями. ЭОЯ имели наименьший размер (9-20 мм), располагались преимущественно эксцентрично. При экспозиции в

парапортальной области у 8 (19%) пациенток, отмечено уменьшение объёма овариальной ткани и за счёт снижения КАФ ($V=5,3\pm 1,3$ см³, КАФ- $3,8\pm 0,5$) по сравнению с группой контроля. При этом показатели в 1,2 раза превышали показатели после монолатеральной эксцизии ($p<0,05$). По всей вероятности, из-за необходимости выполнения адгезиолизиса окружающих придатки плотных и широких спаек, возникли повреждения сосудистой системы яичника, что привело к снижению гемодинамических показателей ($V_{\max} - 9,2\pm 1,2$ см\сек, IR $-0,52\pm 0,06$).

Изучая эхографическую картину *через 6 месяцев*, нами выявлено снижение объёма овариальной ткани до $V=5,7\pm 0,4$ см³, КАФ до 4-8 ($5,5\pm 1,2$), по сравнению с предыдущим исследованием, что возможно объясняется уменьшением послеоперационного отёка и асептического реактивного воспаления ткани яичника. Согласно полученным данным, у 8 (19%) пациенток с парапортальным расположением ЭОЯ отмечалось снижение объёма яичника и КАФ в 1,5 раза по сравнению с предыдущим исследованием. Мы полагаем, что применение точечной селективной аблации в области ворот яичника в той или иной степени может сказаться на скорости репаративных процессов. Вследствие денатурации белковых структур тканей, термического воздействия аблации на прилегающий сосудистый пучок в области ворот яичника позволяет сделать предположение о дезорганизации внутриорганных механизмов регуляции, а также низкой способности к адаптации тканевых элементов оперированной гонады [274]. Показатели гемодинамики были снижены в 1,2 раза, по сравнению с таковыми до операции $V_{\max} - 9,3\pm 1,2$ см/сек, IR $- 0,46\pm 0,4$.

Ультразвуковые индикаторы овариального резерва *через 12 месяцев* выявили улучшение качественных характеристик ОР, по сравнению с группой эксцизии. Объём яичника составлял в среднем $V= 6,5\pm 0,8$ см³, КАФ $-7,5\pm 0,29$. Фолликулы выглядели как округлые эхонегативные включения, которые лоцировались эксцентрично и в парапортальной области. Диаметр

фолликулов составил $5,1 \pm 0,3$ мм. Показатели кровотока свидетельствовали об улучшении внутрияичниковой перфузии. Существенные нарушения функционального состояния оперированной гонады сохранялись у 8 (19%) ранее описанных пациенток.

Мы оценили параметры ОР после применения *пункционно-абляционной методики* у пациенток с билатеральными ЭОЯ малой величины. Редукцию плотности антральных фолликулов и объёма овариальной паренхимы в 1,5 раза, по сравнению с монолатеральными ЭОЯ была выявлена *через 3 месяца* после операции, $p \leq 0,05$. У 10 (5,7%) наблюдаемых объём яичников достоверно не отличались от дооперационных значений и был выше в 1,3 раза аналогичных показателей группы эксцизии, ($p < 0,05$).

Нами отмечено уменьшение числа пациенток со сниженными показателями овариального резерва *через 6-12 месяцев*, в сравнении с предыдущим исследованием на 5,4% от общего числа обследованных. Только у 2 (1,1%) наблюдаемых после билатеральной абляции при локализации в области ворот яичника показатели ОР оставались сниженными, составляя $V = 3,5 \pm 1,2$ см³, КАФ- $3,2 \pm 2,1$. Возможно, это обусловлено термическим эффектом, оказываемым коагуляцией стенки ЭОЯ непосредственно прилегающей к центральной части, месту прохождения основных сосудов, питающих яичник [190]. Интраовариальная перфузия была снижена в 1,2 раза, по сравнению с показателями после монолатерального вмешательства.

Согласно современным концепциям, оценка фертильности не состоятельна без изучения овуляции. Признаки овуляции наблюдались у каждой второй после монолатеральной абляции и у каждой третьей после билатерального воздействия. При изучении морфофункционального состояния коллатерального яичника у 14 (33%) с установленной овуляцией отмечалось снижение интенсивности перфузии жёлтого тела на 17-19 день менструального цикла. У 4 (9,5%) наблюдаемых выявлена персистенция фолликула. При достижении фолликулом размеров доминантного (18 и более),

овуляция на эхограммах отсутствовала, фолликул сохранял свои размеры. Существенные нарушения функционального состояния оперированной гонады наблюдались у 3 (13,6%) ($V=4,3\pm 0,6$ см³, КАФ – $5,8\pm 1,2$), с билатеральными ЭОЯ. Изменения характеризовались поздней визуализацией доминантного фолликула на 14-15 день менструального цикла, с последующей его персистенцией. Это расценено нами, как синдром лютеинизации неовулирующего фолликула (СЛНФ).

В своей работе мы оценили морфофункциональное состояние яичников у пациенток с *рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников малой величины* (РЭОЯ). Оценивая частоту рецидивирования, отмечено, что из 176 обследованных с ЭОЯ – 29 (16,7%), имели в анамнезе рецидив образования, из них 18 (10,4%) и 11(6,3%), соответственно по подгруппам. Проведённые ранее на нашей кафедре исследования, посвящённые рецидивирующим ЭОЯ обнаружили, что билатеральные ЭОЯ и моностеральные ЭОЯ с множественными гетеротопиями на брюшине малого таза и спаечным процессом рецидивируют в 2 раза чаще [68]. ЭОЯ малой величины до 30 мм имели в анамнезе 12 из 29 наблюдаемых с РЭОЯ. Существует мнение, что «малые формы» эндометриоза и ЭОЯ малой величины выстланы эпителием с признаками функциональной активности, соответствующим фазе пролиферации, в цитогенной строме обнаруживаются ранние этапы ангиогенеза – это позволяет предположить, что ЭОЯ малой величины рецидивируют чаще [9]. Из истории заболевания известно, что всем наблюдаемым с РЭОЯ различной величины и локализации выполнялась органосохраняющая энуклеация с коагуляцией очагов наружного генитального эндометриоза, лизис спаек. В послеоперационном периоде проводилась консервативная гормональная терапия.

Ещё на *дооперационном* эхографическом скрининге у пациенток с РЭОЯ малой величины, констатирован достоверно меньший фолликулярный пул и сниженный объём яичников, независимо от расположения ЭОЯ, $p\leq 0,05$ ($V=$

4,9±1,2 см³, КАФ – 4,7±1,2; V= 4,2±1,2 см³, КАФ – 4,2±1,2, соответственно по подгруппам), при сопоставлении с впервые выявленными ЭОЯ малой величины. Фолликулярный аппарат был изменён и представлен деформированными оттеснёнными к периферии анэхогенными включениями, диаметром от 2-6 мм. Полученные результаты нашли подтверждение в ранее выполненных работах зарубежного автора Mircea O. и соавт., в которых показатели объёма неизменённой овариальной паренхимы перед повторным оперативным вмешательством составили 4,8±1,7 см³ и 5,2±1,2 см³, соответственно [203]. Следовательно, уже на дооперационном этапе, ранее выполненная энуклеация ЭОЯ привела в дальнейшем к редукции фолликулярного пула в толще прилежащей ткани яичника. Кумулятивная частота овуляции у наблюдаемых с РЭОЯ фиксировалась достоверно реже, при сопоставлении с впервые выявленными ЭОЯ малой величины ($p \leq 0,05$). Патогенетическими триггерами, снижающими количество овуляции, могут служить, как влияние реактивных форм кислорода, так и последствия энуклеации ЭОЯ в анамнезе, вследствие дегенеративных изменений в паренхиме яичника. Перед проведением органосохраняющего лечения, нами было предложено проведение процедуры витрификации ооцитов (заморозки незрелых половых клеток) трём (1,7%) пациенткам с РЭОЯ и билатеральной топографией, после двух перенесённых ранее хирургических вмешательств на яичниках по поводу эндометриоза, с низкими показателями овариального резерва, согласно стандартным критериям для определения «сниженного овариального резерва» по ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology 2011г). Выше, описанные пациентки имели более 2 критериев для констатации сниженного овариального резерва: объём яичника не превышал 2,5 см³, КАФ менее 5, возраст старше 40 лет, АМГ < 1 нг/мл).

Послеоперационный динамический мониторинг параметров овариального резерва у пациенток с РЭОЯ малой величины после *лапароскопической эксцизии (группа I)* зафиксировал редукцию овариальной

паренхимы в 1,4 и 1,6 раза, соответственно по подгруппам, пула антральных фолликулов в 1,3 раза. Наиболее выраженное снижение отмечено у пациенток, дважды перенесших оперативное вмешательство, за счёт редукции фолликулярного аппарата. Динамические изменения фолликулогенеза характеризовались запоздалым формированием доминантного фолликула у 15% с моностеральной локализацией РЭОЯ и у 30% с билатеральной. На фоне признаков «несостоятельности» овариальной паренхимы, отмечалось снижение интенсивности интраовариального кровотока в 1,2 раза по сравнению с дооперационными значениями: обеднение сосудистого рисунка, неравномерное распределение цветовых локусов сосудов. Дальнейшая оценка овариальной функции демонстрировала стойкие нарушения фолликулогенеза у 2 (1,2%) наблюдаемых с РЭОЯ малой величины, особенно у лиц старшего репродуктивного возраста (38-40 лет) и парапортальной локализацией. Объём оперированного яичника не превышал 2,3 см³, фолликулярный аппарат отсутствовал на протяжении всего периода послеоперационного наблюдения. Признаки овуляции отсутствовали. Причиной этих изменений, вероятно, является недостаточное кровоснабжение яичника, возникающее после коагуляции яичниковой ветви маточной артерии, после повторных хирургических вмешательств на яичниках. Уменьшение удельного объёма коллагеновых волокон и стромы, вероятно, обусловленного выраженностью гемодинамических нарушений и экссудативных процессов .

Прослеживая послеоперационную динамику состояния овариальной ткани после перенесённой *пункционно-абляционной техники (группа II)* у 3 (1,7%) пациенток с РЭОЯ малой величины, у которых интраоперационно применялась только пункция ЭОЯ в области ворот яичника , мы не выявили статистически достоверных изменений в объёме яичника и КАФ, по сравнению с дооперационными значениями ($V = 4,3 \pm 1,2$ см³, КАФ – $3,1 \pm 1,5$). Нам представилось возможность визуализировать не более 3-4 антральных фолликулов правильной округлой формы, расположенных диффузно как по

периферии, так и в центральной части гонады. Зафиксировано улучшение качественных характеристик интраовариальной перфузии. Отмечалась улучшение морфофункционального состояния оперированной гонады, выражающееся увеличением овуляторных циклов в оперированных яичниках на 5%. Снижение объёма оперированных яичников и КАФ в 1,2 раза по сравнению с дооперационными значениями констатировано у 10 (5,7%) обследованных ($V = 3,5 \pm 1,2 \text{ см}^3$, КАФ – $3,2 \pm 1,5$). У 2 пациенток с РЭОЯ после билатеральной пункционно-аблационной техники при парапортальной локализации в сочетании с III-IV стадией по rASRM распространения эндометриоза, объём овариальной ткани и КАФ снизился в 1,7 раз, по сравнению с дооперационным значением ($p \leq 0,05$). Разнонаправленные изменения фолликулярного аппарата подтверждают данные других авторов [45,98] о ещё более пагубном влиянии рецидивирующего эндометриоза и повторных оперативных вмешательств на генеративный аппарат яичника. Превалирование у пациенток с РЭОЯ изначально дегенеративных явлений яичниковой ткани после перенесённых ранее оперативных вмешательств, её фиброзирование и уменьшение специфичной для коркового вещества стромы в совокупности со спаечным процессом с вовлечением мезосальпинкса, привели к неизбежному применению дополнительной коагуляции для достижения адекватного гемостаза .

Полученные наблюдения предполагают, что энуклеация ЭОЯ сопряжена со значительным редуцирующим влиянием на овариальный резерв у 48,2% обследованных после лапароскопической экцизии. Наиболее выраженные снижение овариального резерва отмечено у наблюдаемых после билатеральной энуклеации, парапортальной локализации, спаечный процесс III-IV степени, при рецидиве ЭОЯ. Снижение овариального резерва после применения пункционно-аблационной техники отмечено у 24,5% обследованных, что позволяет рекомендовать данную методику как альтернативу классической экцизии, для инфертильных пациенток с ЭОЯ

малой величины. Фолликулярный аппарат был сохранён у подавляющего большинства обследованных. У пациенток фертильного возраста с ЭОЯ малой величины следует предпочесть использование пункционно-аблационной техники: при билатеральных ЭОЯ, парапортальной экспозиции, в позднем репродуктивном возрасте. Применение только пункции ЭОЯ, по-нашему мнению, связано с менее выраженным редуцирующим влиянием на ткань яичника, особенно в отношении небольших образований, по сравнению с эксцизией. Эксцизии ЭОЯ, расположенных в области ворот яичника, где зона расщепления капсулы образования плотно сращена с прилегающими тканями, следует предпочесть использование аблации капсулы ЭОЯ, тем самым предотвращая неконтролируемое кровотечение, которое впоследствии трудно остановить, даже после применения коагуляции ложа яичника биполярной энергией. По данным зарубежных авторов, применение пункционно-аблационной техники оправдано у пациенток репродуктивного возраста и бесплодием [253].

Полученные сонографические данные нашли своё выражение в биохимических показателях овариального резерва [216]. На сегодняшний день послеоперационные уровни **антимюллера гормона (АМГ)** в сыворотке крови ещё не считаются релевантными в дискуссиях о технике оперативного вмешательства [144, 225]. Мы, в настоящей научно-квалификационной работе измерили коэффициент снижения АМГ – наиболее клинически полезного и применяемого маркера овариального резерва, до и после лапароскопической эксцизии и пункционно-аблационной техники, чтобы определить, влияет ли техника лапароскопического лечения ЭОЯ малой величины на овариальный резерв.

