

**Федеральное автономное государственное 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»**

На правах рукописи

ЧАБИЕВА ЛЕЙЛА БАГАУДИНОВНА

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ
У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ
ПО ПОВОДУ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ**

3.1.4 — Акушерство и гинекология

3.3.2 — Патологическая анатомия

Научные руководители:

Соломатина Антонина Андреевна,
доктор медицинских наук, профессор
Михалева Людмила Михайловна,
доктор медицинских наук, профессор

Москва — 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ЭКЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1. 1 Этиопатогенетические аспекты бесплодия, ассоциированного с эндометриозом яичников	12
1. 2. Морфофункциональные критерии рецептивности эндометрия у пациенток с ЭКЯ	15
1. 3 Значимость УЗИ с ЦДК для оценки состояния эндометрия	26
у пациенток с ЭКЯ.....	26
ГЛАВА 2. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ	38
2. 1 Характеристика наблюдений.....	38
2. 2 Методы исследования	48
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ЭКЯ.	55
3. 1 Клинико-anamнестическая характеристика обследованных пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ.....	56
3. 2 Эхографическая оценка морфофункционального состояния яичников у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ	63
3. 3. 1 Эхографическая оценка морфофункционального состояния эндометрия у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ	68
3. 3. 2 Анализ индексов объемного кровотока эндометрия у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ.....	85
3. 4 Сывороточные индикаторы у обследуемых пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ.....	88
ГЛАВА 4. ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭУТОПИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИЯ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ.....	92

4. 1. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов эутопического эндометрия после органосохраняющего лечения эндометриодных кист яичников.....	93
4. 2. Морфометрические показатели функционального состояния эндометрия у пациентов после ранее выполненного оперативного вмешательства по поводу ЭКЯ	109
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	114
ВЫВОДЫ	144
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	145
Список сокращений.....	146
Список литературы.....	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Эндометриоз яичников остается в авангарде современной гинекологии, что связано не только с частотой встречаемости, но и с многогранностью клинических проявлений, обуславливающих снижение качества жизни и репродуктивного потенциала. В рамках демографического коллапса медико-социальная значимость эндометриоза обусловлена нарушением репродуктивной функции [4-7, 92, 111]. Несмотря на огромные усилия, на протяжении многих десятилетий механизмы, приводящие к инфертильности у пациенток с эндометриозом, остаются неизученными.

Эндометриоидные кисты яичников (ЭКЯ) ведут к снижению овариального резерва (ОР) еще до оперативного лечения, что трактуется в рамках концепции оксидативного стресса и, как правило, усугубляется в послеоперационном периоде в связи с непреднамеренным удалением ткани яичника и необходимостью дополнительного интраоперационного гемостаза [74, 101, 103, 106, 105]. Негативное влияние ЭКЯ на овариальную ткань обуславливает в ряде наблюдения гормональную дисфункцию, что опосредованно оказывает влияние на морфофункциональное состояние эндометрия.

Большинство авторов сходятся во мнении, что наличие генитального эндометриоза нередко сопряжено с эндометриальной дисфункцией и характеризуется патологическими состояниями эндометрия, которые приводят к дефектам nidации как в спонтанных циклах, так и в циклах с применением вспомогательных репродуктивных технологий [1-3, 15, 42, 62].

В последние годы в ряде научных работ появилось понятие «эндометриопатия», отображающее регенераторно-пластическую недостаточность эндометрия, итогом которой является нарушение имплантации. Это обуславливает проблемы с реализацией репродуктивного потенциала и является одним из ведущих факторов бесплодия. Ключевыми индикаторами недостаточности эндометрия служат дефекты ультраструктурной морфологии

эндометрия у пациенток с эндометриозом в виде зрелых пиноподий на поверхности эндотелиоцитов в среднюю фазу секреции [25, 33-36]. Стероидные гормоны являются основополагающим звеном в регуляции циклических изменений слизистой матки. Важным представляется соотношение прогестероновых (PR) и эстрогеновых (ER) рецепторов в строме и железах эндометрия в период окна имплантации. Гормональное влияние также характеризует ультраструктурные изменения, что выражается в появлении пиноподий, которые можно отнести к наиболее изученным индикаторам окна имплантации [82].

Актуальным вопросом является поиск «идеального» маркера имплантационного потенциала (рецептивности) — эндометрия. С этой целью в качестве основного неинвазивного метода диагностики патологии эндометрия используется трансвагинальная эхография со спектральной доплерометрией в В-режиме, а также применяются методы обработки и анализа трехмерного эхографического изображения. Применение спектральной доплерометрии остается важным критерием в оценке морфофункционального состояния железистого слоя матки. В изучаемой литературе отсутствуют труды, затрагивающие тему оценки слизистой матки после органосохраняющих оперативных вмешательств по поводу эндометриозных кист яичников у пациенток с бесплодием в анамнезе. Комплексная оценка клинических, молекулярно-генетических и доплерометрических предикторов имплантационных свойств эндометрия является актуальной в настоящее время.

Степень разработанности темы исследования

Многофакторность проблемы эндометриоз-ассоциированного бесплодия, связанная не только со снижением овариального резерва, но и с опосредованным негативным влиянием на эндометрий, что проявляется в снижении имплантационных свойств, препятствует nidации плодного яйца. Углубленный анализ исследуемой литературы не выявил сведений, касающихся поиска этиопатогенеза и способов коррекции нарушений в репродуктивной системе у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ.

Выявление закономерности изменений в структуре гонады после органосохраняющих операций при ЭКЯ и морфофункциональных свойств эндометрия позволяет по-новому взглянуть на причины бесплодия в данной категории больных. Существует комплекс объективных критериев имплантационных свойств эндометрия в виде морфологических изменений эндотелиоцитов и профиля рецепторов к стероидным гормонам, что позволяет судить о функциональных изменениях слизистой матки на фоне изменений ОР в послеоперационном периоде органосохраняющих операций при ЭКЯ. Разработанные нами комплексные критерии оценки состояния эндометрия при использовании 2D/3D-эхографии и доплерометрии позволяют объективно судить о состоянии слизистой матки и носят прогностический характер.

Цель исследования

Оценить имплантационные свойства эндометрия после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ для определения дальнейшей тактики ведения пациенток.

Задачи исследования:

1. Определить особенности эхографической структуры эндометрия на основании 2D-3D УЗИ (*узор эндометрия, толщина М-эхо, объем эндометрия*) после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ.
2. Изучить на основании 2D-3D УЗИ с ЦДК показатели гемодинамики в субэндометриальной зоне и в эндометрии: RI, V- тах в сосудах, кровотоков в объеме эндометрия и субэндометриальной зоне по средством программного обеспечения: VOCAL - VI, FI, VFI.
3. Выявить особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER и PR) в эндометрии после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ.
4. Изучить морфологические критерии рецептивности эндометрия (пиноподии) после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ.
5. Сопоставить ультразвуковые, морфологические и иммуногистохимические маркеры рецептивности, эндометрия после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ.

Научная новизна

В результате проведенного исследования, получены приоритетные результаты, показывающие, что органосохраняющие операции по поводу ЭКЯ негативно влияют на овариальную ткань, что может приводить к клинически значимому снижению ОР. В послеоперационном периоде выявлена корреляция сниженного ОР с морфофункциональным состоянием эндометрия.

В сравнительном аспекте установлены параллели между нарушениями имплантационных свойств эндометрия и степенью снижения ОР. Показаны изменения ультразвуковой структуры эндометрия и маркеров эндометриального и субэндометриального кровотока у обследованных пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ.

В клинической практике доказано изменение имплантационных свойств эндометрия, определена степень снижения экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER) и (PR) при иммуногистохимическом исследовании. Доказана роль пиноподий в оценке рецептивности эндометрия, определены прогностически благоприятные критерии: наличие обильного количества пиноподий на поверхности эндометрия более 50%.

Выполнено комплексное патоморфологическое исследование эутопического эндометрия у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ. Данные гистологического исследования сопоставлены с результатами сонографии, оценивающей морфофункциональное состояние слизистой матки после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ с учётом изменений ОР. Подтверждена необходимость включения в алгоритм обследования предложенных ультразвуковых критериев.

Теоретическая и практическая значимость работы

При проведении многоуровневого анализа в работе доказана многофакторность причин эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Выявлены морфологические особенности эндометрия в период «окна имплантации» у пациенток после органосохраняющих операций при ЭКЯ с неизменным и

измененным овариальным резервом и бесплодием. Разработана оптимальная комплексная ультразвуковая диагностика, позволяющая судить и прогнозировать имплантационный потенциал эндометрия на основании данных 2D-3D-эхографии и доплерометрии.

Методология и методы исследования

Методология научно-исследовательской работы основана на изучении имплантационных свойств эндометрия после органосохраняющих операций по поводу эндометриоидных кист яичников при помощи традиционных и высокотехнологичных методов диагностики.

Диагностический алгоритм включал в себя изучение клинико-анамнестических данных, результатов двух- и трехмерной эхографии с цветовой и спектральной доплерометрией, иммуногистохимическое исследование биоптатов тканей. В соответствии с аспектами доказательной медицины после архивации базы данных проводился статистический анализ полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациенток с ЭКЯ и бесплодием отмечается высокая частота (43,1%) выявления патологии эндометрия.
2. При наличии бесплодия, возникшего после операции по поводу ЭКЯ, следует оценить ОР, для более объективной оценки морфофункционального состояния овариальной ткани.
3. Послеоперационный период после органосохраняющего лечения по поводу ЭКЯ и бесплодия требует комплексной ультразвуковой оценки состояния эндометрия, сонографические признаки сопряжены с морфофункциональными изменениями в эндометрии.
4. Доказана значимость в установлении полноценности «окна имплантации» ИГХ значений в оценке профиля рецепторов к стероидным гормонам и гистологическим индикаторам рецептивности (пиноподии).
5. При оценке рецептивности эндометрия в среднюю стадию фазы секреции пациенткам, планирующим беременность, необходимо провести

комплексное обследование с учетом маркеров имплантации: эхографию в режиме 2D-3D с доплерометрией и оценкой объемного кровотока в эндометриальной и субэндометриальной зонах.

Степень достоверности результатов исследования

Работа проведена на большом количестве клинического материала, больных после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ с использованием современных методов ультразвуковой диагностики, морфологической и иммуногистохимической оценки морфофункционального состояния эндометрия.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения STATISTICA версия 23.0.0.0 и Microsoft Excel 2018. Для сравнения средних численных значений среди всех обследованных больных использовался параметрический t-критерий Стьюдента и непараметрические критерии Вальда–Вольфовица, Колмогорова–Смирнова, Краскера–Уоиллиса, Манна–Уитни, Вилькосона и критерии знаков. Статистически значимым для всех видов анализа считали значения $p < 0,05$.

Апробация работы

Основные результаты собственных исследований доложены и обсуждены на: XI и XII Международной Пироговской научной конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2017, 2018); XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2019); XVIII Международном конгрессе медицинских наук для студентов и молодых докторов (София, Болгария, 2019); XX и XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва 2019, 2020); XIV Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2020).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и коллектива сотрудников

гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» ДЗ города Москвы и Центра планирования семьи и репродукции ДЗ г. Москвы «25» июня 2021 года (протокол №3).

Личный вклад автора

Диссертант непосредственно участвовал в проведении анализа литературы, составлении анкет и электронных баз данных, анализе медицинской документации всех пациенток. Автором лично проведен отбор, ультразвуковое и клиническое обследование больных, проводился анализ полученных результатов с применением статистических методов исследования. Автор принимал непосредственное участие в подготовке публикаций и докладов по выполненной работе.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология и 3.3.2 - Патологическая анатомия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии и пунктам 1, 2, 3 паспорта патологическая анатомия.

Реализация и внедрение результатов исследования в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в работу гинекологических отделений ГБУЗ ГКБ №31 ДЗМ (главный врач – к.м.н., Ефремова Н. М), ГБУЗ Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ (главный врач – к.м.н., Латышкевич О.А.), 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 диссертации

По материалам диссертации опубликовано 16 работ, из них 6 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и

науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 172 страницах печатного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 234 источника, из них 122 – отечественных и 112 – зарубежных авторов, списка сокращений и одного приложения. Иллюстративный материал представлен 21 таблицами, 10 диаграммами, 12 рисунками.

ГЛАВА 1. МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ЭКЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. 1 Этиопатогенетические аспекты бесплодия, ассоциированного с эндометриозом яичников

Эндометриоз — наиболее часто встречающаяся нозология в гинекологии, которая занимает главенствующую позицию среди всех факторов женского бесплодия [46, 110, 155].

Патофизиологически эндометриоз является хроническим асептическим воспалительным заболеванием, которое нередко сопряжено со снижением фертильности [4]. До настоящего времени истинную распространенность ЭКЯ в общей популяции женщин определить не представляется возможным, тем не менее существует официальная статистика, согласно которой прослеживается четкая тенденция увеличения частоты заболевания с каждым последующим десятилетием [17, 155, 210]. Всемирный исследовательский фонд эндометриоза, основываясь на современных эпидемиологических исследованиях, представил широкий диапазон встречаемости эндометриоза в популяции, который варьируется в пределах 6,0–50,0 %. Согласно опубликованным данным, каждая десятая женщина репродуктивного возраста подвержена эндометриозным гетеротопиям. Другими словами, более 117 млн больных, находящихся в периоде расцвета репродуктивной функции от 25 до 35 лет, страдают эндометриозом [4-7, 232].

Федеральная служба государственной статистики России свидетельствует об увеличении роста заболеваемости за последние десять лет на 36,2 % на 100 тыс. женского населения. Названная патология чаще встречается у жительниц городов с высоким социальным уровнем, зачастую имеющих эмоционально напряженную работу. Настораживают публикации о росте ЭКЯ у девочек-подростков до менархе. Среди всех форм ведущая роль принадлежит эндометриозным кистам яичников, по мнению большинства исследователей [19, 20, 29, 51, 66, 112, 216].

Столь пристальный интерес к данному заболеванию объясняется высокой частотой бесплодия, ассоциированного с ЭКЯ. Руководствуясь статистическими данными, можно утверждать, что эндометриоз вносит свою лепту в усугубляющуюся демографическую ситуацию в Российской Федерации. Исследования, направленные на изучение этиологии инфертильности при наличии эндометриодных гетеротопий, являются чрезвычайно актуальными, т. к. результаты должны стать основой для разработки эффективных мер профилактики и лечения, а значит, и сохранения репродуктивного потенциала нации.

В контексте обсуждаемой проблемы стоит отметить, что ЭКЯ нередко приводят к стойким нарушениям репродуктивной функции. Работы как отечественных, так и зарубежных авторов указывают на большую долю встречаемости инфертильности, ассоциированной с ЭКЯ, которая варьируется в пределах 30–80 % и не имеет тенденции к снижению [4-7, 25, 27, 29, 32, 33, 54-56, 200, 206, 208, 214, 232].

Основа современного взгляда на генитальный эндометриоз базируется на анатомическом принципе, не всегда принимающем во внимание клиникпатогенетические особенности заболевания [76]. Большинство авторов сходятся во мнении, что связь эндометриоза и бесплодия изучена недостаточно, несмотря на высокую частоту встречаемости эндометриоза, коэффициент фертильности у здоровых женщин равен 0,15–0,20, а у больных эндометриозом — 0,02–0,10 [10, 29, 72, 101-103, 105].

В настоящее время накопился большой объем информации, позволяющий представить частоту первичного и вторичного бесплодия при эндометриозе, однако нет четкого обоснования взаимосвязи искомых. В последнее десятилетие ведется множество острых дискуссий, в ходе которых предлагаются патогенетические механизмы, объясняющие ассоциацию обсуждаемой нозологической единицы с инфертильностью.

Среди основных теорий следует отметить утверждение о том, что одним из ведущих факторов в развитии бесплодия являются нарушения функционирования

гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, которые приводят к дисбалансу соотношений эстрогеновых фракций и повышению экскреции эстрадиола [86, 133, 222]. Нельзя не упомянуть и авторитетных отечественных ученых, активно изучающих механизмы препятствия имплантации, которые считают, что основную роль играет нарушение динамической секреции прогестерона у пациенток с ЭКЯ при овуляторном менструальном цикле [4, 19,20, 104, 102].

Еще в прошлом столетии Адамян Л. В. и соавт. показали, что у наблюдаемых с эндометриоидными кистами яичников при овуляторном менструальном цикле имеет место нарушение динамической секреции прогестерона. Подобного мнения придерживались и другие исследователи. В проблеме эндометриоз-ассоциированного бесплодия важную роль играет нарушение овариального резерва у пациенток с эндометриоидными кистами яичников [4, 19,20, 104, 102].

Оптимальный подход к ведению больных с ЭКЯ до настоящего времени остается предметом активной научной дискуссии. Известно, что хирургическое лечение эндометриоидных кист яичников крайне негативно сказывается на состоянии овариального резерва и, как следствие, — на репродуктивном потенциале [32-36, 81, 104, 102].

Еще в 1976 г. Беляева Ж. Н. установила роль функциональной неполноценности эндометрия в патогенезе бесплодия у пациенток с ЭКЯ. Позднее авторами было показано, что наличие двухфазного менструального цикла не гарантирует отсутствие нарушений трансформации в железах эндометрия при переходе из пролиферативной фазы в секреторную.

Нельзя не согласиться с убеждениями, что эндометриоз является абсолютной причиной бесплодия, так как среди пациенток с неизменной репродуктивной функцией частота его встречаемости составляет 6,0 % или 7,0 %. Однако генез бесплодия окончательно не установлен. Патогенез и механизмы, приводящие к развитию бесплодия, до настоящего времени активно изучаются во всем мире [32, 33, 75, 85, 96, 97, 100].

Из вышесказанного следует, что эндометриоз является распространенным полиэтиологическим, недостаточно изученным заболеванием, которое нередко сопряжено с бесплодием.

1. 2. Морфофункциональные критерии рецептивности эндометрия у пациенток с ЭКЯ

Представляют научный интерес сведения о том, что наличие генитального эндометриоза нередко связано с эндометриальной дисфункцией, которая приводит к дефектам nidации как в спонтанных циклах, так и в циклах с использованием вспомогательных репродуктивных технологий [37].

В последние годы в отечественных и зарубежных научных работах утверждается, что у каждой второй пациентки с эндометриозом, планирующей беременность, встречаются те или иные нарушения морфологического состояния эндометрия. Предполагают, что эндометриальный фактор наиболее значимый предикторов в патогенезе бесплодия [85]. Данные выводы дали основание ввести понятие «эндометриопатия», отображающее регенераторно-пластическую недостаточность эндометрия, итогом которой является нарушение имплантации [60-62, 72, 114, 154].

На сегодняшний день нет единого мнения, касающегося состояния эндометрия у больных с эндометриоидными кистами яичников, в частности о распространенности гиперпластических процессов слизистой оболочки тела матки. Согласно результатам исследований Адамян Л. В и соавт. (2000), у 31–34 % пациенток с эндометриозом яичников встречается патология эндометрия [7].

В контексте обсуждаемой темы важно отметить, что к фоновым заболеваниям, предрасполагающим к развитию вялотекущего воспаления органов малого таза, относят гипо- и гиперпластические изменения эндометрия, а также полипы слизистой матки [94, 120, 121].

Еще в 1980 г. научная группа во главе с Карповым П. А. указала на высокую частоту (92,0 %) встречаемости гиперпластических процессов эндометрия у

пациенток с ЭКЯ. Выводы находили подтверждение в более поздних тематических публикациях, где выявление патологии эндометрия варьировалось в широких пределах от 15,0 до 95,6 % [7, 113-115].

Анализируя доступные зарубежные и отечественные научные издания в период с 2010 по 2020 гг., мы пришли к выводу, что исследования, касающиеся оценки состояния эндометрия у пациенток с ЭКЯ, основанные на современных представлениях этиопатофизиологии, а также на применении высокотехнологичных инструментальных и лабораторных методов обследования, единичны и нередко противоречат друг другу. Неоднородность и фрагментарность опубликованных работ не позволяет сделать выводы о морфологической картине эндометрия при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом [67].

Еще в прошлом столетии доказано, что при двухфазном менструальном цикле у пациенток с эндометриозом фиксируются нарушения трансформации слизистой матки при переходе из пролиферативной фазы в секреторную. С современных позиций эндометрий является высокоструктурированной тканью, состоящей из эпителиальных, стромальных, иммунных клеток, которые избирательно и в разной степени чувствительны к стимуляции гормонами в течение менструального цикла [173]. Описанный дисбаланс объясняется не только нарушением стероидогенеза, но и изменением чувствительности многокомпонентной эндометриальной ткани к половым стероидным гормонам [95].

Циклические изменения эстрогенов и прогестерона обеспечивают рецептивность эндометрия. Впервые термин «рецептивность» эндометрия был предложен в 70-х гг. XX в. Данное понятие подразумевает комплекс структурно-функциональных характеристик слизистой матки с определенными временными и пространственными константами, определяющий ее готовность к имплантации [2, 47, 48]. Нарушение рецептивности сопровождается срывом nidации [50, 114, 165, 232].

Термином «окно имплантации» ограничивают период, когда эндометрий обладает наибольшей рецептивностью. В последнее десятилетие стало очевидным, что изучение морфофункциональных изменений слизистой эндометрия в период окна имплантации (с 6 по 10 день менструального цикла — после пика секреции лютеинизирующего гормона) является основополагающим для определения репродуктивного потенциала [1-3, 173]. До настоящего времени универсальный маркер имплантационной состоятельности эндометрия не найден.

Молекулярные технологии ознаменовали новую эру в исследованиях, посвященных рецептивности эндометрия. Иммуногистохимическое исследование тканей является современным высокотехнологичным и информативным методом, определяющим рецептивно – гормональные взаимодействия в слизистом слое матки. [66]. Несмотря на общий консенсус, дискуссии по поводу нарушений рецептивности эндометрия продолжаются [163, 165].

Научный поиск причин морфофункциональной неполноценности эндометрия при эндометриозе яичников выявил изменения прогестероновых (PR) и эстрогеновых (ER) рецепторов, а также усиление действия андрогенов. Данные факторы способствуют нарушению секреторной трансформации. Следовательно, определение патологического состояния PR и ER в средней фазе секреции может служить оценкой рецептивности железистого слоя матки. Поскольку ключевым звеном регуляции морфофункциональных изменений эндометрия является влияние стероидных гормонов, представляется интересной оценка количества и соотношения прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в строме и в железах эндометрия [1].

Принято считать, что пролиферация клеток эндометрия и ангиогенез в нем инициируются за счет воздействия стероидных гормонов на ER- и PR-рецепторы, а также экспрессии факторов сосудистого русла [5-7, 20, 102, 104, 133, 222].

Особого внимания заслуживают рецепторы эстрогена, которые дифференцируют на α - ($ER\alpha$), отвечающие за пролиферацию эндометрия и β - ($ER\beta$), ингибирующие пролиферативную активность [95, 99, 128, 190, 227].

Искомые обнаруживаются как в эпителиальных, так и в стромальных клетках. Экспрессия их меняется и зависит от фазы цикла.

ER α достигают пика в перивуляторный период менструального цикла. Действие прогестерона осуществляется через PR и выражается в дифференцировке стромальных клеток в децидуальные, что завершает подготовку эндометрия к имплантации. Концентрация рецепторного аппарата эндометрия в общем и изоформ (A- и B-) рецепторов прогестерона, в частности, меняется на протяжении репродуктивного периода. Так прогестерон повышает уровень рецепторов A-изоформ в децидуальных стромальных клетках [1-3].

Многочисленные работы утверждают, что у инфертильных женщин в эпителиальных клетках слизистой матки отмечается достоверное снижение рецепторов обеих изоформ прогестерона [1-3].

Известно, что экспрессия PR имеет тенденцию к увеличению в фолликулярную фазу и резко падает в фазу секреции. Прогестерон, в свою очередь, достигает пика в пролиферативную фазу менструального цикла, а также раннюю секреторную, далее медленно падает в стадии поздней секреции. Следовательно, в основе неполноценной лютеиновой фазы лежат количественный дисбаланс и недостаточность экспрессии ER- β и PR [8, 25, 45, 52, 53].

Дискоординация соотношения прогестероновых рецепторов (PR) и эстрогеновых рецепторов (RE) в средней стадии фазы секреции, которая в норме составляет от 2 до 4, является одним из триггеров морфофункциональной несостоятельности эндометрия [41-43].

Помимо классических различают и неклассические плазмемно-мембранные рецепторы эстрадиола (mER), благодаря которым стероидные гормоны индуцируют клеточный ответ [225].

В работах Каревой Е. Н., Соломатиной А. А. и соавт. (2015–2018 гг.) было показано, что в стенке ЭКЯ экспрессия генов ядерных рецепторов эстрогенов и прогестеронов различается по отношению к таковым неизмененного эндометрия [20].

Исследования С. Moberg, V. Bourlev et al., (2015) указывали на снижение уровня м-РНК и ER- β у пациенток в группе с бесплодием и эндометриоидными кистами яичников по сравнению с популяционными значениями [195]. Резистентность к прогестерону подразумевает снижение рецептивной чувствительности к нему [22, 21].

Однако другие исследователи представили противоположные выводы касательно экспрессии PR- β в ЭКЯ и PR- α в слизистой матки, которые напротив, имели высокие значения по сравнению с популяционными значениями [69, 87, 130].

Данные, представленные в работах отечественных и зарубежных авторов не подвергают сомнению, что достоверным предиктором состоятельности рецепторного аппарата функционального слоя матки является соотношение концентрации PR и ER в среднюю секреторную фазу цикла. Спрогнозировать успешную овуляцию и имплантацию плодного яйца позволяет сопоставление PR/ER- α в строме эндометрия, которое должно находиться в интервале 2-3. По мнению других ученых средняя секреторная фаза должна характеризоваться снижением экспрессии в эндометрии к рецепторам эстрогенов и прогестерона [1-3, 108].

Полноценная работа рецепторов желез эндометрия зависит не только от гормонального гомеостаза, но и от ряда других факторов. Опираясь на данные литературы, становится очевидной связь альтерации рецептивности эндометрия и хронического вялотекущего эндометрита, несмотря на это некоторые авторы находят это утверждение неоднозначным. [40, 86, 92, 98].

Хронический эндометрит рассматривается, как клинко-морфологический синдром, характеризующийся морфофункциональными изменениями слизистой матки, приводящими к нарушению циклических изменений и гормонально-рецепторного статуса эндометрия [1-3].

Изучение влияния инфекции позволило предположить иницирующую роль искомой в патологической рецептивности эндометрия [59, 66, 67].

В исследованиях последнего десятилетия доказано, что усиление экспрессии ER и PR, приводит к асинхронизации трансформации эндометрия. Подобные результаты отмечены и другими авторами [66, 67].

В 2012 году Петрова Ю. А. выделил гипопластический, гиперпластический и смешанный макротипические варианты хронического воспаления эндометрия.

Гипопластический процесс характеризуется повышенной концентрацией ER в железистых структурах, при этом в строме отмечается сниженная активность искомого, экспрессия PR же носит нормальный характер. У наблюдаемых с гиперпластическим макротипом были снижены, как экспрессия ER в железах, так и уровень PR-рецепторов. Автор делает вывод, что дисбаланс выразительности стероидных гормонов является одним из факторов изменений рецептивности эндометрия.

Научные изыскания авторов направлены на поиск универсальных предикторов, благодаря которым станет возможна объективная оценка способности эндометрия принять внедряющуюся бластоцисту. Суждение о имплантационных свойствах слизистой матки в наши дни базируется на молекулярно-генетических, иммуногистохимических исследованиях, которые не всегда находятся в распоряжении стационаров общего профиля.

Одним из значимых параметров оценки уровня рецептивности являются пиноподии — это куполообразные выпячивания цитоплазматической мембраны, апикальной поверхности эпителия эндометрия [208, 209]. Известно, что формирование пиноподий динамически может изменяться и нередко не соответствовать периоду цикла. Подобная картина определяет репродуктивные неудачи, аномалии имплантации.

Бластоциста инегрируется в слизистую матки путем взаимодействия с пиноподиями (куполообразными выпячиваниями) на опикальных поверхностях клеток эндометрия. Образование пиноподий происходит в период первых трех суток средней секреторной фазы под стимуляцией прогестерона и регрессия их связана с действием эстрогенов. Жизненный цикл пиноподий соответствует

периоду окна имплантации и характеризуется максимальным рецептивным потенциалом внутреннего слоя матки.

Стероидные гормоны играют важную роль не только в секреторной трансформации эндометрия, но и в количественных и качественных характеристиках пиноподий, которые являются наиболее изученными индикаторами имплантационного окна. В литературных источниках имеются данные об успешном использовании определения пиноподий в клинической практике для улучшения результатов при экстракорпоральном оплодотворении. Однако в ряде публикаций подвергается сомнению ценность пиноподий в качестве достоверного биомаркера окна имплантации [25, 64].

С точки зрения доступности, практичности и экономической целесообразности представляет интерес анализ ультраструктурной трансформации эпителиальных клеток с образованием пиноподий. Морфологические изменения визуализируются как при электронно-микроскопическом сканировании, так и при простой микроскопии с окраской препарата по Граму (рисунок 1).

Железистую ткань для данных исследований получают рутинным методом: путем (Pipal-biopsy) пайпель-биопсии эндометрия [11-13, 15, 156, 157, 160, 161].

Пиноподии впервые были описаны А. Psychoys еще в 1971 г. и в настоящее время рассматриваются как индикаторы активизации имплантационного окна. Искомые образуются путем утраты микроворсин плазмменных мембран просветного эпителия и формирования куполообразных выпячиваний апикальных клеточных поверхностей, что определяется в 60–78 % биопсийных исследований эндометрия при условии регулярного менструального цикла у обследуемой.

Выделяют три стадии развития пиноподий: первая — развивающаяся соответствует активизации имплантационного окна и характеризуется снижением количества ультракоротких и утолщенных микроворсин. Во время второй — развитой стадии выпячивания достигают своего максимума и напоминают грибоподобные складчатые структуры при этом ультракороткие и утолщенные

микроворсины единичны или отсутствуют. Стадия длится не более двух суток. Регрессирующая или третья стадия характеризуется уменьшением протрузий и появлением на их поверхности дефектов, апикальные поверхности клеток принимают бокаловидную форму. На мембранах сморщенных клеток определяются окончания коротких и толстрых микроворсин.

В литературе данные, касающиеся времени формирования и продолжительности существования описанных структур, зачастую носят противоречивый характер. Большинство исследователей сходятся во мнении, что в естественных циклах индукция развития пиноподии происходит в период начала окна имплантации [125, 178].

Другие авторы при изучении эндометрия в рамках программы экстракорпорального оплодотворения утверждают, что пиноподии второй стадии развития преобладают в рельефе слизистой матки на 18–22 день индуцированного цикла и сохраняют максимальную восприимчивость к nidации плодного яйца до конца секреторной фазы. Становится очевидным факт различных сроков формирования зрелых пиноподий в естественных циклах и с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Стоит отметить, что существуют суждения об отсутствии протрузий просветного эпителия через 10 дней после пика лютеинизирующего гормона. Окно имплантации может быть неполноценным, поскольку уровень и количество зрелости пиноподий недостаточны для успешной имплантации. Тем не менее до настоящего времени не существует однозначного мнения о влиянии пиноподий на имплантационные свойства эндометрия [138, 197-199, 208, 209].

Согласно современным литературным данным, на структурные характеристики пиноподий может оказывать влияние наружный генитальный эндометриоз. Средняя концентрация развитых пиноподий на поверхностном эпителии была достоверно ниже по сравнению со здоровыми наблюдаемыми, причем количество зрелых клеток при эндометриозе было в 1,7 раз меньше, чем при эндометриозе и в 2,4 раза меньше, чем в группе сравнения [54-56]. Неоднозначного мнения придерживаются ученые, которые считают, что между

влиянием эндометриоза и качественными характеристиками пиноподий нет, в сравнении с популяционными значениями. У пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием выраженных структурных изменений в эндометрии не выявлено. Подобные результаты были получены и другими исследователями, однако они изучили только степень распространения пиноподий на поверхностном эпителии, но не стадию развития структур.

По мнению С. Е. Quinn и R. F. Casper (2009), образование куполообразных секреторных клеток соответствует снижению в эпителиальных клетках экспрессии PR, что связано с плато уровня сывороточного прогестерона, концентрация которого в среднем составляет ~ 6 нг/мл [15].

Физиологическое значение подобной клеточной трансформации до конца не понятно, однако, как было сказано ранее, большинство исследователей не подвергают сомнению факт того, что пиноподии играют важную роль в адгезионной восприимчивости бластоцисты эндометрием, а значит, являются предиктором имплантационного потенциала слизистой матки [123, 179].

Прямая зависимость исхода nidации от занимаемой площади развитых пиноподий, наглядно продемонстрирована в работе группы ученых во главе с С. Nikas, которые сообщили об отсутствии беременности у пациенток, в эндометрии которых площадь куполообразных выпячиваний эпителиальных клеток не превышала 20 % [149]. Выводы могут быть использованы для определения морфологической индикации восприимчивости эндометрия.

Главенствующую позицию в литературных источниках занимают сообщения, касающиеся оценки структуры и толщины эндометрия, как маркеров прогноза наступления беременности. Широко обсуждается вопрос тонкого эндометрия у пациенток с бесплодием. Несмотря на оживленную дискуссию, данный термин нельзя считать общепризнанным, поскольку отсутствует единое мнение о величине толщины эндометрия, которая позволила бы считать медианное отражение матки критически истонченным для успешной имплантации [9, 15, 30, 73, 127, 145, 201, 221].

Выделяют несколько основных причин, способствующих истончению слизистого слоя матки: внутриматочная перегородка, синехии, рецидивирующая патология эндометрия (полип эндометрия, гиперпластические процессы), тяжелые формы аденомиоза, прием химиотерапевтических, цитостатических и отдельных видов гормональных препаратов, в частности, комбинированных контрацептивов, приводящих к истончению М-эха даже в позднюю секреторную фазу [49, 81, 169, 221, 234]. Так, в группу риска, следует отнести женщин позднего репродуктивного возраста после оперативных вмешательств на придатках матки, внутриматочных манипуляций или наблюдаемых с идиопатической преждевременной недостаточностью яичников [12, 218].

Патогенезом формирования тонкого эндометрия считается нарушение взаимоотношений между экзо- и эндогенным рецепторным аппаратам: при гипоэстрогении отсутствует достаточное количество рецепторов к эстрогенам, в связи с чем эндометрий становится нечувствительным к эстрогену и прогестерону [31, 187].

Группа израильских ученых показала взаимосвязь между тонким эндометрием и вероятностью наступления беременности. Итогом исследования стал вывод о том, что с наступлением четвертой декады жизни запускаются механизмы старения слизистой матки, которые отражаются на его рецептивности, что фенотипически проявляется истончением железистого эпителия [24, 127].

Нет единого мнения о влиянии хронических воспалительных процессов на состояние эндометрия. Однако преобладающее число исследователей сходятся во мнении, что перенесенный ранее эндометрит зачастую является причиной нарушения имплантационной способности эндометрия, приводящей к ранним репродуктивным потерям в естественных циклах, так и в циклах с использованием ВРТ [156].

Согласно современным взглядам, хроническое вялотекущее воспаление эндометрия представляет собой клинико-морфологический синдром, при котором в результате персистирующей альтерации железистого эпителия возникают вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую

трансформацию и рецептивность слизистой матки в период окна имплантации [47, 48, 57, 66, 125]. Считаем важным отметить, что воспаление также приводит к нарушениям гемодинамики терминальных ветвей маточных артерий за счет склеротических изменений стенок спиральных сосудов и накоплению интерстициальных коллагенов [38, 52, 53].

В периодических медицинских изданиях представлены работы, доказывающие, что хронический эндометрит преждевременно запускает запрограммированную гибель клеток, способствует дезорганизации архитектоники тканевых структур, ведет к декооперации стероидных рецепторов и нарушению трофики органа [99, 108, 114]. Другими словами, изменения воспалительного характера проявляются в виде дистрофических процессов, которые характеризуются атрофией желез секреции, т. е. истончением слизистой слоя. Это рассматривают как состояние синдрома регенеративно-пластической недостаточности [25, 114, 219, 220]. Однако, по мнению ряда исследователей, подобные нарушения не всегда являются свидетельством функциональной неполноценности эндометрия и не могут служить объяснением отсутствия имплантации [25, 41-43, 75, 114, 122].

В контексте обсуждаемого индикатора имплантационного потенциала эндометрия следует осветить работы, представляющие интерес с точки зрения настоящего исследования.