В качестве возможных триггеров снижения АМГ ещё на дооперационном этапе, отмечено влияние реактивных форм кислорода вследствие оксидативного стресса, избыточной продукции биологически активных медиаторов и цитокинов. Результаты сывороточной концентрации

антимюллерова гормона позволяют предположить, что на *предоперационном этапе* уровень гормона соответствовал $3,9 \pm 0,2$ нг/мл, что не отличается от контрольной группы ($p \leq 0,05$). Недавний мета-анализ Scheffer J. и соавторов (2017) подтвердил полученные нами результаты, в котором полученные значения ингибирующего вещества Мюллера у женщин с эндометриозом I-II стадии (rASRM) были сопоставимы с контрольной группой [38, 254]. Снижение показателей АМГ выявлено при локализации ЭОЯ в области ворот яичника и у лиц старшего репродуктивного возраста ($3,2 \pm 0,4$ нг/мл). Оценивая сывороточную концентрацию у наблюдаемых с билатеральной топографией ЭОЯ, III-IV стадией (rASRM) распространения эндометриоза и рецидивом образования, уровень АМГ был в 1,4 раза ниже ($2,8 \pm 0,9$ н/мл)

АМГ в сыворотке крови, в нашем исследовании снижался после операции у всех пациенток. Численные значения АМГ после операции изменялись в зависимости от применяемой интраоперационной техники. Скорость снижения АМГ положительно коррелировала с исходными дооперационными значениями АМГ, возрастом пациенток и стадией эндометриоза по rASRM.

Согласно данным ряда исследователей оценка уровня АМГ *через 3 месяца* после операции не целесообразна, ввиду сохраняющегося отёка ткани, ишемии и реакции асептического воспаления.

Нами впервые был рассчитан коэффициент снижения АМГ после оперативного лечения ЭОЯ малой величины, в зависимости от метода оперативного вмешательства. Данный коэффициент отражает процент снижения АМГ в образцах сыворотки крови и коррелирует с потерей примордиального фолликулярного пула, обусловленной повреждением яичниковой ткани [246].

При расчёте коэффициента потерь овариального запаса *через 6-12 месяцев* после применения *эксцизии (группа I)* суммарный численный показатель уровня снижения АМГ составил $K = 38,9\%$. Непреднамеренное

удаление здоровой ткани яичника, после применения эксцизионных техник может определить уменьшение резерва яичника в послеоперационном периоде. У пациенток с двусторонними ЭОЯ наблюдалась достоверно высокая скорость снижения АМГ в 2 раза превышающая значения после односторонней энуклеации. Мы поддерживаем недавно представленные данные работы Nieweglowska D. и соавт., в которой отмечено, что дополнительными механизмами снижения АМГ в послеоперационном периоде могут быть использование коагуляции на яичнике после иссечения, а также общее повреждение яичника из-за отека и воспаления, нарушения сосудистых анастомозов, определяемых хирургическим повреждением после разделения спаек [213].

Оценивая коэффициент АМГ через *6-12 месяцев* после операции с применением *пункционно-аблационной методики (группа II)* в отношении ЭОЯ малой величины продемонстрировал снижение его значения по сравнению с техникой стриппинга в 1,3 раза, составляя суммарно $K = 26,5\%$. При использовании щадящей пункционно-аблационной техники коэффициент снижения АМГ было минимальным.

Суммарная оценка коэффициента снижения АМГ в послеоперационном периоде через *6-12 месяцев* у пациенток с *рецидивом ЭОЯ* малой величины определила увеличение его значения в 1,2 раза, по сравнению с впервые выявленными ЭОЯ, $p \leq 0,05$ ($K = 46,9\%$). Следовательно, независимо от интраоперационно применяемой техники, максимальное значение коэффициента снижения АМГ отмечено у обследованных с рецидивом ЭОЯ.

Резюмируя, стоит отметить, что процент снижения АМГ после лапароскопической пункционно-аблационной техники значительно ниже, чем после применения эксцизионных методик. Тем не менее пациентки с тяжёлым эндометриозом (III-IV стадия по rASRM), рецидивом ЭОЯ или пациенты старшего репродуктивного возраста (>38 лет) должны быть информированы до операции, что обе процедуры могут нанести вред яичниковой ткани и

снизить овариальный резерв. Полученные нами результаты позволяют рекомендовать применение пункционно-абляционной техники в отношении ЭОЯ малой величины, в частности при билатеральной топографии, экспозиции ЭОЯ в области хилуса с целью превенции снижения АМГ в послеоперационном периоде.

Мнения о достоверности изучения **ингибина В**, как предиктора, отражающего степень снижения ОР у пациенток с ЭОЯ, в современной литературе разнятся [46, 89,120]. До хирургического лечения концентрация ингибина В ($69 \pm 10,1$ пг\мл), в нашем исследовании статистически значимо не отличалась от контрольной группы, независимо от расположения ЭОЯ. Анализируя динамические значения секреции в послеоперационном периоде, отмечена редукция ингибина В в 1,8 раза после эксцизионной хирургии (группа I) и 1,2 раза после применения пункционно-абляционных техник (группа II). Низкие значения протеина ($35 \pm 4,5$ пг\мл) коррелировали с билатеральной хирургией и рецидивом образований. Сниженные значения ингибина В, свидетельствовали об уменьшенной популяции малых антральных фолликулов, а также коррелировали с пиковыми значениями ФСГ, и как следствие - приводили к быстрому росту и созреванию малых антральных фолликулов.

Оценивая концентрацию **фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)** до операции у пациенток ЭОЯ малой величины, пиковые значения секреции фоллитропина до 12,43 МЕ/л, отмечены у наблюдаемых с билатеральными образованиями, у пациенток с рецидивом ЭОЯ и категории наблюдаемых позднего репродуктивного возраста (38-40 года). Повышение уровня секреции ФСГ *через 3 месяца* после хирургического лечения выявлено в сыворотке крови ($7,5 \pm 2,6$ МЕ/л), независящее от применяемой техники. Максимальное увеличение показателей отмечено у наблюдаемых с экспозицией ЭОЯ в области ворот яичника и позднем репродуктивном возрасте (38-40 года). В подгруппе билатеральных ЭОЯ установлено повышение концентрации ФСГ

($10,4 \pm 2,6$ МЕ,) в то же время данные показатели в 1,3 раза превышали таковые значения после хирургического лечения молатеральных яичниковых образований. Оценивая численные значения ФСГ *через 6-12 месяцев* после операции, мы отметили повышение концентрации в 1,3 раза ($9,8 \pm 2,3$ МЕ/л), что косвенно может служить триггером редукции фолликулярного пула, вследствие энуклеации здоровой овариальной ткани во время выполнения стриппинга (группа I). При соотношении ультразвукового скрининга и эндокринного статуса статистически достоверной разницы в концентрации фоллитропина у большинства пациенток после применения пункционно-абляционной техники (группа II) зафиксировано не было. Динамическое исследование выявило достоверно высокие значения уровня ФСГ среди 3 (4,1%) наблюдаемых после перенесённой билатеральной абляции, где послеоперационный объём яичника не превышал $3,5 \text{ см}^3$ и количество антральных фолликулов (до 4 и менее), что могло служить ранним и диагностически значимым маркером оценки снижения овариального резерва.

Нами не отмечено достоверных колебаний уровня **лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола (Е2)** на протяжении всего периода наблюдения численные значения были сопоставимы с контрольной группой. Корреляционной зависимости с показателями АМГ обнаружено не было. Практическая значимость выше описанных гормонов в оценке состояния овариального резерва, как биохимических индикаторов, расценена нами как низкая.

Полученные сонографические и эндокринные признаки деструктивных изменений овариальной паренхимы обуславливают необходимость поиска высокоспецифических, чувствительных и неинвазивных биомаркеров эндометриоза. За последние годы, фокус научных интересов был сосредоточен на выявлении комбинации специфических биомаркеров опухоль-ассоциированного антигена СА 125 и прогестеронзависимого секреторного белка гликоделина А GdA в физиологических жидкостях и тканях у пациенток

с эндометриозом. По данным Орловой С.А, определение уровня СА 125 и GdA в сыворотке крови может служить потенциальным маркером изолированных форм эндометриоза яичников и прогнозировать их восприимчивость к гормональной терапии [51]. В нашем исследовании расширено понимание значимости определения комбинации маркеров СА125 и GdA для неинвазивной диагностики эндометриоза яичников малой величины на основании ИФА и ИГХ исследования .

Ранее Vodolazkaia A. с соавторами показали значимые повышение концентрации в группе биомаркеров, включающих, в том числе СА 125 и GdA в сыворотке крови у пациенток с бесплодием при бессимптомном течении эндометриоза [282]. Однако в данной работе не указывалась корреляционная зависимость концентрации от распространённости эндометриоза после хирургических вмешательств.

Выполненный нами анализ экспрессии СА-125 и GdA в биологических жидкостях и ткани выявил параллели между концентрацией маркеров и выраженностью спаечного процесса, локализацией ЭОЯ в яичнике, очагами инфильтративного эндометриоза при экстраовариальной диссеминации, рецидивом образования.

Концентрация **СА 125** в *сыворотке крови* находилась в диапазоне от 11,59 Ед/мл до 100,3 Ед/мл, составляя в среднем $55,9 \pm 9,4$ Ед/мл. Среди наблюдаемых с билатеральной топографией, нами отмечено повышение концентрации СА 125 в 1,5 раз по сравнению с монолатеральной локализацией ($73,2 \pm 9,2$ Ед\мл). Наиболее высокие значения опухолеассоциированного антигена СА-125 – $100,3 \pm 11,5$ Ед\мл были отмечены у 2 (2,5%) пациенток III-IV стадии по rASRM. Концентрация СА125 в сыворотке крови при изолированных формах ЭОЯ не превышала референсных значений (до 35 Ед\мл), и находилась в диапазоне от 20 – 35 Ед/мл. Следовательно, оценка опухолеассоциированного антигена СА125 в сыворотке крови, как маркера ЭОЯ малой величины, сопряжена со стадией распространения эндометриоза.

Показатель гликопротеина **GdA** в сыворотке крови составил $79,4 \pm 16,3$ нг/мл (от 39,2 нг/мл до 119,4 нг/мл). Численные значения маркера при двустороннем расположении ЭОЯ в 1,5 раза превышала показатели GdA при одностороннем ($84,2 \pm 14,1$ нг/мл и $55,9 \pm 11,6$ нг/мл, соответственно). У наблюдаемых с изолированными ЭОЯ малой величины без признаков наружного генитального эндометриоза выявлено повышение концентрации гликопротеина в среднем до $45 \pm 10,4$ нг/мл, что незначительно превышало референсные значения (от 8 до 40 нг/мл). Нами получена положительная корреляция увеличения концентрации сывороточного GdA с болевым синдромом, о котором сообщали пациентки, до оперативного вмешательства.

Наибольший интерес представляет исследование содержания СА-125 и GdA в перитонеальной жидкости (ПЖ) пациенток исследованных групп.

Опираясь на результаты иммуноферментного анализа, нами выявлены увеличение концентрации биомаркеров в *перитонеальной жидкости* более чем в 30 раз, по сравнению с показателями в сыворотке крови, $p \leq 0,05$. Уровень СА 125 составлял в среднем $1167,8 \pm 57,9$ Ед/мл. Средняя концентрация GdA была в 1,2 раза выше, составляя $1474,8 \pm 63,9$ нг/мл. Высокие значения маркеров коррелировали с топографией ЭОЯ (одно- и двусторонняя), стадией распространения эндометриоза по rASRM. Повышение концентрации маркеров в ПЖ обуславливало сочетание ЭОЯ малой величины с диссеминированными очагами наружного генитального эндометриоза и билатеральными ЭОЯ. Сопутствующая эндометриозу локальная воспалительная реакция способствует поступлению онкомаркера СА125 в перитонеальную жидкость. Присутствие GdA в перитонеальной жидкости приводит к ускорению миграции эндотелиальных клеток и формированию ими сосудистых полостей. Полученные данные указывают на участие GdA в процессе неоваскуляризации, усиливающей локальную иммуносупрессию и играющую важную роль в туморогенезе [97]. Повышенная концентрация GdA

у пациенток с эндометриозом, может быть связана с ареактивным воспалительным процессом в малом тазу.

Нами проведено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) изучаемых маркеров (CA 125 и GdA) в стенке ЭОЯ малой величины. Проведённое ИГХ исследование, выявило повышенную экспрессию CA-125 и GdA в стенке ЭОЯ. Средний коэффициент экспрессии для CA 125 составил $29,5 \pm 7,9\%$, для GdA - $48,44 \pm 8,89\%$ (1-2 балла по шкале Allred). Наиболее высокая экспрессия (3 балла по шкале Allred) была отмечена в образцах ткани ЭОЯ наблюдаемых при III - IV стадии по rASRM, что соответствовало $76,4 \pm 8,3\%$ и $71,3 \pm 9,45\%$ соответственно.

Анализ полученных биомаркеров в сыворотке крови, перитонеальной жидкости и образцах ткани ЭОЯ выявил прямопропорциональную корреляционную зависимость между концентрацией индикаторов, топографией ЭОЯ, со степенью выраженности спаечного процесса, очагами инфильтративного и поверхностного эндометриоза. Повышение дискриминационного уровня опухоль-ассоциированного антигена CA125 и прогестероназависимого белка GdA может потенциально свидетельствовать о наличии пролиферативной активности ЭОЯ малой величины [269].

Сопоставляя полученную концентрацию опухольассоциированных маркеров с рецидивом ЭОЯ нами отмечено достоверное увеличение концентрации в биологических жидкостях и тканях по сравнению с впервые выявленными ЭОЯ. Численные значения CA125 в сыворотке крови составляли в среднем $139,5 \pm 33,8$ Ед/мл, что превышало значения при впервые выявленных ЭОЯ в 3 раза. Для GdA данный показатель при рецидиве ЭОЯ превышал впервые выявленные в 2,7 раза ($131,4 \pm 41,2$ нг/мл). Оценивая экспрессию в перитонеальной жидкости, уровень маркеров в 1,3 и 1,4 раза превышала таковую при впервые выявленных ЭОЯ малой величины. У всех наблюдаемых в образцах ткани РЭОЯ малой величины была установлена выраженная экспрессия. Полученные нами данные свидетельствуют о

потенциально высоком пролиферативном индексе РЭОЯ, подтверждают существование рецидивирующих вариантов эндометриоза, вследствие активных молекулярных механизмов.

Изолированная оценка сывороточных биомаркеров эндометриоза не позволяют в полной мере оценить пролиферативно-антиапоптатические метаморфозы, сопровождающие развитие эндометриоза. Понимание иммуногистохимического типирования стенки ЭОЯ, может объяснить патогенетические механизмы прогрессирования заболевания, раскрыть механизм нарушения нуклеарных рецепторов, оценить процессы пролиферации, апоптоза и межклеточной адгезии в патогенезе эндометриоза яичников малой величины.