Согласно статистическим данным N. Noyes, H. C. Liu K. (1995 г.), частота встречаемости тонкого эндометрия (не более 7 мм) у женщин репродуктивного возраста в популяции варьируется от 5,6 до 12,8 %. Представленные значения не противоречат исследованию Amir и соавт., которые проанализировали толщину М-эха у 2 334 пациенток, готовящихся к процедуре экстракорпорального оплодотворения, и заключившие, что толщина эндометрия менее 7 мм, встречавшаяся у 6,9 %, обследуемых, имеет корреляционную зависимость с неудачными попытками ЭКО [203].

К похожему выводу пришли швейцарские исследователи, изучавшие динамику изменения толщины М-эха у 981 инфертильных наблюдаемых,

которым проведено 1 600 циклов стимуляции овуляции. Основываясь на результатах своей работы, ученые утверждают, что эндометрий менее 6,3 мм ассоциирован с низким уровнем наступления беременности и родов. Данные согласуются с систематическим метаанализом [176], показавшим, что у пациенток с толщиной эндометрия менее 7 мм беременность наступала лишь в 3,8 % наблюдений в то время, как при величине более 8 мм — в 28,0 %.

Более определенно высказываются и другие авторы, утверждающие, что для благоприятного прогноза в отношении наступления беременности толщина слизистого слоя матки, по данным УЗИ, не может быть меньше 8 мм. Оптимальными же показателями принято считать толщину более 10 мм [44, 58, 71, 72, 80, 83, 129, 181].

Отметим также, что в зарубежных литературных источниках имеются единичные сообщения, касающиеся успешного наступления беременности при толщине эндометрия менее 4 мм. Данный факт не позволяет утверждать наличие четкой взаимосвязи между общепринятой минимальной сагитальной величиной искомого и наступлением благополучной беременности [144, 176].

Важнейшим показателем для успешной имплантации, ряд исследователей считает эхографические особенности структуры эндометрия [145]. Поэтому представляется информативной эхографическая оценка толщины и структуры железистого эпителия матки у пациенток с бесплодием, ассоциированным эндометриозом.

1.3 Значимость УЗИ с ЦДК для оценки состояния эндометрия у пациенток с ЭКЯ

Особое значение в оценке морфофункционального состояния эндометрия у пациенток с ЭКЯ ассоциированным бесплодием играют неинвазивные методы исследований, среди которых эхография занимает главенствующее положение.

Традиционным, оптимальным и наиболее доступным методом диагностики состояния эндометрия является ультразвуковое исследование [37, 59, 102, 104,

108, 188]. Трансвагинальная эхография — неинвазивный, эффективный и безопасный метод мониторинга морфофункционального состояния железистого слоя матки во время менструального цикла. Принимая во внимание распространенность и доступность, УЗИ считается первой линией в диагностике патологии органов малого таза [84, 108].

Сонографически эндометрий является одной из самых динамических структур в организме женщины. С первого дня менструального цикла и до его середины эндометрий постепенно сгущается и визуализируются сонографические слои. Подобный рисунок эндометрия описывается как многослойный, трехслойный или пятислойный (термин предпочтения).

Описание эхографических характеристик эндометрия с учетом динамических изменений во время менструального цикла было представлено еще в прошлом столетии [95].

В наши дни ультрасонографический анализ продолжает сохранять свою актуальность [18, 34, 35].

Особое место в эхографической оценке эндометрия занимает его структура, которая приобретает характерную ультразвуковую картину соответственно с морфологическими изменениями железистого и стромального компонентов в различные фазы менструального цикла.

Повышение уровня эстрогенов на 5–7 день цикла приводит к началу фазы ранней пролиферации, которая, по данным УЗИ, характеризуется тонким эндометрием в среднем около 5 мм. Слизистый слой имеет низкую эхогенность и однородную эхоструктуру. Между двумя гипоэхогенными слоями лоцируется гиперэхогенная полоска — граница соприкосновения переднего и заднего листков эндометрия.

В средней пролиферативной фазе железистый слой матки практически не изменяется, однако выявляется тенденция к его утолщению в среднем до 8 мм. При ЦДК локусы кровотока не определяются [18].

Созревание доминантного фолликула и овуляция соответствуют фазе поздней пролиферации. Эхографически слизистая матки приобретает среднюю

эхогенность, толщина достигает 11 мм. Сохраняется гиперэхогенная полоска соприкосновения переднего и заднего слоев слизистой. Определяется гиперэхогенный контур на границе с миометрием. М-эхо приобретает характерный пятислойный вид.

В проспективном исследовании, проведенном в 1994 году P. Serafini et al. обнаружено, что многослойная структура функционального слоя матки является прогностически более значимым предиктором в отношении успешной имплантации [218]. Данные были подтверждены наблюдениями Chen S. L. et al. (2010), которые подтвердили, что пятислойная эхографическая структура эндометрия в преовуляторном периоде соответствует высокому нидационному потенциалу [145].

Существует противоположная точка зрения, согласно которой эхоморфология эндометрия и его толщина не всегда гарантируют высокую вероятность наступления беременности. Также отмечена спорная тенденция о снижении исходов ЭКО при наличии пятислойной ультрасонографической структуре слизистой матки. Несмотря на вышесказанное, у авторов не вызывает сомнения важность оценки ультразвуковых маркеров рецептивности эндометрия [60-62, 145].

С появлением высокочастотных ультразвуковых датчиков стало возможным изучать структурность срединного эхосигнала, что позволило идентифицировать ставшие общепринятыми эхоморфологические структуры внутреннего слоя матки: медианная эхогенная линия соответствует полости матки. Линии снаружи являются проекцией базального слоя. Морфофункциональный слой (тип А) представляет собой пространство, расположенное между наружной и центральной линиями, визуализируется как три гиперэхогенные линии с гипоэхогенными зонами внутри. Картиной типа В называют эхокартину эндометрия в секреторную фазу менструального цикла, которая отличается гомогенной структурой без центральной эхогенной выстилки [159, 192, 207, 209]. Анализ эхографии выявил закономерность снижения частоты встречаемости

ультразвуковых предикторов прегравидарного эндометрия в зависимости от возраста женщины [220, 221].

На протяжении менструального цикла под воздействием стероидных гормонов слизистая матки претерпевает значительные изменения. В период овуляции толщина слизистой составляет 9–12 мм, а к концу секреторной фазы — 10–14 мм [144, 162].

Впервые описание связи между толщиной М-эха (максимальное значение переднезаднего размера) и наступлением беременности опубликовано еще в 1984 г. [68]. Данное утверждение давно стало парадигмой для исследователей и в настоящее время толщина эндометрия считается одним из маркеров наступления успешной беременности [176]. В контексте обсуждаемой тематики стоит выделить несколько наиболее важных работ, подтверждающих значимость величины М-эхо.

Согласно итогам исследований, проведенных Okohue J. T. (2009), толщина эндометрия более 6,5 мм коррелирует с более высоким уровнем зачатия в то время, как при толщине эндометрия менее 6,0 мм наступления беременности не наблюдалось. Есть сообщения об успешной инвазии трофобласта при толщине трофобласта 4–5 мм [144].

Систематический обзор и метаанализ Kasius A. показали, что частота наступления беременности в цикле ЭКО у пациенток с толщиной М-эха менее 7 мм значительно ниже по сравнению с женщинами, у которых толщина эндометрия более 7 мм (23,3 % против 48,1 %) [176]. Однако в литературных источниках имеются единичные сообщения, касающиеся успешного наступления беременности при толщине эндометрия 3,7 мм [111]. В то же время величина эндометрия 14 мм может отрицательно влиять на имплантацию и снижать частоту наступления беременности до 0 %. Существует мнение, что между толщиной эндометрия и вероятностью успешного зачатия связь отсутствует [180]. Тем не менее не существует общепринятого значения толщины эндометрия для успешной имплантации, хотя одним из предикторов наступления успешной

беременности продолжает считаться толщина эндометрия в преовуляторном периоде.

Помимо толщины эндометрия, не менее важным параметром оценки морфофункциональных свойств эндометрия является его структура [70].

Ультразвуковая картина железистого – морфофункционального слоя матки у пациенток репродуктивного возраста в различные фазы менструального цикла отличается значительной и специфической вариабельностью. Трехслойный узор с четкой, близкой к гиперэхогенному сигналу, полоской соответствует пролиферативной фазе. В фазу секреции центральная эхогенная линия не визуализируется [158, 166].

В проспективном исследовании отметили тенденцию, что наличие тотально гиперэхогенной слизистой без медианной эхогенной линии увеличивает вероятность успеха зачатия. Согласно представленным данным других исследователей, у наблюдаемых с гипозэхогенным эндометрием в день получения яйцеклеток она составила 23 %, а с гиперэхогенным эндометрием — 10 %.

На современном этапе приоритет трансвагинальной эхографии не вызывает сомнений в диагностике патологических состояний слизистой матки [4, 7, 36, 76]. Применение транвагинального доступа обеспечивает высокую и детальную визуализацию. Ранее были впервые описаны эхографические критерии хронического эндометрита, в которых отражена неспецифичность воспалительных изменений и субэндометриального слоя эндометрия: отсутствие равномерной толщины и симметрии листков слизистой матки, гиперэхогенные включения в центральном и базальном слоях, нередко пузырьки газа и воспалительный экссудат, которые расширяют полость матки [18, 34, 35, 66, 84, 118]. Персистенция хронического эндометрита характеризуется нечеткой границей срединного эхосигнала, истончением железистого слоя менее 7 мм, линейными синехиями, а также встречается варикозное расширение вен малого таза, в частности параметрия. Патогенезом подобных явлений служит альтерация рецепторного аппарата эндометрия, фиброз стромы в следствие гипотрофии базальных и парабазальных структур архитектоники миометрия [32, 84, 107].

Среди имеющихся патологий эндометрия, возможно, приводящих к нарушению имплантации, важное значение занимают доброкачественные гиперпластические процессы. Еще в прошлом столетии ряд исследователей, оценивая состояния слизистой матки, указывали, что характерным признаком патологии эндометрия являлись изменения акустической плотности, появления ровных утолщенных контуров с низким уровнем звукопроводимости [32, 84, 107, 150].

Точность эхографии в диагностике полипов эндометрия составляет 92,2-93,0 %, что выше, чем в идентификации гиперплазии эндометрия 80–86,1 % [88, 91]. Известно, что толщина М-эхо при нормальном эндометрии составляет $9,8 \pm 2,1$ мм, при полипах — $16,9 \pm 0,7$ мм, при гиперплазии эндометрия — $15,4 \pm 0,44$ мм [142].

Следовательно, согласно результатам многочисленных исследований, анализ толщины эндометрия позволяет не только сделать заключение о состоянии его имплантационных свойств, но и выявить органическую патологию [90].

Принимая во внимание современные литературные данные, предположим, что изолированная оценка только толщины и узора эндометрия не может обладать высокой прогностической ценностью по отношению к имплантации.

В последние десятилетия для детальной оценки эндометрия и характера внутриматочной патологии применяются современные общепринятые неинвазивные ультразвуковые методики — например, энергетическое и цветовое доплеровское картирование со спектральным анализом, что позволяет количественно и качественно оценить гемодинамику не только в сосудах крупного калибра, но и в терминальных ветвях маточных артерий [34, 35, 81, 181-184].

В многочисленных литературных источниках хорошо представлено кровоснабжение матки. Известно, что аркуатные артерии, являясь продолжением восходящей ветви маточной артерии, располагаются на границе наружного и среднего мышечных слоев [91].

Большинство специалистов сходятся во мнении, что гемодинамические показатели в маточных артериях, которые имеют наибольший диаметр просвета в сравнении с остальными сосудами матки, не способны полноценно отражать изменения перфузии эндометрия. В связи с этим многими авторами представляется наиболее целесообразным изучение кровотока в спиральных и базальных артериях. Изучение показателей доплерометрии, полученных путем сканирования проекции базального и прабазального слоя матки, является дополнительным методом, определяющим морфофункциональную состоятельность эндометрия – его нидационный потенциал [63, 92, 119, 213].

Для более достоверной оценки состояния слизистой матки следует выполнять гемодинамическое исследование в эндометриальной и в субэндометриальной зонах. Использование трансвагинального ЦДК для оценки кровотока в спиральных артериях впервые описано S. Kupesic и A. Kurjak (1993). Выводы исследований, касающихся анализа перфузии с использованием энергетического доплера, разнятся [182, 183].

Известно, что небольшие сосудистые веточки, отходящие от аркуатных артерий, называются радиальными артериями. При пересечении перехода из миометрия в эндометрий образуются терминальные ветви: прямые или базальные, кровоснабжающие базальный слой слизистой матки, и спиральные (парабазальные), питающие функциональный слой эндометрия.

Важно отметить, что в ходе менструального цикла только спиральные артерии подвергаются существенным анатомическим изменениям, реагируя на циклические изменения гормонального фона. Gong X. доказано, что у фертильных пациенток отмечается увеличение кровотока в терминальных артериях маточных сосудов в период имплантационного окна.

Трансформация сосудов подразумевает пролиферацию эндотелия, утолщение стенки и ее скручивание. Известно, что в период имплантационного окна под влиянием прогестерона происходит дифференцировка подэпителиальной капиллярной сети и спирализация артериол [70].

Парабазальные артерии играют важную роль в имплантации плодного яйца. Снижение способности к визуализации нередко характеризуется асимметрией визуализируемых локусов кровотока и снижением васкуляризации в базальных и парабазальных слоях [94, 117, 172, 174, 207, 213]. Нередко оценка терминальных артерий сопряжена со сложностями их визуализации.

В настоящее время группой исследователей было показано, что визуализация сосудов у пациенток с бесплодием значительно ниже, чем в группе фертильных наблюдаемых [65]. В настоящее время нет единой точки зрения, касающейся оценки частоты визуализации кровотока в слизистой матки у инфертильных пациенток. Согласно данным Achiron R. et al. (1995), кровотоков в эндометриальной зоне визуализируется в 92 % наблюдений. В других публикациях, напротив, сосудистые локусы в спиральных артериях зафиксированы в 21 % наблюдений [124]. Подобного мнения придерживаются и другие авторы, отмечая, что частота визуализации кровотока в эндометрии варьируется от 24,4 % до 28,6 % [37].

Еще в прошлом веке некоторые исследователи высказывали предположение, что фактор отсутствия субэндометриального кровотока имеет большую прогностическую ценность [182, 183]. Равномерное распределение цветовых зон характерно для доброкачественного процесса. При гиперплазии эндометрия отмечается увеличение количества радиальных артерий, а визуализация базальных артерий доступна у 85,7 % наблюдаемых [132]. Существует и иная точка зрения, согласно которой частота фиксации сосудов эндометрия при гиперплазии и наличии полипов остается невысокой. В железистых полипах визуализация возможна в 37,7 % наблюдений, в фиброзных полипах — в 31,3 % наблюдений [91, 132]. На широкий процентный диапазон указывает Терегулова Л. Е. (1996), утверждая, что при наличии полипов эндометрия сосуды регистрируются в 30,0–64,0 % исследований [109].

Что касается количественной оценки сосудистого сопротивления, то, по мнению Митькова В. В. (1997), кровотоков в полипах характеризуется низким сосудистым сопротивлением, высокой скоростью и разнообразными

направлениями [34, 117]. Тригулова Н. Е. установила вариации цифровых значений индексов кровотока при различных морфологических структурах: для полипов эндометрия $IP = 0,53$, для гиперплазии $IP = 0,65$ [109].

Не менее важными и интересными оказались результаты, представленные М. П. Плясуновой (2018). По ее мнению, достоверными доплерометрическими критериями эндометриальной дисфункции являются увеличение IP до 0,08, отсутствие его снижения во вторую фазу менструального цикла и уменьшение скорости кровотока до 2,5 см/сек в базальных и парабазальных сосудах [90].

В настоящее время ряд ученых определил, что для достоверной оценки качества слизистой матки следует оценивать состояние гемодинамики в эндометриальных и субэндометриальных зонах. Следовательно, для улучшения диагностической ценности и специфичности УЗИ при патологии эндометрия и оценки рецептивности необходимо применять цветное доплеровское картирование с количественной и качественной оценкой кровотока [34, 35, 218]. Таким образом, ультразвуковая оценка структуры эндометрия и показатели гемодинамики терминальных артерий маточной перфузии являются информативными критериями в оценке состояния эндометрия.

Несмотря на большую информативность многочисленных исследований, внедренных в практику, остаются по-прежнему нерешенные задачи. Появление трехмерного сканирования позволило по-новому взглянуть на существующие проблемы в диагностике патологии эндометрия при бесплодии.

В настоящее время возрос интерес к новым технологиям. С появлением в арсенале специалистов метода объемной реконструкции изображений представилось возможным оценить не только толщину и структуру, но объем эндометрия, а также провести анализ васкуляризации эндометрия и субэндометрия в режиме цветного и энергетического доплера и таким образом оценить морфофункциональное состояние эндометрия [16, 18, 102, 104].

Трехмерная визуализация позволяет получить различные проекции изображения, точно определить объем изучаемой плоскости, который

невозможно создать в 2D-режиме, однако в режиме 3D-реконструкции имеется отсроченная возможность обработать полученную информацию [84].

С учетом технических аспектов 3D-УЗИ разработано программное обеспечение VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis), которым объективизируются параметры перфузии и вычисляются параметры кровотока в объеме за счет автоматической калькуляции индексов объемной перфузии: индекса васкуляризации (VI) – количество сосудов в заданном объеме, индекса потока (FI), отражающий интенсивность кровотока; индекса сосудистого потока (VFI) или произведение FI и VI. Использование функции shell дает возможность анализировать область субэндометрия.

В контексте изучения эндометрия в работах зарубежных исследований показано, что объем эндометрия более точно указывает на вероятность наступления беременности, чем значение толщины слизистой матки [45]. В циклах зачатия ведущую роль в процессе имплантации имеет объем эндометрия, вычисленный в период имплантационного окна. Объем эндометрия менее 2,0–3 см коррелирует с низкой частотой инвазии трофобласта.

Среди причин бесплодия согласно результатам ряда исследователей объемный кровоток в эндометрии оказался выше у фертильных наблюдаемых, чем у пациенток с бесплодием [193]. Субэндометриальные индексы кровотока достоверно не отличались в исследуемых группах.

Следует отметить, что при отсутствии визуализации кровотока в эндометрии при помощи программы 3D-УЗИ в обследуемом цикле, у пациенток не было зафиксировано беременности [193].

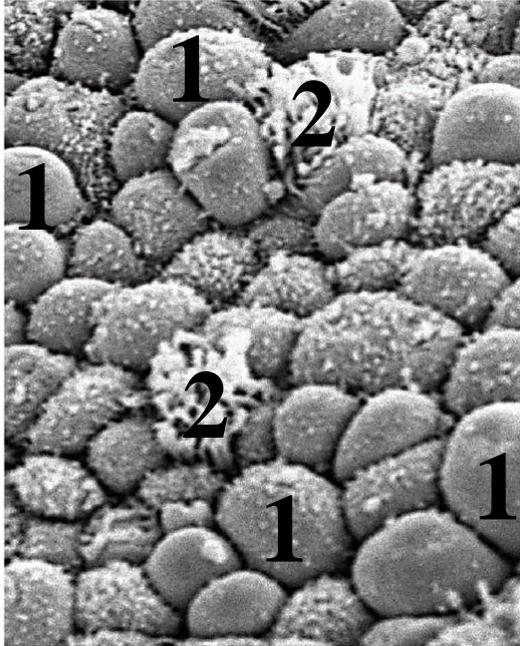
Использование в практике современных технологий 3D-сканирования существенно расширяют возможности оценки слизистой матки. Высокой информативностью в оценке функционального слоя матки по мнению Wang J. et al. (2017) обладает трехмерное ультразвуковое исследование с применением энергетической доплерометрии, поскольку возможна визуализация сосудов небольшого диаметра с низкой скоростью кровотока, что значительно расширяет возможности традиционной эхографии и делает метод более объективным [231].

Данный факт подтверждается большим метаанализом, проведенным в Китае Wang J. et al. (2018), который показал, что оценка кровоснабжения в субэндометриальной зоне позволяет судить о рецептивности эндометрия [232].

Прикладные возможности трехмерной сонографии настолько велики, что на данном этапе развития медицины остается много задач, требующих дальнейшего изучения. В контексте обсуждаемой темы 3-D-реконструкция и оценка субэндометрия и эндометрия с вычислением объемных индексов кровотока вызывают множество оживленных дискуссий.

Анализ литературных данных приводит к выводу о необходимости пересмотра диагностических критериев оценки имплантационных свойств слизистой матки, которые основывались бы не только на последних достижениях ультразвукографии, но и на передовых исследованиях биологических маркеров рецептивности эндометрия. Это позволило бы прогнозировать с высокой точностью наступление беременности как в спонтанных циклах, так и в циклах с применением ВРТ. Данные суждения и послужили основанием для представленного исследования.

Приложение 1

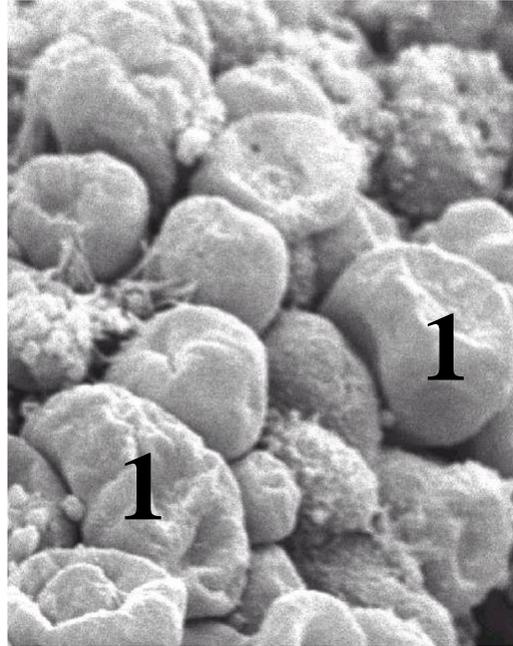
**Рисунок № 1**

Сканирующая электронная микроскопия.

Первая стадия развития пиноподий: 1 –

эктоплазматические протрузии
поверхностных эпителиальных клеток;

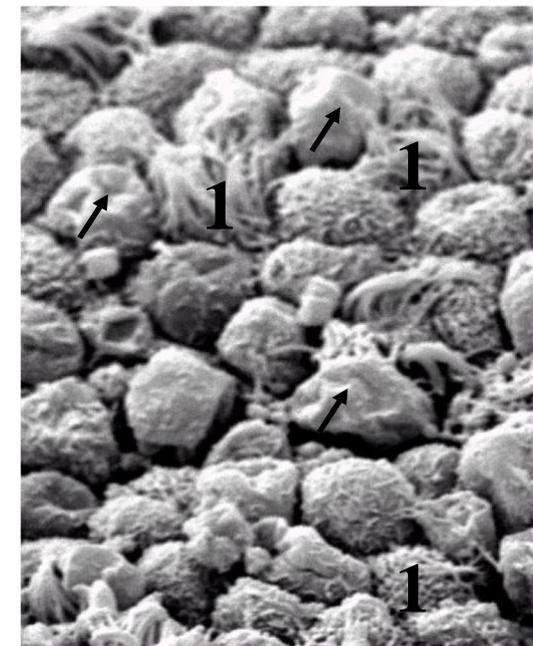
2 – микроворсины плазменных мембран
просветного эпителия.

**Рисунок № 2**

Сканирующая электронная микроскопия.

Вторая стадия развития пиноподий:

1 – пиноподии достигают максимальной
величины, образуют грибообразные
складки.

**Рисунок № 3**

Сканирующая электронная микроскопия.

Третья стадия развития пиноподий:

Дефекты апикальных поверхностей клеток (стрелки);
1 – появление микроворсин плазменных мембран
просветного эпителия.

ГЛАВА 2. КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2. 1 Характеристика наблюдений

Настоящая работа выполнена за период с 2017 по 2020 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России (зав. кафедрой — академик РАН, профессор Курцер М. А.) в гинекологических отделениях ГКБ № 31 ДЗ г. Москвы (главный врач — к. м. н. Ефремова Н. М.).

Согласно поставленной цели и задачам, мы изучили морфофункциональное состояние эндометрия у пациенток после органосохраняющего лечения по поводу эндометриoidных кист яичников.

Следуя критериям STRAW+10, в протокол исследования были включены 172 пациентки репродуктивного возраста [168], которые ранее перенесли органосберегающие оперативное лечение по поводу ЭКЯ.

Для решения поставленных задач мы позволили себе ранжировать пациенток по группам через 6 месяцев после операции, учитывая степень нарушения овариального резерва (ОР), согласно стандартным критериям (ESHRE 2011), основанием для констатации неизмененного ОР следует считать следующие значения: АМГ 1,2–2,5 нг/мл, количество антральных фолликулов (КАФ) не менее 5–7, по данным УЗИ. Для низкого ОР характерны показатели АМГ (менее 0,5–1,1 нг/мл), КАФ (менее 5–7) в одном ультразвуковом срезе.

Пациентки были распределены на две группы. В первую группу включены 114 исследуемых со сниженным овариальным резервом; во вторую группу вошли 58 - с умеренно сниженным ОР.

Тридцать соматически здоровых наблюдаемых репродуктивного возраста с нормальным менструальным циклом, составили группу контроля. Данные пациентки не принимали эстроген-гестагенные препараты в течение двух лет и обратились в клинику для подбора контрацепции.

Критериями включения в исследование являлись: репродуктивный возраст 19–42 года, регулярный менструальный цикл, молатеральные или билатеральные ЭКЯ в анамнезе, подтвержденных морфологическим заключением, отсутствие наступления беременности в течение 1 года регулярной половой жизни без предохранения, отсутствие приема эстроген-гестагенных препаратов и агонистов гонадотропин-рилизинг гормона.

Критерии исключения: пациентки ранее перенесшие операции на придатках матки, больные с пограничными и злокачественными опухолями яичников, с миомой матки, аденомиозом, эндокринными заболеваниями, с ИМТ более 35 кг/м² и мужским фактором бесплодия.

Возраст исследуемых находился в пределах 19 - 42 лет, составляя в 31,3±0,93 лет. Распределение наблюдаемых пациенток по возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1.
Возрастная характеристика пациенток после органосохраняющих операций по поводу эндометриoidных кист яичников

Возраст обследованных, лет	Группы обследуемых больных					
	Группа I n = 114		Группа II n = 58		Всего N = 172	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
19–24	12	10,5	9	15,5	21	12,2
25–30	30	26,3	19	32,8	49	28,5
31–36	43	37,6	17	29,3	60	34,8
37–42	29	25,4	13	22,4	42	24,4

Как видно из данных, представленных в таблице 1, соотношение возраста обследуемых с классификацией старения STRAW+10 определило, что наибольшее количество наблюдаемых 109 (63,4 %) находилось в возрастном диапазоне 25-36 лет, соответствуя активному репродуктивному периоду. Большинство пациенток в

группе с измененным овариальным резервом 73 (64,1 %) были в старшем репродуктивном возрасте.

При оценке антропометрических показателей мы подсчитали индекс массы тела (ИМТ). Среди обследованных, включенных в исследование, среднее значение ИМТ у большинства 109 (63,4 %) соответствовало нормативным показателям. Нарушение жирового обмена встречалось у 21 (12,2 %), дефицит массы тела выявлен у 16 (9,3 %) больных. Характеристика ИМТ пациенток обеих групп представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Характеристика ИМТ пациенток после органосохраняющих операций по поводу эндометриозных кист яичников

ИМТ, кг/м ²	Группы обследуемых больных					
	Группа I n = 114		Группа II n = 58		Всего N = 172	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Менее 18,5	11	9,6	5	8,6	16	9,3
18,5–24,99	65	57	44	75,9	109	63,4
25,1–30,0	38	33,4	9	15,5	21	12,2

В ходе изучения клинико-anamnestической характеристики, все пациентки были направлены в стационар в плановом порядке. Поводом для госпитализации послужило отсутствие беременности в течение одного года после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ у всех обследованных.

При поступлении в стационар все пациентки предъявляли те или иные жалобы, характер которых представлен в таблице 3.

Таблица 3.

Распределение жалоб обследуемых после органосохраняющих операций по поводу эндометриоидных кист яичников

Жалобы	Группы обследуемых больных					
	Группа I n = 114		Группа II n = 58		Всего N = 172	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Бесплодие						
<i>первичное</i>	88	77,2	42	72,4	130	75,6
<i>вторичное</i>	26	22,8	16	27,6	42	24,4
Характеристика менструальной функции						
<i>альгодисменорея</i>	70	61,4	20	34,5	90	52,3
<i>гиперполименорея</i>	26	22,8	12	20,7	38	22,1
<i>ациклические кровяные выделения</i>	52	45,6	17	29,3	69	40,1
<i>эуменорея</i>	78	68,4	44	75,9	122	70,9
Диспареуния						
<i>диспареуния</i>	7	6,2	3	5,2	10	5,8

Первичное бесплодие преобладало во всех группах и наблюдалось у 130 (75,6 %) обследованных, вторичное — у 42 (24,4 %). Нарушение менструального цикла в виде альгодисменореи встречалось у большинства обследованных 90 (52,3 %). Преобладающая доля пациенток с альгодисменореей встречалась в группе со сниженным овариальным резервом.

Болезненный половой акт (диспареуния) отмечали 10 (5,8 %) больных. Все обследуемые, независимо от состояния овариального резерва, страдали бесплодием.

Углубленное изучение менструальной функции показал, что средний возраст менархе находился в диапазоне от 10 до 14 лет и не отличался от таковых

показателей в популяции. Анализ возраста наступления менархе представлен в таблице 4.

Таблица 4.

Возраст менархе у больных после органосохраняющих операций по поводу эндометриоидных кист яичников

Возраст менархе, годы	Группы обследуемых больных					
	Группа I n = 114		Группа II n = 58		Всего N = 172	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
≤ 9*	6	5,3	3	5,2	9	5,2
10–12**	46	40,4	25	43,1	71	41,3
13–15**	54	47,4	29	50	83	48,3
≥ 16***	8	6,9	1	1,7	9	5,2

* до 9 лет (раннее менархе);

** от 10 до 15 лет (своевременное менархе);

*** 16 лет и более (позднее менархе)

Исходя из данных, представленных в таблице 4, у пациенток обеих групп, независимо от состояния овариального резерва, возраст наступления менархе наиболее часто располагался в диапазоне от 13 до 14 лет, составляя в среднем $13 \pm 0,27$ лет. Тщательный анализ становления менструальной функции показал, что средний возраст менархе незначительно отличался от нормативных показателей.

При этом позднее наступление менархе встречалось у обследуемых пациенток со сниженным овариальным резервом — у 8 (6,9 %), в то же время у наблюдаемых с неизменным овариальным резервом это имело место только у одной (1,7 %).

Длительность менструального цикла находилась в диапазоне от 21 до 35 дней, составляя в среднем $29,21 \pm 1,8$ дней. Менструальное кровотечение длилось в среднем $6,47 \pm 1,01$ дней.

Из анализа представленных в таблице 2 сведений, касающихся оценки менструальной функции, эменорея отмечена у 122 (70,9 %) пациенток, у каждой второй выявлены различные нарушения менструальной функции в зависимости от

состояния овариального резерва. Дисрегуляция менструального цикла по типу альгодисменореи наблюдалась у 90 (52,3 %) пациенток и не зависела от состояния овариального резерва. Аномальные маточные кровотечения встречались в два раза реже у пациенток с неизмененным овариальным резервом.

При анализе репродуктивной функции у наблюдаемых после оперативного лечения по поводу ЭКЯ выявлены те или иные изменения с учетом состояния овариального резерва. Данные о реализации репродуктивной функции у обследованного контингента представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Характеристика репродуктивной функции у пациенток после органосохраняющих операций по поводу эндометриоидных кист яичников

Репродуктивная функция	Группы обследуемых больных					
	Группа I n = 114		Группа II n = 58		Всего n = 172	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Беременности	12	10,5	14	24,1	26	15,1
Роды	4	3,5	6	10,3	10	5,8
Кесарево сечение	2	1,8	2	3,4	4	2,3
Артифициальные аборты	-	-	4	6,8	4	2,3
Самопроизвольные аборты	6	5,3	2	3,4	8	4,7
Внематочная беременность	-	-	-	-	-	-
Предохраняются от беременности*	-	-	2	3,4	2	1,2

**Комбинированные оральные контрацептивы, ВМК, барьерные методы контрацепции (презервативы)*

Отслеживая особенности репродуктивной функции, мы отметили процент наступления беременности у 26 (15,1 %) пациенток. При тщательной детализации репродуктивной истории у обследованных нами выявлено, что роды в анамнезе

встречались в 1,5 раза реже у обследуемых с измененным овариальным резервом в сравнении с неизменным ОР.

Удельный вес кесарева сечения в обеих группах достоверно не отличался. Обращает на себя внимание количество репродуктивных потерь у наблюдаемых со сниженным овариальным резервом — у 6 (5,3 %) и 2 (3,4 %) пациенток соответственно. Исследование контрацептивных установок показало, что ранее большая часть пациенток 170 (98,8 %) пренебрегали средствами предохранения от нежелательной беременности. Выполненный анализ гинекологической патологии установил те или иные нарушения.

В нашем исследовании мы тщательно проанализировали гинекологический анамнез: большинство пациенток — 149 (86,6 %) — имели те или иные гинекологические заболевания, характер которых представлен в таблице 6.

Таблица 6.
Перенесенные гинекологические заболевания у пациенток после органосохраняющих операций по поводу эндометриоидных кист яичников

Гинекологические заболевания	Группы исследуемых больных					
	Группа I n = 114		Группа II n = 58		Всего N = 172	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Воспалительные заболевания* матки и придатков	20	17,54	5	8,6	25	15,3
Заболевание шейки матки	10	8,8	5	8,6	14	8,1
Патология эндометрия***	52	45,6	22	37,9	74	43,1
Аномальное маточное кровотечение	42	36,8	17	29,3	57	33,1
Апоплексия яичников	9	7,9	3	5,1	12	7
Наружный генитальный эндометриоз	17	18,4	3	13,8	20	11,6
Отсутствие заболеваний	14	0,9	9	3,4	23	13,3

*вульвовагинит, цервицит, эндометрит, сальпингоофорит; **эктопия шейки матки, лейкоплакия, дисплазия шейки матки слабой степени (L-sil) полип шейки матки; ***гиперплазия и полипы эндометрия.

Совокупный анализ гинекологических заболеваний, представленный в таблице 6, свидетельствует о том, что выявленные заболевания шейки матки встречались с одинаковой частотой среди когорты обследованных. Наиболее часто среди всей совокупности обследованных больных встречались патологические изменения в эндометрии (гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия) — у 52 (45,6 %) и 22 (37,9 %) пациенток соответственно среди когорты всех обследованных.

Наблюдаемым с диагностированной патологией эндометрия под контролем гистероскопии выполнено раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки. Гиперпластические процессы эндометрия, согласно гистологическому заключению выявлены: железистая гиперплазия — у 14 (7 %) пациенток, железисто-кистозной гиперплазии — у 42 (30,2 %), железисто-фиброзного полипа — у 18 (10,5 %) исследуемых.

При наличии рецидивирующего полипа эндометрия проводилась электрохирургическая резекция с использованием высокочастотного гистерорезектоскопа Karl Storz (Германия). В последующем все пациентки получали гормональную терапию.

Преобладающее количество исследуемых с воспалительными заболеваниями матки и придатков выявлены в группе с измененным овариальным резервом. Всем обследованным с выявленными ранее воспалительными заболеваниями назначалась противовоспалительная и иммунотерапия в соответствии с клиническими рекомендациями и с учетом микробного возбудителя.

Наружный генитальный эндометриоз наблюдался у 29 (16,9 %) пациенток, всем была выполнена коагуляция очагов эндометриоза ранее в анамнезе. Анализ рассмотренной сопутствующей экстрагенитальной патологии суммирован в таблице 7.

Таблица 7.

Экстрагенитальные заболевания у пациенток после органосохраняющих операций по поводу эндометриoidных кист яичников

Сопутствующая патология	Группы обследованных больных					
	Группа I n = 114		Группа II n = 58		Всего n = 172	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Дыхательной системы*	12	10,5	6	10,3	18	10,5
Желудочно-кишечного тракта***	53	46,5	31	53,4	84	48,8
Гепатобилиарной системы****	27	23,7	8	13,8	35	20,3
Нарушение жирового обмена	11	8,7	4	6,9	15	8,7
Фиброзно-кистозная мастопатия	17	14,9	3	5,2	20	11,6
Остеохондроз	-	-	1	1,7	1	0,6
Сотрясение головного мозга	1	0,9	-	-	1	0,6
Мочевыделительной системы*****	11	8,7	6	10,3	17	9,9
Сердечно-сосудистой системы*****	28	24,6	12	20,7	40	23,3

*хронический бронхит

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

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

****хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей

*****хронический цистит, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь *****варикозное расширение вен нижних конечностей, вегетососудистая дистония, гипертоническая болезнь

Исходя из данных таблицы 7, обратим внимание на преобладание удельного веса выявленных заболеваний желудочно-кишечного тракта: хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический дуоденит, дуодено-гастральный рефлюкс, рефлюкс-эзофагит, геморрой, дивертикулез

толстого кишечника, хронический панкреатит, у большинства независимо от состояния овариального — у 84 пациенток, что составило 48,8 % от всей когорты обследованных.

К следующей патологии по частоте встречаемости следует отнести пациенток с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (варикозное расширение вен нижних конечностей, вегетососудистая дистония, гипертоническая болезнь), на долю которых приходится — 40 (23,3 %). Каждая пятая из 35 (20,3 %) страдала заболеванием гепатобилиарной системы: хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей.

Проведенная индивидуальная клиничко-anamnestическая систематизация всех обследованных свидетельствовала об отсутствии выраженной соматической патологии. Изучая особенности анамнеза, мы проанализировали количество и спектр перенесенных ранее оперативных вмешательств, частота и структура которых суммирована в таблице 8.

Таблица 8.
Перенесенные оперативные вмешательства в анамнезе у пациенток после органосохраняющих операций по поводу эндометриoidных кист яичников

Оперативные вмешательства	Группы обследованных больных					
	Группа I n = 114		Группа II n = 58		Всего N = 172	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Аппендэктомия	16	10,5	9	5,2	25	14,2
Холецистэктомия	4	3,5	-	-	4	2,3
Грыжесечение	2	1,8	1	1,7	3	1,7
Коагуляция и/или резекция места разрыва яичника	11	9,6	4	6,9	15	8,7
Коагуляция эндометриoidных очагов	21	18,4	8	13,8	29	16,9
Резекция молочной железы	5	4,4	3	5,2	8	4,7

По данным таблицы 8, преобладающей частотой оперативных вмешательств являлась коагуляция эндометриoidных гетеротопий у 29 (16,9 %) пациенток, следующей по частоте оперативного вмешательства выполнялась аппендэктомия у 25 (14,2 %) наблюдаемых. При совокупном анализе не выявлено какой-либо достоверной закономерности среди иных перенесенных оперативных вмешательств, как на органах брюшной полости, так и на органах малого таза.

Систематизация и анализ данных анамнеза исследуемых выявили отличия между граппами в характеристиках менструальной и репродуктивной функций. Установлено, что у пациенток со сниженным ОР наблюдались не только нарушения менструальной и репродуктивной функций, но также достоверно большая частота гинекологической патологии.

2. 2 Методы исследования

Кроме рутинных общеклинического и гинекологического обследований, в нашей работе использованы дополнительные методы исследования:

- ультразвукографическое сканирование в двух- и трехмерном режиме с использованием цветовой энергетической спектральной доплерометрии;
- определение сывороточной концентрации гипофизарных и стероидных гормонов (лютеинизирующий, фолликулостимулирующий гормоны, мМЕ/л; эстрадиол (E₂), пг/мл; прогестерон, нмоль/л);
- оценка сывороточного уровня ингибирующего фактора Мюллера, нг/мл;
- гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с морфометрией биоптатов эндометрия.

Данные о результатах дополнительных исследований представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Диагностические и лечебные мероприятия, проводимые пациенткам после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ

Объем оперативного вмешательства	Группы обследуемых больных					
	Группа I n = 114		Группа II n = 58		Всего n = 172	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Комплексное УЗИ органов малого таза						
2D-УЗИ с ЦДК	114	100	58	100	172	100
3D-УЗИ с ЦДК	114	100	58	100	172	100
Гормональное обследование						
стероидные гормоны ЛГ, ФСГ, E ₂ , прогестерон	114	100	58	100	172	100
АМГ, нг/мл	114	100	58	100	172	100
Оперативное лечение в анамнезе						
лапароскопия	114	100	58	100	172	100
гистероскопия + РДВ	70	61,4	35	60,3	105	61
Биопсия эндометрия						
I фаза 7–10 день МЦ	114	100	58	100	172	100
II фаза 18–22 день МЦ	114	100	58	100	172	100
Комплекс морфологических исследований						
морфологическое исследование	114	100	58	100	172	100
иммуногистохимическое исследование	114	100	58	100	172	100
анализ состояния пиноподий	114	100	58	100	172	100

Трансвагинальное ультразвуковое сканирование выполняли в послеоперационном периоде через полгода на аппарате LOGIQ E9 (GE Medical Systems, США) стандартизированным методом с использованием трансвагинального датчика с разрешающей частотой 3,3–10,0 МГц. Для снижения вероятности получения ошибочных данных, связанных с негативным влиянием

транзиторного асептического воспаления в ткани оперированной гонады, УЗИ проводили через 6 и 12 месяцев после лапароскопической энуклеации образования.

В первой фазе менструального цикла (на 7–10 день МЦ) проводилось ультразвуковое исследование с ЦДК в режиме 2D для оценки состояния овариального резерва: изучалось количество антральных фолликулов (КАФ), объем яичников (V , см³). Обращает на себя внимание, что у каждой десятой больной ИМТ был более 30 кг/м² среди всей совокупности обследованных пациенток.

Интраовариальный стромальный кровоток оценивался на основании (ЦДК) — цветового доплеровского сканирования: максимальная систолическая скорость кровотока (V_{max} , см/сек), индекс резистентности (ИР). Эхографический скрининг выполнялся на 7–10 и 18–22 день МЦ в так называемое имплантационное окно. Отражением эндометриального интерфейса служили: толщина эндометрия, измеряемая как максимальное расстояние между эхогенными зонами эндометрия и миометрием, проведенная в одной плоскости и проходящая через центральную ось тела матки в одной плоскости. Визуализировали наличие или отсутствие неровности смыкания передней и задней стенок тела матки, наличие гипер- или гипоэхогенных включений в проекции базального слоя эндометрия, диффузно-очаговых изменений в субэндометриальной зоне миометрия. Эндометрий считался рецептивным при визуализации тройной линии в день триггера овуляции. При наличии в проекции эндометрия полностью гомогенной гиперэхогенной структуры без центральной линии следует считать его.

При ЦДК осуществляли визуальную оценку внутриматочной гемодинамики, обращали внимание на интенсивность кровотока и характер распределения цветовых эхосигналов, оценивали численные показатели гемодинамики в терминальных ветвях маточных сосудах базальных и парабазальных артериях (индекс резистентности ИР и систолодиастолическое отношение С/Д)

Изучался объем эндометрия и объемный кровоток и эндометрия в режиме 2/3D-реконструкции.

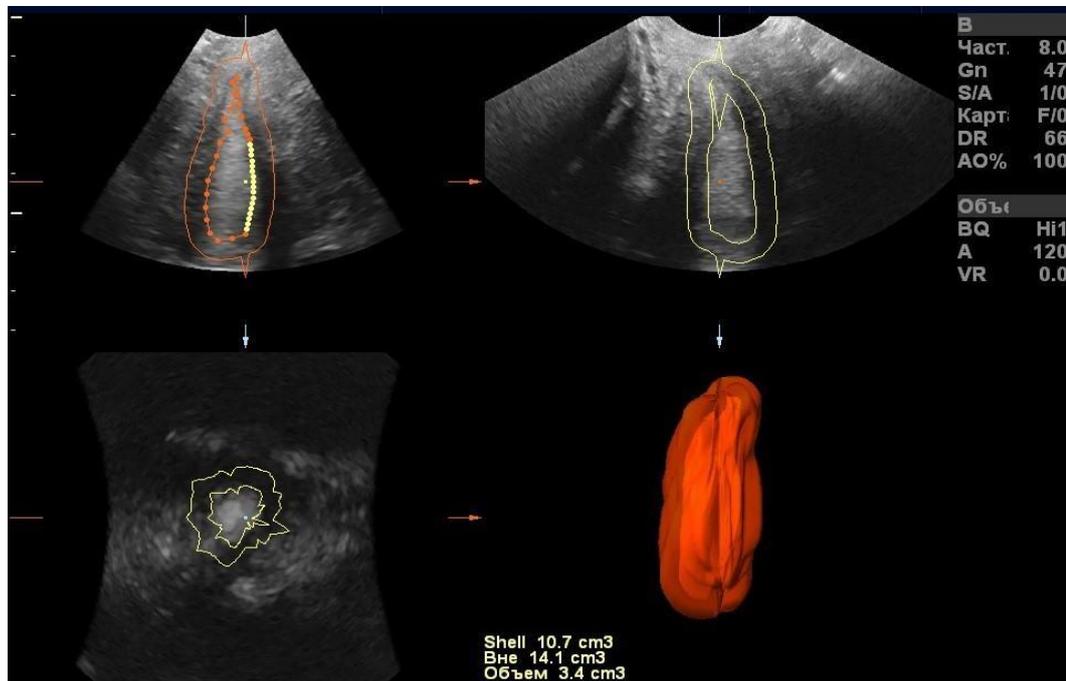


Рисунок 1 – 3D-УЗИ. Измерение объема эндометрия на 20-й день менструального цикла при помощи программного обеспечения VOCAL™ в ручном режиме.

После цветового картирования и спектральной доплерографии в 2D-режиме переходили к трехмерной реконструкции матки с применением функции энергетического картирования с помощью прикладной программы VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) [204]. Исследование велось на аппарате экспертного класса [Voluson 730 Expert GE Krets, Австрия] с использованием объемного трансвагинального датчика (3,3–10,0 МГц).

В мануальном режиме проводилось очерчивание границ эндометрия от внутреннего зева до дна матки с ротации через сагитальный срез с шагом 9 градусов, демаркационной линией служило миоэндометриальное соединение. На основании данных, полученных в режиме трехмерного энергетического доплера, проводилась калькуляция количественных параметров в автоматическом режиме в виде гистограмм, отображающих индексы объемного кровотока в

эндометриальной и субэндометриальной (режим SHELL с окантовкой по наружному контуру в 5 мм) зонах [16].

Проводилась оценка индексов кровотока: индекс васкуляризации (VI), выраженный в процентах, измеряет количество цветных вокселей в исследуемом объеме, представляя кровеносные сосуды в ткани. Индекс потока (FI) является средним значением цвета всех цветных вокселей, представляющим среднюю интенсивность цвета. Индекс сосудистого потока (VFI) представляет собой среднее значение цвета всех серо-цветных вокселей, которое отображает комбинированное представление васкуляризации и интенсивности потока.

Используя функцию shell, мы вычисляли объем с разной толщиной вокруг заданного эндометрия и оценивали васкуляризацию в этой оболочке. Это позволяло оценить так называемую область субэндометрия.

Всем пациенткам проводился биохимический мониторинг через 6-12 месяцев после оперативного лечения. Методом иммуноферментного анализа фирмы ELISA определяли сывороточное содержание гипофизарных и стероидных гормонов (ФСГ, ЛГ, E₂, прогестерон) наборами реактивов Hoffman La Roche (Швейцария). Иммуноферментный анализ сывороточного уровня антимюллерова гормона проводился с помощью набора фирмы DRS (США) и Hoffman La Roche (Швейцария).

Всем наблюдаемым, на 7–10 и 18–22 дни цикла производился забор аспирата эндометрия с использованием зондов «Юнона: Classic» («Симург», Беларусь). Полученный биоптат разделялся на две равные части для гистологического и иммуногистохимического исследований. После чего осуществлялась гистологическая автоматическая проводка макропрепаратов гистопроцессоре Leica ASP 30 (Германия). Заливка парафина проводилась на станции Leica EG 1150 (Германия). Срез тканей составлял 4 мкм; окрашивание по стандартной методике в автоматической станции Leica ST 5010 гематоксилином и эозином. Для микроскопии использовался микроскоп модели Leica DMLB (Германия) (окуляры с увеличением 10 x) с функцией записи на цифровую камеру Leica DFC 420 (Германия).

В полученных микропрепаратах проводилась гистологическая оценка фазы и стадии менструального цикла, диагностировалась сопутствующая патология эндометрия.

В рамках исследования дополнительно были проведены иммуногистохимические (ИГХ) и морфометрические методы исследования биоптатов эндометрия с целью исследования уровня экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в эндометриальных железах и строме.

Для ИГХ окраски использовался иммуностейнер фирмы Ventana Bench Mark ULTRA IHC/ISH (США) и антитела Ventana CONFIRM anti-Progesterone Receptor (PR)-(E2) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (США), связывающихся с ПР-А и ПР-В, а также Ventana CONFIRM anti-Estrogen Receptor (ER) (SP1) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (США), связывающихся с ЭР1.

Оценка иммуногистохимической реакции осуществлялась полуколичественным методом со стандартным подходом: подсчет числа клеток с положительной ядерной экспрессией на сто клеток в 10 полях зрения на увеличении 200х. Результат иммуногистохимической реакции для ПР и ЭР подсчитывали в баллах по шкале Allred, в которой процент позитивных клеток оценивается от 0 до 5 баллов, а интенсивность окрашивания — от 0 до 3 (таблица 1). Сумма двух показателей (TS) являлась критерием сопоставления рецепторного статуса наблюдаемых стала основой статистических расчетов в исследуемой выборке.

Мы выполняли биопсию эндометрия и анализировали полученные данные, опираясь на среднепопуляционные значения уровней экспрессии стероидных гормонов средней пролиферативной фазы менструального цикла у пациенток репродуктивного возраста в возрастном диапазоне от 18 до 42 лет с регулярным овуляторным циклом и отсутствием терапии комбинированными контрацептивами предыдущие полгода; важным условием также являлись нормальный уровень А4-андростендиона и тестостерона в крови. Овуляция идентифицировалась по концентрации сывороточного прогестерона и базальной температуре тела [85, 177, 185].

В биоптатах исследовалось строение поверхностного эпителия эндометрия с использованием морфометрических методов. Производился подсчет десяти полей зрения при увеличении 400х с определением процентного количества клеток, имеющих на апикальной поверхности куполообразные выпячивания (пиноподии).

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с применением сертифицированных программ Statistica 13.3 и Microsoft Excel 2019. Использовали методы описательной статистики. Количественные характеристики сравниваемых групп представлены в виде средних (M) и стандартных квадратических отклонений (SD) для величин, подчиняющихся нормальному распределению ($M \pm SD$), или медианы (Med) и интерквартильного размаха (25–75 % перцентили) в тех наблюдениях, когда было выявлено достоверное отличие распределения изучаемой переменной от нормального.

Для сравнения средних значений в двух параллельных группах использовали критерий Стьюдента (t). Оценка значимости межгрупповых различий по количественным признакам рассчитывалась по критерию Манна–Уитни и двустороннему точному критерию Фишера при сравнении по качественным признакам. Для оценки меры линейной связи между парами показателей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимали $\leq 0,05$.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ЭКЯ

Результаты клинических исследований

У пациенток с наружным генитальным эндометриозом частота встречаемости ЭКЯ, по данными различных авторов, варьирует в диапазоне 17 - 44%. После воспалительных заболеваний органов уrogenитального тракта эндометриоз занимает второе место среди причин, приводящих к инфертильности [4-7, 65, 81]. Несмотря на большое количество фундаментальных исследований, этиопатогенетические механизмы приводящие к бесплодию при эндометриозе до конца не изучены и являются предметом многочисленных дискуссий [134]. В последнее десятилетие наличие инфертильности у пациенток с ЭКЯ связывают с нарушением овариального резерва (ОР). Известно, что к причинам, приводящим к снижению ОР, относят возраст, наличие ЭКЯ, оперативные вмешательства на яичниках [81].

Рабочая группа Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology-ESHRE) в начале 2011 года пришла к консенсусу и определила критерии, определяющие сниженный овариальный запас: возраст пациенток старше 40 лет, количество антральных фолликулов менее 7 в одном ультразвуковом срезе; объем яичника менее 3,0 см³, вычисленный на 5-й день менструального цикла по формуле: $V = 0,5236 \times L \times W \times T$, где L – длина, W – ширина, T – толщина яичника; АМГ менее 1,1 нг/мл; избыточная масса тела (ИМТ ≥ 25). К неизмененному ОР относятся: количество антральных фолликулов (КАФ) не менее 5–7, объем яичника не менее 6,0 см³, показатели АМГ $\geq 2,5$ нг/мл.

3. 1 Клинико-anamнестическая характеристика обследованных пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ

Согласно поставленной цели и задачам, в исследование включены 172 пациентки с бесплодием, подвергнутые кистэктомии по поводу ЭКЯ не ранее 6 месяцев после хирургического лечения, как было отмечено в главе II.

Мы позволили себе ранжировать пациенток по группам в зависимости от степени снижения изучаемых предикторов ОР. За основу приняты диагностические критерии сниженного овариального резерва консенсуса ESHRE (2011). Первую группу составили 114 исследуемых с измененным овариальным резервом, вторую — 58 с неизменным ОР.

Контрольную группу составили 30 соматически здоровых наблюдаемых в возрасте от 18 до 42 лет с регулярным менструальным циклом, имеющие спонтанную овуляцию и не принимавшие комбинированную гормональную контрацепцию в течение 6 месяцев. Пациентки проходили обследование на клинической базе с целью назначения контрацепции.

При актуализации клинико-anamнестических сведений возраст превалирующего контингента первой группы составил $31,3 \pm 0,93$ года, наибольшее количество пациенток находилось в возрасте старше 30 лет.

Длительность заболевания от начала появления ЭКЯ до оперативного лечения варьировалась в широких пределах — от 6 месяцев до 5–6 лет ($3,1 \pm 0,89$ года). Больше половины пациенток (78 из 114) были прооперированы спустя полгода после установления диагноза. Две трети наблюдаемых ранее проходили обследование по поводу бесплодия, ассоциированное с ЭКЯ. Основываясь на консервативной позиции, показанием к оперативному лечению являлось рост размеров ЭКЯ до величины более 3,0 см в диаметре. Мы не поддерживаем подобную точку зрения, опираясь на исследования ряда ученых, поскольку наличие ЭКЯ инициирует ранний рост фолликулов и их атрезию [134]. В результате исчерпывается примордиальный пул и, следовательно, значительно снижается количество преантральных и антральных фолликулов. Подобные

процессы встречаются при ранней стадии развития ЭКЯ, даже при диаметре от 10 мм, что является аргументом против выжидательной тактики [134].

При оценке антропометрических данных у большинства пациенток 109 (63,4 %) средние значения ИМТ составили 18–24, что не отличается от нормальных показателей в популяции. При детализации нами отмечено, что ИМТ в первой группе значимо выше в сравнении с наблюдаемыми второй группы и составляет соответственно $23,9 \pm 0,8$ кг/м² и $20,8 \pm 0,5$ кг/м². Нарушение жирового обмена установлено у 21 (12,2 %) пациентки. В тоже время дефицит массы тела встречался в 1,3 раза реже — только у 16 (9,3 %).

Изучая особенности менструальной функции отмечено, что у большинства наблюдаемых 112 (65,12 %) длительность менструального цикла варьировалась от 21 до 35 дней, составляя в среднем $29,21 \pm 1,78$ дней, межгрупповые различия отсутствовали ($p > 0,05$). Отмечалось значительное преобладание нерегулярного цикла среди исследуемых первой группы: в 3 раза чаще по сравнению с наблюдаемыми второй группы. Продолжительность менструального кровотечения составляла 5–7 дней, в среднем $6,47 \pm 1,01$ дней. Каждая третья пациентка в обеих группах отмечала болезненные менструации. Аномальные маточные кровотечения зафиксированы у 69 (40,1 %). Характер нарушений менструальной функции представлен в таблице 10.

Таблица 10.

**Оценка менструальной функции обследованных пациенток после
органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ**

Параметры		Группы обследуемых больных					
		Группа I n = 114		Группа II n = 58		Всего n = 172	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Характер менструального цикла							
Регулярность	Регулярные	27	23,6	43	74,14	70	40,7
	Нерегулярные	87	76,3	15	25,8	102	59,3
Характер	умеренные 4–6 дней	73	64,0	41	70,7	114	66,3
	скудные 2–3 дня	9	7,9	3	5,2	12	6,9
	обильные > 6 дней	32	28	14	24,1	46	26,7
Длительность	< 21 дней	-	-	1	1,72	1	0,58
	21–35 дней	106	92,9	53	94,8	159	92,4
	> 35 дней	8	7	3	5,2	11	6,4
Боль	Болезненные	41	35,9	18	31,0	59	34,3
	Безболезненные	73	64,1	40	6,9	113	65,7
Нарушения менструального цикла	Альгодисменорея	70	61,4	20	34,5	90	52,3
	Гиперполименорея	26	22,8	12	20,7	38	22,1
	Ациклические кровяные выделения	52	45,6	17	29,3	69	40,1

При оценке жалоб наиболее часто отмечался переменный болевой синдром различной степени интенсивности у 155 (90,11 %) пациенток. У большинства 150 (87,2 %) — боли имели тянущий характер. При углубленном опросе установлена

психоэмоциональная лабильность, связанная с присутствующим болевым синдромом, приводящая к снижению качества жизни. Каждая вторая пациентка указывала на диспаурению. Подобные жалобы формировались у исследуемых в процессе наблюдения. Каждая третья страдала астено-невротическим синдромом, характеризующимся наличием слабости, высокой усталостью, снижением трудоспособности, депрессивным состоянием. Консультацией психотерапевта воспользовались 32 (18,6 %) пациентки.

На доклиническом этапе всем наблюдаемым выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза. Важно отметить, что у каждой третьей пациентки с ЭКЯ 57 (33,3 %) —ультрасонография позволила диагностировать патологию эндометрия. Опираясь на патогенетическое понимание происхождения ЭКЯ у остальных обследованных, нами была выполнена Pipelle-биопсия эндометрия, по результатам которой у 25 из 115 наблюдаемых также выявлена патология слизистой оболочки матки. Заболевание эндометрия не обнаружено только у каждой пятой.

Всем наблюдаемым с патологией эндометрия, выявленной при сонографическом исследовании и Pipelle-биопсии, выполнена гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием слизистой матки с последующим патологоанатомическим исследованием соскобов. Характер выявленной патологии представлен в таблице 11.

Таблица 11.

Характер выявленной патологии эндометрия у обследуемых после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ

Патология эндометрия	I группа n = 114		II группа n = 58	
	Абс.	%	Абс.	%
Железистая гиперплазия	7	6,14	5	8,62
Железисто-кистозный полип	47*	41,23	5*	8,62
Железисто-фиброзный полип	6*	5,26	12*	20,7

* $p > 0,05$

При анализе характера представленной патологии эндометрия, выявленной в анамнезе, отмечено, что преобладающей структурой гиперпластического процесса в эндометрии определялся железисто-кистозный полип, который встречался у 47 (41,2 %) пациенток первой группы. Железистая гиперплазия и железисто-фиброзный полип у обследованных определялись почти с одинаковой частотой (6,14 % и 5,26 % соответственно). Наблюдаемым после гистологической верификации патологии слизистой оболочки матки в послеоперационном периоде назначена гормональная терапия: микронизированный диеногест (Visanne – 2 mg) в течение 6 месяцев. Прослеживая особенности анамнеза заболевания у обследованных с выявленной патологией эндометрия, мы отметили преобладание билатерального расположения ЭКЯ — у 112 (98,2 %) пациенток — в сравнении с монолатеральными 3 (2,6 %). Величина ЭКЯ варьировалась от 3,0 до 6,0 см в диаметре, составляя в среднем $5,86 \pm 0,7$ см. Сопоставляя локализацию ЭКЯ и величину с выявленной патологией эндометрия, мы отметили корреляционную зависимость вышеописанных показателей.

У пациенток с двусторонней локализацией ЭКЯ и величиной более 4,0 см в диаметре патологический процесс в эндометрии встречался в 2,7 раза чаще. Следовательно, наличие гиперпластического процесса в эндометрии может быть обусловлено более выраженной гормональной нагрузкой как результат гиперэстрогении.

Патология шейки матки, подтвержденная кольпоскопическим и патоморфологическим заключениями, встречалась у каждой пятой наблюдаемой 11 (19 %). Достоверных различий в межгрупповом интервале среди всех обследованных мы не отметили. Частота встречаемости с учетом состояния овариального резерва значимо не отличалась — 6,1 % и 6,9 % соответственно по группам. Всем пациенткам проводилось лечение шейки матки: лазерная терапия у 3 (1,74 %), радиоволновая абляция или эксцизия у 6 (3,48 %) из них, цервикоскопия с полипэктомией по поводу полипа цервикального канала выполнена у 2 (1,16 %) исследуемых.

При отслеживании особенностей в сравниваемых группах и анализе сопутствующей хронической экстрагенитальной патологии не было выявлено значимой разницы в частоте встречаемости между группами.

Как было сказано ранее, всем пациенткам с ЭКЯ выполнено оперативное лечение в объеме кистэктомии. Углубленный интраоперационный анализ анамнестических данных показал, что во время операции у 118 (68,6 %) обследованных представлялось затруднительным идентифицировать четкую границу стенки ЭКЯ с неизменной тканью яичника. Вылущивание эндометриоидной кисты яичника нередко сопровождалось повышенной кровоточивостью, что потребовало использования дополнительного гемостаза, в качестве которого применялись селективная биполярная коагуляция и/или орошение факелом аргоно-плазменной коагуляции диффузно-кровооточащих участков.

Прослеживая особенности репродуктивной истории пациенток, мы отметили те или иные нарушения в реализации детородной функции. При детальной оценке выявлено преобладание частоты первичного бесплодия в сравнении со вторичным в первой группе у 88 (77,2 %) и 26 (22,8 %) пациенток соответственно. Наличие беременности в анамнезе зафиксировано у 12 (10,5 %) наблюдаемых с измененным овариальным резервом. Результаты реализации репродуктивного потенциала с учетом состояния овариального резерва суммированы в таблице 12.

Таблица 12.

Оценка репродуктивной функции у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ

Параметры		Группы обследуемых больных					
		Группа I n = 114		Группа II n = 58		Всего n = 172	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Количество беременностей в анамнезе		12	10,5	14	24,1	26	15,1
Родоразрешение	самопроизвол. роды	4	3,5	6	10,3	10	5,8
	кесарево сечение	2	1,8	2	3,4	4	2,3
Репродуктивные потери	артифициальные аборты	-	-	4	6,8	4	2,3
	самопроизвол. выкидыши	4	3,5	2	3,4	8	4,7
	неразвив. беременности	5	4,4	2	3,4	7	4,07
	поздние выкидыши	2	1,8	-	-	2	1,16
Нарушение репродуктивной функции	первичное бесплодие	88	77,2	16	27,6	104	60,47
	вторичное бесплодие	26	22,8	42	72,4	68	39,53

При анализе длительности и причину infertility установлено, что первичное бесплодие встречалось чаще у пациенток с измененным овариальным резервом — 88 (72,6 %) и 16 (27,6 %) соответственно по группам, вторичное — у 26 (22,8 %) и 42 (72,4 %) наблюдаемых. При оценке длительности infertility в парах определено, что у исследуемых со сниженным ОР длительность бесплодия составила $6,2 \pm 1,1$ лет, что в два раза больше, если сравнивать с обследованными с неизменным ОР — $3,2 \pm 0,9$ лет.

При детализации анамнестических данных было установлено, что число беременностей, закончившихся самопроизвольными родами, выше во второй группе пациенток (3,5 % и 10,3 % соответственно).

Согласно сведениям, представленным в таблице 11, искусственный аборт встречался у 4 (2,3 %) пациенток, причем исключительно во второй группе. Обращает на себя внимание преобладание удельного веса неразвивающейся беременности среди всей когорты обследованных. Самопроизвольное прерывание беременности малого срока отмечено в обеих группах с одинаковой частотой. Поздний самопроизвольный выкидыш отмечен только у пациенток с измененным овариальным резервом.

Индивидуальная клиничко-анамнестическая оценка показала отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии у всех наблюдаемых с учетом состояния овариального резерва (таблица 7, глава II).

Таким образом, систематизация клиничко-анамнестических результатов пациенток свидетельствовала о наличии межгрупповых отличий среди менструальной, репродуктивной функций и гинекологического анамнеза.

3. 2 Эхографическая оценка морфофункционального состояния яичников у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ

Сегодня рутинным и общепринятым методом в оценке состояния матки и придатков матки является трансвагинальная ультрасонография с цветовым доплеровским картированием (ЦДК).

Благодаря использованию высокочастотных трансвагинальных датчиков представляется возможным визуализировать не только структуру стромы яичника, но и архитектуру изучаемой гонады, оценить основные сонографические параметры ОР: количество и диаметр антральных фолликулов, их форму, расположение, а также определить объем овариальной ткани, оценить интенсивность интраорганный гемодинамики.

В настоящее проспективное исследование, как было отмечено ранее, включены 172 пациентки с бесплодием после органосберегающих операций по поводу ЭКЯ. На первом этапе в рамках оценки овариального резерва в послеоперационном периоде через 6 и 12 месяцев выполнялось ультразвуковое исследование в раннюю секреторную фазу менструального цикла (период

имплантационного окна). Данные ультразвукового мониторинга органов малого таза представлены в таблице 13.

Таблица 13.

Ультразвуковые параметры органов малого таза у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ

УЗ параметры		Группы обследуемых больных N = 172							
		Через 6 мес				Через 12 мес			
		I группа n = 114		II группа n = 58		I группа n = 114		II группа n = 58	
Длина шейки матки, мм		28,7 ± 0,2 (26,5–29,9)		29,3 ± 0,4 (28,1–30,5)		28,5 ± 0,2 (27,8–29,2)		29,6 ± 0,4 (28,9–30,6)	
Длина тела матки, продольный размер, мм		52,2 ± 0,7 (49,4–55,7)		55 ± 0,6 (49,9–57,2)		52 ± 0,7 (49,2–56,3)		55 ± 0,6 (49,5–56,9)	
Ширина тела матки, поперечный размер, мм		51,5 ± 0,4 (48,7–54,9)		53,8 ± 0,3 (51,2–57,2)		51,9 ± 0,4 (48,0–55,3)		53,4 ± 0,3 (49,6–56,0)	
Толщина тела матки, переднезадний размер, мм		36,1 ± 0,2 (34,5–37,1)		37,5 ± 0,5 (35,6–38,1)		35,8 ± 0,2 (33,2–37,6)		37,9 ± 0,5 (34,7–38,8)	
Толщина М-эхо, мм		5,5 ± 0,8 (3,0–7,1)		7,5 ± 0,95 (5,2–9,1)		7,2 ± 0,7 (4,0–11,6)		9,2 ± 0,95 (7,1–15,7)	
Объем яичника, V, см ³	оперированный	9,9 ± 0,5 (5,9–15,2)		12,8 ± 0,4 (7,4–16,5)		4,2 ± 0,8 (3,5–10,3)		6,0 ± 0,3 (4,5–12,6)	
	интактный	10,5 ± 0,7 (6,0–15,7)		13,1 ± 0,3 (7,1–15,4)		4,5 ± 0,4 (3,7–9,2)		6,4 ± 0,2 (4,6–13,4)	
Диаметр фолликулов, мм		3,6 ± 0,7 (2–5)		6,7 ± 0,3 (4–8)		4,6 ± 0,6 (3–5)		8,9 ± 0,4 (5–9)	
Овуляция в оперированном яичнике		11 (9,65 %)		14 (24,13 %)		24 (21,05 %)		30 (51,7 %)	
МАС, см/сек	1 фаза	14,5 ± 0,62 (9,6–18,9)		13,6 ± 0,45 (8,1–15,7)		10,4 ± 0,63 (6,8–13,9)		13,3 ± 0,41 (8,6–15,5)	
	2 фаза	16,8 ± 0,35 (10,7–19,8)		14,7 ± 0,56 (9,4–18,2)		12,4 ± 0,37 (7,8–16,1)		14,2 ± 0,54 (9,7–16,8)	
ИР	1 фаза	0,46 ± 0,06 (0,41–0,59)		0,46 ± 0,05 (0,42–0,53)		0,41 ± 0,04 (0,39–0,48)		0,49 ± 0,06 (0,45–0,61)	
	2 фаза	0,42 ± 0,05 (0,40–0,49)		0,45 ± 0,04 (0,40–0,51)		0,41 ± 0,05 (0,40–0,50)		0,48 ± 0,05 (0,44–0,62)	
Количество антральных фолликулов		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Менее 5 фолликулов		101	88,6	4	6,9	108	94,7	1	1,72
5–10 фолликулов		13	11,4	48	85	4	3,5	40	68,9
11–15 фолликулов		0	0	6	8,1	2	1,75	17	29,3
Среднее число		3,4 ± 0,5 (1–8)		7,7 ± 0,5 (3–13)		2,8 ± 0,6 (2–12)		8,6 ± 0,5 (4–15)	

Подсчет антральных фолликулов является одним из важных ультразвуковых предикторов овариального резерва. Согласно результатам, представленным в таблице 12, КАФ у пациенток первой группы (с измененным овариальным резервом) через 6 месяцев после операции варьировалось от 4 до 8, составляя в среднем $3,4 \pm 0,5$, что в 2,3 раза меньше среднего числа фолликулов пациенток контрольной группы ($p < 0,05$). Диаметр визуализируемых антральных фолликулов не превышал 4–5 мм, искомые имели неправильную, булавовидную форму и располагались преимущественно по периферии коркового вещества. Объем овариальной ткани составлял $6,9 \pm 0,5$ см³. У 101 (88,6 %) наблюдаемых визуализировалось не более 5 антральных фолликулов в одном ультразвуковом срезе, из них у 21 (18,4 %) при серошкальной визуализации на эхограммах объем яичника не превышал $6,5 \pm 0,6$ см³, лоцировались единичные деформированные фолликулы серповидной формы. Среднее количество антральных фолликулов составило $3,4 \pm 0,5$, что свидетельствовало о значительном снижении овариального резерва, за счет редукции их плотности, если сравнивать с популяционными показателями.

Индивидуально отмечены корреляция величины яичникового образования от 4,5 до 6,0 см в диаметре и объема овариальной ткани вкупе с поздним репродуктивным возрастом, который, как известно, является индикатором снижения ОР [102, 104]. Не исключается и непреднамеренное удаление фолликулов ввиду того, что стенка ЭКЯ формируется в результате инвагинации в корковый слой яичника с формированием выраженных подэпителиальных сращений [29, 46, 126, 217].

Оценка интраовариальной перфузии у большинства пациенток с измененным овариальным резервом 89 (78,2 %) характеризовалась усилением интенсивности кровотока в оперированной гонаде ($V_{\max} = 16,8 \pm 0,35$ см/сек, ИР = $0,42 \pm 0,05$).

При изучении морфофункционального состояния оперированного яичника признаки овуляции отмечены только у 11 (9,65 %) наблюдаемых. Выявлено нарушение функции оперированной гонады, которое характеризовалось запоздалым формированием желтого тела и наличием обедненного интраорганного

кровотока при ЦДК. У 21 (18,4 %) обследованных ультразвуковая картина соответствовала СЛНФ.

Систематизируя эхографические и предикторы овариального резерва у наблюдаемых первой группы через 12 месяцев после вылуцивания ЭКЯ зафиксировано улучшение морфофункционального состояния оперированных яичников только у 21 (18,4 %) пациентки в сравнении с предыдущим исследованием.

Объем гонады составил $6,1 \pm 0,5 \text{ см}^3$, КАФ варьировалось от 4 до 12, составляя в среднем $6,2 \pm 0,4$. Соответственно полученным изменениям были зарегистрированы показатели внутриорганного кровотока: $V_{\max} = 13,2 \pm 0,43 \text{ см/сек}$, $ИР = 0,41 \pm 0,05$, которые статистически достоверно не отличались в сравнении с предыдущим наблюдением ($p > 0,05$). Несмотря на улучшение морфофункционального состояния оперированных яичников, при динамической оценке сонографических маркеров во вторую фазу менструального цикла признаки овуляции визуализировались в 1,5 раза реже в сравнении с предыдущим наблюдением. Показатели ЦДК характеризовались низкими значениями, обедненным кровотоком.

При динамическом мониторинге у большинства наблюдаемых 93 (81,6 %) сохранялись те или иные нарушения морфофункционального состояния гонад. Сонографические маркеры регистрировали снижение плотности антральных фолликулов. Количество искомых варьировалось от 2 до 6, составляя в среднем $2,4 \pm 0,6$. Объем оперированных яичников не претерпевал значительных изменений ($V = 3,8 \pm 0,9 \text{ см}^3$) на протяжении всего периода наблюдения. Визуализировался единичный перифолликулярный кровоток, в дальнейшем определялась персистенция фолликула, которая была расценена как СЛНФ. У 90 (78,95 %) исследуемых зафиксирована ановуляция в оперированном яичнике. Наиболее выраженные морфофункциональные нарушения сохранялись у 13 (13,9 %) наблюдаемых, что характеризовалось значительно сниженным объемом овариальной ткани $2,0 \pm 0,3 \text{ см}^3$, единичными анэхогенными включениями 2–3 мм в диаметре, причем неправильной формы. При ЦДК зоны перифолликулярного

кровотока отсутствовали. Подобная ультрасонографическая картина расценена нами как синдром преждевременного истощения яичников.