В ходе нашей работы мы оценили спектр рецепторной активности ЭОЯ малой величины. Анализ экспрессии эстрадиола (ER- α) и прогестерона (PR-A), показал различные изменения соотношения рецепторов в эндометриоидных гетеротипиях, из-за аномальной активности эстрадиола и ингибирование экспрессии прогестерона [195]. В свою очередь, повышение уровня экспрессии ER- α в строме и эпителии эндометриоидных гетеротипий и снижение уровня PR-A экспрессии приводит к формированию функциональной «прогестерон-резистентности» и может быть ведущей причиной нарушения функции яичников при эндометриозе [165, 195, 257]. В рамках нашего исследования, мы углубили понимание о стероидном состоянии ЭОЯ малой величины. Определение чувствительности к рецепторам эстрогена установило увеличение экспрессии ER- α , что свидетельствовало о повышении эстрогеновой активности в стенке ЭОЯ малой величины в течение прогрессии заболевания. Интерпретация полученных результатов ИГХ окрашивания определила порог рецепторной чувствительности к эстрогенам от 10% до 65% ($37,5 \pm 3,5\%$). Высокий процент экспрессии коррелировал со стадией распространения заболевания по rASRM, тем самым отражая усугубление эстрогензависимых процессов в ткани при

более активном процессе. При дифференцировке билатеральных ЭОЯ, а также при рецидиве образований процент экспрессии ER-а стремился к более высоким значениям ($64,5 \pm 2,6\%$). Мы считаем, что изолирована величина ЭОЯ не может быть соотнесена с экспрессией ERa.

Относительно экспрессии прогестероновых рецепторов **PR-A**, в современной литературе мнения учёных разнятся [207, 291]. По данным Bratila E. и других, в эндометриоидных очагах присутствует высокий уровень экспрессии PR-A. В то же время большинство исследователей, придерживается мнения о дефиците рецепторов прогестерона в эндометриоидных стромальных клетках [100, 223]. При этом нарушаются нормальные эпителиально-стромальные взаимодействия, приводя к дефектам эпителиальных клеток и резистентности к прогестерону. Интенсивность экспрессии рецепторов прогестерона PR-A находилась в диапазоне 30,7-70,2% ($65,8 \pm 12,5\%$) и была вдвое выше, по сравнению с рецепцией эстрогенов ER-а у наблюдаемых с ЭОЯ малой величины. Корреляции с размером ЭОЯ зафиксировано не было. Сравнивая собственные данные с экспрессией ядерного рецептора PR-A, можно классифицировать эндометриоз с целью определения патогенетически обоснованной гормонотерапии и потенциальном прогнозировании infertility у пациенток с ЭОЯ малой величины.

Особое значение в патогенезе эндометриоза отводится процессам апоптоза, антиапоптотических и пролиферативных взаимодействий. Малоизученным остаётся понимание механизмов прогрессирования заболевания и оценки пролиферативной активности ЭОЯ [242]. В нашей работе мы определили индекс пролиферативной активности в стенке ЭОЯ малой величины, оценивая маркер **Ki-67**, показывающий процент активно делящихся клеток. Кроме того, осмысление ассоциаций малых эндометриоидных образований с позиции потенциального риска озлокачествления, может стать сигналом активной хирургической тактики. В

нашем исследовании положительное окрашивание к Ki-67 было выявлено у 33 (74,5%) наблюдаемых и были расценены нами как ЭОЯ с высоким пролиферативным потенциалом. В иммуногистохимических оценках процент клеток, который показывает положительное ядерное окрашивание, указывает на индекс пролиферации. Оценивая пролиферативную активность, ЭОЯ малой величины уровень экспрессии белка Ki-67 в операционном материале варьировал в широких пределах от 8 - 60% ($34 \pm 5,3\%$). Столь значимый разброс, по нашему мнению, обусловлен степенью экстраовариальной диссеминацией, вовлечением в патологический процесс двух яичников. Ki-67 - маркер повышения активности клеточного деления, объясняет его повышенную экспрессию в зависимости от стадии распространения эндометриоза [288]. Экспрессия Ki-67 прямо пропорционально коррелировала с размером ЭОЯ и стадией эндометриоза по rASRM. Также нами была отмечена прямая положительная корреляция с уровнем опухолюассоциированного антигена СА 125 и Ki -67 у пациенток с III-IV стадией распространения эндометриоза. Полученный спектр пролиферативной активности ЭОЯ малой величины, позволяет прогнозировать течение и объём патологического процесса, риск развития рецидива после органосохраняющего оперативного вмешательства.

Представляют особый научный интерес значение про- и антиапоптотических факторов в яичниках с эндометриоидными образованиями. В нашей работе мы провели анализ экспрессии клеточного опухолевого антигена **p53** в стенке ЭОЯ малой величины, являющегося сигналом о неблагоприятном стрессовом состоянии клетки, при сильном стрессовом сигнале, приводящего запуск апоптоза. Некоторые авторы полагают, что апоптоз может оказать влияние на рост и выживание эндометриоидных гетеротипий [244]. Современные исследователи склонны рассматривать эндометриоз, как результат отсутствия адекватного контроля над пролиферацией и дифференцировкой клеток гетеротипий [265].

Эндогенная и экзогенная регуляция апоптоза, уравнивающего эффекты клеточной пролиферации, элиминации повреждённых клеток, является актуальным аспектом исследований патогенеза эндометриоза. Положительное окрашивание к p53 отмечено нами в 16 (31,3%) образцах ткани ЭОЯ малой величины. Уровень экспрессии опухолюсупрессирующего белка p53 при ЭОЯ малой величины имел широкие значения – 5,8% – 25,5% ($15,6 \pm 7,8\%$). Примечательно, что низкие значения соответствовали пациенткам с высокой экспрессией Ki-67, исходя из этого следует, что при повышении пролиферативной активности ЭОЯ малой величины, подавляются процессы апоптоза.

Важность детального осмысления экспрессии регулятора апоптоза **Bcl2** в стенке ЭОЯ малой величины, требует акцента для понимания процессов апоптоза, происходящих на ранних стадиях развития заболевания. Семейство белков Bcl-2 известно своей антиапоптозной функцией и регулированием распада молекулы ДНК [268]. Bcl-2-определяет новый класс протоонкогенов, которые блокируют гибель без стимуляции пролиферации клеток. Действие протоонкогена зависит от концентрации, при сверхэкспрессии Bcl-2 – гибель клеток подавлялась. В своем исследовании Gebel Н.М с соавторами, сообщили, об увеличении иммуноокрашивания белка Bcl2 в железистом и поверхностном эпителии эндометриоидной ткани, обработанной антипрогестинном. Эти данные указывают на то, что экспрессия этого гена может стимулироваться эстрогеном и подавляться прогестероном. При иммуногистохимической оценке отмечено накопление белка у 20,5% наблюдаемых с ЭОЯ малой величины как в эпителиальном, так в стромальном компоненте ЭОЯ малой величины. Экспрессия ингибитора апоптоза Bcl-2 при ЭОЯ малой величины показала накопление его в ткани от 30,5-60,8%, в среднем составляя $45,6 \pm 3,5\%$. Гиперэкспрессия апоптатического белка свидетельствует о подавлении активности процессов апоптоза в стенке ЭОЯ малой величины.

Изучение нами **β -катенина**, обусловлено не только доказанной его ролью в развитии воспалительной реакции, но и как маркера иммунной активности и одного из факторов, определяющих потенциальную инвазию ЭОЯ малой величины [251]. Многообещающим направлением в мониторинге инвазивного потенциала эндометриоидных образований является изучение взаимодействия клеток между собой и с внеклеточным матриксом, регулируемое молекулами межклеточной адгезии [287]. В настоящей научно-квалификационной работе, мы провели ИГХ исследование с использованием антител к онкобелку β -катенину – маркеру межклеточной адгезии. Положительное окрашивание было выявлено у 32 (62,7%) пациенток с ЭОЯ малой величины. Экспрессия белка в стенке ЭОЯ малой величины варьировала от 10%-65%, составляя в среднем $35,2 \pm 5,5\%$. Мы предположили, что положительное окрашивание определяет способность эндометриоидных клеток к их адгезии на брюшине, инвазии и прогрессированию заболевания. Проведённое исследование выявило положительную корреляцию между стадией заболевания и уровнем экспрессии β -катенина, $p \leq 0,05$. Если рассматривать морфологическую характеристику эктопических очагов эндометриоза, как критерий активности течения заболевания, можно предположить что экспрессия β -катенина в ткани отражает стадию распространения заболевания и активность патологического процесса. Повышенный процент окрашивания маркера является прогностически неблагоприятным фактором, указывающим на тенденцию к прогрессирующему течению эндометриоза яичников малой величины.

Значительный интерес представляет оценка ИГХ маркеров в ткани РЭОЯ малой величины. Несмотря на малый размер РЭОЯ пролиферативный потенциал Ki-67 в 1,5 раза, а Vcl-2 в 1,3 раза превышал индекс пролиферации в сравнении с образцами ткани впервые выявленных ЭОЯ. При этом уровень экспрессии проапоптотического белка p53 имел наименьшее значение (в 3,5 раза ниже) у наблюдаемых с рецидивирующим эндометриозом яичников

малой величины, что свидетельствует о низком уровне апоптоза клеток очагов рецидива эндометриоза яичников. Экспрессия ER-а была достоверно выше (в 1,2 раза), чем в образцах, полученных при впервые выявленных ЭОЯ малой величины, а для PRA оказалась ниже в 1,6 раза при РЭОЯ в сравнении с аналогичными показателями впервые выявленного эндометриоза. Изучение экспрессии белка β -катенина в образцах ткани рецидивирующих ЭОЯ выявила высокую экспрессию маркера межклеточной адгезии— $55,3 \pm 4,14\%$, что превышало таковую при впервые выявленных ЭОЯ малой величины в 1,3 раза. Исходя из полученных данных, несмотря на редуцирующее влияние хирургии на овариальный резерв, рекомендации по проведению повторных хирургических вмешательств видится оправданным.

В процессе иммуногистохимического типирования установлены достоверные отличия в экспрессии факторов пролиферации и апоптоза (Ki-67, p53, Bcl-2), факторов адгезии (β -катенин), эстрогеновых (ER-а) и прогестероновых (PR-A) рецепторов, в зависимости от топографии ЭОЯ, стадии распространения эндометриоза и рецидива ЭОЯ.

Подводя итог полученным приоритетным данным в оценке ИГХ маркеров, для эндометриоидных образований яичников малой величины следует считать характерным избыточную экспрессию нуклеарных рецепторов к эстрогенам и прогестерону, активные процессы межклеточной адгезии и пролиферации и как следствие, нарушение апоптотических процессов. Для рецидивирующих ЭОЯ малой величины характерны еще более выраженные процессы пролиферации и межклеточной адгезии, изменение апоптотических процессов.

Исходы хирургического вмешательства изучены на основании репродуктивного здоровья. Известно, что оперативные вмешательства на яичниках в последующем находят отражение на характере менструальной функции [281]. У пациенток после перенесённой *монолатеральной эксцизии (группа I)* и *пункционно-аблационной техники (группа II)* в подавляющем

большинстве наблюдений у 108 (73,4%) цикл был не изменён. В нашем исследовании, значительные изменения менструальной функции отмечены у наблюдаемых после билатеральной энуклеации ЭОЯ, которые выражались в удлинении менструального цикла, нерегулярными менструациями, опсоменореей. У 3 (3,2%) обследованных после билатеральной эксцизии установлен гипоменструальный синдром.

Состояние ОР после различных методик оперативного вмешательства находит отражение в реализации репродуктивной функции. Через 12–24 месяца, из 123 (71%) заинтересованных в беременности - реализовали свою репродуктивную функцию 29 (23,5%) пациенток, перенесших технику стриппина. Из них у 3 (2,4%) беременность наступила с помощью ВРТ.

У пациенток после пункционно-аблационной техники, беременность наступила у 46 (37,3%) наблюдаемых, из них 6 (4,8%) с помощью ЭКО. У 21 (17%) беременность наступила в промежутке от 3 до 6 месяцев после оперативного вмешательства с применением пункционно-аблационной техники. После билатерального вмешательства наступление беременности встречалось в 2 раза реже, чем у исследуемых после односторонней энуклеации.

В нашем исследовании мы оценили частоту рецидивирования ЭОЯ в послеоперационном периоде, в зависимости от интраоперационно применяемой техники. Согласно нашим данным, чаще рецидив возникал после лапароскопической *пункционно-аблационной техники* – 10 (5,7%), что, по-видимому, объясняется неполным выпариванием стенки эндометриоидного образования. Процент рецидивов в группе эксцизии составил 3,4%. Среди наблюдаемых с односторонним расположением ЭОЯ рецидивы встречались в 2 раза реже, по сравнению с наблюдаемыми с билатеральной топографией.

Органосохраняющие операции на яичниках по поводу ЭОЯ малой величины, несмотря на совершенствование методов хирургического лечения,

негативно сказываются на состоянии ОР и снижают репродуктивный потенциал женщины. Мы можем констатировать, что процент наступления беременности в группе применения пункционно-абляционных методик в 1,6 раз превышал аналогичный показатель с группы эксцизии, однако процент рецидива превышал эксцизионные методики в 1,7 раз.

Опираясь на полученные нами результаты ИГХ исследования, мы считаем не целесообразно подвергать динамическому мониторингу ЭОЯ малой величины, из-за наличия пролиферативного потенциала, что является предпосылкой для активной хирургической позиции. Выбор метода хирургического вмешательства, необходимо соотносить с до - и послеоперационной оценкой УЗИ и гормональных параметров овариального резерва. Выявленные после органосохраняющих операций нарушения морфофункционального состояния яичников, диктуют необходимость оптимизации оперативной техники лечения больных с ЭОЯ малой величины. В связи с имеющимися данными о возможном риске резкого снижения овариального запаса и ухудшения кровоснабжения после эксцизионных техник на яичниках полагаем целесообразным чёткую дифференциацию больных для оперативного лечения. Очевидна важность правильного отбора больных для проведения пункционно-абляционной техники, как наиболее оправданной в отношении восстановления функциональной активности оперированной гонады. Рекомендации осуществления репродуктивных планов спустя 3 месяца после проведения органосохраняющего оперативного лечения, продиктованы доказанной констатацией ранних рецидивов ЭОЯ. При отсутствии наступления естественной беременности в течение года, следует оценить состояние ОР и рекомендовать переход к программам ВРТ.

Выводы

1. На дооперационном этапе ЭОЯ малой величины приводят к снижению овариального резерва у пациенток фертильного возраста. Степень снижения его коррелирует с возрастом, длительностью заболевания,

- топографией (одно/двусторонние), локализацией (парапортально /эксцентрично), рецидивом образования.
2. В послеоперационном периоде после эксцизии констатировано снижение овариального резерва на 42,5%, после применения пункционно-аблационной техники у 21,7% обследованных в сравнении с дооперационными показателями. Через год, наиболее чувствительным индикатором оценки овариального резерва являлся АМГ. Процент снижения концентрации АМГ в группе применения пункционно-аблационной методики составил 26,4%, в группе эксцизии коэффициент был в 1,5 раза больше.
 3. Экспрессия стероидных рецепторов ER-а и PRA у пациентов с ЭОЯ малой величины характеризовалась разнонаправленностью: отмечено увеличение экспрессии PRA в 2 раза по сравнению с экспрессией ER-а. Оценка иммуногистохимических маркеров у пациенток с ЭОЯ малой величины сопровождалась увеличением экспрессии маркера пролиферативной активности Ki-67 у 74,5%, активацией маркера межклеточной адгезии β -катенина у 62,7%, повышением экспрессии антиапоптотической активности Bcl-2 у 20,5% и снижением индукторов апоптоза p53 у 31,3% наблюдаемых пациентов.
 4. Восстановление естественной фертильности отмечено у 67,2% пациенток после пункционно-аблационного лечения, у наблюдаемых с применением эксцизионных методик - у 32,6%. Процент рецидивов после применения эксцизионных методик был в 1,6 раза меньше, чем после использования пункции-аблации (10,7% и 14,6%), соответственно по группам.
 5. Выбор метода оперативного лечения у пациентов с ЭОЯ малой величины зависит от состояния ОР на дооперационном этапе с учётом: эхографического и эндокринного скрининга, возраста пациенток, топографии (одно/двусторонние), локализации ЭОЯ

(парапортально/эксцентрично), стадии распространения эндометриоза, рецидива заболевания, репродуктивных планов.

Практические рекомендации

1. Перед выполнением оперативного вмешательства всем пациенткам с ЭОЯ малой величины следует оценить состояние овариального резерва, с учётом современных ультразвуковых и сывороточных маркёров. Необходимо предоставить информацию о возможном редуцирующем влиянии хирургии, рисках рецидива, альтернативных техниках лечения, с учётом сохранения овариального резерва, вероятности витрификации ооцитов до операции

2. Констатация неизбежного негативного влияния органосохраняющих операций на овариальный резерв определяет потребность в анализе послеоперационного риска развития инфертильности с учётом ультразвукового и биохимического скрининга. При снижении овариального пула, у пациенток старшего репродуктивного возраста, неоднократно перенесших оперативные вмешательства по поводу ЭОЯ, необходим индивидуальный подход с решением вопроса о донации ооцитов в рамках реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий.

3. Целесообразно рекомендовать планирование беременности в естественном цикле не ранее чем через 3 месяца после оперативного лечения ЭОЯ малой величины, во избежание рецидива заболевания и потери овариального пула с течением времени.

4. Полученные нами результаты ИГХ исследования не позволяют следовать заключению о целесообразности динамического мониторинга ЭОЯ малой величины. Иммуногистохимическое типирование может определить степень пролиферативной активности ЭОЯ малой величины.

5. При оперативном лечении у пациенток фертильного возраста с ЭОЯ следует использовать пункционно-аблационную технику:

- ✓ при малых размерах ЭОЯ менее 30 мм
- ✓ при локализации в области ворот яичника и двусторонней топографии

- ✓ при рецидиве образования
- ✓ в позднем репродуктивном возрасте

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ	антимюллеров гормон
АПК	аргоноплазменная коагуляция
БПК	биполярная коагуляция
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ЖКБ	желчекаменная болезнь
ИГХ	иммуноистохимическое исследование
ИФА	иммуноферментный анализ
ИР	индекс резистентности
ЛГ	лютеинизирующий гормон
НГЭ	наружный генитальный эндометриоз
ОР	овариальный резерв
ПЖ	перитональная жидкость
РЭОЯ	рецидивирующее энжлметриоидное образование яичника
СЛНФ	синдром лютеинизации неовулирующего фолликула
ТВУЗИ	трансвагинальное ультразвуковое исследование
2D УЗИ	двухмерное ультразвуковое исследование
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ЦДК	цветное доплеровское картирование
ЭОЯ	эндометриоидное образование яичника
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
AUC	площадь под кривой
ROC кривая	рабочая характеристика приёмника
E2	эстрадиол
ER- α	рецептор эстрогена α
PR-A	рецептор прогестерона A
ESHRE	Европейское общество репродукции и эмбриологии
rASRM	Американское общество репродуктивной медицины
CA125	опухольассоциированный антиген
GdA	прогестеронзависимый белок гликоделин A
КАФ	количество антральных фолликулов
V _{max}	максимальная артериальная скорость
V см ³	объём яичника

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Адамян, Л.В. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. – М., 2013. – С.9–37.
2. Айламазян, Э.К. Классификации эндометриоза / Э.К. Айламазян, М.И. Ярмолинская, А.С.Молотков, Д.З. Цицкарава // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т.66. – No2. – С.77-92.
3. Барто, Р.А. Клиническое значение ультразвуковой диагностики в стадировании генитального эндометриоза: дис. канд. мед. наук: 14.01.01/ Барто Руслан Александрович – М, 2019. – 136с
4. Байрамова, Н.Н. Эндометриоз-ассоциированные опухоли яичника: морфологические и иммуногистохимические особенности/ Протасова А.Э., Раскин Г.А., Собивчак М.С., Ярмолинская М.И// Российское общество клинической онкологии. Злокачественные опухоли. – Москва- 2019. – No 9(2). – С.12-19.
5. Борисова, А.В. Ранняя диагностика наружного генитального эндометриоза и его рецидивов путем определения липидного профиля методом масс-спектрометрии: дис. канд. мед. наук: 14.01.01/ Борисова Анна Валерьевна – М., 2017. – 192 с.
6. Боярский, К.Ю. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины /К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков, А.С. Чинчаладзе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Вып.2. – С.65-71.
7. Братчикова, О.В. Новые технологии (3D/4D-УЗИ) в определении характера яичниковых образований: дис. канд. мед. наук: 14.01.01/ Братчикова Ольга Владимировна — М., 2011. — 141 с.
8. Буланов, М.Н. Ультразвуковая гинекология. Курс лекций в 2 частях. — 4 изд. — М: Видар - М, 2017. — Т. 2 — 512 стр.
9. Булатова, Л.С. Патогенетическое обоснование клинкоморфологических вариантов эндометриоидных образований яичников: дис. канд. мед. наук: 14.01.01 //Булатова Лолита Сайдалиевна - М., 2019. – 178с.
- 10.Бурлев, В.А. Эктопический эндометрий: пролиферативная активность и апоптоз у больных с активной и неактивной формами перитонеального эндометриоза. Проблемы репродукции. 2012; 6:7-13.
- 11.Бурлев, В.А. Пролиферативная и ангиогенная активность эндометриоидных кист яичника/ Проблемы репродукции, 3, 2016; gerp201622391-100
- 12.Быков, А.Г. Иммуногистохимическая характеристика пролиферативной активности клеток при эндометриозе яичников/ Адамян Л.В.,

- Наговицына М.Н., Щеголев А.И. //В кн.: Материалы XI Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва, 17-20 января 2017 года. М.; 2017: 95-6.
- 13.Быков, А.Г. Клинико-морфологические и иммуногистохимические характеристики эндометриоидных кист яичников у женщин репродуктивного возраста: дисс. канд. мед. наук:14.01.01// Быков Анатолий Геннадьевич - М., 2018 121 с.
 - 14.Вартанян, С.Л. Состояние репродуктивной системы и овариального резерва у женщин с опухолями и опухолевидными образованиями (Отдаленные результаты) / С.Л.Вартанян, Э.И.Бабаева // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2016. – No2. – С.138-142.
 - 15.Вартанян, С.Л. Отдаленные результаты лечения пациенток с бесплодием и эндометриоидными кистами яичников / С.Л. Вартанян, А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская, Д.С. Титов, М.Ф. Дорфман // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т.16. – No5.– С.33-36.177
 - 16.Гаспаров А.С. Состояние овариального резерва яичника с доброкачественными опухолями после разных видов хирургического лечения/ А.С.Гаспаров, В.Е.Гажонова, С.И.Дорохов, Д.С.Титов, О.Э.Барабанова, А.Э.Тер-Овакимян, А.С.Айрапетян // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – No1 – С.100-105.
 - 17.Гаспаров, А.С. Онкогинекологические аспекты кистозных образований яичников / А.С. Гаспаров //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – No 8. – С. 9–13.
 - 18.Гаспаров, А.С. Использование высокочастотных энергий в лечении доброкачественных опухолей яичников / А.С. Гаспаров, Д.С.Титов, Е.Д. Дубинская, О.А.Великян // Врач. – 2014. – No3 — С.57–60.
 - 19.Гасымова, Д.М. Овариальный резерв в ургентной гинекологии – оценка и методы сохранения / Д.М. Гасымова, Н.Н. Рухляда, М.А. Мельникова, К.Ю. Крылов // Скорая медицинская помощь. – 2015. – Т.16. – С.62-64.
 - 20.Гасымова, У.Р. Состояние репродуктивной системы у женщин после хирургических вмешательств на яичниках / У.Р. Гасымова // Забайкальский медицинский вестник. — 2014 — No. 3 — С. 117–126.
 - 21.Давыдов, А.И. Возможности и перспективы применения плазменной хирургии нового поколения при операциях на яичниках/ А.И.Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2012. — Т. 11, No 2. — С. 51–57.
 - 22.Давыдов, А.И. Аспирационная (склерозирующая) терапия эндометриом яичников: возможности, перспективы, отдаленные результаты / А.И.

- Давыдов, М.Б. Таирова, М.Н. Шахламова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т.17. - №1. – С.13-21.
23. Давыдов, А.И. Эндометриоидные кисты (эндометриомы) яичников: риск озлокачествления, его причины и методы профилактики / А.И. Давыдов, О.В. Чабан // Онкогинекология. – 2012. – № 2. – С. 39-48.
24. Денисенко, М.В. Динамика формирования фолликулярного резерва яичников / М.В. Денисенко, М.А. Курцер, Л.Ф. Курило // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – №17. – С.20-28.
25. Денисенко, М.В. Овариальный резерв и методы его оценки / М.В. Денисенко, М.А. Курцер, Л.Ф. Курило // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – №15. – С.41-47
26. Дубинина, В.Г. Овариальный резерв у бесплодных репродуктивного возраста с неоперированными эндометриомами яичников/ В.Г. Дубинина, Е.Н. Носенко, Е.И. Чужик, А.С. Гриценко // Здоровье женщины. – 2016. - №2. – С.165.
27. Дубинская, Е.Д. Овариальный резерв и эндометриоидные кисты яичников: клинические и ультразвуковые аспекты / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, А.А. Дутов, Н.В. Лаптева, Н.С. Пятых // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. - №4. – С.27-34.
28. Дубинская, Е.Д. «Агрессивность» цистэктомии при эндометриоидных кистах яичников / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, А.Г. Косаченко, А.А. Дутов, О.Э. Барабанова, И.И. Бабичева, Я.С. Лукьянова // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2018. – №1. – С.5-12.
29. Дубровина, С.О. Менеджмент эндометриом / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, В.С. Гимбут, Л.В. Красильникова, К.А. Арешян // Гинекология. – 2017. – №4. – С.30-35.179
30. Дурасова, Е.Н. Клинико-морфологические варианты и молекулярные особенности эндометриоза яичников: автореферат диссертации канд. мед.наук: 14.01.01/ Дурасова Екатерина Николаевна – СПб., 2011. - 24 с.
31. Елисеенко, Л.Н. Влияние хирургического лечения эндометриом на функциональное состояние яичников / Л.Н. Елисеенко, Т.С. Дивакова // Охрана материнства и детства. – 2017. – №2. – С.38-42.
32. Егунова М.А., Куценко И.Г. Сравнительная характеристика современных лабораторных тестов и их комбинаций в дифференциальной диагностике новообразований яичников Акушерство, гинекология и репродукция. 2017. Т. 11. № 4. С. 5-13.

33. Кавтеладзе, Е. В. Морфофункциональное состояние яичников при эндометриозе до и после органосохраняющих операций: дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Кавтеладзе Елена Варламовна – М., 2014. – 214 с.
34. Карева, Е.Н. Экспрессия рецепторов эстрадиола и прогестерона при эндометриозе яичников / Е.Н. Карева, Н.А. Коцюбинская, Л.С. Булатова, А.А. Соломатина, Г.М. Савельева // Молекулярная медицина – 2015. -№ 5. - С.35-40.
35. Клинышкова, Т.В. Влияние размера эндометриомы яичника на состояние овариального резерва пациенток с бесплодием / Т.В. Клинышкова, О.Н. Перфильева, Н.Г. Гордиенко, В.Н. Тодоренко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – №1. – С.47-51.
36. Колотовкина, А.В. Клинико-патогенетические подходы к реализации программы вспомогательных репродуктивных технологий у больных наружным генитальным эндометриозом: дис ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Колотовкина Александра Владимировна – Москва: Москва, 2016. – 186 с.
37. Красильникова, Л.В. Клинико-морфологические аспекты формирования эндометриоидных кист яичников: дис. канд. мед. наук: 14.01.01/ Красильникова Лилия Викторовна – СПб., 2017. – 121 с.
38. Кузнецова, И.В. Роль антимюллерова гормона в женской репродукции / И.В. Кузнецова, Ю.С. Драпкина // Медицинский алфавит. – 2017. – №10. – С.9-16.
39. Кузнецова, И.В. Сохранение овариального резерва у больных с эндометриозом / И.В. Кузнецова // Проблемы репродукции. – 2016. – №4. – С.37-42
40. Куприянова, И.И. Морфофункциональное состояние яичников после сальпингэктомии: дис. канд. мед. наук: 14.01.01/ Куприянова Ирина Игоревна – Т., 2017. – 143 с.
41. Курбатская, О. Н. Состояние яичника после односторонней аднексэктомии и органосохраняющих операций у пациенток репродуктивного периода: дис. канд. мед. наук: 14.01.01/ Курбатская Ольга Николаевна — М., 2003. - 196 с.
42. Моржевская, Т.С. Молекулярно-генетические основы эндометриоза: диагностический потенциал наследуемых и экспрессируемых факторов / Моржевская Т.С. Присяжная Т.С., Жамойдик В.И./ Журнал акушерства и женских болезней/-2018. -Т. 67. -№ 3. -стр 64-73

43. Марченко, Л.А. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы) / Л.М. Марченко // Проблемы репродукции. – 2011. – №1. – С.61-66.
44. Михалева, Л.М. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометриоза яичников в зависимости от тяжести заболевания / Л.М. Михалева, А.А. Соломатина, М.Н. Болтовская, Е.А. Садовникова, Н.А. Старосветская, И.И. Степанова, В.А. Стрыгина // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2016. – № 3. - С.15-21.
45. Назаренко, Т.А. Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия / Т.А. Назаренко, Н.И. Волков, Н.Г. Мишиева, Н.Г. Соловьева // Журн. Росс. Общ. Акуш-Гин. — 2005. — Т. 1. — С. 36–39.
46. Назаренко, Т.А. Ингибин В как маркер овариального резерва у женщин с различными формами бесплодия / Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишиева, Н.Г. Соловьева // Проблемы репродуктологии. — 2005. — № 11. — с. 15–19.181
47. Назаренко, Т. А. Ингибин В как маркер овариального резерва у женщин с различными формами бесплодия / Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишиева, Н.Д. Фанченко // Проблемы репродукции. — 2005. — № 3. — С. 15–20.
48. Назаренко, Т.А. Индукция моно- и суперовуляции, оценка овариального резерва, ультразвуковой гормональный мониторинг / Т.А. Назаренко, А.А. Смирнова // Проблемы репродукции. — 2004. — № 2. — С. 36–42
49. Назаренко, Т.А. Стимуляция функции яичников. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — С. 272.
50. Оразов, М.Р. Дискутабельные вопросы эндометриоза.– Журнал акушерство и гинекология- 2016.- № 3, - С. 72-84.
51. Орлова, С.А. Роль биологических маркеров в диагностике эндометриоза и контроле его медикаментозной терапии: дисс...канд..мед..наук.: 14.01.01/ Орлова Светлана Анатольевна. – М. - 2019
52. Петров, И. А. Клинико-морфологические аспекты формирования овариальной недостаточности при операциях на матке и её придатках (клинико-экспериментальное исследование): дис. док. мед. наук: 14.01.01/ Петров Илья Алексеевич – Т., – 2017.
53. Печенникова, В.А. Клинико-морфологические и морфофункциональные особенности эндометриоза яичников / В.А. Печенникова, Е.Н. Дурасова // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — № 5. — С. 110–117.