Согласно результатам ультразвукового скрининга, у большинства 43 (74,13 %) наблюдаемых второй группы с неизменным овариальным резервом через 6 месяцев после оперативного лечения отмечено снижение объема оперированного яичника, ($V = 6,0 \pm 0,3 \text{ см}^3$) в 1,2 раза при сопоставлении с популяционными значениями. Отмечена незначительная редукция плотности антральных фолликулов. Количество визуализируемых фолликулов составляло в среднем $8,6 \pm 0,5$. Цветовое доплеровское картирование определяло зоны перифолликулярного кровотока, численные показатели которого характеризовались: $V_{\max} = 13,8 \pm 0,6 \text{ см/сек}$, $\text{ИР} = 0,49 \pm 0,05$.

При динамическом ультразвуковом мониторинге только у 4 из 93 пациенток отмечалась персистенция фолликула. При ЦДК зафиксирована сниженная перифолликулярная перфузия, сопровождающаяся увеличением внутриорганного импеданса: $V_{\max} = 13,2 \pm 2,3 \text{ см/сек}$, $\text{ИР} = 0,57 \pm 0,01$. В последующем выявлен СНЛФ.

У 30 (69,7 %) пациенток при динамическом скрининге установлены признаки овуляции с формированием желтого тела. Кровоток при ЦДК характеризовался достаточным уровнем перфузии ($V_{\max} = 16,8 \pm 3,3 \text{ см/сек}$, $\text{ИР} = 0,44 \pm 0,04$).

У остальных наблюдаемых 15 (25,8 %) не выявлено достоверных различий как в качественной оценке овариального резерва, так и в количественной. При детализации анамнеза данных отмечено, что все исследуемые находились в раннем репродуктивном возрасте; величина ЭКЯ на эхограммах не превышала 4,0 см в диаметре при эксцентричной локализации.

Согласно результатам комплексной оценки ультразвуковых предикторов овариального резерва, во второй группе через 12 месяцев после энуклеации ЭКЯ у большинства пациенток 53 (91,3 %) антральные фолликулы по величине, количеству, форме и расположению в паренхиме яичника не отличались от таковых в сравнении с контрольной группой. При сонографической оценке функционального состояния оперированных яичников у каждой второй пациентки

зарегистрированы признаки овуляции, у каждой третьей из них овуляция визуализировалась на 18–21 день менструального цикла, при динамическом мониторинге отмечалось снижение плотности перфузии желтого тела.

Оценка интраовариальной гемодинамики у большинства 50 (86,2 %) наблюдаемых зафиксировала улучшение максимальной артериальной скорости и индекса резистентности ($V_{\max} = 15,2 \pm 0,54$; ИР = $0,43 \pm 0,05$), что достоверно не отличалось от таковых в сравнении с контрольной группы ($p < 0,05$). При ультразвуковом скрининге коллатерального яичника у каждой второй определялись признаки овуляции.

Следовательно, выполненная ультразвуковая оценка предикторов овариального резерва в послеоперационном периоде у пациенток после энуклеации ЭКЯ позволила оценить морфофункциональное состояние генеративного аппарата, которое зависело от возраста наблюдаемых, величины ЭКЯ и локализации в структуре овариальной ткани, а также от моно- или билатерального расположения.

3. 3. 1 Эхографическая оценка морфофункционального состояния эндометрия у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ

Для успешного наступления беременности важной является оценка оптимальных условий со стороны матки и эндометрия. Вопросы неинвазивного анализа состояния эндометрия остаются наименее изученными. Нарушения ангиогенеза слизистой оболочки матки, которые нередко приводят к морфофункциональным изменениям, являются структурной единицей в патогенезе развития infertility. Ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием, (ЦДК) позволяет оценить кровоснабжение в матке на эндометриальном и субэндометриальном уровнях.

Для анализа внутриматочной гемодинамики у пациенток с ЭКЯ в послеоперационном периоде нами выполнено УЗИ с ЦДК в двух- и трехмерном режимах с использованием трансвагинального датчика. Эхографическое исследование выполнялось на 5–8 день после установленной овуляции, в период

имплантационного окна, который соответствует пику расцвета желтого тела и ассоциирован со снижением сосудистого импеданса в маточных артериях.

Особое внимание мы уделяли оценке состояния эндометрия, который является одной из самых динамических структур в организме женщины репродуктивного возраста. Отражением эндометриального интерфейса служили: эхоструктура и толщина эндометрия, состояние базального и функционального слоя. Ультразвуковые маркеры рецептивности включали объем искомого, эндометриальную и субэндометриальную перфузию. На втором этапе при помощи программы VOCAL проводилась трехмерная реконструкция последовательных ультразвуковых срезов, полученных в режиме энергетического доплера. Анализировались параметры кровотока в объеме за счет автоматической калькуляции индексов объемной перфузии: индекса васкуляризации (VI) – количество сосудов в заданном объеме (насыщенность объема интереса), индекса потока (FI), отражающий интенсивность кровотока; индекса сосудистого потока (VFI) или произведение FI и VI (соотношение цветных вокселей к их общему числу). Использование функции shell дает возможность анализировать область субэндометрия [141].

Мы придерживались классификации M. Applebaum (2002 г.) для оценки зон васкуляризации сосудистой системы эндометрия.

При ультрасонографическом сканировании матки в серошкальном режиме у большинства пациенток первой группы 89 (78,1 %) с измененным овариальным резервом тело матки располагалось срединно (anteflexio-versio), у 25 (22,0 %) из них отклонено назад (retroflexio-versio), длина тела варьировалась от 49 до 57 мм, составляя в среднем $52,2 \pm 0,7$ мм, ширина колебалась от 48 до 56 мм ($51,9 \pm 0,4$ мм), переднезадний размер варьировался в пределах 33–38 мм ($35,8 \pm 0,2$ мм).

Метод определения структуры эндометрия основывался на ультразвуковых изменениях слизистой матки в секреторной фазе менструального цикла, связанных со способностью гликогена поглощать волны ультразвука.

При выполнении эхолокации за толщину эндометрия принимали максимальное значение переднезаднего размера M-эхо. Известно, что медианное

отражение представляет собой удвоенный слой слизистой матки при продольном сканировании. Обращали внимание на срединную линию смыкания между этими слоями. Визуализируемая толщина и структура эндометрия объективно отражают патоморфологические изменения железистой ткани матки [34, 153]. При оценке сонографической структурности наличие своеобразной (тонкой эхогенной полоски в центре М-эха, гиперэхогенного контура на границе эндометрия и миометрия) являлось признаком полноценности секреторной фазы и расценивалось как максимально восприимчивый к имплантации эндометрий, визуализация же немногослойного (однородного) эндометрия являлась маркером невосприимчивости.

При эхографическом анализе зона соприкосновения слоев передней и задней стенок матки у пациенток первой группы через 6 месяцев после операции, в большинстве наблюдений 88 (77,19 %) характеризовалась средней эхогенностью в сравнении с прочей тканью эндометрия. У 26 (22,81 %) исследуемых визуализировалась тонкая гиперэхогенная линия соприкосновения, у 6 (5,3 %) пациенток определялись единичные зоны повышенной эхогенности, характеризующаясь неровностью и зазубренностью внутреннего контура функционального слоя между эндометрием и миометрием, что может свидетельствовать о наличии перенесенного воспалительного процесса с вовлечением не отторгающегося камбиального слоя слизистой оболочки матки. У 11 из 26 отмечались единичные зоны повышенной эхогенности, представляющие собой участки фиброза или кальциноза с акустическим эффектом, который распространяется в проекции базального слоя эндометрия. Характерным было наличие фрагментарности и утолщения границы соприкосновения передней и задней стенок срединного отражения (рисунок 2).

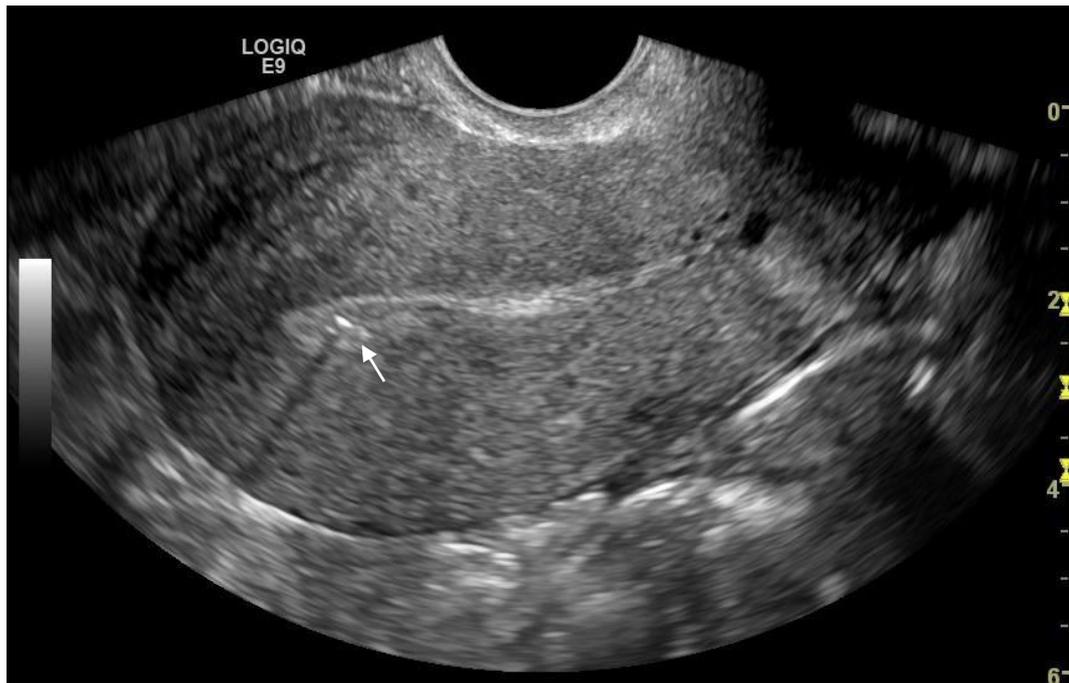


Рисунок 2 – Двухмерное ультразвуковое исследование. Фрагментарность утолщения границы соприкосновения передней и задней стенок эндометрия, единичные зоны повышенной эхогенности с акустическим эффектом (стрелка).

Следует отметить, что пациентки отрицали наличие воспалительных заболеваний в анамнезе, однако 8 из 11 указывали на инструментальное удаление плодного яйца и выскабливание слизистой матки по поводу неразвивающейся беременности малого срока.

Эхографическая картина эндометрия на 20–22 день менструального цикла (6–8 день после овуляции) при 28–дневном менструальном цикле соответствовала среднему периоду фазы секреции у 57 (50,0 %) наблюдаемых и характеризовалась повышенной эхогенностью: эндометрий имел характерную структуру с начальными признаками секреторной трансформации. У 13 (11,4 %) пациенток визуализировались гипо- или анэхогенные включения не более 2 мм, сформировавшиеся, возможно, за счет секрета желез.

Гиперэхогенная линия смыкания слоев эндометрия в центре, имела нечеткую линию у половины обследованных 55 (48,2 %), у оставшихся — граница смыкания переднего и заднего листков стенок матки отчетливо не визуализировалась. У

каждой второй из 55 (48,2 %) гипоэхогенный фрагмент эндометрия имел булавовидную или каплеобразную форму, постепенно сужаясь по направлению к внутреннему зеву.

Известно, что толщина эндометрия в естественном цикле под воздействием гормональной регуляции претерпевает значительные изменения [34, 35]. Сегодня доказано, что толщина функционального слоя матки менее 7–8 мм в отсутствие структурности эндометриального паттерна считается недостаточным для nidации оплодотворенной яйцеклетки. Мы, как и другие исследователи, использовали термин «тонкий эндометрий» для обозначения слизистой оболочки матки, толщина которой при УЗИ не превышала 8 мм в фазу секреции [176].

Средняя толщина эндометрия у преобладающего большинства пациенток 69 (60,5 %) составила $7,2 \pm 0,7$ мм с вариациями от 5,2 до 8,8 мм. Данные показатели были достоверно ниже в сравнении с популяционными значениями ($p < 0,05$), что позволило нам расценить эндометрий как умеренно тонкий. Следует отметить, что у 19 (16,7 %) исследуемых в анамнезе имелись указания на неразвивающуюся беременность.

Выраженное истончение железистого слоя матки зафиксировано у 24 (21,1 %) пациенток, что не соответствовало фазе менструального цикла, толщина искомого варьировалась от 3,4 до 5,7 мм, составляя в среднем $4,7 \pm 0,8$ мм и расценено как экстремально тонкий эндометрий. У всех отмечались косвенные признаки хронического эндометрита, наблюдаемые находились в позднем репродуктивном возрасте и имели отягощенный гинекологический анамнез. Каждая вторая обследованная была оперирована по поводу билатеральных ЭКЯ. У 6 из 12 величина эндометриоидных кист составляла 5,4–7,6 см.

У остальных больных 21 (18,4 %) толщина эндометрия колебалась от 8,1 до 11,6 мм и составляла в среднем $10,05 \pm 0,9$ мм. Следовательно, по нашим данным, только у каждой пятой из пациентки толщина эндометрия приближалась к численным показателям здоровых женщин.

Известно, что сонографические характеристики эндометрия, по-видимому, связаны с изменениями железистой и сосудистой архитектоники слизистой матки

[37]. При визуальной оценке обращали внимание на базальный и функциональный слои в перивульторный период менструального цикла.

Патологических образований в структуре эндометрия нами не выявлено ни у одной пациентки. Однако у каждой второй наблюдаемой 56 (49,12 %) было зафиксировано несоответствие эхо-структуры (узора) фазе менструального цикла.

Ультразвуковой скрининг показал, что у большинства обследуемых 93 (81,6 %) толщина эндометрия была значительно снижена в сравнении с таковой контрольной группы: в 1,4 раза у пациенток с тонким эндометрием и в 2,1 раза — с экстремально тонким.

Безусловно, эхография в серошкальном изображении является высокоинформативным методом диагностики в оценке состояния эндометрия, однако толщина М-эха носит субъективное значение, в связи с чем применение 3D-УЗИ с определением объема эндометрия более показательнее. Всем пациенткам была выполнена трехмерная реконструкция эндометрия с автоматической калькуляцией его объема (рисунок 3).

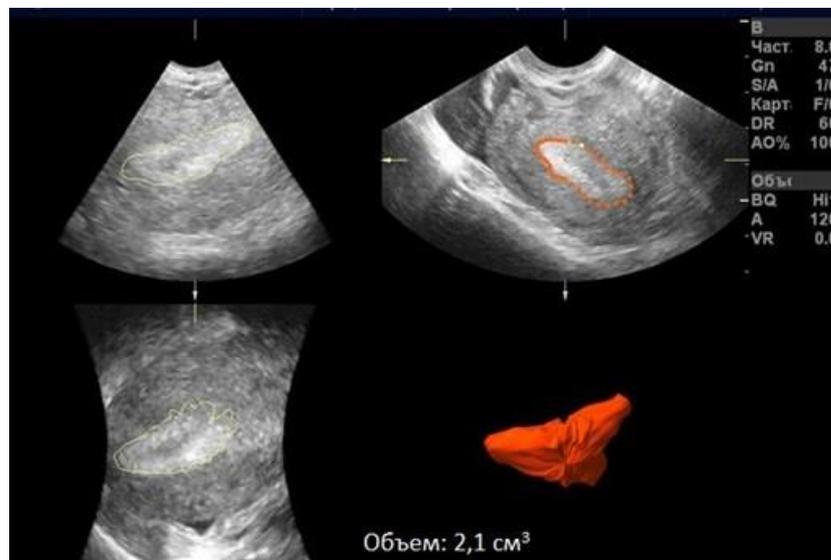
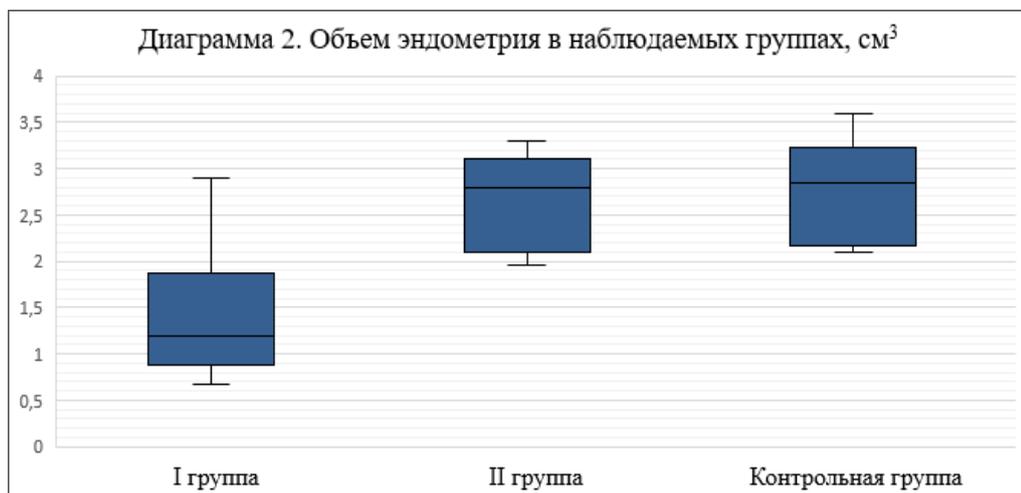
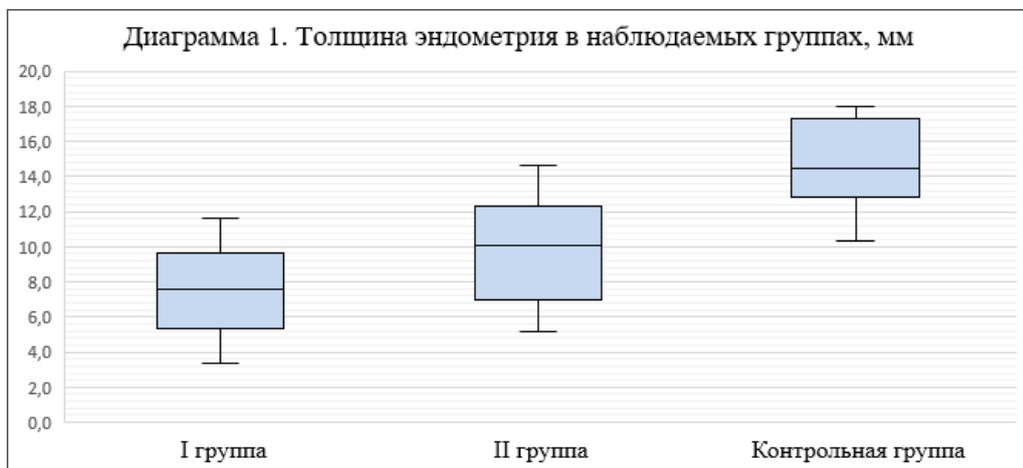


Рисунок 3 – Трехмерное ультразвуковое исследование. Объем эндометрия, см³.

Объем ткани слизистой матки у пациенток с умеренно тонким эндометрием варьировал от 1,71 до 2,91 составляя в среднем $2,1 \pm 0,42 \text{ см}^3$, что достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

У всех обследованных с экстремально тонким эндометрием изучаемый показатель колебался от 0,67 до 1,97 см^3 ($1,05 \pm 0,41 \text{ см}^3$). Выявлено достоверное снижение объема эндометрия: средние численные показатели были в 1,2 раза ниже таковых в контрольной группе.

Только у каждой десятой пациентки с измененным овариальным резервом данный показатель достоверно не отличался от цифровых значений фертильных женщин, варьируясь от 1,99 до 2,9 и составляя в среднем $2,78 \pm 0,42 \text{ см}^3$. Нами получена положительная корреляционная зависимость между толщиной эндометрия и объемной реконструкцией искомого. Выполненные сравнительные анализы толщины и объема эндометрия у обследуемых пациенток представлены на диаграммах 1, 2.



В настоящее время суждение о морфофункциональном состоянии слизистой матки базируется на гемодинамических показателях дистальных ветвей сосудистого дерева. УЗ-исследование с ЦДК позволяет более комплексно оценить состояние матки и имплантационных свойств эндометрия. Нами изучены эндометриальный и субэндометриальный кровотоки.

При анализе гемодинамики в сосудах у 114 пациенток с измененным овариальным резервом с применением доплеровского картирования, оценивались интенсивность и симметричность перфузии всех ветвей сосудистого русла матки (маточных, аркуатных, радиальных, базальных и спиральных). Дентифицировались угонезависимые индексы кривых скоростей кровотока (КСК), индекс резистентности (ИР), пульсационный индекс (ПИ). Маточные, аркуатные и радиальные артерии лоцировались у всех обследованных. Мы посчитали целесообразным представить частоту визуализации только терминальных ветвей маточного кровотока, которая характеризовалась значительной вариабельностью и имела более отчетливую смысловую оценку (таблица 14).

Таблица 14.

Частота визуализации терминальных ветвей маточных артерий у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ

Изучаемые артерии	Через 6 мес. после операции				Через 12 мес. после операции			
	I группа n = 114		II группа n = 58		I группа n = 114		II группа n = 58	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Базальные	59	51,7*	42	72,4*	49	43,1*	30	51,7*
Спиральные	28	24,5*	20	34,5*	18	15,9*	14	24,1*

* $p < 0,05$ — в сравнении между группами

Согласно данным, представленным в таблице 13, при ультразвуковом сканировании базальные артерии зафиксированы у 59 (51,7 %) обследуемых, спиральные — у 28 (24,5 %) в первой группе; а во второй группе соответственно у 42 (72,4 %) и 20 (34,5 %) пациенток. Количество обследуемых, у которых представилось лоцировать кровотоки в концевых артериях сосудистого русла матки,

было в 1,2 раза меньше в сравнении с фертильными женщинами. Столь выраженное обеднение сосудистого рисунка и ассиметричное распределение цветовых сигналов является отражением неадекватной интраорганной перфузии, которая может осложнять наступление и течение беременности.

Большую прогностическую ценность в определении эндометриальной перфузии представляет количественная оценка индексов терминального кровотока. Проведенная оценка УЗИ с ЦДК в базальных и спиральных артериях в среднюю фазу секреции выявила увеличение ИР, а также систолидиастолическое соотношение у большинства пациенток 78 (68,4 %) в сравнении с контрольной группой (рисунок 4).

Для базальных артерий $ИР = 0,78 \pm 0,05$ варьировался от 0,40 до 0,85; систолидиастолическое соотношение находилось в интервале от 1,65 до 3,9 ($3,67 \pm 0,05$).

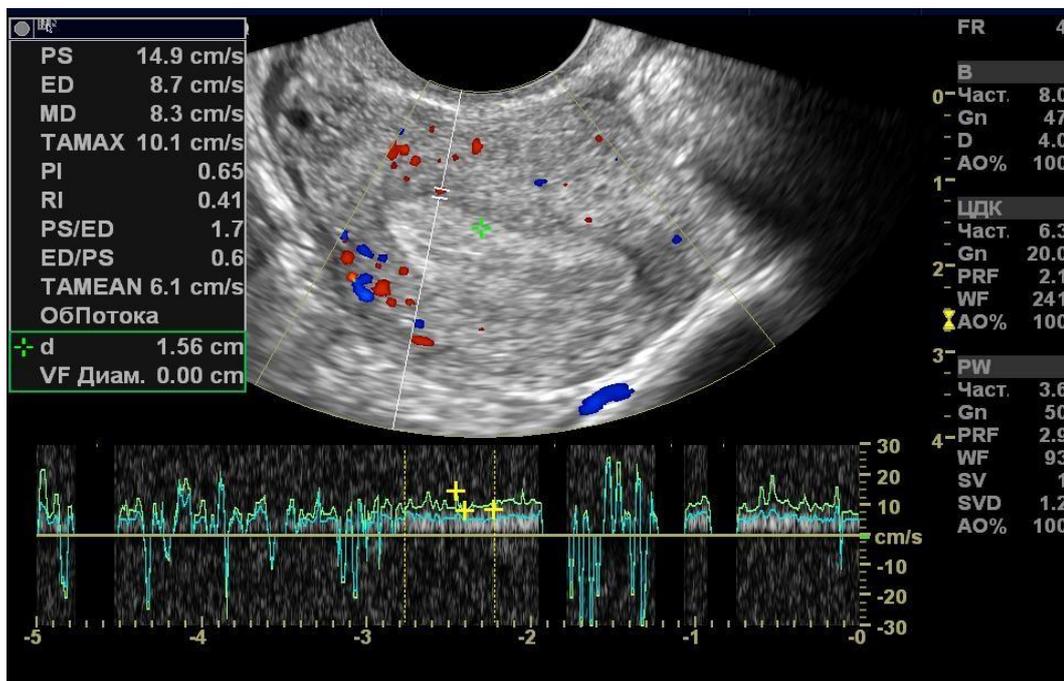


Рисунок 4 — Спектральная доплерометрия в базальных артериях у пациентки после лапароскопической энуклеации ЭКЯ.

Гемодинамические показатели спиральных артерий соответствовали: $ИР = 0,71 \pm 0,04$ с колебаниями 0,51–0,98; $С/Д = 3,1 \pm 0,08$ в пределах 2,6–3,9. Следует

констатировать, что увеличение ИР и его монотонный характер на протяжении всей секреторной фазы, а также увеличение С/Д в базальных и спиральных сосудах следует соотнести с эндометриопатией.

Динамика спектральной доплерометрии терминальных ветвей маточных артерий в секреторную фазу менструального цикла представлена в таблице 15.

Таблица 15.

Динамика показателей спектральной доплерометрии терминальных ветвей маточных артерий в секреторную фазу менструального цикла

Группы	Терминальные ветви маточных артерий	Параметры кровотока			
		ИР		С/Д	
		Через 6 мес.	Через 12 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
I Группа n = 114	Базальные	0,78 ± 0,05* 0,49–0,85	0,61 ± 0,08 0,44–0,76	3,67 ± 0,05* 2,45–3,9	2,71 ± 0,17 2,1–3,4
	Спиральные	0,71 ± 0,04* 0,51–0,98	0,53 ± 0,01 0,45–0,88	3,1 ± 0,08* 2,6–3,9	2,38 ± 0,09* 1,9–3,3
II Группа n = 57	Базальные	0,64 ± 0,03* 0,49–0,87	0,58 ± 0,05 0,55–0,64	2,61 ± 0,06* 1,98–2,81	2,52 ± 0,03 1,86–2,56
	Спиральные	0,59 ± 0,03* 0,42–0,97	0,55 ± 0,06 0,4–0,86	2,06 ± 0,08* 1,64–2,45	1,98 ± 0,07* 1,55–2,39

* $p < 0,05$ — в сравнении между группами.

Проведенные нами исследования оценки гемодинамики показателей терминальных ветвей маточных артерий (таблица 14) позволили выявить достоверную корреляционную зависимость между толщиной эндометрия и характеристиками кровотока. Так, у 69 (60,5 %) наблюдаемых с тонким эндометрием зафиксирован высокорезистентный кровоток: уровень перфузии в базальных артериях увеличен в 1,5 раза для индекса резистентности и в 1,2 раза для систолодиастолического соотношения (ИР = 0,73 ± 0,05; С/Д = 3,67 ± 0,05) при сопоставлении с показателями контрольной группы. Кровоток имел линейный монотонный характер на протяжении всей секреторной фазы без динамики к улучшению.

Подобная тенденция выявлена и при изучении спиральных артерий, где ИР был увеличен в 2,2 раза, а С/Д-соотношение — в 1,6 раза в сравнении с группой контроля (таблица 14). Истончение слизистой матки, вероятнее всего, ассоциировано с бедной васкуляризацией и высоким сопротивлением кровотока в терминальных артериях сосудистого дерева.

Ультразвуковой скрининг, выполненный через год после органосохраняющих операций, не имел выраженной положительной динамики в оценке эхографической структуры и толщины слизистой матки. У большинства пациенток 60 (52,6 %) в первой группе сохранялся умеренно тонкий эндометрий, толщина его варьировалась от 5,6 до 9,1 мм, составляя в среднем $7,5 \pm 0,8$ мм, что не имело достоверной разницы по сравнению с результатами предыдущего исследования ($p > 0,05$). При оценке сонографической структуры эндометрия выявлено, что у каждой третьей пациентки искомый не соответствовал изучаемой фазе менструального цикла: отсутствовал однородный фенотипический вид. Наличие характерного пятислойного паттерна было выявлено у 40 из 60 исследуемых. У каждой пятой наблюдаемой из 40 эндометрий был неравномерно утолщен, отмечалась зазубренность внутреннего контура функционального слоя (узор) эндометрия.

Выраженное истончение слизистой матки зафиксировано у 20 (17,5 %) пациенток. Толщина варьировалась от 3,6 до 5,8 мм, составляя в среднем $5,3 \pm 0,8$ мм (экстремально тонкий эндометрий), что считают критическим значением для успешной имплантации плодного яйца [99]. Толщина слизистой матки у 11 (9,6 %) не превышала 4,3 мм, сохранялись ультразвуковые признаки органической патологии. Визуализировались единичные зоны повышенной эхогенности между эндометрием и миометрием, представляющие собой участки фиброза или кальциноза с акустическим эффектом, распространяющимися в проекции базального слоя. Для 8 из 11 исследуемых характерным было наличие фрагментарности, а также утолщение границы соприкосновения передней и задней стенок, или асимметрия срединной части М-эха. Подобную эхографическую структуру следует соотносить с гипопластическими эндометриопатиями. Отметим,

что все пациентки отрицали наличие хронического воспалительного заболевания в анамнезе, однако у всех были указания на инструментальное удаление плодного яйца и выскабливание слизистой матки по поводу неразвивающейся беременности малого срока. Воспалительные причины могут приводить к поражению базального слоя эндометрия, а вследствие этого к прогрессированию фиброза стромы эндометриального паттерна.

Толщина эндометрия у 34 (29,8 %) обследуемых колебалась от 8,9 до 11,6, составляя в среднем $10,1 \pm 0,9$ мм, и приближалась к общепопуляционным значениям. Качественная характеристика слизистой матки соответствовала секреторной фазе менструального цикла. Гипоэхогенный фрагмент имел булавовидную или каплеобразную форму, сужаясь по направлению ко внутреннему зеву. Визуализируемая эхо-структура эндометрия не отличалась от таковых у здоровых женщин.

При сравнении объема внутреннего слоя матки с данными предыдущего исследования выявлено, что у наблюдаемых с умеренно тонким эндометрием среднее значение выше обозначенного показателя было выше в 1,1 раза ($2,5 \pm 0,55$ см³), что не имеет статистически значимой мощности ($P = 0,05$).

У исследуемых с экстремально тонким эндометрием значения трехмерной реконструкции оставались без существенных изменений ($1,9 \pm 0,51$ см³).

Пациентки, у которых толщина слизистого слоя матки соответствовала таковой у здоровых женщин, объем эндометрия варьировался в диапазоне нормальных значений, составляя $2,9 \pm 0,61$ см³ ($P = 0,05$).

Ультразвуковой мониторинг через 12 месяцев после оперативного лечения по поводу ЭКЯ зафиксировал уменьшение визуализируемых локусов кровотока в базальных и спиральных артериях: у 49 (43,1 %) пациенток в базальных сосудах и у 18 (15,9 %) наблюдаемых — в спиральных в первой группе; у 30 (51,7 %) и 14 (24,1 %) во второй группе соответственно в сравнении с предыдущим наблюдением (таблица 13).

Согласно полученным результатам спектральной доплерометрии, выявлено улучшение перфузии в терминальных ветвях маточных артерий,

характеризующееся снижением ИР и С/Д соотношения по сравнению с предыдущим исследованием (таблица 14). Индекс резистентности в базальных и спиральных артериях для большинства исследуемых 60 (52,6 %) составил $0,61 \pm 0,08$ и $0,53 \pm 0,01$; систолодиастолическое отношение $2,71 \pm 0,17$ и $2,38 \pm 0,09$ соответственно.

Сопоставляя показатели интраорганной перфузии с толщиной слизистой матки у 53 (46,5 %) пациенток с умеренно тонким эндометрием, толщина которого не превышает 7,2 мм, показатели кровотока отражали незначительное увеличение индекса резистентности в сравнении с предыдущим исследованием как в базальных, так и в спиральных артериях, составляя в среднем $0,66 \pm 0,01$ и $0,51 \pm 0,03$; систолодиастолическое соотношение: $2,81 \pm 0,18$ и $2,37 \pm 0,06$ соответственно.

Наиболее выраженные изменения интраорганной гемодинамики зафиксированы у 20 (17,5 %) наблюдаемых с экстремально тонким эндометрием, у которых при энергетической доплерографии локусы кровотока в терминальных артериях отсутствовали (рисунок 5).



Рисунок 5 — Двухмерное ультразвуковое исследование с использованием энергетической доплерометрии. Локусы кровотока в терминальных ветвях маточных артерий не фиксируются.

Выраженные изменения гемодинамики в терминальных маточных артериях обусловлены нарушением роста сосудов функционального слоя, что, по-видимому,

ассоциируется со сниженным уровнем эстрогенов в течение пролиферативной фазы. Гипоэстрогения, в свою очередь, объясняется преждевременной недостаточностью функции яичников.

Нами выявлена корреляционная зависимость толщины эндометрия и доплерометрических показателей, которые следует соотнести с дисфункцией, т. к. высокое сопротивление в терминальных артериях или отсутствие визуализируемого кровотока могут влиять на рост железистого эпителия. Гемодинамические нарушения в бассейнах эндометриальной и субэндометриальной зон выражаются, по-видимому, дефицитом капиллярных звеньев, в результате чего возникает повышение сопротивления, приводящее к фиброзированию стромы и склерозу стенок спиральных артерий. В конечном итоге структурно-функциональные изменения в эндометрии приводят к его истончению и, как следствие, к уменьшению объема, несоответствию структуры дню менструального цикла, расстройству процессов имплантации.

Согласно эхографическим данным пациенток второй группы с неизменным ОР ($n = 58$), у большинства 47 (81,3 %) тело матки располагалось в срединном положении *anteflexio-versio*, у 11 (18,9 %) — в *retroflexio-versio*. Средние размеры матки: длина тела $55,1 \pm 0,6$ мм, ширина $47,4 \pm 0,3$ мм, переднезадний $51,8 \pm 0,5$ мм.

Через полгода после операции у 39 (67,2 %) наблюдаемых толщина эндометрия приближалась к общепопуляционным значениям, варьируясь от 7,9 до 14,0 мм и составляя в среднем $9,8 \pm 0,6$ мм. Эхографическая характеристика не отличалась от таковых здоровых: эндометрий имел пятислойную структуру с начальными признаками трансформации. У каждой третьей пациентки 19 (32,8 %) визуализировался умеренно тонкий эндометрий на 21–23 день менструального цикла, толщина не превышала 7,5 мм ($6,4 \pm 0,09$ мм). Эхографическая структура железистой ткани не соответствовала секреторной фазе менструального цикла. Только у 12 из 19 зафиксированы неровности внутреннего контура, прослеживалась неоднородность линии смыкания переднего и заднего листков, лоцировались гетерогенные структуры различной эхогенности, единичные участки

фиброза с акустическим эффектом, что может соответствовать морфофункциональным нарушениям.

При этом особого внимания заслуживает качественная оценка состояния гетерогенного эндометрия у 7 из 19 пациенток: выявлено, что у четырех в анамнезе имелись указания на наличие неразвивающейся беременности, у оставшихся трех исследуемых старшей возрастной группы выполнено гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием слизистой матки по поводу патологии эндометрия. Патоморфологическое исследование выявило железистую гиперплазию эндометрия.

Важно отметить, что пациенток с экстремально тонким эндометрием в обсуждаемой группе выявлено не было. Однако у исследуемых старше 37 лет зафиксирована тенденция к более низким показателям толщины слизистой матки, что, по-видимому, обусловлено дефицитом уровня эстрадиола.

Оценка толщины внутреннего слоя матки в двухмерном режиме нередко носит субъективный характер. Реконструкция объемной конфигурации эндометрия в трехмерной системе координат позволяет свести к минимуму субъективизацию благодаря большому количеству измерений.

Анализируя объем функционального слоя матки у пациенток с неизменным овариальным резервом, мы отметили, что у всех обозначенный показатель варьировался в пределах $1,95\text{--}2,7\text{ см}^3$ ($2,35 \pm 0,32\text{ см}^3$) и достоверно не отличался от такового у фертильных женщин.

Изолированная оценка объема эндометрия без учета показателей доплерометрии не может обладать прогностической ценностью в отношении потенциала к имплантации.