54. Печеникова, В.А. О терминологии и классификации эндометриозной болезни / В.А. Печеникова, Р.А. Акопян // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии – 2012. – 2(38). – С.136-144.
55. Протасова, А.Э. Эндометриоз — доброкачественное заболевание? Современные дискуссионные аспекты эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника/ Вандеева Е.Н, Кузьмина Н.С// Проблемы репродукции. – 2016. – №.5. – С.98-102
56. Рабаданова, А.К. Прогнозирование эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток со сниженным овариальным резервом: дисс... канд. мед. наук: 14.01.01// Рабаданова Асият Курбанмагомедовна – М.-2019, 130 с.
57. Савельева, Г.М. Эндометриозные образования яичников. Особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани / Г.М. Савельева, А.А. Соломатина, Е.Н. Карева // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2015. – №14. – С.5-10.182
58. Сафронова, Д.А. Репродуктивное здоровье женщин после органосохраняющих операций на яичниках: дис. канд. мед. наук: 14.01.01/ Сафронова Дарья Александровна – М., – 2011. - 130 с.
59. Сахаутдинова, И.В. Оценка овариального резерва при эндометриозных кистах яичников у женщин с нереализованной репродуктивной функцией / И.В. Сахаутдинова, Р.Н. Хабибуллина // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т.19. – №5. - С.32-37.
60. Сидорова, И.С. Особенности терапии эндометриозных кист яичников / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – Т. 56 № 1. – С. 29-32
61. Соломатина, А.А. Интраовариальное использование лигатурного гемостаза при органосохраняющих операциях на яичниках. Овариальный резерв/ А.А. Соломатина, Л.М. Каппушева, И.З. Хамзин // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2017. — № 17 (2). — С. 32–37.
62. Соломатина, А.А. Принципы терапии эндометриоза яичников / А.А. Соломатина, А.В. Пашкова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – №3. – С.17-22.
63. Соломатина, А.А. Влияние аргоно-плазменной коагуляции на овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках / А.А. Соломатина, И.З. Хамзин, В.А. Стрыгина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2016.— № 15 (5).— С. 20–25.

64. Сонова, М.М. Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и лечебные факторы генитального эндометриоза. дисс...канд. мед. наук: 14.01.01/ Сонова Марина Мусабиевна// - Москва. – 2009. – С.275
65. Сорокина, И.В. Кистозные образования яичников у женщин: клинические и морфологические особенности /Марковский В.Д., Борзенкова И.В., Кулакова Е.А., Мирошниченко М.С., Плитень О.Н., Мирошниченко С.А// Морфология. - 2015. – No.9(2). – P.78-84.
66. Степанов, К.И. Определение параметров кровотока в диагностике яичниковых образований: автореферат дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Степанов Карен Ильич – Москва– 2002. – 23с.
67. Стрижаков, А.Н. Оценка комплексного применения аргоноплазменной хирургии и фибринового криопреципитата на функциональное состояние яичников у пациенток с эндометриоидными кистами / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, И.В. Игнатко, А.А. Чурганова, А.Б. Ли // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т.15. - No6. – С.5-11.
68. Стрыгина, В. А. Рецидивирующие эндометриоидные образования яичников. Морфофункциональное состояние. дисс...кан.. мед.. наук: 14.01.01 Акушерство и гинекология// Стрыгина Валерия Андреевна. М. 2019 – 207 с.
69. Титов, Д. С. Аргоноплазменная энергия в лечении доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников: дис... канд. мед. наук: 14.01.01 / Титов Денис Сергеевич – Москва: Москва, 2016.
70. Трубицина, М.В. Эндометриоз и ооциты (обзор литературы)/Асатурова А.В, Адамян Л.В //Проблемы репродукции. -2018. – No 1. – С.67-70
71. Трушкевич, О.О. Состояние овариального резерва у нерожавших женщин раннего репродуктивного возраста с эндометриомами яичников / О.О. Трушкевич, О.Д. Мысенко, А.А. Довгань, А.А. Степур // Здоровье женщины. – 2014. – No4. – С.119.
72. Филиппова, Е.С. Современный взгляд на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников (Обзор литературы) / Е.С. Филиппова, И.Ф. Козаченко., А.Г. Быков, М.Ю. Бобров, Л.В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2017. – Т.23. – No2. – С.72-80.
73. Филиппова, Е.С. Тактика ведения женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников в зависимости от состояния овариального резерва: дисс...канд. мед. Наук:14.01.01//Филиппова Елена Сергеевна – М., 2019, 164 с.

74. Хамзин, И.З. Органосохраняющие операции у пациенток с доброкачественными образованиями яичников. Состояние овариального резерва при использовании современных методов гемостаза: дис... канд. мед. наук: 14.01.01 / Хамзин Ильдар Закирович – М., 2018. – 193 с.
75. Чабан, О.В. Влияние плазменной и электрохирургической энергии на овариальный резерв у больных с эндометриодными кистами яичников: дис... канд. мед. наук: 14.01.01 / Чабан Ольга Васильевна – М., – 2014. – С. 120.
76. Чантурия Т.З. Роль факторов межклеточного взаимодействия в патогенезе различных форм генитального эндометриоза: дисс... канд. мед. наук: 14.01.01/Чантурия Теона Зурабовна – М.,-2015.- С.178.
77. Щукина, Н.А. Современный взгляд на диагностику и лечение эндометриоза/Буянова С.Н//Российский медицинский журнал. – М.,- 2014. – No. 14. – С.1002-1005.
78. Юренева, С.В. Эндометриоз - заболевание «вне возраста» (от пубертатного периода до менопаузы). Проблемы репродукции. – М., 2011. – No.4. – С. 67-74.
79. Agarwal, S.K. Reduction in Endometrioma Size with Three Months of Aromatase Inhibition and Progestin Add-Back/ S.K. Agarwal, W.S. Foster// BioMed Research International. – 2015. P.4.184
80. Alborzi, S. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas / S. Alborzi, P. Keramati, M. Younesi, A. Samsami, N. Dadras // Fertility and Sterility. – 2014. – No101. - P.427-434.
81. Alborzi, S. A comparison of follicular response of ovaries to ovulation induction after laparoscopic ovarian cystectomy or fenestration and coagulation versus normal ovaries in patients with endometrioma/Ravanbakhsh R, Parsanezhad M. E, Alborzi M, Alborzi S, Dehbashi S.// Fertil Steril. -2007. – No. 88(2). – P. 507-9
82. Alebic, M.Š. Discordance between serum anti-Müllerian hormone concentrations and antral follicle counts: not only technical issues/ M.Š. Alebic, N. Stojanovic, D. Dewailly // Hum Reprod. – 2018. – No 33 (6). – P.1141-1148.
83. Alif, M. Ki-67 expression is correlated with cyst size and stage of endometriosis / M. Alif, R. Anwar, A. Pribadi // Indones J. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 1. – No3. – P. 124-128

84. Amaral VF, et al. Positive correlation between serum and peritoneal fluid CA-125 levels in women with pelvic endometriosis. Sao Paulo Med J. - 2006. Sao Paulo Med J. - 2006 Jul 6 – No 124(4). – P. 223-7.
85. Appasamy M, et al. Evaluation of the relationship between follicular fluid oxidative stress, ovarian hormones, and response to gonadotropin stimulation. Fertil Steril. 2008. Apr;89(4):912-21.
86. Arend, R.C., Londono-Joshi A.I., Straughn J.J., Buchsbaum D.J. The Wnt/beta-catenin pathway in ovarian cancer: a review / R.C. Arend, A.I. Londono-Joshi, J.J. Straughn, D.J. Buchsbaum // Gynecol Oncol. – 2013. - No131 (3). – P. 772–779.
87. Asada, Y., Morimoto Y., Nakaoka Y., Yamasaki T., Suehiro Y., Sugimoto H., Yoshida M., Irahara M. Age-specific serum anti-Müllerian hormone concentration in Japanese women and its usefulness as a predictor of the ovarian response/ Y. Asada, Y. Morimoto, Y. Nakaoka, T. Yamasaki, Y. Suehiro, H. Sugimoto, M. Yoshida, M. Irahara // Reprod Med Biol. – 2017. - No16 (4). – P. 364-373.
88. Asgari, Z. Comparing ovarian reserve after laparoscopic excision of endometriotic cysts and hemostasis achieved either by bipolar coagulation or suturing: a randomized clinical trial / Z. Asgari, S. Rouholamin, R. Hosseini // Arch Gynecol Obstet. – 2016. - No 293(5). – P. 15-22.
89. Babčová, K. Inhibin A and B levels in serum and follicular fluids of women with various reproductive failures undergoing in vitro fertilization/ Ulčová-Gallová Z, Rumpík D, Mičanová Z, Bibková K//Ginekol Pol. - 2015. – No.86(10). P. 726-30.
90. Barnett, R. Endometriosis and Fertility Preservation / R. Barnett, N. Banks, A.H. Decherney // Clin Obstet Gynecol. – 2017. - No60(3). P. 517-523.
91. Bakun, O.V. The level of some hormones in the blood women with endometriosis which associated with infertility/Yurkiv O.I, Slobodian K.V, Kolesnik O.V, Maruschak A.V//Wiad Lek. – 2019. – No.72(4). – P.654-656.
92. Benaglia, L. Is endometrioma-associated damage to ovarian reserve progressive? Insights from IVF cycles / L. Benaglia, M. Castiglioni, A. Paffoni, V. Sarais, P. Vercellini, E. Somigliana // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017. - No 217. – P.101-105.
93. Benagiano, G. A new approach to the management of ovarian endometrioma to prevent tissue damage and recurrence/Petraglia F, Gordts S, Brosens I//Reprod Biomed Online. - 2016. – No. 32(6). – P.556-62.

94. Bhat, R. G. Laparoscopic cystectomy of endometrioma: Good surgical technique does not adversely affect ovarian reserve / R. G. Bhat, S. Dhulked, A. Ramachandran, R. Bhaktha, A. Vasudeva, P. Kumar, A. C. Rao // *Hum Reprod Sci.* – 2014. - No7(2). – P.125–9.
95. Bilibio J.P. et al Serum prolactin and CA-125 levels as biomarkers of peritoneal endometriosis // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2014. – Vol. 78, N 1. – P. 45-52.
96. Biacchiardi, C.P. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons/Piane LD, Camanni M, Deltetto F, Delpiano E.M, Marchino G.L, Gennarelli G, Revelli A//*Reprod Biomed Online.* – 2011/ - No.23(6). P.740-6.
97. Blanco, L. Steroid hormone synthesis by the ovarian stroma surrounding epithelial ovarian tumors: a potential mechanism in ovarian tumorigenesis / L. Blanco // *Mod Pathol.* – 2017. - No30 (4). – P.563-576.
98. Babčová K, et al. Inhibin B for assessment of ovarian reserve after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas. *Ginekol Pol.*- 2015-No86(10). – P.726-30
99. Brown, J. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews/Farquhar C//*Cochrane Database Syst Rev.*- 2014ю – No.(3). – P.CD009590.
100. Brătilă, E. The assessment of immunohistochemical profile of endometriosis implants, a practical method to appreciate the aggressiveness and recurrence risk of endometriosis / E. Brătilă, C.P. Brătilă, D.E. Comandașu, V. Bausic, C.T. Vlădescu, C. Mehedințu, C. Berceanu, M.M. Cîrstoiu, G. Mitroi, R. Stănculescu // *Rom J Morphol Embryol.* – 2015.- No56(4). – P.1301-7.
101. Brink, L. J. Surgery versus conservative management of endometriomas in subfertile women. A systematic review / J. Brink Laursen, J.B. Schroll, K.T. Macklon, M. Rudnicki // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2017. - No96(6). – P.727-735.
102. Brilhante, A.V. Endometriosis and Ovarian Cancer: an Integrative Review (Endometriosis and Ovarian Cancer)/ Augusto KL, Portela MC, Sucupira LC, Oliveira LA, Pouchaim AJ, Nóbrega LR, Magalhães TF//*Asian Pac J Cancer Prev.* – 2017.- No. 18(1).- P. 11-16.
103. Bulletti, C. Endometriosis: absence of recurrence in patients after endometrial ablation / C. Bulletti, D. DeZiegler, M. Stefanetti // *Hum Reprod.*- 2001.- No16. – P.2676–2679.

104. Busacca, M. Endometrioma excision and ovarian reserve: a dangerous relation / M. Busacca, M. Vignali // *J Minim Invasive Gynecol.* - 2009.- No16(2). – P.142-8.
105. Cagnacci, A. Impact of laparoscopic cystectomy of endometriotic and non- endometriotic cysts on ovarian volume, antral follicle count (AFC) and ovarian doppler velocimetry / A. Cagnacci, M. Bellafronte, A. Xholli, F. Palma, M.M. Carbone, C. Di Carlo, G. Grandi // *Gynecol Endocrinol.* – 2016. - No32(4). – P.298-301.
106. Candiani ,M. Assessment of ovarian reserve after cystectomy versus 'one-step' laser vaporization in the treatment of ovarian endometrioma: a small randomized clinical trial/Ottolina J, Posadzka E, Ferrari S, Castellano LM, Tandoi I, Pagliardini L, Nocun A, Jach R//*Hum Reprod.*- 2018. – No. 33(12). P. 2205-2211.
107. Carnahan, M. Ovarian Endometrioma: guidelines for Selection of Cases for Surgical Treatment or Expectant Management / M. Carnahan, J. Fedor, A. Ashok, S. Gupta // *Expert Rev of Obstet Gynecol.* – 2013. - No8(1). – P.29-55.
108. Cecchino, G.N. Endometrioma, fertility, and assisted reproductive treatments: connecting the dots / G.N. Cecchino, J.A. García-Velasco // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2018. – P.29.
109. Chauvet, P. Management of endometrioma /Roman H, Gremeau A.S, Canis M, Bourdel N//*Presse Med.* -2017. – No.46(12 Pt 1).- P.1173-1183.
110. Chun, S. Comparison of early postoperative decline of serum anti-Müllerian hormone levels after unilateral laparoscopic ovarian cystectomy between patients categorized according to histologic diagnosis / S. Chun, H.J. Cho, Y.I. Ji // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2016. – No55 (5). – P.641-645.
111. Cui J, Liu Y, Wang X. The Roles of Glycodelin in Cancer Development and Progression. *Front Immunol.* - 2017. – No.8. - P.1685
112. Coccia, M.E. Bilateral Endometrioma Excision: Surgery-Related Damage to Ovarian Reserve / M.E. Coccia, F. Rizzello, T. Capezzuoli, P. Evangelisti, C. Cozzi, F. Petraglia // *Reprod Sci.* - 2019. - No(4). – P. 543-550.
113. Coccia, M.E. Is there a critical endometrioma size associated with reduced ovarian responsiveness in assisted reproduction techniques?/ Rizzello F, Barone S, Pinelli S, Rapalini E ,Parri C, Caracciolo D, Papageorgiou S, Cima G, Gandini L//*Reprod Biomed Online.* – 2014. – No.29(2). – P.259-66.

114. Coelho Neto, M.A. Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide / M.A. Coelho Neto, A. Ludwin, A. Borrell // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. - No51 (1). – P. 10-20.
115. Cohen, A. Sclerotherapy in the management of ovarian endometrioma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* – 2018.- No (1). – P.117-124.
116. Cagnacci, A. Impact of laparoscopic cystectomy of endometriotic and non-endometriotic cysts on ovarian volume, antral follicle count (AFC) and ovarian doppler velocimetry. *Gynecol Endocrinol.* 2014. – No (4). –P. 298-301.
117. Colon-Caraballo, M. Human Endometriosis Tissue Microarray Reveals Site-specific Expression of Estrogen Receptors, Progesterone Receptor, and Ki67/ Garcia M., Mendoza A., Flores I. // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*- 2019. – No.27(7). – P.491-500
118. Collinet, P. Management of endometriosis: CNGOF-HAS practice guidelines (short version)/Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, Ballester M// *Gynecol Obstet Fertil Senol.* – 2018. No.46(3). – P. 144-155
119. Cooperative Group of Endometriosis, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2015, No.50(3), P.161-9.
120. Coric, M. Inhibin A and B levels in serum and follicular fluids of women with various reproductive failures undergoing in vitro fertilization. *Int J Gynaecol Obstet.* -2012.- No.116(2). – P.169-70
121. Cristescu, C. Endometriosis - clinical approach based on histological findings / C. Cristescu, A. Velişcu, B. Marinescu // *Rom J Morphol Embryol.* – 2013. – No54(1). – P. 91-7.
122. Da Broi, M. G. Oxidative stress and oocyte quality: ethiopathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility / M. G. Da Broi, P.A. Navarro // *Cell and Tissue Research.* – 2016. - Vol. 364. - No 1. – P. 1–7.
123. Deckers, P. Systematic review and meta-analysis of the effect of bipolar electrocoagulation during laparoscopic ovarian endometrioma stripping on ovarian reserve / P. Deckers, S.C. Ribeiro, R.D.S. Simões, C. Miyahara, E.C. Baracat // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2018. - No140 (1). P. 11-17.189
124. Dewailly, D. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women / D. Dewailly // *Hum Reprod Update.* – 2014. - No20(3). - P:370–385.

125. Di Emidio, G. Increased levels of oxidative and carbonyl stress markers in normal ovarian cortex surrounding endometriotic cysts / G. Di Emidio, A. D'Alfonso, P. Leocata // *Gynecol Endocrinol.* – 2014. - No30(11). – P. 808-12.
126. Di Nisio, V. Increased levels of proapoptotic markers in normal ovarian cortex surrounding small endometriotic cysts. *Reprod Biol.* – 2019. - No19(3). – P. 225-229.
127. Di Tucci, M.L. Management of Endometriomas / M.L. Di Tucci, M. di Felicianantonio, G. Galati, L. Verrelli, V. di Donato // *Semin Reprod Med.* – 2017. - No35. – P. 25-30.
128. Dolleman, M. Reproductive and lifestyle determinants of anti-Müllerian hormone in a large population-based study / M. Dolleman, W.M. Verschuren, M.J. Eijkema ns, M.E. Dolle, E.H. Jansen, F.J. Broekmans, Y.T. van der Schouw // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. - No98. – P.2106–2115.
129. Donnez, J. Ovarian endometriosis and fertility preservation: a challenge in 2018/ J. Donnez, J. García-Solares, M.M. Dolmans // *Minerva Ginecol.* – 2018. -No70 (4). - P.408-414.
130. Dumont, A. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review / A. Dumont, G. Robin, S. Jonard, D. Dewailly // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2015. - No13 (1). – P.137.
131. Dunselman G.A. European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G.A. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker, C. Calhaz-Jorge, T. D'Hooghe // *Hum Reprod.* - 2014. - No 29. – P.400-412.
132. Drosdzol-Cop, A. Evaluation of the Ki-67 Proliferation Index and Urocortin Expression in Women with Ovarian Endometriomas. *J Obstet Gynaecol Res.* – 2012. - No38(10).- P.1245-53.
133. El-Mazny, A. Effect of ovarian endometrioma on uterine and ovarian blood flow in infertile women/Kamel A, Ramadan W, Gad-Allah S, Abdelaziz S, Hussein AM//*Int J Womens Health.* – 2016. - No28;8. – P. 677-682. eCollection 2016.
134. Esinler, I.E . Endometrioma <3 cm in Diameter per se Does Not Affect Ovarian Reserve in Intracytoplasmic Sperm Injection Cycles *Gynecol Obstet Invest.*- 2012. - No74(1). – P. 261–264
135. ESHRE Guideline Group on Good Practice in IVF Labs, De los Santos MJ, Apter S,Coticchio G, Debrock S, Lundin K, et al. Revised

- guidelines for good practice in IVF laboratories (2015). *Hum Reprod.* – 2016. – No. 31(4). – P.685-6.
136. Errázuriz, V.J. Association between antral follicle count and age in fertile women / V.J. Errázuriz, Á. Carrasco, R.E. Díaz, R.P. Sanhueza, S.P. González, P.P. Donoso // *Rev Med Chil.* – 2017. - No145 (6). – P.741-746.
137. Evans, M.B. Fertility and Endometriosis / M.B. Evans, A.H. Decherney // *Clin Obstet Gynecol.* 2017. - No60 (3). – P.497-502.
138. Exacoustos, C. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis / C. Exacoustos, L. Manganaro, E. Zupi // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2014. - No28 (5). – P.655-81.
139. Falcone, T. Surgical Treatment of Endometriosis: Excision Versus Ablation of Peritoneal Disease/ Wilson J.R. // *J Minim Invasive Gynecol.* - 2019. – No.26(1). – P.1-2.
140. Falcone, T. Clinical Management of Endometriosis / T. Falcone, R. Flyckt // *Obstet Gynecol.* – 2018. - No131 (3). – P.557-571.
141. Fiala, L. Oncological markers CA-125, CA 19-9 and endometriosis/Bob P, Raboch J // *Medicine (Baltimore)*. 2018. – No.97(51). P. e13759.
142. Flyckt, R. Surgical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin Reprod Med.* -2017. - No35(1).- P.54-64.
143. Freeman E.W. Anti-mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women / E.W. Freeman, M.D. Sammel, H.Lin., C.R. Gracia // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. - No97 (5). – P. 1673-80.
144. Gajbhiye R, Bendigeri T, Ghuge A, Bhusane K, Begum S, Warty N, Sawant R, Padte K, Humane A, Dasmahapatra P, Chauhan A, Khan S. Panel of Autoimmune Markers for Noninvasive Diagnosis of Minimal-Mild Endometriosis. *Reprod Sci.* 2017 Mar;24(3):413-420.
145. García-Tejedor, A. Ethanol sclerotherapy of ovarian endometrioma: a safe and effective minimal invasive procedure. Preliminary results/ Castellarnau M, Ponce J, Fernández ME, Burdio F // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2015. – No.187. – P.25-9.134.
146. Garcia-Velasco, J.A. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch / J.A. Garcia-Velasco, E. Somigliana // *Hum Reprod.* – 2009. - No 24. – P.496-501.

147. Georgievska, J. Effect of two laparoscopic techniques for treatment of ovarian endometrioma on ovarian reserve. *Med Arch.*- 2015.- No 69(2). – P.88-90.
148. Giampaolino, P. Endometrioma size is a relevant factor in selection of the most appropriate surgical technique: a prospective randomized preliminary study. *Eur J Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*- 2015. - No195. – P.88-93
149. Giudice, L.C. Endometriosis / L.C. Giudice, L. Kao // *The Lancet.* – 2006. - No364. – P.1789-1799.
150. Johnson, N.P. World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis / N.P. Johnson, L. Hummelshoj // *Hum. Reprod.* - 2013. – Vol. 28. - № 6. - P. 1552-1568.
151. Gracia, C.R. Multi-center clinical evaluation of the Access AMH assay to determine AMH levels in reproductive age women during normal menstrual cycles / C.R. Gracia, S.S. Shin, M. Prewitt // *J Assist Reprod Genet.* – 2018. - No35 (5). – P.777-783.
152. Greene, A.D. Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction.* -2016. - No152(3). – P. 63-78.
153. Guerriero, S. Age-related differences in the sonographic characteristics of endometriomas / S. Guerriero , B. Van Calster, E. Somigliana, S. Ajossa // *Hum Reprod.* - 2016. - No31 (8). – P.1723-31.
154. Guler, I. The Impact of laparoscopic surgery of peritoneal endometriosis and endometrioma on the outcome of ICSI cycles / I. Guler, A. Erdem, Y. Oguz, F. Cevher, M.F. Mutlu, N. Bozkurt, M. Oktem, M. Erdem // *Syst Biol Reprod Med.* – 2017. - No63(5). – P.324-330.
155. Hart, R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review/ Hickey M, Panos M , Buckett W, Garry R// *Human Reproduction* . – 2005. - No.11. - pp. 3000–3007
156. Harlev, A. Targeting oxidative stress to treat endometriosis / A. Harlev, S. Gupta, A. Agarwal // *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* – 2015. - Vol. 19. - No11. – P.1447–1464.
157. Henes M. Ovarian cyst removal influences ovarian reserve dependent on histology, size and type of operation / M. Henes, T. Engler, F.A.Taran, S. Brucker, K. Rall, B.Janz, Lawrenz B. // *Womens Health (Lond).* - 2018
158. Hwu Y.M. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Müllerian hormone levels / Y.M. Hwu, F.S.Wu, S.H. Li, F.J. Sun, M.H.Lin, R.K. Lee // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2011. - No9. – P.80.

159. Hvidman H.W. Anti-Müllerian hormone levels and fecundability in women with a natural conception / H.W. Hvidman, A.K. Bang, L. Priskorn // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2017. - No17. – P.44-52.
160. Ito, F. Role of oxidative stress in epigenetic modification in endometriosis / F. Ito, Y.Yamada, A. Shigemitsu // *Reproductive Sciences.* – 2017. -Vol. 60. – P.11-113.
161. Iwase, A. Serum anti-Müllerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve / A. Iwase, W. Hirokawa, M. Goto // *Fertil Steril.* – 2010. - No94. – P.2846–2849.
162. Iwabuchi, T. Oxidative stress and antioxidant defense in endometriosis and its malignant transformation / T. Iwabuchi, C. Yoshimoto, H. Shigetomi // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2015. – P.7.
163. Iwase, A. Clinical application of serum anti-Müllerian hormone as an ovarian reserve marker: A review of recent studies / A.Iwase, S.Osuka, M.Goto, T.Murase, T.Nakamura, S.Takikawa, F. Kikkawa // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2018. - No44(6). – P.998-1006.
164. Jayaprakasan, K. The effect of surgery for endometriomas on fertility: scientific impact paper/ Becker C, Mittal M. // *BJOG.* - 2018.- No125.- P.19–28.
165. Jia, M. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease/Dahlman-Wright K, Gustafsson JÅ//*Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*- 2015/ - No.29(4). P. 557-68.
166. Jones K.D. Recurrence of chocolate cysts after laparoscopic ablation / K.D.Jones, C.J. Sutton // *J Am Assoc Gynecol Laprosc.* - 2002. - No 9. – P.315-320.
167. Johnstone, E.B. Controversies in the Management of Endometrioma: To Cure Sometimes, to Treat Often, to Comfort Always?/ Link M.H//*Clin Obstet Gynecol.*- 2015. – No.58(4). - P.754-64.
168. Kahyaoglu, I. Comparison of Ki-67 proliferative index between eutopic and ectopic endometrium: a case control study / I. Kahyaoglu, S.Kahyaoglu, O. Moraloglu // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2012. - No51 (3). – P.393-6.
169. Kasapoglu, I. Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study / I.Kasapoglu, B. Ata, O. Uyaniklar, A. Seyhan, A.Orhan, S.Yildiz Oguz, G. Uncu // *Fertil Steril.* – 2018. No (18).– P. S0015- 0282
170. Karadağ, C. The effects of endometrioma size and bilaterality on ovarian reserve. *J Obstet Gynaecol.* -2019. - No(1). – P. 57-61.
171. Kho, R.M. Surgical treatment of different types of endometriosis: Comparison of major society guidelines and preferred clinical algorithms /