Спустя 6 месяцев после операции выявлено равномерное и достаточное распределение цветовых локусов, однако степень васкуляризации на субэндометриальном уровне была снижена в 1,9 раза по сравнению с эндометриальным.

Качественный анализ внутриорганного кровотока зафиксировал терминальные ветви маточных артерий у большинства наблюдаемых (рисунок 6):

локусы базальных артерий лоцировались у 42 (72,4 %), парабазальных — у 20 (46,5 %). Эндометриальный и субэндометриальный кровоток отсутствовал у 7 (12,1 %) пациенток позднего репродуктивного возраста с внутриматочными вмешательствами в анамнезе, двустороннюю локализацию ЭКЯ с величиной от 4,5 до 6,0 см.

При оценке численных значений КСК выявлены гемодинамические нарушения по типу гиповаскуляризации в эндометриальных и субэндометриальных сосудах, характеризующиеся ростом индекса резистентности и систолодиастолического отношения в секреторную фазу менструального цикла для базальных артерий: ИР = $0,64 \pm 0,03$ с вариациями от 0,49 до 0,87, С/Д = $2,61 \pm 0,06$ с колебаниями 1,98–2,81. Для спиральных артерий: ИР = $0,59 \pm 0,03$ (0,42–0,97), С/Д = $2,06 \pm 0,08$ с диапазоном 1,64–2,45. Также мы выявили параллель описанных изменений с недостаточным ростом слизистой оболочки матки.

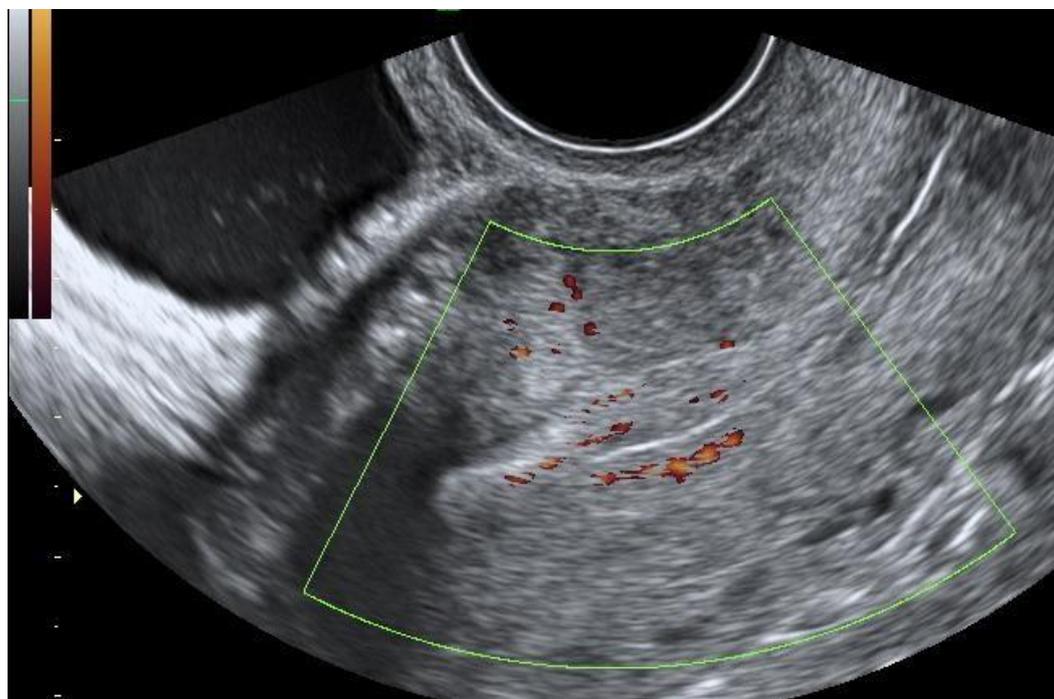


Рисунок 6 – Двухмерное ультразвуковое исследование с использованием энергетической доплерометрии. Распределение цветных сигналов в субэндометриальной и эндометриальной зонах.

Согласно полученным результатам эхографического скрининга через год, достоверных изменений в интенсивности перфузии и эхоструктуре эндометрия у большинства обследованных 51 (87,9 %) не зафиксировано. Визуализировался пятислойный эндометрий, соответствующий фазе секреторной трансформации. Толщина искомого варьировалась в пределах 6,6–10,9 мм ($9,1 \pm 0,7$ мм), достоверно не различалась с предыдущим исследованием ($p \leq 0,05$), приближалась к значениям фертильных женщин. Только у 7 (12,1 %) пациенток толщина и структура эндометрия не претерпевала каких-либо динамических изменений, составляя в среднем $5,9 \pm 0,4$ мм.

Средний объем эндометрия у обследуемых варьировался от 2,1 до 3,2 см³, составляя в среднем $2,75 \pm 0,3$ см³. Следует отметить, что у 32 (55,2 %) пациенток отмечено увеличение объема слизистой матки в 1,3 раза по сравнению с данными, полученными через 6 месяцев после операции. У описанных ранее 7 (12,1 %) наблюдаемых сонографическая картина внутреннего слоя матки была статичной: объем = $1,9 \pm 0,6$ см³.

Адекватная структура, толщина и объем эндометрия считаются основным требованием для успешной имплантации, однако прогностическое значение, определяющее эффективность nidации до настоящего времени, является дискуссионным.

Особое внимание уделено изучению изменений показателей, характеризующих интенсивность интраорганной перфузии (таблица 14) дистальных ветвей сосудистого дерева, поскольку они могут служить маркерами рецептивности эндометрия. В настоящее время имеются предположения, что визуализируемый субэндометриальный кровоток является более важным прогностическим критерием для успешного зачатия, чем толщина и эхоструктура эндометрия [212].

Эхолокация концевых артерий сосудистого дерева матки в секреторную фазу цикла статистически значимо не отличалась от аналогичных показателей здоровых женщин. Базальные артерии визуализировались у 50 (86,7 %) обследуемых, а спиральные — у 42 (74,4 %).

Численные значения углонезависимых кривых скоростей кровотока в эндометриальной и субэндометриальной зонах на протяжении всей секреторной фазы оставались стабильными и имели монотонный характер, положительной динамики в сравнении с данными предыдущего исследования не выявлено. Показатели КСК базальных артерий составили: $IP = 0,58 \pm 0,05$ с вариациями от 0,55 до 0,64; $C/D = 2,52 \pm 0,03$ с колебаниями 1,86–2,56. Для спиральных артерий: $IP = 0,55 \pm 0,06$ (0,40–0,86); $C/D = 1,98 \pm 0,07$ с диапазоном 1,55–2,39.

Следует отметить, что у 7 (12,1 %) больных при энергетической доплерометрии локусы кровотока отсутствовали, количественная оценка интраорганной перфузии была невозможной.

На втором этапе сонографического анализа проводилась трехмерная реконструкция изображений, полученных в режиме энергетического доплера. Оценка индексов объемного кровотока позволила тщательно изучить сосудистую архитектуру эндометриальных и субэндометриальных зон.

3. 3. 2 Анализ индексов объемного кровотока эндометрия у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ

Режим многоплановой реконструкции, основанный на получении трех взаимно перпендикулярных плоскостей, позволяет получать точное представление о внутренней архитектонике матки. Основываясь на собственном опыте, считаем, что оптимальными являются фронтальные срезы, которые дают максимально четкое изображение полости матки, включая области трубных углов и цервикального канала. Объемная реконструкция по этим срезам позволяет в полной мере произвести калькуляцию трехмерных индексов кровотока как в эндометриальной, так и в субэндометриальной зонах (рисунок 6).

Трехмерная эхография у пациенток первой группы через 6 месяцев после операции выявила снижение индексов трехмерного кровотока в спиральных и базальных артериях (таблица 15).

Наименьшее значение индекса васкуляризации отмечено у 59 (51,7 %) наблюдаемых с умеренно тонким эндометрием. Для эндометриальной зоны значения VI варьировались в пределах от 2,03 до 4,9 %, составляя в среднем $2,39 \pm 1,57$ %; для субэндометриальной интервал показателей VI равен 7,8–13,1 %, будучи в среднем $10,96 \pm 5,68$ %, что представляет собой достоверно меньшее значение среди когорты обследуемых больных ($p < 0,05$).

Активная визуализация эндометриальной и субэндометриальной перфузии наблюдалась у 21 (18,4 %) пациентки с толщиной эндометрия, близкой к популяционным значениям, что характеризовалось равномерным распределением окрашенных эхо-сигналов. Численные значения индекса васкуляризации варьировались для эндометриальной зоны $5,32 \pm 2,46$ % с вариациями от 4,21 до 8,59 %; для субэндометриальной — $19,29 \pm 10,11$ % (15,4–26,6 %).

Индекс потока также имел отчетливое снижение в изучаемой группе, что свидетельствует об уменьшении интенсивности кровенаполнения области интереса: $FI = 16,07 \pm 5,12$ (10,2–20,4).

Показатели объемного кровотока эндометрия через год после цисэктомии у пациенток в первой группы оставались сниженными и не имели достоверной разницы в сравнении с предыдущим исследованием (таблица 15).

Проводя анализ данных трехмерной эхографии у наблюдаемых второй группы с неизменным ОР через 6-12 месяцев после оперативного лечения, не выявлено статистически достоверных изменений в значениях гемодинамических импульсов при сопоставлении с общепопуляционными значениями (таблица 16).

При исходно неизменной сонографической картине эндометрия у большинства обследованных 45 (77,6 %) была сохранена четко визуализируемая эндометриальная и субэндометриальная перфузия. Все полученные индексы при построении гистограмм были в 1,7–2,1 раза выше в сравнении с группой наблюдаемых при сниженном ОР ($p < 0,05$).

Таблица 16.

**Показатели объемных индексов энергетического доплера
у пациенток через 6 и 12 месяцев после операции**

Индексы кровотока	Группа I n=114		Группа II n=58	
	6 мес	12 мес	6 мес	12 мес
Эндометриальная зона				
VI %	2,39±1,57*	2,32±1,44*	6,58±1,13*	7,60±0,42*
FI	16,07±5,12*	12,11±8,12	35,36±8,12*	32,45±10,07
VFI	2,06±0,16*	5,10±2,15	3,99±0,65*	5,31±1,25
Субэндометриальная зона				
VI %	8,96±4,68*	11,86±4,59	23,38±5,58*	25,01±9,46
FI	27,32±9,56	28,32±8,56	32,36±11,26	34,40±10,31
VFI	2,21±0,53	2,1±0,15*	4,89±1,5	5,42±0,62*

*- $p < 0,05$ – в сравнении между 1-й и 2-й группами.

Качественное и количественное изучение интраорганной гемодинамики терминальных ветвей сосудистого дерева матки позволило выявить достоверную корреляционную зависимость между толщиной слизистой оболочки и интенсивностью кровотока. Наличие истонченного эндометрия характеризуется гиповаскуляризацией, сопровождающейся высокорезистентным кровотоком в период имплантационного окна как в эндометриальной, так и в субэндометриальной зонах.

Согласно нашим данным, наибольшую ценность в плане прогноза имплантационного потенциала железистого слоя матки среди изучаемых трехмерных гемодинамических импульсов, имеет индекс васкуляризации (VI).

Подводя промежуточный итог, важно отметить, что комплексная оценка данных ультразвукографического исследования с применением цветовой и

энергетической доплерометрии, а также режим многоплановой реконструкции позволяют объективизировать имплантационные способности эндометрия и прогнозировать шансы на успешное зачатие.

3. 4 Сывороточные индикаторы у обследуемых пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ

Оценка фертильности с помощью ультразвукографии неполноценна без изучения гормонального гомеостаза. Определение сывороточной концентрации половых гормонов, обобщение и сопоставление результатов с данными эхографии позволяют объективно прогнозировать репродуктивную функцию пациентки.

По мнению отечественных и зарубежных авторов, концентрация ингибирующего фактора Мюллера не зависит от дня менструального цикла, приема аГнРГ и ИМТ пациентки. Антимюллеров гормон АМГ, или фактор Мюллера, в большей степени отражает овариальный резерв, чем фолликулостимулирующий (ФСГ), лютеинизирующий (ЛГ) гормоны, а также эстрадиол (Е2). Результаты нашей работы не противоречат мнению большинства исследователей, что позволяет рассматривать АМГ как изолированный маркер морфофункционального состояния яичников.

При исследовании гормонального профиля в клинических группах установлено, что среднее значение уровня АМГ у пациенток первой группы до операции составило $2,71 \pm 0,9$ нг/мл, что в 1,2 раза меньше в сравнении с больными второй группы ($3,33 \pm 0,4$ нг/мл). Исходя из данных, представленных в таблице 15, через 3 месяца после оперативного лечения показатели АМГ в обеих группах заметно снижались, достигая в 2 раза более низких значений по сравнению с дооперационными ($p < 0,05$). Однако результаты, полученные спустя год после лапароскопической кистэктомии, свидетельствовали об увеличении изучаемого предиктора ОР в 1,2 раза, составляя для первой группы $0,9 \pm 0,4$ нг/мл и $1,91 \pm 0,3$ нг/мл — для второй (таблица 15; диаграмма 3).

Снижение концентрации АМГ через 3 месяца после оперативного лечения возможно объяснить непреднамеренной альтерацией и удалением преантральных

фолликулов, которые содержат основной объем гранулезных клеток, синтезирующих ингибирующий фактор Мюллера. Благодаря процессу непрерывной селекции фолликулов в генеративном аппарате возможно увеличение АМГ за счет нового пула примордиальных фолликулов, вступивших в рост в послеоперационном периоде и достигших стадии преантральных, через 6–8 месяцев [74, 101, 103, 105].

Особого внимания заслуживают 12 из 114 наблюдаемых первой группы и 7 из 58 — второй, оперированных по поводу билатеральных ЭКЯ величиной 4,57–6 см. На протяжении всего послеоперационного периода отмечались сниженные значения АМГ, которые составляли в среднем $0,6 \pm 0,5$ нг/мл. Проводя клинимоρφологическую параллель, альтерация гонад, выражающаяся в супрессии выработки АМГ, имеет ассоциативную связь с морфофункциональными изменениями в железистом эпителии матки. У данных пациенток эхоструктура эндометрия не соответствовала фазе менструального цикла, толщина слизистой не превышала 7,6 мм, составляя в среднем $5,05 \pm 0,9$ мм.

Динамика изучаемых показателей гормонального гомеостаза до и после лапароскопической кистэктомии представлены в таблице 17.

Таблица 17.

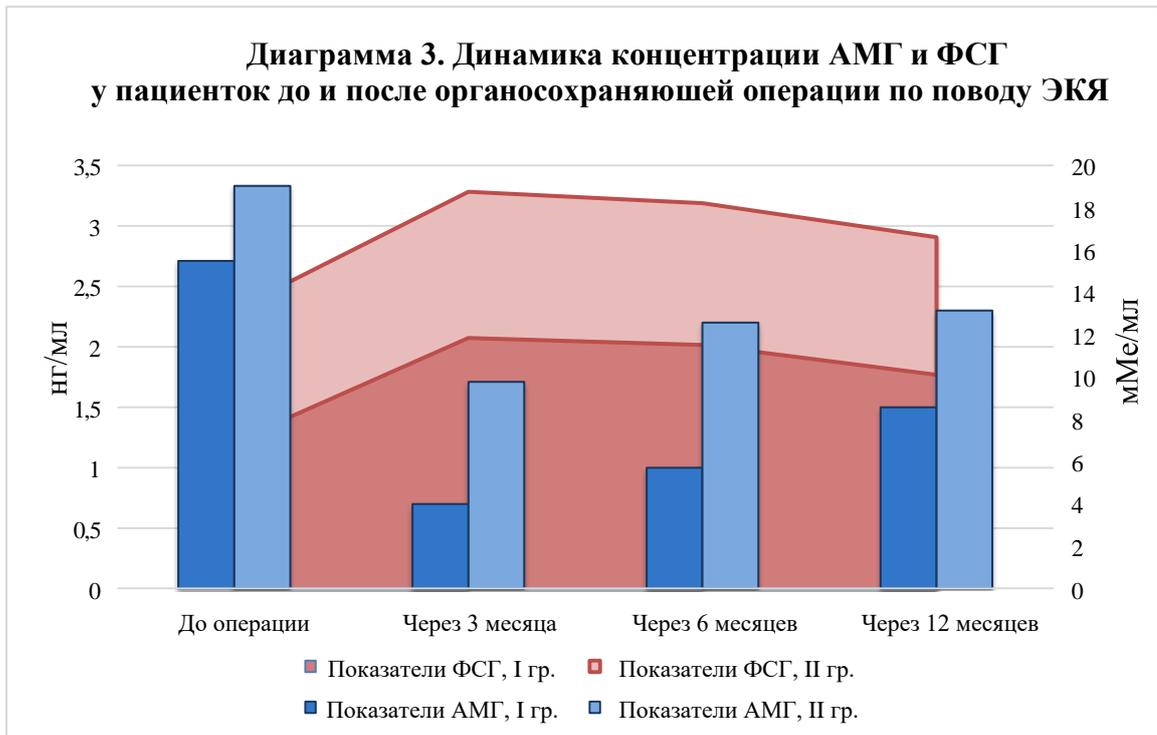
Гормональный статус у пациенток до и после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ

Гормоны	I группа n = 114			II группа n = 58		
	До операции	Через 3 мес	Через 6–12 мес	До операции	Через 3 мес	Через 6–12 мес
АМГ нг/мл	$2,71 \pm 0,9$	$0,76 \pm 0,3^*$	$0,9 \pm 0,4^*$	$3,33 \pm 0,4$	$1,91 \pm 0,3^*$	$2,2 \pm 0,3^*$
ФСГ мМЕ/мл	$6,94 \pm 1,2$	$11,84 \pm 2,7$	$11,51 \pm 1,1^*$	$6,24 \pm 0,8$	$6,91 \pm 2,0$	$6,70 \pm 2,1^*$
ЛГ мМЕ/мл	$4,67 \pm 1,9$	$4,23 \pm 2,4$	$4,19 \pm 1,6$	$4,35 \pm 1,7$	$4,96 \pm 2,5$	$4,51 \pm 1,7$
Эстрадиол ммоль/л	$48,80 \pm 21,6$	$41,35 \pm 16,3$	$40,42 \pm 18,6$	$30,93 \pm 21,2$	$38,92 \pm 21,2$	$43,82 \pm 19,7$

* - $p < 0,05$ - в сравнении между группами.

При достижении размеров более 8 мм в фолликуле инициируются ФСГ-зависимые стадии роста. Определение сывороточной концентрации ФСГ является традиционным и основополагающим критерием для оценки работы репродуктивной системы, т. к. данный маркер отвечает за рост и развитие доминантного фолликула.

Данные статистического анализа концентрации фолликулостимулирующего гормона до оперативного лечения свидетельствовали об отсутствии значимых различий в изучаемых группах. Анализ через 3–12 месяцев после энуклеации кисты показал достоверные различия, которые выражались увеличением ФСГ в первой группе в 1,7 раза в сравнении со второй (таблица 17, диаграмма 3).



При оценке уровня **лютеинизирующего гормона** как до, так и после оперативного лечения нами не было зафиксировано статистически значимого изменения в обеих группах.

Концентрация **эстрадиола** в первой группе до операции составила $48,8 \pm 21,6$ мМЕ/мл, что в 1,5 раза выше в сравнении со второй ($30,93 \pm 21,2$ мМЕ/мл), однако данные различия не имели достоверной точности. Через 3–12 месяца после

лапароскопической кистэктомии значимых изменений в концентрации E_2 среди пациенток с измененным и неизменным ОР не обнаружено (таблица 15).

Анализ эндокринных маркеров ОР выявил АМГ как наиболее прогностически ценный индикатор репродуктивного потенциала. Концентрация АМГ зависела от локализации и величины ЭКЯ, а также от возраста пациенток. Нами выявлена корреляционная зависимость между снижением ОР и морфофункциональными изменениями в эндометрии. Анализ сывороточной концентрации ЛГ, ФСГ и E_2 показал отсутствие статистически значимых данных при сопоставлении с таковыми группы контроля на этапе обследования как до операции, так и при дальнейшем динамическом мониторинге.

ГЛАВА 4. ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭУТОПИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИЯ ПОСЛЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ

Эндометриоз принято считать заболеванием, нередко сопровождающимся бесплодием [65]. Многочисленными исследованиями было показано влияние ЭКЯ на морфофункциональное состояние яичников, выраженные структурные изменения выявлены в прилежащей ткани гонады [46, 106]. Структурные изменения яичника, в том числе потеря стромального компонента, оказывают негативное воздействие на овариальный резерв [102, 104, 212]. Однако вопрос о степени влияния регресса овариального резерва на рецептивности эндометрия остается дискуссионным. Имеются единичные клинические исследования, посвященные данной проблеме [85]. Патогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия в полной мере не определен, одним из звеньев следует рассматривать феномен эндометриальной дисфункции, что является объектом пристального изучения последние годы [112].

Известно, что полноценный эндометрий — это одно из важных звеньев репродуктивной системы, необходимых для наступления и вынашивания беременности. Процессы циклических изменений контролируются стероидными гормонами яичников, основные эффекты которых реализуются опосредованно, через их связывание с родственными ядерными рецепторами желез и стромы эндометрия. Поэтому многие авторы отводят решающую роль взаимодействию стероидных гормонов с функциональными полноценными рецепторами эндометрия [39, 79].

При этом рецепторы эстрогена (ER) и рецепторы прогестерона (PR) находятся в тесной взаимосвязи и коррелируют друг с другом. Помимо стимуляции пролиферации клеток эндометрия и повышения экспрессии собственных рецепторов, при активации эстрадиолом ER погружается в ядро и связывается со специфическими элементами, отвечающими за секвенирование ДНК на промоторе PR и, таким образом, увеличивает экспрессию PR [131, 196, 205, 229].

Следовательно, эндометрий должен быть восприимчив к эстрогену, чтобы в дальнейшем реагировать на прогестерон, который в свою очередь усиливает производство собственных рецепторов, а также имеет механизм снижения экспрессии к ER и PR [85, 135, 139, 140, 171].

Таким образом, уровень экспрессии рецепторов зависит не только от содержания определенного гормона в сыворотке крови, но и от соотношения концентрации стероидных гормонов других классов.

4. 1. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов эутопического эндометрия после органосохраняющего лечения эндометриодных кист яичников

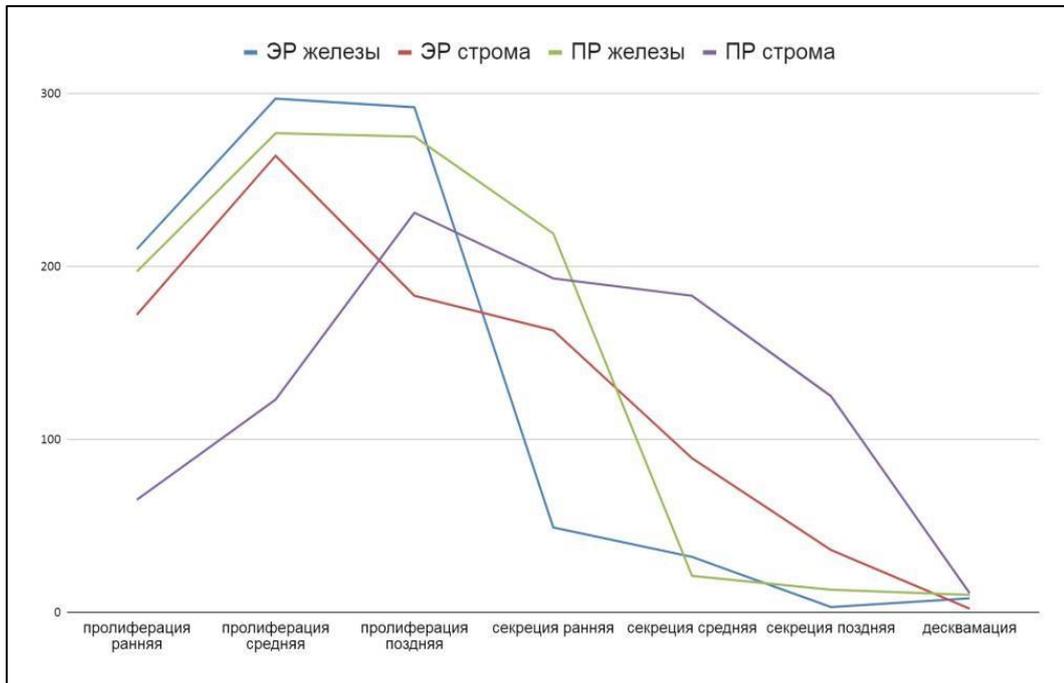
В современной научной литературе довольно широко используется понятие «рецептивность эндометрия», под которым подразумевается комплекс структурно-функциональных характеристик, отражающих способность эндометрия к имплантации [85]. Морфофункциональные изменения в структуре эндометрия, сопряженные с дефектами рецепторного профиля, обуславливают фактор бесплодия.

Рецепторы эстрогена в эндометрии представлены в основном двумя формами: рецепторами эстрогена 1 (ER1/ER α) и рецепторами эстрогена 2 (ER2/ER β). Несмотря на то, что молекулы данных рецепторов имеют сходное строение, транскрибируются данные белки из отдельных генов [171, 196]. Экспрессия β -рецептора достигает максимума в перовулярный период в клетках эпителия эндометрия и в позднюю секреторную фазу менструального цикла в стромальных клетках и эндотелиоцитах; α -рецепторы имеют максимальную экспрессию как в строме, так и в железах в период пролиферативной фазы цикла. Согласно многочисленным исследованиям, прогестерон обладает двойным действием, которое выражается в ингибировании экспрессии ER α и увеличении экспрессии ER β . При этом стоит отметить, что в железистых клетках концентрация последнего ассоциировалась с секреторной трансформацией, а ER α связан с пролиферативной активностью клеток [211, 215, 228].

Лиганд-связывающие формы рецепторов прогестерона PR α и PR β транскрибируются из двух промоторов одного гена и дифференцируются по биохимическому составу [205]. Через активацию α -подтипа рецепторов стромальных клеток на ранних сроках беременности прогестерон влияет на эндометрий. Результатом работы прогестерона во второй фазе цикла является прогрессирующая децидуализация стромальных клеток эндометрия. Децидуальные клетки в свою очередь обладают уникальным свойством регуляции степени инвазии трофобласта, а также местным иммуномоделирующим влиянием [205]. Процесс обеспечивающий nidацию инициируется с большей вероятностью в период максимальной восприимчивости эндометрия к мигрирующей бластоцисте, данный период принято называть окном имплантации, что соответствует 6–8 дню после пика лютеинизирующего гормона (ЛГ), примерно на 20–22 день 28-дневного менструального цикла. Одним из этиологических факторов, лежащих в основе нарушения фертильности, является изменение рецептивности эндометрия в связи с наличием молекулярных и структурных дефектов.

Циклические изменения в эндометрии находятся под контролем секреции стероидных гормонов, что обуславливает изменение его рецепторного статуса на протяжении менструального цикла, динамика которых показана на диаграмме 4.

Диаграмма 4. Динамика экспрессии стероидных гормонов в железах и строме эндометрия на протяжении нормального менструального цикла [Hilary O. D. Critchley et al., 2020]



При рассмотрении эндометриоза как системного и обратимого воспалительного заболевания следует учитывать обусловленные нарушения функции эндометрия. Исследования на животных подтверждаются клиническими данными, свидетельствующими о том, что эндометриоз приводит к дефектам имплантации за счет вовлечения эутопического эндометрия.

С учетом поставленной цели и сформулированных задач, мы изучили морфологическую и иммуногистохимическую характеристики образцов эндометрия у 86 пациенток после органосохраняющего оперативного лечения по поводу ЭКЯ в раннюю фазу стадии пролиферации и в предполагаемую фазу средней секреции — в так называемое окно имплантации — через 6 (у 80 пациентов) и 12 месяцев (у 75 наблюдаемых). В соответствии с критериями ESHERE (консенсус от 2011 г.) все обследованные были разделены на группы: группу I составили 47 больных с измененным ОР, в группу II включено 39 обследованных с неизменным ОР.

В качестве ключевого звена патогенеза в нарушениях регуляции морфологических и функциональных изменений эндометрия определены рецепторы стероидных гормонов, как их количество, так и соотношение полноценных прогестероновых (PR) и эстрогеновых (ER) рецепторов в строме и железах эндометрия, поскольку доказано, что абсолютная концентрация стероидных гормонов в сыворотке крови не обеспечивает полноценной реализации их биологического влияния на слизистый слой матки [32, 33, 85].

Целесообразность забора образцов эндометрия в стадию пролиферации (на 8–11 дни менструального цикла) продиктована необходимостью оценки состояния после перенесенного ранее оперативного вмешательства на гонадах по поводу эндометриоидных кист. Методика получения материала и патоморфологической обработки представлена в соответствующей главе диссертации.

Иммуногистохимическая реакция оценивалась полуколичественным методом со стандартным подходом: подсчет числа клеток с положительной ядерной экспрессией на сто клеток в 10 полях зрения на увеличении 200х. Результат иммуногистохимической реакции для ПР и ЭР подсчитывали в баллах по шкале Allred, в которой процент позитивных клеток оценивается от 0 до 5 баллов, а интенсивность окрашивания — от 0 до 3 (таблица 18).

Таблица 18.

Шкала оценки экспрессии ER/PR Allred

Доля клеток с окрашенными ядрами	PS (proportion score)
0 %	0
0–1 %	1
1–10 %	2
10–30 %	3
30–60 %	4
> 60 %	5
Интенсивность окрашивания ядер	IS (intensity score)
Негативное окрашивание	0
Слабое	1
Умеренное	2
Сильное	3

Примечание: $TS = PS + IS$; $TS = 0-2$ — негативный результат; $TS \geq 3$ — позитивный результат.

Критериями для статистического сравнительного анализа рецепторного статуса исследуемых являлась сумма двух показателей (TS). Мы выполняли биопсию эндометрия и анализировали полученные данные, опираясь на среднепопуляционные значения уровней экспрессии стероидных гормонов средней пролиферативной фазы менструального цикла у наблюдаемых репродуктивного возраста в возрастном диапазоне от 18 до 42 лет с регулярным овуляторным циклом и отсутствием терапии комбинированными контрацептивами предыдущие полгода; важным условием также являлись нормальный уровень А4-андростендиона и тестостерона в крови. Овуляция идентифицировалась по концентрации сывороточного прогестерона и базальной температуре тела [85, 177, 185].

Использование шкалы Allred для оценки ИГХ-реакции на PR и ER в образцах эндометрия средней стадии фазы пролиферации в сравнительной оценке в группах пациенток с нормальным и сниженным овариальным резервом после перенесенных кистэктомий через 6 и 12 месяцев представлен в таблице 19.

Таблица 19.
Статистическая значимость различий уровней экспрессии рецепторов к стероидным гормонам (критерий Манна-Уитни) в стадию пролиферации

Уровень исследуемых рецепторов в образцах эндометрия	Статистическая значимость между группами исследования (p)	
	Через 6 месяцев после операции	Через 12 месяцев после операции
ER в клетках стромы	0,56	0,79
ER в клетках желез	0,84	0,98
PR в клетках стромы	0,80	0,77
PR в клетках желез	0,23	0,50

Как видно из представленных данных, не было выявлено статистически значимых различий в группах сравнения независимо от состояния овариального резерва после перенесенного оперативного вмешательства на яичниках в экспрессии стероидных гормонов — ни в строме, ни в железах эндометрия. При

сравнении значений в обеих группах с референтными популяционными данными по критерию Краскела–Уоллиса выявлены статистически значимые различия в уровне экспрессии ER в железах ($p = 0,0024$), PR в строме ($p = 0,0000$) и PR в железах ($p = 0,0003$), статистически незначимой оказалась разница в уровне экспрессии ER в строме ($p = 0,1168$).

Дополнительную оценку ИГХ-реакции производили на полученных цифровых изображениях с использованием более сложной технологии гистосчета: осуществлялся подсчет числа клеток в десяти полях зрения при увеличении 200 х с использованием формулы Histo Score: $H\text{-Score} = \sum (P_i \times i)$, где i — интенсивность окрашивания со значением 0, 1, 2 или 3 (негативная, слабая, умеренная или сильная соответственно), а P_i — процент окрашенных клеток для каждой интенсивности, варьирующий от 0 до 100 %.

Комплексное патоморфологическое исследование полученных биоптатов включало в себя проведение ИГХ-реакции экспрессии ER, как представлено на рисунке 7 через 6 и 12 месяцев послеоперационного периода.

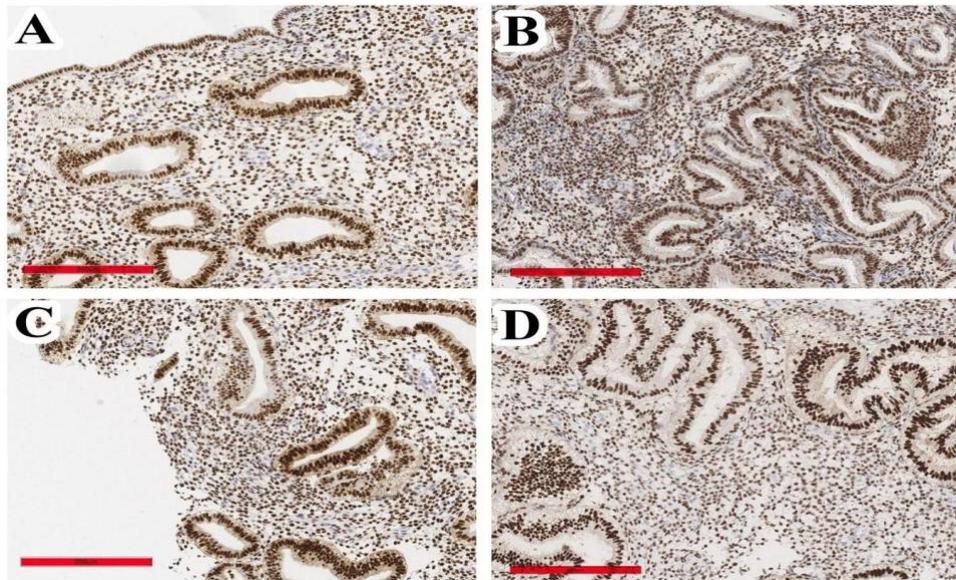


Рисунок 7 – иммуногистохимическое окрашивание антителами к ER. Размер масштабной шкалы — 200 микрометров. Через 6 месяцев группа I (с измененным ОР) (А), группа II (с неизменным ОР) (В). Через 12 месяцев группа I (С), группа II (D).

По аналогичной методике, описанной в соответствующей главе диссертации, экспрессию рецепторов прогестерона определяли путем ИГХ-реакции (рисунок 8).

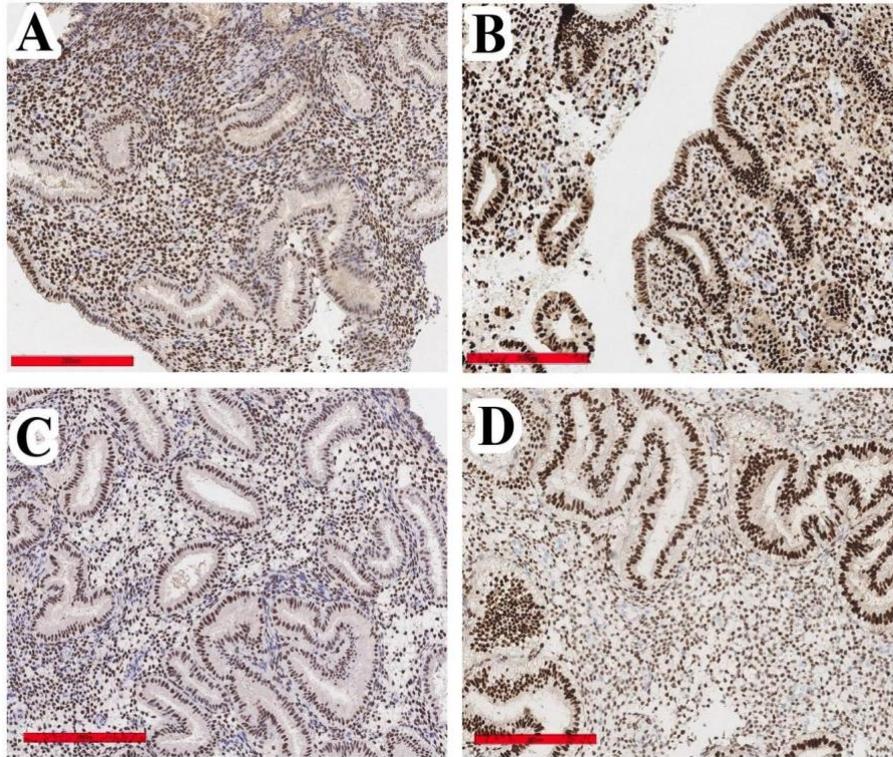
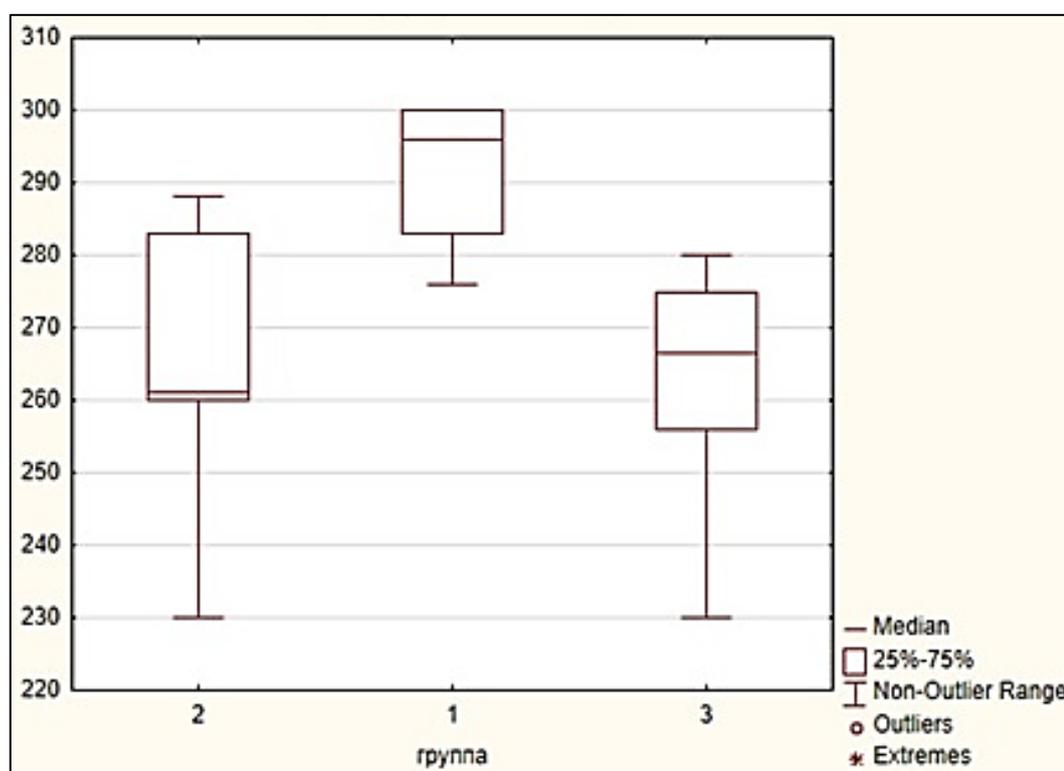


Рисунок 8 – иммуногистохимическое окрашивание антителами к ER. Размер масштабной шкалы = 200 микрометров. Через 6 месяцев группа I (с измененным ОР) (А), группа II (с неизменным ОР) (В). Через 12 месяцев группа I (С), группа II (D).

Подсчет H-Score для PR и ER осуществлялся отдельно для эпителиальных и стромальных клеток, результаты ИГХ-реакции записывали в баллах от 0 до 300. Использование формулы H-Score позволило расширить ранее полученные данные: при сравнении уровней экспрессии рецепторов к стероидным гормонам через 6 месяцев после оперативного лечения ЭКЯ, в среднюю стадию фазы пролиферации между группами I и II исследования и морфологическим контролем были обнаружены статистически значимые различия по критерию Краскела–Уоллиса в уровнях экспрессии ER ($p = 0,0009$) и PR ($p = 0,0363$) в железистом эпителии: в исследуемых группах H-Score был достоверно больше, чем в популяционных значениях, максимально высокая экспрессия рецепторов к стероидным гормонам

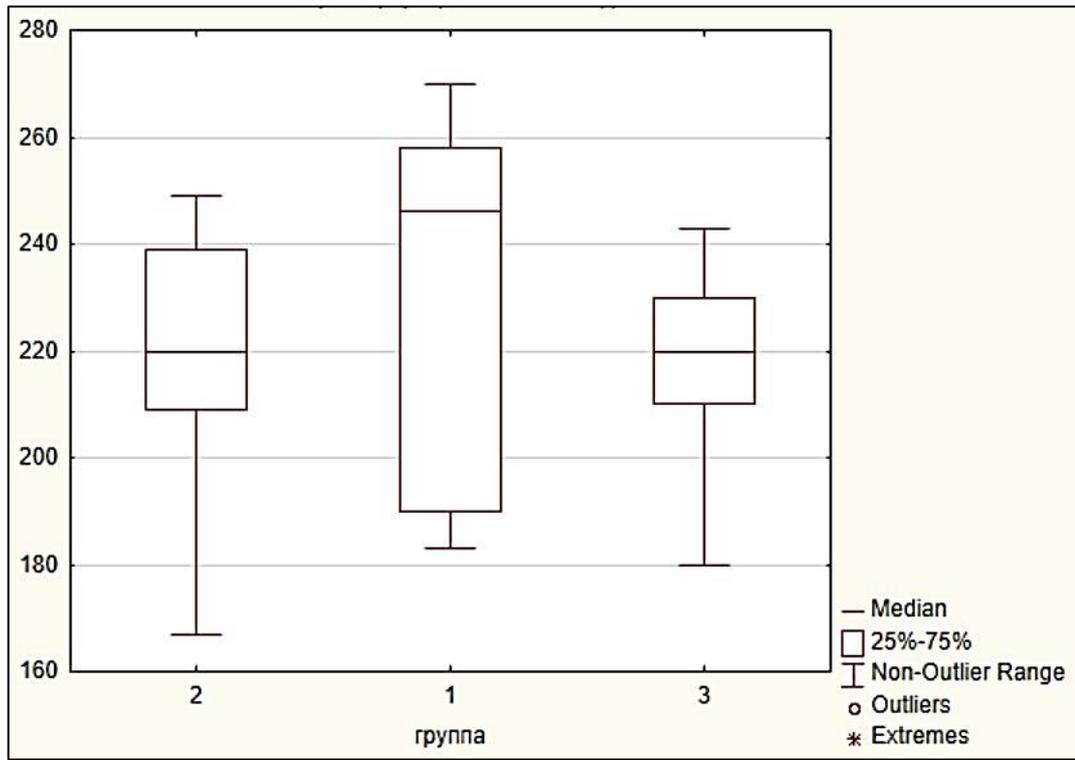
наблюдалась в группе I измененным ОР пациенток. Уровни экспрессии ER и PR в строме в группах исследования имели тенденцию к повышению относительно контрольных значений, но различия оказались статистически незначимы ($p = 0,5713$ и $p = 0,2204$ соответственно) (Диаграмма 5).

Диаграмма 5. Сравнительная характеристика экспрессии ER в железах эндометрия в среднюю стадию фазы пролиферации у пациенток через 6 месяцев после операции



Тенденция к более выраженной экспрессии ER сохранялась не только в железах, но и в строме эутопичного эндометрия (Диаграмма 6).

Диаграмма 6. Сравнительная характеристика экспрессии эстрогеновых рецепторов в строме эндометрия в среднюю стадию фазы пролиферации у пациенток через 6 месяцев после операции

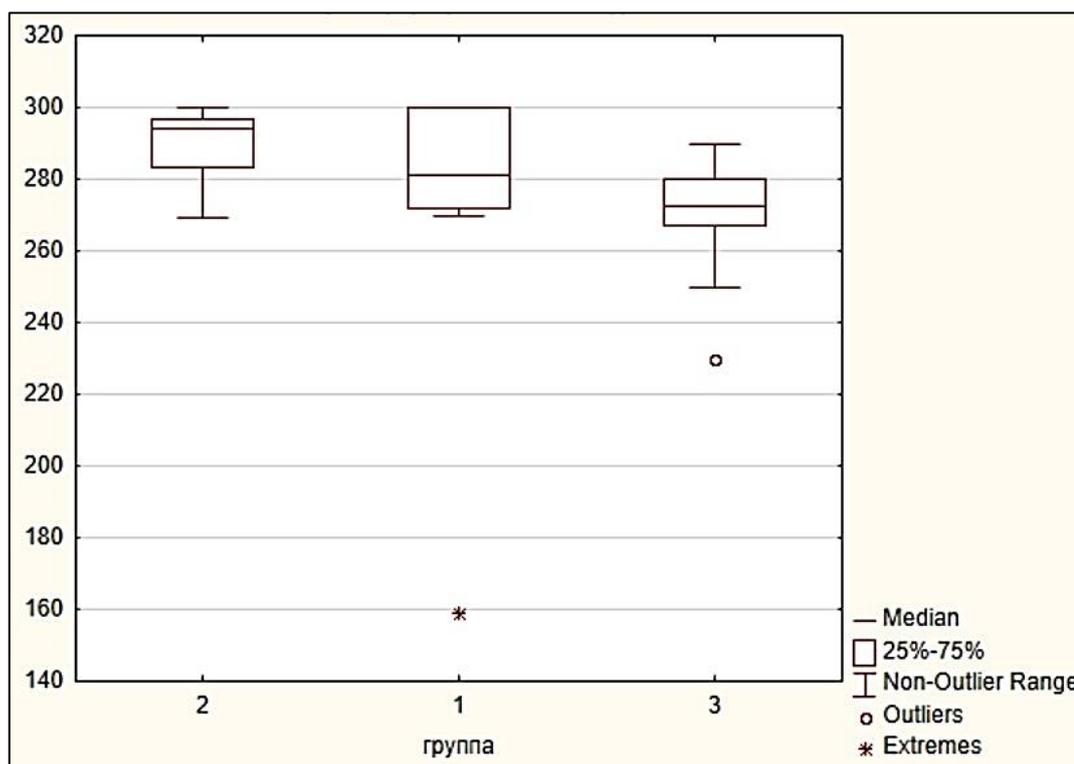


Ряд исследователей утверждает, что снижение количества PR ассоциировано с «прогестерон — резистентностью», выражающейся также в относительной гиперэстрогемией [46, 134]. Несмотря на это отсутствие и выраженное снижение экспрессии PR остается лишь одной из многочисленных потенциальных причин невосприимчивости к прогестерону. В патофизиологии резистентности к прогестерону задействован дисбаланс изоформ PR. При эндометриозе к дисбалансу регуляции экспрессии PR в эндометрии присоединяется дискоординация каскадов эпигенетических и молекулярных взаимодействий, являющимися важными для реализации передачи сигналов прогестерона [32, 33].

Тем не менее при сохранении повышенной экспрессии рецепторов к эстрогену определяется отчетливая тенденция к увеличению экспрессии PR по сравнению с популяционными данными, преимущественно в железах эндометрия, что следует рассматривать как благоприятный фактор последующей полноценной

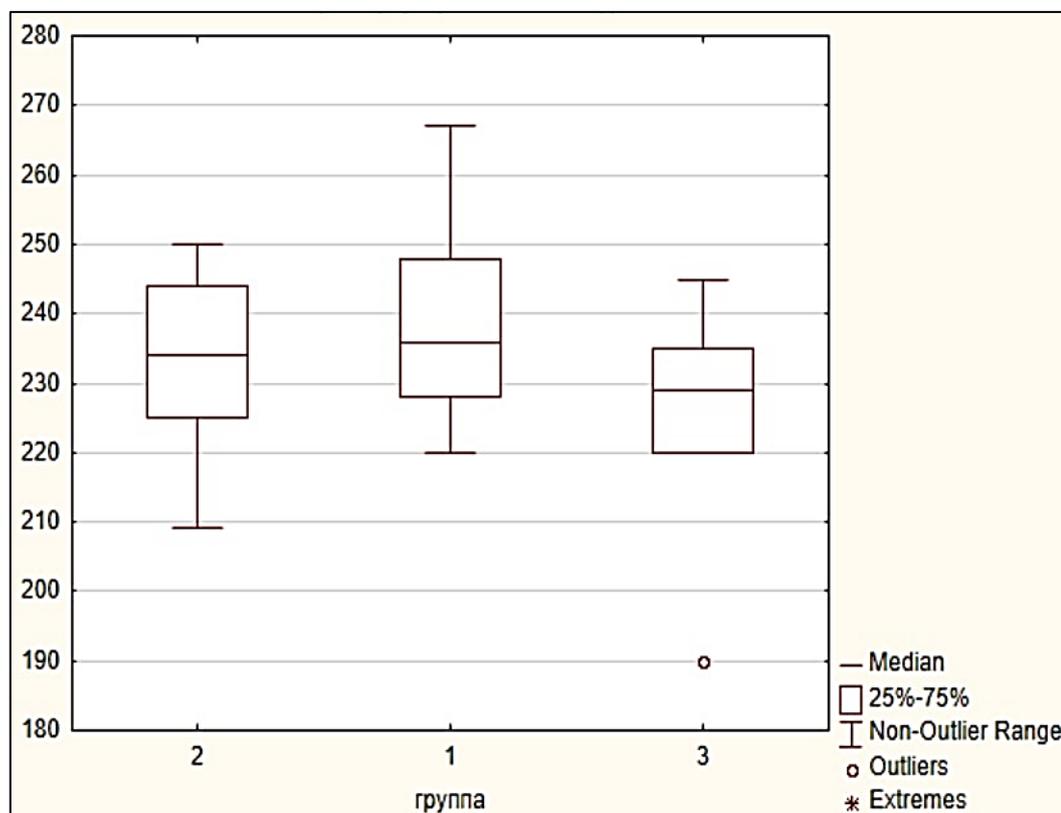
секреторной трансформации эндометрия после оперативного лечения эндометриоза яичников (Диаграмма 7).

Диаграмма 7. Сравнительная характеристика экспрессии прогестероновых рецепторов в железах эндометрия в среднюю стадию фазы пролиферации у пациенток через 6 месяцев после операции



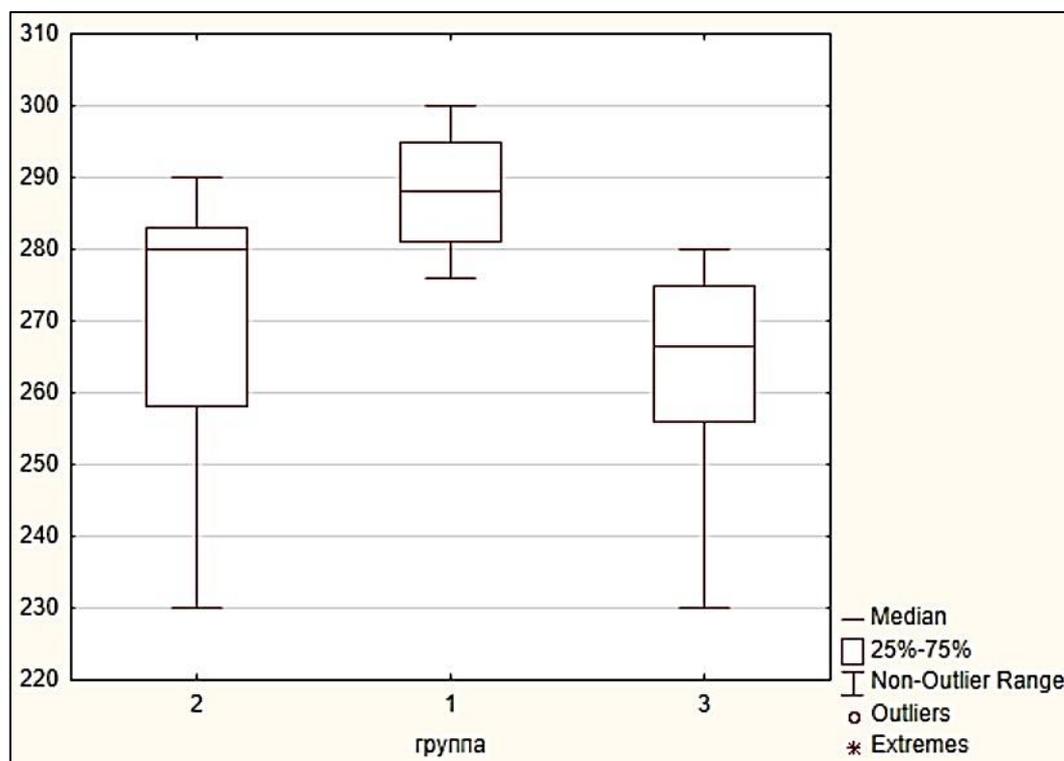
Экспрессия PR в эутопичном эндометрии по сравнению с эстроген-чувствительностью тканей значимо не отличается в группе больных с измененным и неизменным овариальным резервом, что следует рассматривать как благоприятный фактор, обуславливающий восстановление рецептивности эндометрия после перенесенного лечения по поводу ЭКЯ. Гомологичные изменения выявлены нами и в экспрессии PR и в стромальном компоненте эндометрия (Диаграмма 8).

Диаграмма 8. Сравнительная характеристика экспрессии прогестероновых рецепторов в строме эндометрия в среднюю стадию фазы пролиферации у пациенток через 6 месяцев после операции



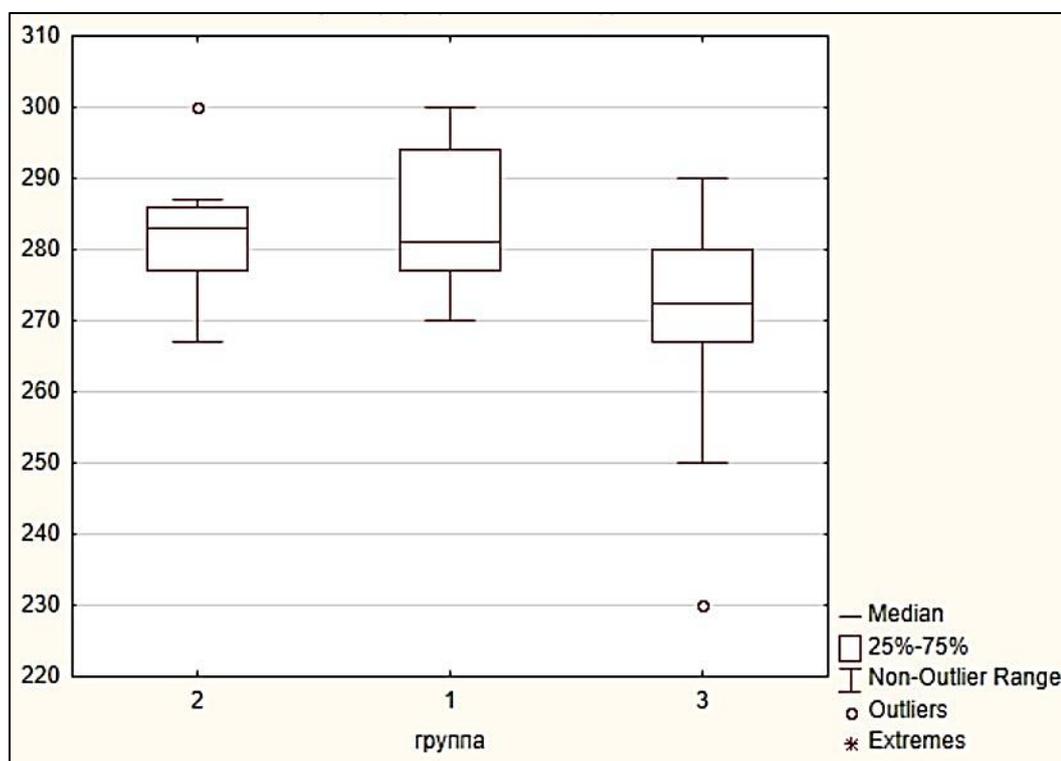
После удаления ЭКЯ через 12 месяцев экспрессия рецепторов к стероидным гормонам в железистом эпителии эндометрия была статистически значимо повышена в обеих группах относительно группы контроля (уровень значимости по критерию Краскела–Уоллиса для ER $p = 0,0017$, для PR $p = 0,0366$). Железистый компонент эпителия как наиболее функционально активный с динамично меняющейся рецептивностью сохраняет и через 12 месяцев повышенную экспрессию ER (Диаграмма 9).

Диаграмма 9. Сравнительная характеристика экспрессии эстрогеновых рецепторов в железах эндометрия в среднюю стадию фазы пролиферации у пациенток через 12 месяцев после операции



Функциональность эндометрия определяется повышенной экспрессией PR в железах, которая остается статистически значимой в группах больных, оперированных по поводу ЭКЯ, по сравнению с контролем, однако значимо не меняется к году послеоперационного наблюдения (Диаграмма 10).

Диаграмма 10. Сравнительная характеристика экспрессии прогестероновых рецепторов в железах эндометрия в среднюю стадию фазы пролиферации у пациенток через 12 месяцев после операции



Уровни экспрессии рецепторов половых гормонов в строме в группах исследования также были несколько повышены, но не достигали статистически значимых различий с контрольной группой (уровень значимости по критерию Краскела–Уоллиса для ER $p = 0,1977$, для PR $p = 0,2169$).

Суммарные баллы HScore при ИГ-исследовании уровня экспрессии стероидных гормонов в среднюю стадию фазы пролиферации показаны в таблице 20.

Таблица 20.

Уровень экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в среднюю стадию фазы пролиферации в клинических группах (баллы HScore, ME \pm SD)

После операционный период	Вид рецепторов и локализация	Группа I n через 6 мес= 47 n через 12 мес= 45	Группа II n через 6 мес= 39 n через 12 мес= 36	Значения в популяции	Уровень статистической значимости (p)*
Через 6 мес	ER в железах	266,9 \pm 19,43	291,7 \pm 9,51	261,4 \pm 16,87	0,0009
	ER в строме	217,8 \pm 27,01	228,0 \pm 34,68	216,7 \pm 17,75	0,5713
	PR в железах	281,8 \pm 23,8	288,3 \pm 11,86	268,7 \pm 17,13	0,0363
	PR в строме	233,1 \pm 13,67	239,9 \pm 15,56	223,3 \pm 19,24	0,2204
Через 12 мес	ER в железах	268,4 \pm 20,01	289,2 \pm 8,87	261,4 \pm 16,87	0,0017
	ER в строме	231,8 \pm 16,5	230,2 \pm 28,13	216,7 \pm 17,75	0,1977
	PR в железах	271,4 \pm 9,68	285,3 \pm 11,64	268,7 \pm 17,13	0,0366
	PR в строме	235,0 \pm 14,05	239,2 \pm 15,87	223,3 \pm 19,24	0,2169

Примечание: * критерий Краскела–Уоллиса

Полученные данные определяют, что послеоперационный период у больных с ранее перенесенными оперативными вмешательствами по поводу эндометриоза характеризуется сохранением повышенной экспрессии ER в железах при восстановлении активности PR в строме и железах эутопического эндометрия. Отсутствие значимых изменений в группах с неизменным измененным овариальным резервом определяется установленным ранее отсутствием корреляции между концентрацией циркулирующих стероидных гормонов в крови, а также отсутствием зависимости к уровню АМГ. Тем не менее выявлено значимое повышение уровней экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в группе исследуемых больных с измененным ОР после выполненной кистэктомии, что отмечено преимущественно в железистом компоненте эутопического эндометрия. Это следует рассматривать, на наш взгляд, как компенсаторный механизм сохранения функциональности в условиях повреждения овариальной ткани, однако очевиден сохраняющийся дисбаланс в соотношении уровня ER/PR по сравнению с популяционными значениями. Многофакторные причины бесплодия при

эндометриозе яичников сопряжены не только с овариальной дисфункцией, но и с нарушениями рецептивности эндометрия [202].

Под рецептивностью железистого слоя матки понимают способность последнего определенным образом реагировать на повторяющиеся колебания гормонов сыворотки крови, тем самым обеспечивая возможность nidации качественного плодного яйца в период имплантационного окна, что является подтверждением морфофункциональной полноценности эндометрия [85]. Другими словами, рецептивность эндометрия — это жестко запрограммированные во временном и пространственном континууме комплексы структурно-функциональных характеристик слизистой матки, определяющие интеграционную способность бластоцисты к искомой [85, 193]. Функциональность эндометрия в имплантационном окне целесообразно изучать в среднюю стадию фазы секреции, которая определялась как 6–7-й день после пика концентрации лютеинизирующего гормона в моче при использовании теста на овуляцию с последующим подтверждением прошедшей овуляции по данным трансвагинальной ультрасонографии органов малого таза — по наличию желтого тела яичника и жидкости в малом тазу.

Фактором, определяющим функциональную несостоятельность слизистой матки при эндометриозе, принято считать дисбаланс протеиновых рецепторов, что проявляется в нарушении соотношения PR/ER. (таблица 21).

Таблица 21.

Уровень экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в среднюю стадию фазы секреции в клинических группах (баллы HScore, ME \pm SD)

После операционный период	Вид рецепторов и локализация	Группа I n через 6 мес= 47 n через 12 мес= 45	Группа II n через 6 мес= 39 n через 12 мес= 36	Значения в популяции	Уровень статистической значимости (p)*
Через 6 мес	ER в железах	198,1 \pm 60,19	201,0 \pm 74,96	80,2 \pm 18,90	0,0234
	ER в строме	161,8 \pm 44,81	174,9 \pm 43,85	107,5 \pm 6,73	0,0343
	PR в железах	235,3 \pm 71,91	256,2 \pm 27,77	47,7 \pm 14,09	0,0067
	PR в строме	203,8 \pm 54,25	232,6 \pm 19,25	191,2 \pm 8,13	0,0271
Через 12 мес	ER в железах	179,2 \pm 65,66	179,8 \pm 75,95	80,2 \pm 18,90	0,0234
	ER в строме	159,1 \pm 45,57	182,9 \pm 40,81	107,5 \pm 6,73	0,054
	PR в железах	233,3 \pm 72,77	254,8 \pm 26,89	47,7 \pm 14,09	0,007
	PR в строме	194,0 \pm 54,04	230,4 \pm 19,23	191,2 \pm 8,13	0,0435

Примечание: * критерий Краскела–Уоллиса

Полученные нами данные показывают, что устранение анатомического субстрата основного заболевания, эндометриоидной кисты яичников сопряжено со снижением в ряде наблюдений функционального пула овариальной ткани, но не приводит к статистически значимому восстановлению рецептивности в эутопическом эндометрии, что проявляется дисбалансом в соотношении рецепторов эстрогена и прогестерона. Сохраняется повышенная экспрессия ER и через год после выполненного вмешательства. Следует отметить, что выявленные изменения наиболее выражены у больных со сниженным ОР, что на наш взгляд, еще больше усугубляет проблему бесплодия у данного контингента пациентов. Требуется от клинициста учитывать не только овариальную дисфункцию, но и ориентироваться на функциональные изменения в эндометрии при планировании методов коррекции бесплодия.

4. 2. Морфометрические показатели функционального состояния эндометрия у пациентов после ранее выполненного оперативного вмешательства по поводу ЭКЯ

К наиболее изученному маркеру полноценности имплантационного окна эндометрия следует отнести формирование пиноподий на апикальной поверхности эпителиоцитов в эндометрии. Стероидные гормоны определяют секреторную трансформацию и появление пиноподий. Накоплено достаточно научных исследований, подтверждающих успешное использование анализа рельефа пиноподий в клинической практике для успеха исходов в циклах ЭКО, несмотря на существующие противоречия в литературе, где высказываются сомнения о ценности определения пиноподий в роли достоверного предиктора имплантационного окна.

При эталонном 28-дневном естественном менструальном цикле бокаловидные выпячивания (пиноподии) формируются на 17-й день, достигая численного пика на 20–21 дни, после чего происходит их постепенный и естественный регресс [230].

В зависимости от доли эпителиальных клеток с пиноподиями, покрывающими поверхность эндометрия, выделяют три класса: обильные пиноподии ($> 50\%$), умеренные (20–50 %) и немногочисленные ($<20\%$) пиноподии [230]. Прогностически благоприятным признаком считаются только обильные пиноподии, при этом отмечено, что при эндометриозе процесс формирования пиноподий нарушен.

По данным патоморфологического исследования, все образцы эндометрия морфологически соответствовали календарной фазе менструального цикла. Однако в биоптатах эндометрия, взятых в фазу секреции, наблюдалось отставание от стадии менструального цикла. При гистологическом исследовании в период имплантационного окна образцы эндометрия у 36 (62,2 %) наблюдаемых группы I соответствовали средней фазе секреции, у 18 (9,1 %) — ранней фазе. Напротив, в группе II эндометрий у 29 (74,6 %) пациенток классифицировался как средняя фаза,

у 10 (25,4 %) — ранняя фаза пролиферации через 6 месяцев после операции. Изменения прослеживались через 12 месяцев в 60,0 % биоптатов группы I и 71,4 % биоптатов группы II, где патоморфологическая картина соответствовала ранней стадии фазы секреции. При этом разница между клинически выделенными группами в каждом временном периоде является статистически незначимой (уровень значимости по критерию χ^2 Пирсона для образцов, взятых через 6 месяцев $p = 0,793$; через 12 месяцев $p = 0,679$). Аналогично и увеличение количества образцов, морфологически соответствующих средней стадии секреторной фазы через 12 месяцев после операции (относительно их количества через 6 месяцев) в пределах каждой из клинических групп не носит статистически значимого характера (уровень значимости по критерию χ^2 Пирсона для образцов 1-й группы $p = 0,490$, для образцов 2-й группы — $p = 0,515$).

Морфометрическое определение процентного количества клеток, содержащих на своей апикальной поверхности пиноподии в материале, который был получен в фазу секреции, в соответствии с литературными данными, свидетельствовало о снижении способности эндометрия к формированию пиноподий при эндометриозе яичников. При сравнении содержания пиноподий в группах сравнения и группой контроля в каждом из временных промежутков было выявлено статистически значимое снижение их количества как через 6 месяцев после операции (уровень значимости по критерию Краскела–Уоллиса $p = 0,0092$), так и через 12 месяцев (уровень значимости по критерию Краскела–Уоллиса $p = 0,017$) (рисунок 11). При этом не было обнаружено статистически значимой разницы в количестве пиноподий между 1-й и 2-й группами в каждом из временных промежутков (уровень значимости по критерию Манна-Уитни через 6 месяцев $p = 0,935$, через 12 месяцев $p = 0,807$) (рисунок 9).

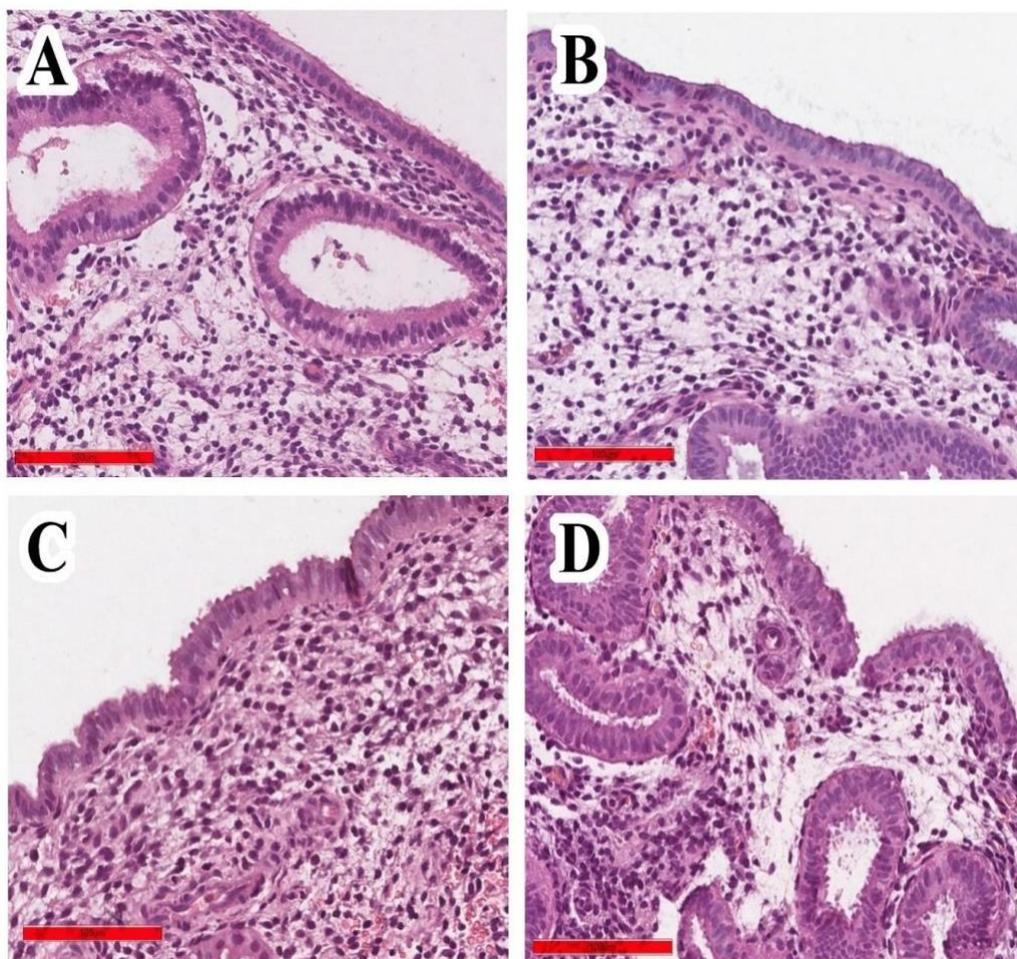


Рисунок 9 – Сравнительная характеристика пиноподий через 6 и 12 месяцев после операции. Окрашивание гематоксилином и эозином. Размер масштабной шкалы = 100 микрометров. Через 6 мес. — группа II (А), группа I (В). Через 12 мес. — группа II (С), группа I (D).

Нами отмечено, что с течением времени после оперативного лечения ЭКЯ количество пиноподий на апикальной поверхности эпителия эндометрия увеличивается. Однако эта тенденция ни в одной из исследуемых групп не достигла статистически значимого уровня (уровень значимости по критерию Манна–Уитни для образцов группы I $p = 0,609$, а для образцов группы II — $p = 0,403$).

У пациенток с неизменным ОР среднее количество клеток, содержащих зрелые пиноподии, соответствовало $28,1 \pm 2,1 \%$, у наблюдаемых с измененным ОР $17,3 \pm 4,2 \%$. Следовательно, количество зрелых пиноподий среди всей когорты

обследуемых в 1,6 раза меньше в группе с измененным ОР по сравнению с неизменным ОР.

Таким образом, вследствие нарушения баланса стероидной регуляции при эндометриозе в сторону усиления эстрогенового и ослабления прогестеронового влияния, в эутопическом эндометрии наблюдается нарушение экспрессии рецепторов к стероидным гормонам как в фазу пролиферации, так и в фазу секреции.

В ходе проведенных исследований нами было доказано, что для средней стадии пролиферативной фазы характерно усиление экспрессии ER и PR в железистом эпителии. Строма оказалась менее чувствительна к нарушению стероидной регуляции, однако и в клетках стромы наблюдалась тенденция к увеличению экспрессии рецепторов к стероидным гормонам.

В дальнейшем на протяжении секреторной фазы менструального цикла уровни экспрессии ER и PR в эндометрии должны плавно снижаться под действием прогестерона, что является необходимым условием для открытия имплантационного окна. Однако нами было обнаружено, что у пациенток, прооперированных по поводу ЭКЯ, в лютеиновую фазу цикла нарушается скоординированный процесс снижения экспрессии рецепторов половых гормонов, вследствие чего наблюдается повышенная экспрессия обоих рецепторов в среднюю стадию фазы секреции как в железах, так и в строме эндометрия.

Недостаточность прогестеронового влияния закономерно находит свое отражение в морфофункциональных изменениях эндометрия. Несмотря на то, что все образцы ткани были взяты на 6-7-й день после подтвержденной овуляции, эндометрий у большинства исследуемых с ЭКЯ в анамнезе морфологически соответствовал ранней стадии фазы секреции, а на его апикальной поверхности визуализировалось значительно меньшее количество пиноподий, что свидетельствует о задержке секреторной трансформации эутопического эндометрия у этой когорты пациенток и задержке открытия окна имплантации.

Обнаруженные изменения выявляются через 6 и 12 месяцев после оперативного лечения ЭКЯ, что может объяснить наличие у пациенток эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Таким образом, даже спустя год после хирургического лечения эндометриоза яичников сохраняется высокий риск имплантационной несостоятельности эутопического эндометрия.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эндометриоз является наиболее распространенным заболеванием женской репродуктивной системы, которое нередко сопровождается бесплодием [74, 101, 103, 105]. Всемирный исследовательский фонд эндометриоза, основываясь на современных эпидемиологических исследованиях, представил широкий диапазон встречаемости в популяции обозначенной нозологической единицы: согласно отчету, каждая третья женщина столкнется с генитальным эндометриозом, на долю эндометриоидных кист яичников придется от 30 до 80 % гетеротопий. За последнее десятилетие, согласно работам, опубликованным в отечественных и зарубежных периодических изданиях первого и второго квартала, убеждение об ассоциативности ЭКЯ с инфертильностью не вызывает споров и давно трактуется как парадигма [85].