- R.M.Kho, M.P.Andres, G.M.Borrelli, J.S.Neto, A.Zanluchi, M.S. Abrão // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2018. - No1521-6934(18).- P.30038-5.
172. Kim, H.H. Markers of ovarian reserve: is it possible to estimate an ovarian age? / H.H. Kim // Fertil Steril. – 2017. - No108 (6). – P.950-951.
173. Kissell, K.A. Biological variability in serum anti-Mullerian hormone throughout the menstrual cycle in ovulatory and sporadic anovulatory cycles in eumenorrheic women / K.A.Kissell, M.R.Danaher // Human Reproduction. – 2014. - Vol.29. - No 8 P.1764 –1772.
174. Kitajima, M. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis / M. Kitajima, S. Defrère, M.M. Dolmans, S.Colette, J.Squifflet, A.Van Langendonckt, J. Donnez // Fertil Steril. – 2011. - No96 (3). – P. 685-91.
175. Kitajima, M. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas / M. Kitajima, M.M. Dolmans, O. Donnez, H.Masuzaki, M.Soaes, J. Donnez // Fertil Steril. – 2014. -No101 (4). – P.1031-7.
176. Kitajima, M. Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve / M. Kitajima, K.N.Khan, A.Harada, K.Taniguchi, T.Inoue, M.Kaneuchi, K.Miura, H. Masuzaki // Front Biosci (Elite Ed). – 2018. - No10. – P.92-102.
177. Koga, K. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis / K.Koga, M.Takamura, T.Fujii, Y.Osuga// Fertil Steril. - 2015. - No104 (4). – P.793-801.
178. Kocbek, V. Panels of cytokines and other secretory proteins as potential biomarkers of ovarian endometriosis. J Mol Diagn.- 2015.- No(3).-P. 325-34.
179. Kocbek, V. Elevated glycodelin-A concentrations in serum and peritoneal fluid of women with ovarian endometriosis. Gynecol Endocrinol.- 2013. – No.29(5). – P. 455-9.
180. Kobayashi, H. Potential scenarios leading to ovarian cancer arising from endometriosis / H. Kobayashi //Redox Report. 2016. - Vol. 21. - No 3. - P.119–126.195
181. Kobayashi ,H. Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review) Mol. Med. Rep. – 2014. – Vol. 9, N 1. – P. 9-15.
182. Kraśnicki D. Serum and peritoneal fluid CA-125 concentration in women with endometriosis . Ginekol Pol. -2001. - No72(12A). – P.1365-9

183. Králíčková, M. Endometriosis and risk of ovarian cancer: what do we know/ Laganà A.S, Ghezzi F, Vetvicka V//Arch Gynecol Obstet. 2019 Nov 19.
184. Kovačević, V.M . Changes in serum antimüllerian hormone levels in patients 6 and 12 months after endometrioma stripping surgery. Fertil Steril.- 2018. -No110(6). – P.1173-1180.
185. Laschke, M.W. Basic mechanisms of vascularization in endometriosis and their clinical implications/Menger M.D//Hum Reprod Update. -2018. – No.24(2). P.207-224
186. Lee, D.Y. Factors associated with the laterality of recurrent endometriomas after conservative surgery / D.Y.Lee, H.J.Kim, B.K.Yoon, D. Choi // Gynecol Endocrinol. – 2013. - No29. – P.978-81.
187. Lessey, B.A. Ovarian endometriosis and infertility: in vitro fertilization (IVF) or surgery as the first approach?/Gordts S, Donnez O, Somigliana E, Chapron C, Garcia-Velasco JA, Donnez J//Fertil Steril. -2018. – No.110(7). P.1218-1226.
188. Li, C.Z. Impact on ovarian reserve function by different hemostasis methods during laparoscopic cystectomy in treatment of ovarian endometrioma / C.Z. Li, D.Y. Wei, F.Wang // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2013. – Vol. 48. -No1. P. 11-15.
189. Lima, M.L. Assessment of ovarian reserve by antral follicle count in ovaries with endometrioma. Ultrasound Obstet Gynecol. -2015.-No46(2). – P.239-42.
190. Liu, H. Hypoxia-inducible factor-1 α promotes endometrial stromal cells migration and invasion by upregulating autophagy in endometriosis / H. Liu, Z. Zhang, W. Xiong, L. Zhang // Reproduction. – 2017. - No153 (6). – P.809- 820
191. Lockyer, E.K. Treatment of ovarian endometriomas using plasma energy in endometriosis surgery: effect on pelvic pain, return to work, pregnancy and cyst recurrence / Schreurs A, Lier M, Dekker J, Melgers I, Mijatovic V//Facts Views Vis Obgyn. -2019. – No.11(1).- P.49-55.
192. Loy, S.L. Age-related nomograms for antral follicle count and anti-Müllerian hormone for subfertile Chinese women in Singapore/ S.L. Loy, Y.B. Cheung, M.V. Fortier, C.L. Ong, H.H. Tan, S. Nadarajah, J. Chan, V. Viardot-Foucault // PLoS One. – 2017. - No12 (12).
193. Lyttle Schumacher, B.M. Antimüllerian hormone as a risk factor for miscarriage in naturally conceived pregnancies / B.M.Lyttle Schumacher, A.M.Z. Jukic, A.Z. Steiner // Fertil Steril. -2018. - No109 (6). – P.1065-1071.

194. Maekawa, R. Aberrant DNA methylation suppresses expression of estrogen receptor 1 (ESR1) in ovarian endometrioma/Mihara Y, Sato S, Okada M, Tamura I, Shinagawa M, Shirafuta Y, Takagi H, Taketani T, Tamura H, Sugino N.- J Ovarian Res. -2019/ - No.12(1)/ P-14.
195. Marcellin, L. Serum antimüllerian hormone concentration increases with ovarian endometrioma size/ Santulli P², Bourdon M³, Comte C, Maignien C, Just PA, Streuli I, Borghese B, Chapron C//Fertil Steril.- 2019.- No.111(5). – P.944-952
196. Matsuzaki S. Targeting the Wnt/ β -catenin pathway in endometriosis: a potentially effective approach for treatment and prevention / S.Matsuzaki, R.Botchorishvili, J.L.Pouly, M. Canis // Mol Cell Ther. – 2014. - No2. –P.36.
197. Matsuzaki S, Schubert B. Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis. Fertil Steril. -2010. No 93.- P.2431–2.
198. Marquardt, R.M. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis?/ Kim T.H, Shin J.H, Jeong J.W//Int J Mol Sci. – 2019/ - No.20(15). - pii: E3822.
199. Meola, J. Glycodelin expression in the endometrium of healthy women and in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. Fertil Steril.- 2009. - No91(5).-P.1676-80.
200. Mehdizadeh Kashi, A. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometrioma/Chaichian S, Ariana S, Fazaeli M, Moradi Y, Rashidi M, Najmi Z//Int J Gynaecol Obstet. - 2017. – No.136(2). – P. 200-204.
201. Miller, R.K. Beta-catenin versus the other armadillo catenins: assessing our current view of canonical Wnt signaling / R.K.Miller, J.Y.Hong, W.A.Munoz, PD. McCrea // Prog Mol Biol Transl Sci. – 2013. - No116. – P.387–407.
202. Mircea, O. Ovarian Damage after Laparoscopic Cystectomy for Endometrioma/ Bartha E, Gheorghe M, Irimia T, Vlădăreanu R, Pușcașiu L//Chirurgia (Bucur). - 2016. – No.111(1). – P.54-7.
203. Mokdad, C. Assessment of ovarian volume reduction with three-dimensional ultrasonography after cystectomy for endometrioma/ Auber M, Vassilieff M, Diguët A, Bourdel N, Marpeau L, Roman H//Gynecol Obstet Fertil. - 2012. – No.40(1). – P.4-9.
204. Mousazadeh ,S. The Effect of Imbalanced Progesterone Receptor-A/-B Ratio on Gelatinase Expressions in Endometriosis/ Ghaheri A., Shahhoseini M., Aflatoonian R., Afsharian P.// Int. J. Fertil. Steril. -2019. - No13. –P.127–134.

205. Mourali, M. Management of ovarian endometriomas: intraperitoneal cystectomy versus fenestration and coagulation/Mekki D, Fitouhi L, Mkaouar L, Hmila F, Binous N, El Fekih C//Tunis Med. -2013. - No91(12). – P.709-14.
206. Muzii, L. Comparison between the stripping technique and the combined excisional/ablative technique for the treatment of bilateral ovarian endometriomas: a multicentre RCT/Achilli C, Bergamini V, Candiani M, Garavaglia E, Lazzeri L, Lecce F, Maiorana A, Maneschi F, Marana R, Perandini A et al//Hum Reprod. -2016. – No.31(2). – P. 339-44.
207. Muzii, L. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod.- 2014. – No.29(10). – P.2190-8
208. Nasu, K. Involvement of resistance to apoptosis in the pathogenesis of endometriosis / K.Nasu, A.Yuge, A.Tsuno, M.Nishida, H. Narahara //Histopathol. - 2009. - No24. - P.1181–1192.
209. Nezhat, F. Comparative immunohistochemical studies of bcl-2 and p53 proteins in benign and malignant ovarian endometriotic cysts/ Cohen C, Rahaman J, Gretz H, Cole P, Kalir T//Cancer. - 2002. – No.94(11). P.2935-40.
210. NICE Guideline "Endometriosis: diagnosis and management". September 2017
211. Nickkho-Amiry M. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis /M.Nickkho-Amiry, R.Savant, K.Majumder, E.Edi- O'sagie, M. Akhtar // Arch Gynecol Obstet. – 2018. - No297 (4). – P.1043- 1057.
212. Nieweglowska, D. Age-related trends in anti-Mullerian hormone serum level in women with unilateral and bilateral ovarian endometriomas prior to surgery.Reprod Biol Endocrinol.- 2015. – No 24. – P.13-128.
213. Nisenblat, V. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis/Prentice L, Bossuyt PM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N//Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – No.7. – P.CD012281.
214. Nnoaham K. E. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries/ K. E.Nnoaham, L.Hummelshoj, P.Webster, T.d'Hooghe, F.de Cicco Nardone, C.de Cicco Nardone, C.Jenkinson, S.H.Kennedy, K.T. Zondervan// Fertility and Sterility. - 2011. – No96 (2). – P.366–373.

215. O, DF. Technical Verification and Assessment of Independent Validation of Biomarker Models for Endometriosis/ Fassbender A, Van Bree R, Laenen A, Peterse DP, Vanhie A, Waelkens E, D'Hooghe //TM.Biomed Res Int. 2019 :3673060
216. O, DF. Interleukin-6, intracellular adhesion molecule-1, and glycodelin A levels in serum and peritoneal fluid as biomarkers for endometriosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. -2018. – No134(3). – P.247-51
217. Owczarek D. Ovarian reserve evaluation after laparoscopic cyst enucleation, depending on applied haemostasis technique and with particular consideration of endometrial cysts / D.Owczarek, A. Malinowski., M.Wilczyński // Prz Menopauzalny. -2018. -No17 (1). – P.22-27.
218. Ozaki, R. Evaluation of factors predicting diminished ovarian reserve before and after laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas: a prospective cohort study J Ovarian Res. -2016. - No9(1). – P. 37188.
219. Pai, S. Wnt/beta-catenin pathway: modulating anticancer immune response / S. Pai // J Hematol Oncol. - 2017. - No10. – P.101.
220. Parasar P. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management.Curr Obstet Gynecol Rep.-2017. – No. 6(1). – P. 34-41.
221. Parazzini,F.Epidemiology of endometriosis and its comorbidities./Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S//Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.- 2017. – No. 209. – P.3-7.
222. Peluso, J.J. Progesterone receptor membrane component 1 and its role in ovarian follicle growth /J.J. Peluso // Front neurosci. – 2013. -No7. – P.99.
223. Philip, C.A. Performances and place of sonography in the diagnostic of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines / C.A. Philip, G. Dubernard // Gynecol Obstet Fertil Senol. - 2018. - No46 (3). – P.185-199.200
224. Pilsgaard, F. The use of anti-Müllerian hormone in fertility treatment / F. Pilsgaard, A.G. Grynnerup, K.Løssl, A. Pinborg // Ugeskr Laeger. – 2017. - No7. – P. 179202.
225. Ploteau, S. Minimal and mild endometriosis: Impact of the laparoscopic surgery on pelvic pain and fertility. CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines/ Merlot B, Roman H, Canis M, Collinet P, Fritel X//Gynecol Obstet Fertil Senol. - 2018. – No.46(3). – P.273-277.
226. Posadzka, E. Assessment of ovarian reserve in patients with ovarian endometriosis following laparoscopic enucleation of a cyst accompanied by CO2 laser ablation or electroablation. Przegl Lek.- 2016. – No.73(1). – P. 6-10

227. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion //Fertil Steril. – 2014. – No101. – P.927-935.
228. Pundir, J. Laparoscopic Excision Versus Ablation for Endometriosis-associated Pain: An Updated Systematic Review and Meta-analysis/Omanwa K, Kovoov E, Pundir V, Lancaster G, Barton-Smith P//J Minim Invasive Gynecol. – 2017. – No. 24(5). – P.747-756.
229. Qiu, J.J. Transvaginal color Doppler sonography predicts ovarian interstitial fibrosis and microvascular injury in women with ovarian endometriotic cysts / J.J. Qiu, M.H. Liu, Z.X. Zhang, L.P. Chen, Q.C. Yang, H.B. Liu // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2012. - No91 (5). – P.605-12.
230. Raffi, F. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis / F. Raffi, M. Metwally, S. Amer// J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. - No97(9). – P.3146–3154.
231. Ramachandran, A. Influence of endometriotic cyst diameter and the severity of endometriosis on the ovarian parenchyma excised during laparoscopic cystectomy/Dhulkhed S, Bhakta R, Bhat R.G, Rao A.C, Vasudeva A, Vishalakshi A, Kumar P//J Clin Diagn Res. -2013. – No.7(10). – P.2241-3.
232. Randall, G. W. Serum Antiendometrial Antibodies and Diagnosis of Endometriosis /G.W. Randall, P.A. Gantt, R.L. Poe-Zeigler, C.A. Bergmann, M.E. Noel, W.R. Strawbridge, B. Richardson-Cox, J.R. Hereford// American Journal of Reproductive Immunology. – 2007. - No58. – P.374–382.
233. Regan, S. Granulosa Cell Apoptosis in the Ovarian Follicle-A Changing View / S. Regan, P.G. Knight, J.L. Yovich, Y. Leung, F. Arfuso // Front Endocrinol (Lausanne). – 2018. - No2. – P.9:61.
234. Rehmer, J.M. Management of Endometriomas/Flyckt R.L, Goodman L.R, Falcone T//Obstet Gynecol Surv.- 2019. – No.74(4).- P.232-240.
235. Riley, K.A. Surgical Excision Versus Ablation for Superficial Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial/ Benton A.S, Deimling T.A, Kunselman A.R, Harkins G.J//J Minim Invasive Gynecol. – 2019. – No.26(1). – P.71-77
236. Rolla, E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment . Faculty Rev-529. – 2019. - No.8: P.1000 236. Roman, H. Endometriosis surgery and preservation of fertility, what surgeons should know/ H. Roman //J Visc. Surg. – 2018. -No155. - Suppl 1. – P.31-36.
237. Roman, H. Strategies and surgical management of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines/Ballester M, Loriau J, Canis

- M, Bolze PA, Niro J, Ploteau S et al//Gynecol Obstet Fertil Senol. - 2018. – No.46(3). P.326-330.
238. Romanski, P.A.The effect of endometriosis on the antimüllerian hormone level in the infertile population.J Assist Reprod Genet.- 2019. J Assist Reprod Genet. - 2019. – No.36(6).- P.1179-1184.
239. Romualdi, D.Follicular loss in endoscopic surgery for ovarian endometriosis: quantitative and qualitative observations/Franco Zannoni G, Lanzone A, Selvaggi L, Tagliaferri V, Gaetano Vellone V, Campagna G, Guido M//Fertil Steril. -2011. – No.96(2). – P.374-8.
240. Rubod, C. Surgical management of endometrioma: Different alternatives in term of pain, fertility and recurrence. CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines / C. Rubod, E. Jean Dit Gautier, C. Yazbeck // Gynecol Obstet Fertil Senol. – 2018. -No46 (3). – P.278-289.
241. Ruswana, A.B. Expression of Ki-67 has Correlation with the Degree and Size of Endometriosis Cysts.Pathogenesis of endometriosis / K. Huhtinen // Duodecim. – 2011. – Vol. 127, N 17 – P. 1827–1835.116
242. Saha, R. Reproductive and Lifestyle Factors Associated with Endometriosis in a Large Cross-Sectional Population Sample / R. Saha, R. Kuja-Halkola, P. Tornvall, L. Marions // J Womens Health (LarcAhmt). – 2017. - No26 (2). – P.152-158.
243. Sáinz de la Cuesta, R. Increased prevalence of p53 overexpression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis/ Izquierdo M, Cañamero M, Granizo J.J, Manzarbeitia F//Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2004. – No.113(1). P.87-93.
244. Saito, A. Involvement of mesosalpinx in endometrioma is a possible risk factor for decrease of ovarian reserve after cystectomy: a retrospective cohort study / A. Saito, A. Iwase, T. Nakamura //Reprod Biol Endocrinol. – 2016. - No14 (1). – P.72.
245. Saito, N. Comparison of the impact of laparoscopic endometriotic cystectomy and vaporization on postoperative serum anti-Mullerian hormone levels / N. Saito, Y. Yamashita, K. Okuda, K. Kokunai, Y. Terai, M. Ohmichi // Asian J Endosc Surg. – 2018. - No11 (1). – P.23-29.
246. Šalamun, V. Should we consider integrated approach for endometriosis- associated infertility as gold standard management? Rationale and results from a large cohort analysis / V. Šalamun, I. Verdenik, A.S. Laganà, E. Vrtačnik-Bokal // Arch Gynecol Obstet. – 2018. - No297 (3). – P.613-621.

247. Salihoğlu, K.N. Short-Term Impact of Laparoscopic Cystectomy on Ovarian Reserve Tests in Bilateral and Unilateral Endometriotic and Nonendometriotic Cysts/Dilbaz B, Cırık DA, Ozelci R, Ozkaya E, Mollamahmutoğlu L//J Minim Invasive Gynecol. – 2016. – No.23(5). – P.719-25.
248. Sanchez, A.M. Iron availability is increased in individual human ovarian follicles in close proximity to an endometrioma compared with distal ones / A.M. Sanchez, E. Papaleo, L. Corti // Hum Reprod. – 2014. - No29 (3). – P.577-83.
249. Sanchez, A.M. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature / A.M. Sanchez, V.S. Vanni, L. Bartiromo, E. Papaleo, E. Zilberberg, M. Candiani, R. Orvieto, P. Viganò // J Ovarian Res. – 2017. - No10 (1). – P.43.
250. Sanchez A.M. The WNT/ β -catenin signaling pathway and expression of survival promoting genes in luteinized granulosa cells: endometriosis as a paradigm for a dysregulated apoptosis pathway // A.M. Sanchez, P. Viganò, F. Quattrone // Fertil Steril. – 2014. - No101 (6). – P.1688-96.
251. Santulli P., Streuli I., Melonio I., Marcellin L. et al. Increased serum cancer antigen-125 is a marker for severity of deep endometriosis. J Minim Invasive Gynecol. 2015;22(2): 275-84
252. Sanverdi, I. Antral Follicle Diameter Variance Within Each Ovary May Be A Predictor For Poor Response In Cases With Normal Ovarian Reserve / I. Sanverdi, E. Ozkaya, S.K. Kucur, D. Bilen, M. Eken, B.E. Bilgic // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2018. - Jan 31.
253. Saridogan,E.Recommendations forthe surgical treatment of endometriosis-part 1: ovarian endometrioma/Working group of ESGE, ESHRE, WES, Becker C.M, Feki A, Grimbizis G.F, Hummelshoj L, Keckstein J, Nisolle M, Tanos V, Ulrich U.A, Vermeulen N, De Wilde R.L//Gynecol Surg. – 2017. – No.14(1).- P.27.
254. Schneider, M.A. Glycodelin as a Serum and Tissue Biomarker for Metastatic and Advanced NSCLC/Muley T, Weber R, Wessels S, Thomas M, Herth FJF, Kahn NC, Eberhardt R//Cancers (Basel). -2018. – No.10(12).- P. pii: E486.
255. Scutiero G. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature / G. Scutiero, P. Iannone // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2017. - Vol. 2017. – P.7.
256. Serdar E. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis/ E. Serdar // Semin Reprod Med. – 2010. - No28 (1). – P.36-43.

257. Shaco-Levy, R. Matrix metalloproteinases 2 and 9, E-cadherin, and beta-catenin expression in endometriosis, low-grade endometrial carcinoma and non-neoplastic eutopic endometrium/Sharabi S, Benharroch D, Piura B, Sion-Vardy N//*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* - 2008. - No.139(2). - P.226-32.
258. Shen M, Gao Y, Ma X, Wang B, Wu J, Wang J, Li J, Tian J, Jia J. Hormonal biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: A protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(42):e12898
259. Shi, J. Follicle loss after laparoscopic treatment of ovarian endometriotic cysts/Leng J, Cui Q, Lang J//*Int J Gynaecol Obstet.*- 2011. – No.15(3). – P. 277-81.
260. Siva, A.B. Understanding the pathogenesis of endometriosis through proteomics: recent advances and future prospects / Srivastava P., Shivaji S. // *Proteomics Clin. Appl.* – 2014. – Vol. 8, N 1-2. – P. 86-98.
261. Sills, E.S. Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research / Sills E.S., Alper M.M., Walsh A.P. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2009. - No146(1). – P.30-6.
262. Singh, SS. Surgical Outcomes in Patients With Endometriosis: A Systematic Review/Gude K, Perdeaux E, Gattrell WT, Becker CM//*J Obstet Gynaecol Can.* -2019/ pii: S1701-2163(19)30730-3.
263. Somigliana, E. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications.*Fertil Steril.* -2012. – No. 98(6). – P.1531-8.
264. Song, G.G. A meta-analysis of the association between p53 codon 72 polymorphism and susceptibility to endometriosis / G.G. Song, Y.H. Lee // *Immunol Invest.* - 2014. - No43 (6). – P.595-605.
265. Song, Y. Advanced oxidation protein products from the follicular microenvironment and their role in infertile women with endometriosis / Y. Song, J. Liu, Z. Qiu // *Exp Ther Med.* – 2018. - No15 (1). – P.479-486.204
266. Steiner A.Z. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age / A.Z. Steiner, D. Pritchard, F.Z. Stanczyk, J.S. Kesner, J.W. Meadows, A.H. Herring // *JAMA.* – 2017. - No318 (14). – P.1367-1376.
267. Suzuki, E. Transcriptional upregulation of HNF-1 β by NF- κ B in ovarian clear cell carcinoma modulates susceptibility to apoptosis through alteration in bcl- 2 expression / E. Suzuki, S. Kajita, H. Takahashi // *Lab Invest.* – 2015. - No95 (8). – P.962-72.

268. Szubert, M. CA-125 concentration in serum and peritoneal fluid in patients with endometriosis - preliminary results *Med Sci.* -2012. - No8(3). – No.504-8.
269. Tadros, T. New automated antimüllerian hormone assays are more reliable than the manual assay in patients with reduced antral follicle count / T. Tadros, B. Tarasconi, J. Nassar // *Fertil Steril.* – 2016. - No106 (7). – P.1800- 1806.
269. Takashima, A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive procedures with embryos that had been derived from affected and unaffected ovaries among women with small unilateral endometriomas / A. Takashima, N. Takeshita, T. Kinoshita // *Reprod Med Biol.* – 2017. - No16 (2). - P.152-156.
270. Tang, Z.R. Estrogen-Receptor Expression and Function in Female Reproductive Disease. Review article *Cells.* -2019. – No.8(10). – P.1123.
271. Tao, X. Weigh the pros and cons to ovarian reserve before stripping ovarian endometriomas prior to IVF/ICSI: A meta-analysis / X. Tao, L. Chen, S. Ge, L. Cai // *PLoS One.* – 2017. - No12 (6).
272. Thomas, S. Effectiveness of Anti-Müllerian Hormone-tailored Protocol Compared to Conventional Protocol in Women Undergoing In vitro Fertilization: A Randomized Controlled Trial / S. Thomas, M. Acharya, K. Muthukumar, A. Chandy, M.S. Kamath, T.K. Aleyamma // *J Hum Reprod Sci.* – 2018. - No11(1). – P.24-28.
273. Tsolakidis, D. The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three-stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. *Fertil Steril.*- 2010. – No.94(1). – P. 71-7.
274. Turkcuoglu, I. The long-term effects of endometrioma surgery on ovarian reserve: a prospective case-control study / I. Turkcuoglu, R. Melekoglu // *Gynecol Endocrinol.* – 2018. - No34 (7). – P.612-615.
275. Umehara, T. The stromal fibrosis in aging ovary / T. Umehara, J. Richards, M. Shimada // *Aging.* - 2018. - No10 (1). – P.9-10.
276. Uncu, G. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve/ Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Oral Yilmaztepe A, Ata B. // *Hum Reprod.*- 2013. - No28. – P.2140–5.
277. Uncu G, et al. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod.*- 2013. - No(8). – P. 2140-5.

278. Var, T. The effect of laparoscopic ovarian cystectomy versus coagulation in bilateral endometriomas on ovarian reserve as determined by antral follicle count and ovarian volume: a prospective randomized study/ Batioglu S, Tonguc E, Kahyaoglu I//Fertil Steril. – 2011. – No. 95(7). - P.2247-50.
279. Van Holsbeke, C. Endometriomas: their ultrasound characteristics / C. Van Holsbeke, B. Van Calster, S. Guerriero, L. Savelli, D. Paladini // Ultrasound Obstet Gynecol. -2010. - No35. – P.730-740.
280. Vercellini, P. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients/ Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG //Hum Reprod. -2007. – No.22. – P. 266–71
281. Vignali M, et al. Surgical excision of ovarian endometriomas: Does it truly impair ovarian reserve? Long term anti-Müllerian hormone (AMH) changes after surgery. J Obstet Gynaecol Res.- 2015. – No.41(11).- P.1773-8.
282. Vodolazkaia, A. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. /Vodolazkaia A. El-Aalamat Y.Popovic D.Mihalyi A.Bossuyt X.Kyama C. M. Fassbender A.// Hum Reprod. -2012. – No.27(9). – P.2698-711.
283. Wang, P. The role of placental protein 14 in the pathogenesis of endometriosis.Reprod Sci. -2013. - No20(12). – P.1465-70.
284. Waratani, M. Increased ipsilateral uterine artery vascular resistance in women with ovarian endometrioma/Mori T, Ito F, Tanaka Y, Koshiba A, Takahata A, Kitawaki J.// J Obstet Gynaecol Res. – 2017. No.43(4). – P. 736-743.
285. Wiesner, F.G.Ki-67 as a prognostic molecular marker in routine clinical use in breast cancer patients/Magener A, Fasching P.A, Wesse J, Bani M.R, Rauh C, Jud S, Schrauder M, Loehberg C.R, Beckmann M.W, Hartmann A, Lux M.P//Breast.- 2009. - No18(2). – P.135-41.
286. Xiong, W. Estradiol promotes cells invasion by activating β -catenin signaling pathway in endometriosis / W. Xiong, L. Zhang, L. Yu, W. Xie, Y. Man, H. Liu, Y. Liu // Reproduction. - 2015. - No150 (6). – P. 507-16.207
287. Yalcin SE, Ocal I, Yalcin Y, Selim HS, Caltekin MD, Aydogmus H, Kelekci S. Evaluation of the Ki-67 proliferation index and urocortin expression in women with ovarian endometriomas. Eurasian J Med. -2017. – No.49(2). - P.107-112.

288. Yen, CF. Epidemiologic Factors Associated with Endometriosis in East Asia/Kim MR, Lee CL//Gynecol Minim Invasive Ther.- 2019. – No.8(1). - P.4-11.
289. Yılmaz Hanege, B. Endometrioma and ovarian reserve: effects of endometriomata per se and its surgical treatment on the ovarian reserve/Güler Çekiç S, Ata B //Facts Views Vis Obgyn.- 2019. – No.11(2). -P.151-157.
290. Yılmaz, B.D. Endometriosis and nuclear receptors/ Bulun S.E//Hum Reprod Update. – 2019/ - No.25(4). – P.473-485.
291. Younis, J.S. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update.- 2019. - No25(3). – P.375-391.
292. Yu, H.T. Bilaterality of ovarian endometriomas does not affect the outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in infertile women after laparoscopic cystectomy / H.T. Yu, H.Y. Huang, H.J. Tseng, C.J. Wang, C.L. Lee, Y.K. Soong // Biomed J. – 2017. - No40 (5). – P.295-299.
293. Zhu H, Lei H, Wang Q, Fu J, Song Y, Shen L, Huang W. Serum carcinogenic antigen (CA)-125 and CA 19-9 combining pain score in the diagnosis of pelvic endometriosis in infertile women. Clin Exp Obstet Gynecol. 2016;43(6):826-829.
294. Zhu J. Chronological age vs biological age: a retrospective analysis on age- specific serum anti-Müllerian hormone levels for 3280 females in reproductive center clinic / J. Zhu, T. Li, W. Xing, H. Lin, J. Ou // Gynecol Endocrinol. – 2018. - No 19. - P.1-5.