Несмотря на общий консенсус в основном тезисе обсуждаемой темы, оживленные дискуссии вызывают вопросы идентификации основополагающих этиологических факторов, выступающих в роли инициаторов морфофункциональных нарушений органов репродуктивной системы [193]. Начиная со второго десятилетия XXI века, на молекулярном уровне изучается влияние ЭКЯ на состояние овариальной ткани, разрабатываются и внедряются органосохраняющие подходы к оперативному лечению ЭКЯ [193]. Накоплены данные о влиянии на генеративный аппарат высокотехнологичных хирургических энергий [4-7].

Знания, полученные в результате применения современных способов диагностики и лечения эндометриоза, порождают новые вопросы, ответы на которые позволят глубже изучить патофизиологические механизмы развития бесплодия. Согласно анализу доступной литературы, сведения о связи генитального эндометриоза с патологическими состояниями эндометрия единичны и разрознены. В настоящее время, в научной литературе появилось понятие «эндометриопатия», отображающее регенеративно пластическую недостаточность эндометрия, которая приводит к нарушениям имплантации [102, 104].

Имеются противоречивые мнения, которые касаются взаимосвязи эндометриальной дисфункции, приводящей к дефектам имплантации, до и после органосохраняющего оперативного лечения по поводу ЭКЯ и бесплодия [202]. Отсутствуют данные о состоянии слизистого слоя матки у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ, полученные в результате изучения ультразвуковой картины с применением спектральной доплерометрии, биологических маркеров рецептивности эндометрия, что на этапе современного развития медицины не позволяет прогнозировать с высокой точностью наступление беременности как в спонтанных циклах, так и в циклах с применением ВРТ.

Все чаще фокус внимания концентрируется на оценке опосредственных изменений в слизистой матке при наличии на фоне скомпрометированной яичниковой ткани, которая приводит к «эндометриопатиям» [77]. У последовательности изменений состояния эндометрия в течении менструального цикла имеются ультразвуковые индикаторы. Возможности неинвазивной оценки морфологической трансформации эндометрия по-прежнему ограничиваются применением ультразвукового исследования с оценкой эндометриального кровотока при использовании данных объемного энергетического доплера.

Известно, что морфофункциональные изменения эндометрия контролируются стероидными гормонами яичников, основные эффекты которых реализуются опосредованно через их связь с ядерными рецепторами желез и стромы эндометрия, следовательно, функциональные изменения в структуре эндометрия сопряжены с дефектами рецепторного профиля, обуславливая фактор бесплодия. Принимая во внимание вышеизложенное, детерминирована цель научно-квалификационного исследования: определить морфофункциональное состояние эндометрия у пациенток после органосохраняющих операций по поводу эндометриальных кист яичников и бесплодия на основании ультразвуковых, патологоанатомических и иммуногистохимических критериев.

В протокол проспективного сравнительного клинического исследования были включены 172 наблюдаемых репродуктивного возраста (STRAW+10) с бесплодием после лапароскопической энуклеации ЭКЯ.

Критериями включения являлись: регулярный менструальный цикл, возраст пациенток 18–42 лет, наличие молатеральных или билатеральных ЭКЯ в анамнезе, подтвержденных морфологическим заключением, отсутствие наступления беременности в течение одного года регулярной половой жизни без предохранения, отсутствие приема эстрогенгестогенных препаратов и агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, ИМТ 18,5–24,9 кг/м², отсутствие тяжелой сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Исключены из исследования: больные, ранее перенесшие операции на придатках матки, пациентки с пограничными и злокачественными опухолями яичников, с сопутствующей гинекологической патологией: миомой матки, аденомиозом, эндокринными заболеваниями, ИМТ более 30 кг/м², мужским фактором бесплодия.

Пациентки, которые соответствовали критериям и дали согласие принимать участие в исследовании, предоставили письменное информированное согласие и были зачислены в группы. В настоящее время в современных научных источниках довольно широко используется понятие оценки состояния овариального резерва (ОР).

Мы сочли целесообразным ранжирование пациенток по группам в зависимости от степени снижения изучаемых предикторов ОР после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ и бесплодия.

За основу приняты диагностические критерии сниженного овариального резерва консенсуса ESHRE (2011). Основанием для констатации неизменного ОР явились значения АМГ 1,2–2,5 нг/мл, КАФ не менее 5–7 и согласно результатам УЗИ. Для измененного ОР характерны следующие критерии: низкие показатели АМГ (менее 0,5–1,1 нг/мл), КАФ (менее 5–7 в одном ультразвуковом срезе).

Первую группу составили 114 пациенток с измененным овариальным резервом, вторую — 58 обследованных с неизменным ОР.

Тридцать соматически здоровых женщин репродуктивного возраста от 18 до 40 лет с нормальным менструальным циклом, составили группу контроля. Данные наблюдаемые не принимали эстроген-гестагенные препараты в течение двух лет и обратились в клинику для подбора контрацепции.

Для уменьшения вероятности нежелательного влияния транзиторного асептического воспаления в тканях оперированного яичника, мультифакторный анализ предикторов ОР проводился послеоперационном периоде не ранее, чем через 6 и 12 месяцев в режиме 2/3D-УЗИ с использованием количественной оценки кровоснабжения в программе VOCAL (Virtual Organ Computer-Aided Analysis) [106]. Параллельно осуществлялся динамический мониторинг слизистой матки. Оценивалась особенность эхографической структуры эндометрия (узор эндометрия, толщина М-эхо, объем эндометрия), изучались показатели гемодинамики в субэндометриальной зоне и в эндометрии; ИР, V_{\max} в сосудах, объемные индексы кровотока (VI, FI, VFI) эндометрия и субэндометриальной зоны посредством программного обеспечения VOCAL.

На базе лаборатории клинической морфологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (завлабораторией, профессор, д. м. н. Михалева Л. М) выполнялось патологоанатомическое исследование образцов ткани эндометрия, полученные при пайпель-биопсии, при визуализации патологии эндометрия проводились гистероскопия и отдельное диагностическое выскабливание слизистой матки.

С учетом поставленной цели мы изучили морфологическую и иммуногистохимическую характеристику образцов эндометрия у 86 пациенток в раннюю фазу стадии пролиферации и предполагаемую фазу средней секреции — в так называемое имплантационное окно. В качестве ключевого звена патогенеза в нарушениях регуляции морфологических и функциональных изменений определены рецепторы стероидных гормонов — как их количество, так и соотношение полноценных прогестероновых (PR) и эстрогеновых (ER) рецепторов в строме и железах. Мы, как и другие авторы, считаем, что абсолютное содержание стероидных гормонов в плазме крови не гарантирует полноценной реализации их

биологического действия на эндометрий. Полученные нами результаты исследования согласуются с имеющимися литературными данными. К наиболее изученному маркеру полноценности имплантационного окна эндометрия следует отнести формирование пиноподий располагающиеся на апикальной поверхности эпителиоцитов в эндометрии. Нами изучены морфологические критерии рецептивности эндометрия (пиноподии у 83 пациенток) в послеоперационном периоде. Краткая характеристика наблюдений, методы исследований и статистической обработки подробно описаны в главе 2.

В ходе интерпретации полученных клинико-anamнестических данных мы выявили, что средний возраст обследованных пациенток варьировался от 18 до 42 лет. Они находились в периоде репродуктивной зрелости. Принадлежность большинства инфертильных больных к старшей возрастной категории соответствовала тенденции последних десятилетий, обусловленных ослаблением семейной идеологии. Репродуктивная система женщины строго ограничена жестким временным отрезком, и к концу третьего десятилетия жизни наступает процесс потери примордиального пула, что наступает примерно с 35 и более лет [17]. Подобный возраст следует рассматривать как критический по отношению к репродуктивному потенциалу [46]. Представленные литературные данные не противоречат нашему исследованию. Согласно проведенному анализу, большинство пациенток 1-й группы 70 (61,4 %) были в возрасте старше 35,6 лет. Средний возраст наблюдаемых 2-й группы равнялся 28,6 лет ($P = 0,05$).

Оценка возрастного ценза показала, что средний возраст обследованных соответствовал социальной тенденции последних десятилетий [67]. Естественное угасание репродуктивной функции женщины старше 30–35 лет снижает возможность ее реализации даже при применении ВРТ [205]. Согласно современным представлениям, репродуктивный потенциал женщины имеет прямую корреляционную зависимость от количества и качества фолликулов в яичниках, а также от способности полноценных созревания доминантного фолликула, овуляции и формирования желтого тела, т. е. способностью стимулировать рост здоровых фолликулов с качественными яйцеклетками [112].

Количество антральных фолликулов и, как следствие объем, морфофункциональной овариальной ткани были снижены в 1,3–1,4 раза, а концентрация сывороточного АМГ была ниже в 1,4 раза при сравнении с таковыми показателями контрольной группы.

Неблагоприятную коррективу в отношении беременности и ее исходов вносит также нарушение динамической секреции прогестерона у пациенток с ЭКЯ при овуляторном менструальном цикле [65]. Суждения согласуются с нашей работой: ранжирование пациенток в зависимости от степени снижения ОР позволило выявить достоверные групповые различия в реализации детородной функции до оперативного лечения.

При объективизации жалоб характерными являлись следующие: нередко присутствовали болевой синдром, варьируясь до различной степени интенсивности, нарушение менструального цикла, психоэмоциональные расстройства. Диагностируемые при изучении инфертильного контингента, выявленные нарушения менструального цикла, согласно представленным литературным данным [212], свидетельствуют о дисфункции в регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Длительное становление менструального цикла и дисменорея отвечают концепции нарушения нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы.

Выявленная при обследовании высокая частота АМК, 45,6 % и 29,3 % соответственно по группам, не противоречит представленным данным в литературных источниках. Длительное становление менструального цикла у 70,9 % и дисменорея 52,3 % у наблюдаемых среди всех обследованных соответствует концепции нарушений нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы [205].

При сопоставлении анамнестических характеристик всех обследованных из изучаемой выборки экстрагенитальная соматическая патология не имела статистически значимой мощности и встречалась с одинаковой частотой в обеих группах, однако отмечались лидирующие позиции среди болезней мочеполовой и пищеварительной системы соответственно.

При отслеживании особенностей репродуктивной истории выявлено преобладание частоты первичного бесплодия в сравнении со вторичным в первой группе у 88 (77,2 %) и 26 (22,8 %) пациенток соответственно. Первичное и вторичное бесплодие во второй группе встречалось в 1,5 и 1,8 раза реже, чем при сравнении с первой группой, и регистрировалось у 4 (6,9 %) и 6 (10,3 %) обследуемых во второй, 12 (10,5 %) и 21 (18,4 %) исследуемых в первой группе.

Наличие беременности в анамнезе зафиксировано у 12 (10,5 %) пациенток с измененным овариальным резервом. Причем продолжительность бесплодия у обследованных в первой группе была в 2,2 раза выше, чем при сравнении с обследованными из второй группы.

Длительное бессимптомное течение эндометриоза у обследованных пациенток позволяет согласиться с имеющимися сложностями ранней диагностики эндометриоз-ассоциированного бесплодия [171]. Продолжительность стажа бесплодия варьировалась в пределах 5–7 лет.

Большинство авторов считают, что наличие генитального эндометриоза нередко сопряжено с эндометриальной дисфункцией, которая характеризуется патологическим состоянием эндометрия, приводящим к нарушению имплантации.

Предположения о том, что выраженность нарушений трансформации слизистой матки при переходе из пролиферативной фазы в секреторную у пациенток с ЭКЯ зависит от степени альтерации гонад, впервые опубликованы в начале второй половины XX века. Несмотря на это, работы не обладали статистически значимой мощностью, имели небольшую выборку, неоднородный и фрагментарный характер. С точки зрения современных ученых, слизистый слой матки детерминирован к селективной эндокринной чувствительности в течение менструального цикла, и выраженность морфофункциональных нарушений скомпрометированных гонад напрямую сказывается на нидационном потенциале эндометрия.

Это нашло подтверждение в нашей работе на примере изучения больных, оперированных по поводу ЭКЯ. Патология внутреннего слоя матки у пациенток с билатеральным расположением ЭКЯ превышала на существенные 45,6 % таковую

больных с монолатеральными ЭКЯ. Стоит отметить, что двусторонняя локализация эндометриoidных кист величиной более 4,5 см в диаметре увеличивала встречаемость патологии эндометрия у данных пациенток в 2,7 раза. Следовательно, наличие гиперпластического процесса слизистой матки может быть обусловлено более выраженной гормональной нагрузкой как результат гиперэстрогении, вызванной нарушением функциональной активности овариальной ткани [175].

Известно, что изменениям в эндометрии может способствовать скомпрометированный яичник, приводящий к формированию эндометриопатии, что может снизить вероятность наступления успешной имплантации [102, 104]. Последовательность изменений функционального слоя матки в течении менструального цикла можно охарактеризовать специфическим ультразвуковыми маркерами. Аналогичного мнения придерживаются и другие исследователи [85].

Ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием позволяет оценить не только интраорганный архитектонику, но и изучить нарушения ангиогенеза и, как следствие, гемодинамики железистого слоя матки. У пациенток, оперированных по поводу ЭКЯ, нами впервые изучены изменения показателей современных сонографических индикаторов эндометриальной полноценности, которые являются структурной единицей в патогенезе развития infertility.

Еще в прошлом столетии показано, что при двухфазном менструальном цикле у пациенток с эндометриозом фиксируется хронометрическое отставание трансформации слизистой матки при переходе из пролиферативной фазы в секреторную [202]. Согласно нашим данным, эхографическая картина эндометрия на 20–22 день менструального цикла (6–8 день после овуляции) при 28-дневном менструальном цикле через полгода после оперативного лечения соответствовала среднему периоду фазы секреции у половины наблюдаемых первой группы 57 (50,0 %) и характеризовалась повышенной эхогенностью: эндометрий имел пятислойную структуру с начальными признаками секреторной трансформации. Эхо-картина эндометрия пациенток второй группы приближалась к

общепопуляционным у 39 (67,2 %) обследованных, что в 1,3 раза чаще, чем в первой группе. Хронометрически эндометрий большинства обследованных второй группы соответствовал секреторной фазе менструального цикла.

Сонографические косвенные признаки перенесенного хронического эндометрита характеризовались в виде неравномерного смыкания передней и задней стенок матки, наличие гипо- или гиперэхогенных включений в проекции базального слоя представляющие собой участки фиброза или кальциноза, с выраженным акустическим эффектом, диффузно-очаговых изменений в субэндометриальной зоне миометрия. Лоцировались у каждой третьей наблюдаемой в первой группе (с измененным ОР) и только у каждой пятой во второй (с неизменным ОР). Все исследуемые отрицали наличие хронического эндометрита, однако указывали на выскабливание слизистой матки по поводу неразвивающейся беременности малого срока или АМК. Полученные нами данные согласуются с работами других авторов, которые указывают на то, что среди патологических состояний, приводящих к морфофункциональным нарушениям слизистой оболочки следует четко проводить градацию эхографических признаков в соответствии с морфологическими. Полагаем, что как ложноотрицательные наблюдения, так и ложноположительные требуют систематизации выявленных состояний. У всех пациенток с эхопризнаками хронического эндометрита отмечалось выраженное нарушение эндометриального паттерна (толщины и структуры) эндометрия.

С точки зрения современных ученых, эндометрий является высокоструктурированной тканью, состоящей из эпителиальных, стромальных, иммунных клеток, которые избирательно и в разной степени чувствительны к стимуляции гормонами в течение менструального цикла [65]. Описанный дисбаланс объясняется не только нарушением стероидогенеза, но и изменением чувствительности многокомпонентной эндометриальной ткани к половым стероидным гормонам [85].

Анализируя данные литературы и результаты собственного исследования, нельзя опровергнуть факт того, что нарушение секреции женских половых

гормонов обусловлено наличием ЭКЯ и альтерации гонад в ходе кистэктомии. Дискоординация взаимодействия, нередко скомпрометированного воспалительными изменениями, рецепторного аппарата высокодифференцированной ткани эндометрия с вышеназванными гормонами, приводит к изменениям не только паттерна железистого слоя, но и к его дистрофии, что имеет корреляционную прямую с толщиной эндометрия. Ответ слизистой матки на воспалительный процесс может являться следствием внутриматочных манипуляций, нередко травматического характера, а также результатом истощения слизистой матки, что можно соотнести с высказываниями других авторов [226]. В научной литературе прочно укрепился термин «тонкий эндометрий», который предполагает толщину функционального слоя матки менее 7–8 мм и подвергает сомнению функциональную полноценность искомого [112].

Значимость оценки толщины эндометрия в период имплантационного окна успешно поддерживают и другие авторы [224].

Для удобства восприятия и понимания степени имплантационной несостоятельности эндометрия нами впервые введена градация толщины слизистой матки в диапазоне от 3,0 до 9,0 мм, где толщина от 6,0 до 8,0 мм расценена как умеренно тонкий эндометрий, а интервал толщины 3,0–5,9 мм — как экстремально тонкий.

Средняя толщина эндометрия у большинства пациенток первой группы 69 (60,5 %) через полгода после операции, составила $7,2 \pm 0,7$ мм, что позволило нам расценить эндометрий как умеренно тонкий. Выраженное истончение железистого слоя матки зафиксировано у 24 (21,1 %) наблюдаемых, составляя в среднем $4,7 \pm 0,8$ мм, и расценено как сономорфологические признаки экстремально тонкого эндометрия. У всех отмечались косвенные признаки хронического эндометрита, исследуемые находились в позднем репродуктивном возрасте и имели отягощенный гинекологический анамнез. Каждая вторая оперирована по поводу билатеральных ЭКЯ. У 6 из 12 величина эндометриоидных кист составляла 5,4–7,6 см. У остальных пациенток 21 (18,4 %) толщина составляла в среднем $10,05 \pm 0,9$

мм. Следовательно, по нашим данным, только у каждой пятой — толщина приближалась к численным показателям здоровых женщин.

Изучаемые данные во второй группе существенно различались с группой сопоставления: у преобладающего большинства обследуемых — 39 (67,2 %) — толщина эндометрия приближалась к общепопуляционным значениям $9,8 \pm 0,6$ мм. Умеренно тонкий эндометрий ($6,4 \pm 0,09$ мм) визуализировался у каждой третьей пациентки 19 (32,8 %), что в 1,8 раз меньше при сопоставлении с первой группой. Важно отметить, что пациенток с экстремально тонким эндометрием в группе с неизменным ОР выявлено не было. Однако у исследуемых старше 37 лет зафиксирована тенденция к более низким показателям толщины слизистой матки, что, по-видимому, обусловлено дефицитом уровня эстрадиола.

В контексте обсуждений зависимости толщины эндометрия от его имплантационной способности, следует выделить ряд работ.

Согласно исследованию, в котором проанализирована толщина М-эха у 2 334 пациенток, готовящихся к процедуре экстракорпорального оплодотворения, эндометрий менее 7 мм, имеет корреляционную зависимость с неудачными попытками ЭКО [205].

К похожему выводу пришли швейцарские исследователи, изучавшие динамику роста эндометрия у 981 пациентки с бесплодием. Ученые утверждают, что эндометрий менее 6,3 мм ассоциирован с низким уровнем наступления беременности и родов. Данные согласуются с систематическим метаанализом [176], показавшим, что при толщине слизистой менее 7 мм беременность наступала лишь в 3,8 % наблюдений, в то время как при величине более 8 мм — в 28,0 % наблюдений [171].

Более определенно высказываются и другие авторы, утверждающие, что для благоприятного прогноза в отношении наступления беременности толщина железистого слоя матки не должна быть менее 8 мм. Оптимальными же показателями принято считать толщину более 10 мм [129, 181].

Отметим также, что в зарубежных литературных источниках имеются единичные сообщения, касающиеся успешного наступления беременности при

толщине эндометрия менее 4 мм. Данный факт не позволяет утверждать, что существует четкая взаимосвязь между общепринятой минимальной сагитальной величиной искомого и наступлением благополучной беременности [144, 152, 176].

Безусловно, эхография в серошкальном изображении является высокоинформативным методом диагностики для оценки состояния эндометрия. Однако толщина его носит субъективный характер, в связи с чем использование трехмерной сонографии с определением объема эндометрия более показательно [231]. Реконструкция объемной конфигурации эндометрия в трехмерной системе координат позволяет свести к минимуму субъективизацию благодаря большему количеству измерений [175].

Объем ткани слизистой матки через полгода после оперативного лечения у пациенток первой группы с умеренно тонким эндометрием в среднем был равен $2,1 \pm 0,42$ см³. У всех обследованных с экстремально тонким эндометрием изучаемый показатель составил $1,05 \pm 0,41$ см³. Общепопуляционные значения зафиксированы только у каждой десятой, составляя в среднем $2,78 \pm 0,42$ см³. Анализируя объем функционального слоя матки у пациенток второй группы с неизменным овариальным резервом отмечено, что у всех обозначенный показатель ($2,35 \pm 0,32$ см³) достоверно не отличался от такового у фертильных женщин. Получена положительная корреляционная зависимость между толщиной эндометрия и объемной реконструкцией искомого, что согласуется с результатами работ других авторов [32, 33].

Мы убеждены, что изолированная оценка объема эндометрия без учета показателей доплерометрии не может обладать прогностической ценностью в отношении потенциала к имплантации. С целью детальной оценки морфофункционального состояния слизистой матки при ультрасонографическом исследовании были задействованы режимы энергетического и цветового доплеровского картирования со спектральным анализом, что позволило количественно и качественно оценить гемодинамику не только в сосудах крупного калибра, но и в терминальных ветвях маточных артерий (эндометриальный и субэндометриальный кровотоки). Морфологические изменения эндометрия

определяют его состоятельность к имплантации, при этом названная трансформация имеет четкую связь с интенсивностью васкуляризации эндометриальной (спиральные артерии) и субэндометриальной (базальные артерии) зон. Мы, как и другие авторы, считаем, что возможность неинвазивной оценки морфофункционального состояния эндометрия по-прежнему ограничивается только УЗ-исследованием и энергетическим доплером. Использование 2/3D с трехмерной реконструкцией в программе VOCAL позволяет изучить гемодинамику эндометрия с новых позиций. Полагаем, что подобное утверждение поддерживают и другие исследователи [134]. В рамках данного исследования мы определили значимость трехмерную УЗИ-реконструкцию в оценке морфофункционального состояния эндометрия у пациенток после органосохраняющих операций и бесплодия.

Анализируя гемодинамику с применением доплеровского картирования через 6 месяцев после операции, базальные артерии зафиксированы у 59 (51,7 %) обследуемых, спиральные — у 28 (24,5 %) в первой группе; у 42 (72,4 %) и 20 (34,5 %) пациенток во второй группе соответственно. Количество исследуемых, у которых представилось лоцировать кровотоки в концевых артериях сосудистого русла матки было в 1,2 раза меньше, в сравнении с фертильными женщинами. Эндометриальный и субэндометриальный кровотоки отсутствовали у 20 (22,8 %) пациенток первой группы и у 7 (12,1 %) - второй; наблюдаемые были позднего репродуктивного возраста, имели внутриматочные вмешательства в анамнезе, двустороннюю локализацию ЭКЯ, величина которых варьировалась от 4,5 до 6,0 см. Столь выраженное обеднение сосудистого рисунка и ассиметричное распределение цветовых сигналов, является отражением неадекватной интраорганной перфузии, которая может осложнять наступление и течение беременности [226].

Большую прогностическую ценность в определении эндометриальной перфузии представляет количественная оценка индексов терминального кровотока [163]. Нами выявлены гемодинамические нарушения по типу гиповаскуляризации в эндометриальных и субэндометриальных сосудах, характеризующиеся

увеличением индекса резистентности и систолодиастолического отношения в секреторную фазу менструального цикла в обеих группах в 1,2–1,8 раза при сопоставлении с общепопуляционными данными. Межгрупповое сравнение полученных показателей КСК подтвердило взаимосвязь между степенью снижения ОР и морфофункциональными нарушениями слизистой матки: у наблюдаемых с измененным овариальным резервом ИР и С/Д соотношение базальных артерий превосходили аналогичные показатели пациенток с неизменным ОР в 1,2 и 1,4 раза соответственно. Подобная тенденция сохранялась и в спектральных данных парабазальных артерий: индекс резистентности и систолодиастолическое соотношение в первой группе превосходили в 1,2 и 1,5 раза соответствующие данные второй группы.

Зафиксирована параллель вышеописанных изменений с недостаточным ростом слизистой оболочки матки. Так, у наблюдаемых с тонким эндометрием внутриорганный гемодинамика характеризовалась высоким импедансом: уровень перфузии в базальных артериях был увеличен в 1,5 раза для индекса резистентности и в 1,2 раза для систолодиастолического соотношения при сопоставлении с показателями фертильных женщин. Кровоток имел линейный характер на протяжении всей секреторной фазы без динамики к улучшению. Подобная тенденция выявлена и при изучении спиральных артерий, где ИР увеличен в 2,2 раза, а С/Д соотношение в 1,6 раза в сравнении с группой контроля. Истончение слизистой матки, вероятнее всего, ассоциировано с бедной васкуляризацией и высоким сопротивлением кровотока в терминальных артериях сосудистого дерева.

Ультразвуковой скрининг, выполненный через год после органосохраняющих операций, не имел выраженных динамических изменений. В первой группе у большинства пациенток 60 (52,6 %) сохранялся умеренно тонкий эндометрий ($7,5 \pm 0,8$ мм). Гипоплазия слизистой, характеризующаяся экстремальным истончением ($5,3 \pm 0,8$ мм) зафиксирована у 20 (17,5 %), что принято считать критическим значением для успешной имплантации плодного яйца. По нашим наблюдениями более чем у 70% наблюдаемых зафиксировано

нарушение разрыхления стромального компонента эндометрия, что является необходимой трансформацией для успешной децудуализации слизистой и nidации плодного яйца. Толщина эндометрия, приближающаяся к численным показателям здоровых женщин, определялась у одной трети обследуемых 34 (29,8 %).

У преобладающего большинства пациенток второй группы 51 (87,9 %) ультразвуковые индикаторы морфофункциональной состоятельности железистого слоя матки соответствовали общепопуляционным значениям.

Только у 7 (12,1 %) сохранялся умеренно тонкий эндометрий, который при трехмерной реконструкции соответствовал сниженному объему ($1,9 \pm 0,6 \text{ см}^3$).

Корреляционная прямая толщины и объема эндометрия сохранялась и имела очевидную связь в группе с измененным овариальным резервом: у наблюдаемых с умеренно тонким эндометрием значение вышеобозначенного показателя составляла $2,5 \pm 0,55 \text{ см}^3$; пациентки с экстремально тонким эндометрием имели критический объем, равный в среднем $1,9 \pm 0,51 \text{ см}^3$; у исследуемых, толщина слизистой слоя матки которых соответствовала таковой здоровых женщин, объем искомого варьировался в диапазоне нормальных значений ($2,9 \pm 0,61 \text{ см}^3$).

Обсуждая полученные данные, важно сказать, что мнение большинства исследователей сходятся в том, что адекватная структура, толщина и объем эндометрия считаются основным требованием для успешной имплантации. Однако прогностическое значение, определяющее эффективность nidации до настоящего времени, является дискуссионным [202]. Мы, как и другие авторы, полагаем, что наиболее важными маркерами имплантационной способности слизистой матки считаются качественные и количественные характеристики эндометриального и субэндометриального кровотоков. Метаанализ, проведенный группой китайских ученых во главе с Wang J. в 2018 г., показал, что по количественным и качественным характеристикам эндометриального и субэндометриального кровотока можно судить о рецептивности эндометрия [223, 232]. К подобным выводам пришли и отечественные исследователи, утверждающие, что в патогенезе инфертильности важным звеном является недостаточность перфузии.

Данные предположения представляются нам убедительными, т. к. согласно проведенному исследованию у наблюдаемых с тонким эндометрием при энергетической доплерометрией нередко перфузия не визуализировалась или представилось возможным регистрировать артерии меньшего диаметра с низкими скоростями кровотока, что не позволяло получить количественные значения. Ультразвуковой мониторинг через год после оперативного лечения зафиксировал уменьшение визуализируемых локусов кровотока в базальных и спиральных артериях: в первой группе у 49 (43,1 %) наблюдаемых в базальных сосудах и у 18 (15,9 %) в спиральных сосудах; у 30 (51,7 %) и у 14 (24,1 %) второй группы соответственно.

Согласно полученным результатам спектральной доплерометрии, выявлено улучшение перфузии в терминальных ветвях маточных артерий, характеризующееся снижением ИР и С/Д соотношения в 1,2 раза по сравнению с исследованием, выполненным через полгода. Наиболее выраженные изменения интраорганной гемодинамики зафиксированы у наблюдаемых с экстремально тонким эндометрием, у которых при энергетической доплерографии локусы кровотока в терминальных артериях отсутствовали. У пациенток с неизменным ОР численные значения углонезависимых кривых скоростей кровотока в эндометриальной и субэндометриальной зонах на протяжении всей секреторной фазы оставались стабильными и имели монотонный характер

Выраженные изменения гемодинамики в терминальных маточных артериях обусловлены нарушением роста сосудов функционального слоя, что, по-видимому, ассоциируется со сниженным уровнем эстрогенов в течении пролиферативной фазы. Гипоэстрогения в свою очередь объясняется преждевременной недостаточностью функции яичников. Гемодинамические нарушения в бассейнах эндометриальной и субэндометриальной зон выражаются вероятно дефицитом капиллярных звеньев, в результате чего возникает повышение сопротивления, приводящее к фиброзированию стромы и склерозу стенок спиральных артерий. В конечном итоге структурно-функциональные изменения в эндометрии приводят к его истончению и, как следствие, к уменьшению объема, хронометрической

дискоординации экоструктуры дню менструального цикла расстройству процессов имплантации. В исследовании показана информативность сопоставления особенности эндометриальной перфузии и структуры слизистой матки фазе менструального цикла, что анализируется и в отдельных единичных работах. Следовательно, данные об изолированном нарушении перфузии слизистой матки следует интерпретировать с позиции эндометриальной рецептивности [226].

Последние годы в клинических учреждениях широко распространилась практика количественной и качественной оценки кровотока в эндометрии при помощи трехмерного энергетического доплера [202]. Анализ количественных характеристик трехмерного кровотока при помощи программного обеспечения VOCAL позволяет с иных позиций рассматривать ультразвуковые признаки рецептивности эндометрия. Множество оживленных дискуссий вызывают не только численные показатели гемодинамики, но методика выполнения данного исследования [134].

Основываясь на собственном опыте, считаем, что оптимальными являются фронтальные срезы, которые дают максимально четкое изображение полости матки, включая области трубных углов и цервикального канала. Объемная реконструкция по данным срезам позволяет в полной мере произвести калькуляцию трехмерных индексов кровотока как в эндометриальной, так и в субэндометриальной зонах.

Трехмерная эхография у пациенток первой группы через 6–12 месяцев после операции выявила стойкое нарушение перфузии на уровне базальных и парабазальных артерий, что выражалось низкими значениями индексов объемного кровотока. Тенденция к нормализации эндометриальной и субэндометриальной перфузии отмечалась у пациенток с толщиной эндометрия, близкой к популяционным значениям, что характеризовалось равномерным распределением окрашенных эхо-сигналов. У наблюдаемых с умеренно тонким эндометрием зафиксировано наименьшее значение индекса васкуляризации. Показатели объемного кровотока эндометрия через год после цисэктомии оставались

сниженными и не имели достоверной разницы в сравнении с предыдущим исследованием.

При анализе данных трехмерной эхографии во второй группе в течение всего периода наблюдения после операции не выявлено достоверных изменений в значениях индексов васкуляризации при сопоставлении с общепопуляционными значениями. При исходно не измененной сонографической картине эндометрия четко лоцировалась эндометриальное и субэндометриальное кровоснабжение. В исследовании полученные индексы при построении гистограмм превосходили на 43,7–55,1 % аналогичные показатели группы наблюдаемых со сниженным ОР.

Неминуемая непреднамеренная альтерация яичника при энуклеации ЭКЯ во время операции обуславливает морфологические и функциональные нарушения не только в овариальной ткани, но и опосредованно в слизистой матки, что является одним из факторов эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Ухудшение васкуляризации эндометрия у пациенток с эндометриозом является доказательством вовлеченности слизистой матки в патогенетические механизмы infertility у названного контингента больных. Качественное и количественное изучение интраорганной гемодинамики терминальных ветвей сосудистого дерева матки позволило выявить достоверную корреляционную зависимость между толщиной слизистой оболочки и интенсивностью кровотока. Наличие истонченного эндометрия характеризуется гиповаскуляризацией, сопровождающейся высокорезистентным кровотоком в период имплантационного окна как в эндометриальной, так и в субэндометриальной зонах [28]. Параметры кровотока у пациенток с низким ОР достоверно отличаются от таковых у наблюдаемых молодого возраста с неизменным ОР. Основываясь на своих суждениях, считаем, что минимальный период для репарации морфофункциональных свойств гонады составляет не менее полугода.

Полученные нами результаты соотносимы с мнением других ученых [224]. В рамках проведенной работы доказано, что использование ультрасонографии в трехмерном режиме с применением функции энергетической спектральной доплерографии при infertility является еще одним методом оценки объема

функционального слоя матки и объемной перфузии на уровне базальных и спиральных артерий. Наибольшей прогностической значимостью в изменениях нидационных свойств слизистой матки после оперативного лечения среди трехмерных индексов перфузии обладает индекс васкуляризации (VI). Анализ выявил значимое снижение объема эндометрия и пространственных показателей перфузии у больных с низким овариальным резервом. Трехмерная визуализация, безусловно, новый метод, который требует дополнительных исследований, разработки стандартизации критериев оценки несостоятельности эндометрия.

При подведении промежуточного итога важно отметить, что комплексная оценка данных ультразвукографического исследования с применением цветовой и энергетической доплерометрии, а также режим многоплановой реконструкции позволяют объективизировать имплантационные способности эндометрия и прогнозировать шансы на успешное зачатие.

Оценка фертильности пациенток с помощью ультразвукографии неполноценна без анализа эндокринных предикторов овариального резерва. Определение сывороточной концентрации половых гормонов, обобщение и сопоставление результатов с данными эхографии позволяют объективно прогнозировать репродуктивную функцию пациентки.

Для определения ОР в нашем исследовании анализировалась концентрация в сыворотке крови АМГ, E₂, ФСГ, а также ЛГ. Исследование пробы крови до и после лапароскопического уделения ЭКЯ показали достоверную корреляцию значений антимюллерового гормона со снижением овариального резерва. Многочисленные литературные источники подтверждают, что АМГ является наиболее точным и универсальным маркером ОР. Антимюллеров гормон в настоящее время единственный предиктор репродуктивного потенциала, концентрация которого в норме имеет тенденцию к постепенному снижению в зависимости от возраста женщины и не зависит от дня менструального цикла, приема комбинированных контрацептивов и агонистов гонадотропного релизинг гормона, а также не изменяется в зависимости от ИМТ [224].

При исследовании гормонального профиля установлено, что среднее значение уровня АМГ у пациенток первой группы до операции составило $2,71 \pm 0,9$ нг/мл, что в 1,2 раза меньше в сравнении с больными второй группы и в 1,5 раза меньше при сопоставлении со значениями в популяции.

Нарушение синтеза ингибирующего фактора Мюллера у больных с эндометриоидными кистами яичников еще до энуклеации образования возможно объяснить концепцией перекисного окисления, приводящего к оксидативному стрессу. Эндометриоидное содержимое характеризуется наличием высокой концентрации ионов свободного железа, которые индуцируют высвобождение реактивных форм кислорода, диффузные свойства которого способны проникать через мембрану клетки, нарушая ее функционирование, что является триггером преждевременного апоптоза [143].

Через полгода после операции показатели АМГ в обеих группах заметно снижались, достигая в 2 раза более низких значений по сравнению с дооперационными ($p < 0,05$). Подобные изменения возможно объяснить непреднамеренным повреждением морфофункциональной овариальной ткани во время кистэктомии, выражающимся механическим воздействием на ткани, а также применением электрокоагуляции, что приводит к альтерации гранулезных клеток, продуцирующих АМГ [205].

Однако результаты, полученные, спустя год после операции, свидетельствовали об увеличении изучаемого предиктора на 15,0 % в первой и на 13,1 % во второй группах. Дифференциация преантральных клеток в примордиальных фолликулах сопровождается синтезом антимюллерова гормона, который достигает пиковой концентрации в преантральных и антральных фолликулах. Далее уровень АМГ снижается, достигая нулевых значений, когда размер фолликула начинает превышать 8 мм [134]. Условия интенсивной продукции АМГ возникают во время селекции преантральных фолликулов. Следовательно, снижение концентрации обсуждаемого гормона спустя полгода после оперативного лечения возможно объяснить травматизацией фолликулов преантральной стадии развития, которые содержат большое количество

гранулезных клеток, экспрессирующих АМГ. При наличии достаточного пула примордиальных фолликулов, способных вступить в фолликулогенез, через год после операции наблюдается повышение уровня АМГ до нормативных значений. Отсутствие резерва примордиальных фолликулов, характеризуется овариальным истощением, что подтверждается неизменно низкими показателями ингибирующего фактора Мюллера. Подобная картина наблюдалась у 12 из 114 пациенток первой группы и 7 из 58 — второй, оперированных по поводу билатеральных ЭКЯ величиной 4,5–7,6 см. На протяжении всего послеоперационного периода отмечались сниженные значения АМГ, которые составляли в среднем $0,6 \pm 0,5$ нг/мл. Проводя клинико-морфологическую параллель, можно отметить, что альтерация гонад, выражающаяся в супрессии выработки АМГ, имеет ассоциативную связь с морфофункциональными изменениями в железистом эпителии матки. У данных пациенток эхоструктура эндометрия не соответствовала фазе менструального цикла: на фоне гипоплазии эндометрия фиксировалось хронометрическое опережение трансформации железистого слоя, при котором в период окна имплантации эхокартина соответствовала поздней стадии секреции либо стадии, близкой к десквамации.

При достижении фолликулом размеров более 8 мм в нем инициируются ФСГ-зависимые стадии роста. Определение сывороточной концентрации ФСГ является традиционным и основополагающим критерием оценки работы репродуктивной системы, т. к. данный маркер отвечает за рост и развитие доминантного фолликула. Статистический анализ концентрации фолликулостимулирующего гормона до оперативного лечения показал отсутствие значимых различий в изучаемых группах. Анализ через 3–12 месяцев после кистэктомии показал достоверные различия, которые выражались увеличением фоллитропина в первой группе в 1,7 раза в сравнении со второй.

Достоверных изменений концентрации ЛГ и эстрадиола до и после операции у пациенток не обнаружено. Значения не зависели от величины и локализации образований, отсутствовала корреляционная связь с сывороточным уровнем АМГ, а также морфофункциональными нарушениями слизистой матки. Учитывая

полученные данные, мы пришли к заключению, что концентрация ЛГ и E_2 не обладает клинической значимостью в оценке фертильности в общем и овариального резерва и нидационного потенциала эндометрия, в частности.

Анализ эндокринных маркеров ОР определила АМГ как наиболее чувствительный предиктор репродуктивного потенциала. Концентрация данного маркера зависела от локализации и величины ЭКЯ, а также от возраста пациенток. Нами выявлена корреляционная зависимость между снижением ОР и морфофункциональными изменениями в эндометрии.

Анализ концентрации ЛГ, ФСГ и E_2 не имел достоверной разницы при сопоставлении с таковыми контрольной группы как до операции, так и при динамическом мониторинге после.

Непреднамеренная альтерация овариальной ткани при энуклеации ЭКЯ, изложенное нами ранее, обуславливает нарушение в работе не только яичника, но и морфофункциональные нарушения в слизистой матки, что является одним из факторов эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Как было сказано ранее, ухудшение васкуляризации эндометрия у пациенток с эндометриозом является доказательством вовлеченности слизистой матки в патогенетические механизмы инфертильности у названного контингента больных. В рамках проведенной работы доказано, что использование трехмерного ультразвукового исследования в режиме энергетического спектрального доплера у пациенток с бесплодием, является еще одним методом оценки объема эндометрия и пространственной перфузии на эндометриальном с субэндометриальном уровнях. 3D-УЗИ является новым методом, который требует дополнительных научных изысканий и разработки стандартизированных критериев оценки имплантационных свойств функционального слоя матки. Комплексный подход к анализу индикаторов нарушения имплантационной состоятельности эндометрия, таких как его объем, индексы пространственного кровотока, повышают эффективность оценки нидационного потенциала слизистой матки.

Предполагается, что бедная васкуляризация, т. е. нарушение интраорганной перфузии, и низкие уровни АМГ могут являться основными причинами недостаточного роста эндометрия [189].

Нарушения морфофункционального состояния гонад ассоциированы с изменениями толщины, структуры М-эха, а также показателей гемодинамики в терминальных ветвях маточных артерий (гиповаскуляризацией, увеличением углонезависимых индексов кривых скоростей кровотока). Выраженное истончение слизистой оболочки матки имеет связь с высоким сопротивлением кровотока в терминальных маточных сосудах. Подобные изменения, вероятнее всего, связаны с нарушением экспрессии стероидогенеза овариальной ткани вследствие перенесенного оперативного вмешательства с непреднамеренным повреждением генеративного и рецепторного аппарата яичников. Ультразвуковыми предикторами эндометриальной дисфункции, ассоциированной с ЭКЯ, следует считать: толщину и структуру эндометриального паттерна, оценку доплерометрических критериев кровотока.

Диверсификация методов одновременной оценки морфофункционального состояния овариальной ткани и эндометрия позволяет выявить снижение репродуктивного потенциала.

Многофакторность проблемы фертильности у больных с наружным генитальным эндометриозом предполагает не только повреждение гонад вследствие негативного воздействия очагов эндометриоза и последующим непреднамеренным повреждением в ходе оперативного лечения, как было сказано выше, но и опосредованным влиянием на морфофункциональное состояние эндометрия, таким образом снижение овариального резерва следует рассматривать в совокупности с изменениями в эндометрии. Клинико-лабораторное обследование наряду с данными комплексного эхографического исследования в режиме 2D/3D, изучение гемодинамики эндометрия и субэндометриальной зоны определяют факторы негативного прогноза и могут свидетельствовать о нарушении рецептивности в ткани [12, 14-17]. Дизайн нашего исследования, определяющий цель работы для решения поставленных задач, включал в себя

патологоанатомическое исследование образцов эндометрия у 86 пациенток после органосохраняющего оперативного лечения по поводу ЭКЯ в раннюю фазу стадии пролиферации и в предполагаемую фазу средней секреции, в так называемое окно имплантации, через 6 (у 80 пациентов) и 12 месяцев (у 75 наблюдаемых). Руководствуясь критериями ESHERE (консенсус от 2011 г.), всех обследованных разделили на группы: группу I составили 47 больных с измененным ОР, в группу II включено 39 обследованных с неизменным ОР.

Рассматривая эндометриоз как системное заболевание, основываясь на ранее опубликованных клинических данных, определяющих вовлеченность эутопического эндометрия при эндометриозе, мы сформировали методологию исследования, позволяющую оценить рецептивность ткани к стероидным гормонам и определить функциональность эндометрия посредством выявления пиноподий на поверхности эндотелия. Подобные изменения оценивались через 6 и 12 месяцев, что позволило в дальнейшем сделать выводы о возможной обратимости выявленных изменений с течением времени послеоперационного периода, поскольку до настоящего времени отсутствуют данные рандомизированных контролируемых исследований, систематического обзора или метаанализа, показывающие, может ли хирургическое лечение эндометриоза улучшить рецептивность эндометрия [148, 151, 168, 186].

Данные патоморфологического исследования показали, что все изученные образцы эндометрия соответствовали морфологически предполагаемой календарной фазе менструального цикла. Последовательность трансформации эндометрия в течение менструального цикла обуславливает необходимые изменения, создавая благоприятные условия для nidации оплодотворенной яйцеклетки в дальнейшем. У больных после органосохраняющего лечения по поводу ЭКЯ и бесплодия в биоптатах эндометрия, взятых в фазу секреции, наблюдалось отставание от стадии менструального цикла: через 6 месяцев после операции в 80 % биоптатов в группе с неизменным ОР и 85,7 % биоптатов в группе с измененным ОР. Повторное исследование к году после операции выявило обратимость изменений: несоответствие структурности эндометрия определялось

в 60,0 % и 71,4 % биоптатов, взятых у пациентов с неизменным и измененным ОР соответственно. Выявленные изменения подтвердили таковые предположения, полученные на этапе ультразвукового исследования, где определялись эхографические критерии предполагаемой неполноценной секреторной трансформации в эндометрии у наблюдаемых больных.

Наиболее важными маркерами рецептивности эндометрия следует считать рецепторы к эстрогенам (ER) и прогестерону (PR), поскольку все этапы циклического развития эндометрия находятся под контролем стероидных гормонов. Доказано, что решающая роль в воздействии на эндометрий отводится не собственно стероидным гормонам, циркулирующим в периферической крови, а их взаимодействию с родственными ядерными рецепторами [136, 137, 146, 147].

Положительная ядерная ИГХ-реакция с антителами к ER и PR отмечалась в 100 % исследований в эпителии и строме эндометрия, но имела различия в интенсивности и количестве окрашенных клеток.

Использование нами шкалы Allred для оценки ИГХ-реакции на PR и ER в образцах эндометрия средней стадии фазы пролиферации не выявило статистически значимых различий в группах сравнения независимо от состояния овариального резерва. По сравнению с популяционными данными выявлены статистически значимые различия в уровне экспрессии ER в железах ($p = 0,0024$), PR в строме ($p = 0,0000$) и PR в железах ($p = 0,0003$).

Несостоятельность эндометрия при бесплодии, обусловленном эндометриозом, характеризуется рядом специфических нарушений: абсолютной и относительной гиперэстрогемией, резистентностью к прогестерону, нарушением баланса пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия, провоспалительным влиянием эндометриоза [164, 167, 191].

Для более детальной оценки потребовалась более сложная технология гистосчета, описанная в соответствующих главах, что позволило расширить ранее полученные данные: при сравнении уровней экспрессии рецепторов к стероидным гормонам через 6 месяцев после оперативного лечения ЭКЯ в среднюю стадию фазы пролиферации между группами I и II исследования и морфологическим

контролем были обнаружены статистически значимые различия по критерию Краскела–Уоллиса в уровнях экспрессии ER ($p = 0,0009$) и PR ($p = 0,0363$) в железистом эпителии: в исследуемых группах H-Score был достоверно больше, чем в популяционных значениях, максимально высокая экспрессия рецепторов к стероидным гормонам наблюдалась в группе I измененным ОР пациенток. Уровни экспрессии ER и PR в строме в группах исследования имели тенденцию к повышению относительно контрольных значений, но различия оказались статистически незначимы ($p = 0,5713$ и $p = 0,2204$ соответственно).

При сравнении уровней экспрессии рецепторов к стероидным гормонам через 6 месяцев после оперативного лечения в среднюю стадию фазы пролиферации между группами исследования и морфологическим контролем были обнаружены статистически значимые различия по критерию Краскела–Уоллиса в уровнях экспрессии ER ($p = 0,0009$) и PR ($p = 0,0363$) в железистом эпителии: в исследуемых группах H-Score был достоверно больше, чем в группе морфологического контроля, причем максимально высокая экспрессия рецепторов к стероидным гормонам наблюдалась в группе с измененным ОР. Это следует рассматривать как компенсаторные механизмы в послеоперационном периоде, обусловленные более выраженными изменениями в гонаде.

Уровни экспрессии ER и PR в строме в группах исследования имели тенденцию к повышению относительно контрольных значений, но различия оказались статистически незначимы ($p = 0,5713$ и $p = 0,2204$ соответственно). Продолжительность послеоперационного наблюдения демонстрирует сохраняющуюся тенденцию к повышению экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в железистом эпителии эндометрия, которая была статистически значимо повышена в обеих группах относительно группы контроля (уровень значимости по критерию Краскела–Уоллиса для ER $p = 0,0017$, для PR $p = 0,0366$). Уровни экспрессии рецепторов половых гормонов в строме в группах исследования также были несколько повышены. Одним из этиологических факторов, лежащих в основе нарушения фертильности, является изменение рецептивности эндометрия в связи с наличием молекулярных и структурных

дефектов, при этом нами доказана сохраняющаяся эндометриопатия в послеоперационном периоде. Несмотря на тенденцию к улучшению рецепторного профиля, следует учитывать высокий процент негативного воздействия на фертильность как результат повреждения гонады, а также имеющиеся изменения в структуре эндометрия, сохраняющиеся к году послеоперационного периода.

Известно, что в эутопической эндометрии ER и PR находятся в взаимосвязи и определяют экспрессию друг друга в зависимости от генетической предрасположенности, альтернирующего влияния на гонаду и структурных изменений в самой эндометрии. Помимо стимуляции пролиферации клеток эндометрия и повышения экспрессии собственных рецепторов, при активации эстрадиолом ER погружается в ядро и связывается со специфическими элементами, отвечающими за секвенирование ДНК на промоторе PR и таким образом увеличивает экспрессию PR. Прогестерон же не только не усиливает синтез собственных рецепторов, но, напротив, в ходе реализации своего биологического действия понижает экспрессию как ER, так и PR. Таким образом, выявленные нами нарушения баланса стероидной регуляции при эндометриозе, сохраняющиеся и в послеоперационном периоде в сторону усиления эстрогенового и ослабления прогестеронового влияния, в эутопической эндометрии характеризуют неполноценность перестройки ткани как в фазу пролиферации, так и в фазу секреции [136, 137, 146, 147].

В ходе данного исследования нами было доказано, что для средней стадии пролиферативной фазы характерно усиление экспрессии ER и PR в железистом эпителии. Строма оказалась менее чувствительна к нарушению стероидной регуляции, однако и в клетках стромы наблюдалась тенденция к увеличению экспрессии рецепторов к стероидным гормонам. В дальнейшем на протяжении секреторной фазы менструального цикла уровни экспрессии ER и PR в эндометрии должны планомерно снижаться под действием прогестерона, что является необходимым условием для формирования окна имплантации. В течение послеоперационного периода к году после органосберегающего оперативного лечения по поводу эндометриоидных кист яичников, по нашим данным, во время

лютеиновой фазы цикла нарушается скоординированный процесс снижения синтеза рецепторов половых гормонов, вследствие чего наблюдается повышенная экспрессия обоих рецепторов в среднюю стадию фазы секреции как в железах, так и в строме эндометрия [23].

Стероидными гормонами определяются циклические изменения в эндометрии, при этом созревание слизистой матки происходит в середине лютеиновой фазы, на 6–10-й дни после овуляции. Период формирования имплантационного окна связан с максимальной рецептивностью эндометрия и характеризуется изменением структуры последнего на цитологическом уровне путем образования куполообразных выпячиваний апикального конца цитоплазматической мембраны (пиноподий). Формирование пиноподий следует рассматривать как значимый маркер функциональной полноценности слизистой матки. При эталонном 28-дневном естественном менструальном цикле бокаловидные выпячивания (пиноподии) формируются на 17-й день, достигая численного пика на 20–21 дни, после чего происходит их постепенный и естественный регресс [230].

В зависимости от доли эпителиальных клеток с пиноподиями, покрывающими поверхность эндометрия, выделяют три класса: обильные пиноподии ($> 50\%$), умеренные (20–50 %) и немногочисленные ($<20\%$) пиноподии [230]. Прогностически благоприятным признаком считаются только обильные пиноподии, при этом отмечено, что при эндометриозе процесс формирования пиноподий нарушен.

Прогностически благоприятным признаком считаются только обильные пиноподии [25].

Несмотря на то, что все образцы ткани были взяты на 6–7-й день после подтвержденной овуляции, в нашем исследовании у большинства наблюдаемых на апикальной поверхности визуализировалось значительно меньшее количество пиноподий, что свидетельствует о задержке секреторной трансформации эутопического эндометрия у данной когорты пациенток. Морфометрически определялось процентное количество клеток, содержащих на своей апикальной

поверхности пиноподии в материале, который был получен в фазу секреции. При сравнении выраженности пиноподий в группах с неизменным и измененным ОР с группой контроля в каждом из временных промежутков было выявлено статистически значимое снижение их количества как через 6 месяцев после операции (уровень значимости по критерию Краскела–Уоллиса $p = 0,0092$), так и через 12 месяцев (уровень значимости по критерию Краскела–Уоллиса $p = 0,017$). При этом не было обнаружено статистически значимой разницы в количестве пиноподий между группами сравнения в каждом из временных промежутков (уровень значимости по критерию Манна–Уитни через 6 месяцев $p = 0,935$, через 12 месяцев $p = 0,807$).

Нами отмечено, что с течением времени после оперативного лечения по поводу ЭКЯ и бесплодия количество пиноподий на апикальной поверхности эпителия эндометрия увеличивается, но не достигает физиологических значений. В исследуемых образцах доминировали поля отсутствия пиноподий и гетероморфность секреторных клеток, редкие зрелые пиноподии были распределены в полях эндометрия неравномерно, располагаясь в основном в устьях желез. Роль куполообразных выпячиваний не до конца изучена, тем не менее нет сомнений в том, пиноподии взаимодействуют с эмбрионом, играя важную роль в его имплантации. Вероятнее всего на поверхности пиноподий локализуется специфический рецептор или группа рецепторов, необходимых для адгезии бластоцисты [123].

Полученные нами данные показывают, что устранение анатомического субстрата основного заболевания — эндометриоидной кисты яичников — сопряжено со снижением в ряде наблюдений функционального пула овариальной ткани, но не приводит к статистически значимому восстановлению рецептивности в эутопическом эндометрии, что проявляется дисбалансом в соотношении рецепторов эстрогена и прогестерона. Сохраняется повышенная экспрессия ER и через год после выполненного вмешательства. Следует отметить, что выявленные изменения наиболее выражены у больных со сниженным ОР, что, на наш взгляд, еще больше усугубляет проблему бесплодия у данного контингента пациентов.

От клинициста требуется учитывать не только овариальную дисфункцию, но и ориентироваться на функциональные изменения в эндометрии при планировании методов коррекции бесплодия. Обнаруженные изменения выявляются через 6 и 12 месяцев после оперативного лечения ЭКЯ, что может объяснить наличие у пациенток эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Таким образом, даже спустя год после хирургического лечения эндометриоза яичников сохраняется высокий риск имплантационной несостоятельности эутопического эндометрия.

Диагностируемое в период имплантационного окна повреждение стероидных рецепторов диктует необходимость использования гормональной предимплантационной подготовки. Полученное заключение позволяет определить дифференцированный выбор патогенетически обоснованной терапии для коррекции нарушенной архитектоники слизистой матки. Подобные выводы согласуются с современными диагностическими возможностями.

ВЫВОДЫ

1. Эхографическая структура эндометрия у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ и бесплодия через 6 месяцев характеризуется признаками неполноценной трансформации в среднюю стадию фазы секреции, предполагаемое «окно имплантации»: уменьшением толщины эндометрия - 47,3 % наблюдаемых; уменьшением объема эндометрия – 52,7% больных; несоответствием эхографического узора - 60,1 % больных.

2. Нарушение перфузии в терминальных ветвях маточных артерий, характеризуются увеличением (ИР) - у 33,7% в базальных и -61,7% - в спиральных артериях в предполагаемое «окно имплантации», наличием монотонного характера, увеличение (С/Д) у 41,3% в базальных и у 54,7% - в спиральных артериях, что требует использования ультразвукового исследования в режиме 3D с функцией энергетического доплера, как более объективного метода оценки гемодинамики эндометрия и субэндометриальной зоны.

3. Послеоперационный период при органосохраняющих операциях по поводу ЭКЯ характеризуется нарушением морфо-функционального состояния эндометрия: усиление экспрессии рецепторов к эстрогенам (ER) в железах и строме, что сохраняется к году после операции, при сравнительной межгрупповой оценке экспрессии рецепторов к стероидным гормонам обнаружены статистически значимые различия в уровне экспрессии ER в железах ($p=0.0024$), PR в строме ($p=0.0030$) и PR в железах ($p= 0.0003$).

4. Маркером полноценной секреторной трансформации эндометрия следует считать формирования пиноподий на поверхности эндотелия. Количество и степени выраженности пиноподий, в послеоперационном периоде у больных с ЭКЯ характеризуется значительным снижением зрелых пиноподий в 2,3 раза по сравнению с популяционными значениями, выявленные изменения сохраняются к году.

5. Получена прямая корреляционная зависимость между объективными морфометрическими критериями рецептивности эндометрия (формирование

пиноподий) с эхографическими маркерами перфузии в эндометрии и субэндометриальной зоне, при отсутствии достоверных отличий с профилем рецепторов к стероидным гормонам.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациенткам с бесплодием после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ, следует выполнять УЗ-исследование в режиме 2D-3D с ЦДК, в пролиферативную фазу менструального цикла, для исключения патологии эндометрия.

2. С целью оценки морфофункционального состояния эндометрия, показана 2D-3D эхография в среднюю секреторную фазу в «имплантационное и окно» с определением структуры и объема эндометрия, с доплерометрической оценкой терминальных маточных артерий (базальных и парабазальных) с определением ИР и С/Д.

3. В комплекс обследования наблюдаемых с бесплодием, ассоциированным с ЭКЯ, в послеоперационном периоде, необходимо включить морфологическое и ИГХ исследование эндометрия с определением уровня рецепторов – ER и PR.

4. Для оценки рецептивности эндометрия, достаточно проведение аспирационной пайпель-биопсии в период «окна имплантации», с целью определения количества зрелых пиноподий.

5. Определение ИГХ показателей позволит разработать дифференцированный подход в определении тактики ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с ЭКЯ с учетом степени нарушения ОР.

Список сокращений

2D-УЗИ — двухмерное ультразвуковое исследование

3D-УЗИ — трехмерное ультразвуковое исследование

FI — индекс кровотока

VI — индекс васкуляризации

VOCAL — Virtual Organ Computer-aided AnaLysis

АА — аркуатные артерии

а-ГнРг — агонисты гонадотропного рилизинг-гормона

АМГ — антимюллеровый гормон

АФ — антральные фолликулы

БА — базальные артерии (ПБ-парабазальные)

ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии

ЖКБ — желчекаменная болезнь

ИМТ — индекс массы тела

ИР — индекс резистентности

КАФ — количество антральных фолликулов

ЛГ — лютеинизирующий гормон

МА — маточные артерии

ОВ — овариальный резерв

ПИ — пульсационный индекс

РА — радиальные артерии

СА — спиральные артерии

СА-125 — опухолеассоциированный антиген

СДО — систолодиастолическое отношение

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ЭГС — эстроген-гестагенные средства (комбинированные оральные контрацептивы)

ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

ЭКЯ — эндометриoidных кист яичников

ЭЯ — эндометриоз яичников

Список литературы

1. Аганезов, С. С. Оценка рецепторности эндометрия у женщин с неудачами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / Аганезов С. С., Пономаренко К. Ю., Мороцкая А. В., Балдин А. В., Аганезова Н. В. // *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*. — 2017. — № 15. — С. 26–31.
2. Аганезов, С. С. Оценка экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии у женщин с нарушениями репродуктивной функции в анамнезе / Аганезов С. С., Пономаренко К. Ю., Мороцкая А. В., Аганезова Н. В. // *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe*. — 2018. — № 2 (30). — С. 66–69.
3. Аганезов, С. С. Пономаренко К. Ю., Мороцкая А. В., Аганезова Н. В. Экспрессия стероидных рецепторов в эндометрии у женщин с нарушениями в репродуктивной системе / Аганезов С. С., Пономаренко К. Ю., Мороцкая А. В., Аганезова Н. В. // *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe*. — 2016. — № 12. — С. 90–93.
4. Адамян, Л. В. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза / Адамян Л. В., Сонова М. М., Тихонова Е. С. // *Проблемы репродукции*. — 2011. — № 6. — с. 78–81.
5. Адамян, Л. В. Роль перитонеальных макрофагов в патогенезе генитального эндометриоза. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Адамян Л. В., Осипова А. А., Сонова М. М.; под ред. В. И. Кулакова и Л. В. Адамян. М.: Медицина, 2007. С. 220–221.
6. Адамян, Л. В. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных / Адамян Л. В., Андреева Е. Н., Аполихина И. А. // М.: Медицина, 2013. — с. 9–37.
7. Адамян, Л. В. Эндометриозы: Руководство для врачей. / Адамян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н. // 2-е изд. М.: Медицина, 2006 — 416 с.

8. Алимова, О. А. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита различной этиологии: дис. ... канд. мед. наук / О. А. Алимова. — Челябинск, 2011. — 145 с.
9. Баисова, Б. И. Гинекология : учебник / Под ред. Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. - 4-е изд. , перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 432 с.30.
10. Баранов, В. С. Эндометриоз как проблема системной генетики / В. С. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. — 2013. — Т. LXII, № — С. 71–78. (9)
11. Бессмертная, В. С. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия при бесплодии: автореф. дис... канд. мед. наук. Москва, 2009. – 153.
12. Бессмертная, В. С. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия женщин с первичным и вторичным бесплодием / В. С. Бессмертная, М. В. Самойлов, К. Г. Серебренникова и др. // Архив патологии. — 2008. — Т. 70, № 4. — С. 31–34.
13. Бессмертная, В. С. Рецепторы к эстрогенам и прогестерону в эндометрии женщин при бесплодии / В. С. Бессмертная, М. В. Самойлов, И. И. Бабиченко // Вестник РУДН. Серия: Медицина. — 2007. — № — С. 48–52.
14. Борисова, А. В. Исследование очагов эндометриоза различной локализации методом прямой масс-спектрометрии / А. В. Борисова, Н. Л. Стародубцева, А. В. Козаченко [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 9. — С. 101–108.
15. Боярский, К. Ю. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ: обзор литературы / К. Ю. Боярский, С. Н. Гайдуков, Н. А. Пальченко // Проблемы репродукции. — 2013. — № 4. – С. 51–60.
16. Братчикова, О. В. Новые технологии (3D/4D-УЗИ) в определении характера яичниковых образований: дис. . . . канд. мед. наук. — М., 2011. — 141 с. (15)

17. Брусницина, В. Ю. Генетический полиморфизм и эндометриоз (обзор литературы) / В. Ю. Брусницина // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2009. — № 4. — С. 7–10.
18. Буланов М. Н. Ультразвуковая гинекология: учебник / М. Н. Буланов. - М. : Искра. – 2014. — 568 с.
19. Булатова, Л. С. Ультразвуковые индикаторы овариального резерва при впервые выявленных и рецидивирующих эндометриодных образованиях яичников / Соломатина А. А., Стрыгина В. А., Хамзин И. З., Булатова Л. С., Степанян Э. С. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2017. — №17(4). — С. 43–48.
20. Булатова, Л. С. Эндометриодные образования яичников. Особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани / Савельева Г. М., Соломатина А. А., Карева Е. Н., Булатова Л. С., Коцюбинская Н. А. // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2018 — Спец. выпуск, № 1. — С. 60–64.
21. Бурлеев, В. А. Состояние молекулярного имплантационного окна: роль в исходах ЭКО (обзор литературы) / В. А. Бурлеев, Л. Н. Кузмичев, Н. С. Щетинина // Проблемы репродукции. — 2009. — № 6. — С. 24–27.
22. Бурлеев, В. А. Экспрессия alphaB-crystallin в эутопическом и эктопическом эндометрии у больных с перитонеальной формой эндометриоза: наступление беременности / Бурлеев В. А., Ильясова Н. А. // Проблемы репродукции. – 2016 - №4. – С. 66-75.
23. Власов, Р. С. Клиническое значение метилирования генов-супрессоров опухолевого роста при патологических процессах эндометрия у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14. 01. 01 / Р. С. Власов. – Москва, 2011. — 20 с.
24. Волкова, О. В. Основы гистологии с гистологической техникой / О. В. Волкова, Ю. К. Елецкий. М: Медицина, 1971. — 235 с.
25. Воропаева, Е. Е. Структурные особенности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков, ассоциированным с

- хроническим эндометритом / Е. Е. Воропаева, Е. Л. Казачков, Б. И. Медведев // Вестн. РУДН. Серия «Медицина». — 2009. — № 6. — С. 332–338.
26. Гаспаров, А. С. Отдаленные результаты лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток эндометриоидными кистами яичников / А. С. Гаспаров // Тезисы VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии». — Сочи, 2013. — С. 18.
27. Гаспаров, А. С. Эндометриоз и бесплодие: инновационные решения / А. С. Гаспаров, Е. Д. Дубинская. — М. : МИА, 2013. — 128 с.
28. Герасимов, А. М. Наружный генитальный эндометриоз и бесплодие: патогенез, ранняя диагностика, прогноз и эффективность лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. М. Герасимов. — М., 2009. — 40 с.
29. Герасимова, А. А. Ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием в определении характера яичниковых образований у беременных / А. А. Герасимова, А. А. Соломатина, П. А. Клименко, Е. В. Кавтеладзе, Н. А. Магнитская, В. А. Стрыгина // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2016. — Т. 16, № 2. — С. 59–64.
30. Григорова Л. В. Восстановление репродуктивного здоровья у больных с наружным генитальным эндометриозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 14.00.01. Москва, 2008.
31. Громова, О. А. Роли витамина D в профилактике и лечении женского бесплодия / Громова О. А., Торшин И. Ю., Джиджихия Л. К., Гоголева И. В. // Гинекология. — 2016. — 18 (3). — с. 34–39.
32. Давыдов, А. И. Клиническая экспрессия лептина и интерлейкина-6 при эндометриозе яичников / Давыдов А. И., Стрижаков М. А., Орлов О. Н. // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. — 2004. — т. 4. — № 2. с. 40–46.
33. Давыдова, Н. И. Влияние гормональной недостаточности яичников на морфофункциональные характеристики эндометрия у женщин с нарушением

- фертильности / Н. И. Давыдова, Е. А. Михнина, Е. К. Комаров // *Russian Journal of Immunology*. — 2007. — Vol. 9. — suppl. 4. — P. 77–78.
34. Демидов, В. Н. Ультразвуковая диагностика гиперпластических и опухолевых процессов эндометрия. В кн. *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике* / под ред. В. В. Митькова, М. В. Медведева. М. : Видар, 1997. — Т. 3. — С. 175–201.
35. Демидов, В. Н. Эхографические критерии хронического эндометрита / В. Н. Демидов // *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии*. — 1993. — № 4. — С. 21–27.
36. Демидова, Е. М. Значение локальных клеточных взаимодействий в эндометрии в процессе вынашивания беременности / Е. М. Демидова, Т. Н. Рашидов // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2006. — № 4. С. 24–26.
37. Денисенко, М. В. Значение исследования биоптата яичника в оценке овариального резерва у пациенток с бесплодием. / М. В. Денисенко, М. А. Курцер, Л. Ф. Курило, А. К. Рабаданова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2017. — № 5. — С. 52–56.
38. Джонсон, П. Периферическое кровообращение. / П. Джонсон; пер. с англ. Л. Василец, Г. Копыловой, Т. Кузнецовой, Н. Соколовой. — М. : Медицина, 1982. — 440 с.
39. Доброхотова, Ю. Н. Состояние рецепторного аппарата эндометрия и метаболизм эстрогенов при гиперплазиях эндометрия в позднем репродуктивном периоде / Ю. Н. Доброхотова, Р. О. Юсупова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2009. — Т. 8, № 3. — С. 12–15.
40. Долгушина, В. Ф. Клиническая характеристика хронического эндометрита / В. Ф. Долгушина, Т. В. Надвикова, Н. А. Трошина и др. // *Уральский медицинский журнал*. — 2014. — № 1 (115). — С. 56–59.
41. Дюжева, Е. В. Гормональная подготовка эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе: дис. ... канд. мед. наук: 14. 01. 01 / Дюжева Елена Валерьевна. — М., 2010. — 135 с.

42. Дюжева, Е. В. Иммуногистохимическое исследование эндометрия в программах ВРТ / Е. В. Дюжева, Е. А. Калинина, Л. Н. Кузьмичев // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия «Медицина»: Акушерство и гинекология. — 2009. — № 6. — с. 98.
43. Дюжева, Е. В. Принципы индивидуальной гормональной подготовки эндометрия у пациенток с неэффективными попытками ЭКО / Дюжева Е. В., Коган Е. А., Калинина Е. А., Кузьмичев Л. Н. // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 7–2. — С. 39–45.
44. Еркенова, С. В. Гиперпластические процессы эндометрия и оценка функционального статуса слизистой оболочки тела матки / С. В. Еркенова, Д. И. Дамулина, Д. Р. Бектемирова // Вестник Казахского национального медицинского университета. — 2015. — № 1. — С. 261–263.
45. Ищенко, Л. С. Клинико-морфологические аспекты и пути оптимизации терапии хронического эндометрита: дис. ... канд. мед. наук / Л. С. Ищенко. — Челябинск, 2007. — 192 с.
46. Кавтеладзе, Е. В. Овариальный резерв и функциональное состояние яичников при эндометриозе до и после оперативного вмешательства / Е. В. Кавтеладзе, А. А. Соломатина, Д. А. Сафронова // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2011. — №. 2 — с. 73–77.
47. Казачков, Е. Л. Морфофункциональная характеристика рецептивности слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите / Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова, Е. Е. Воропаева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. — 2013. — № 25 (168). — С. 127–130.
48. Казачков, Е. Л. Структурная характеристика рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова, Е. Е. Воропаева [и др.]; // Уральский медицинский журнал. — 2013. — № 4 (109). — С. 60–64.
49. Калинин, С. Ю. Подготовка к беременности женщин с гипоплазией эндометрия / С. Ю. Калинин, М. И. Жиленко, Д. А. Гусакова, А. В. Дымова // Гинекология. — 2014; — №16(5). — с. 62–66.

50. Келлэт, Е. П. Особенности клиники и иммунологические нарушения у супружеских пар с бесплодием неясного генеза: автореф. дис. . . . канд. мед. наук: 14. 01. 01. – М., 2011. — 24 с.
51. Кира, Е. Ф. Возможности хирургической коррекции недержания мочи при напряжении у женщин различными видами слинговых операций / Кира Е. Ф., Гамирова Е. В., Кира К. Е. // Акушерство и гинекология. – 2017. № 3, с. 62–65.
52. Коваленко, В. Л. Патоморфология эндометрия при бактериальном вагинозе, ассоциированным с хроническим эндометритом / В. Л. Коваленко, Е. Е. Воропаева, Е. Л. Казачков, Э. А. Казачкова // Архив патологии. — 2008. — Т. 70, вып. 2. — С. 6–8.
53. Коваленко, В. Л. Характеристика эпителия и внеклеточного матрикса эндометрия при невынашивании беременности ранних сроков, ассоциированных с хроническим эндометритом / В. Л. Коваленко, Е. Л. Казачков, Е. Е. Воропаева, Э. А. Казачкова // Архив патологии. — 2009. Т. 71, № 5. — С. 40–43.
54. Коган, Е. А. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений / Е. А. Коган, Е. О. Акопова, А. Л. Унанян // Пространство и Время. — 2017. — № 1 (27). — С. 251–259.
55. Коган, Е. А. Морфологические и иммуногистохимические особенности очагов аденомиоза при сочетании с аденокарциномой эндометрия / Е. А. Коган, Н. В. Низяева, Т. А. Демура [и др.]; // Архив патологии. — 2010. — № 4. — С. 7–12.
56. Коган, Е. А. Морфологические и молекулярно-биологические особенности эндометрия в период окна имплантации у пациенток с бесплодием, сочетающимся с наружно-генитальным эндометриозом 1–2 стадии / Е. А. Коган, А. В. Колотовкина, Н. М. Файзуллина, Е. А. Калинина // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 9. — С. 35–40.
57. Козырева, Е. В. Иммуногистохимические особенности хронического эндометрита при бесплодии и невынашивании беременности / Е. В. Козырева, Л. Ю. Давидян // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. — 2015. — № 4 (36). — С. 124-136.

58. Колотовкина, А. В. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриоз-ассоциированным бесплодием (обзор литературы) / А. В. Колотовкина, Е. А. Калинина, Е. А. Коган // Консилиум медикум. — 2012. — № 4. — С. 74–79.
59. Корнеева, И. Е. Современная концепция диагностики и лечения бесплодия в браке: дис. ... д-ра мед. наук: 14. 00. 01 / Корнеева Ирина Евгеньевна. — М., 2003.
60. Корсак, В. С. Исследование эндометрия у пациенток с трубноперитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО / В. С. Корсак, О. В. Забелкина, Э. В. Исакова, А. А. Кирсанов, Э. Н. Попов, А. М. Савичева // Проблемы репродукции. — 2005. — № 2. — С. 39–43.
61. Корсак, В. С. Значимость толщины и ультразвуковой структуры эндометрия в программе ЭКО / Корсак В. С., Каменецкий Б. А., Михайлов А. В. // Проблемы репродукции. — 2001. — Т. 7, № 3. — с. 36–39.
62. Корсак, В. С. Регистр центров ВРТ России. Отчет за 2013 год / Корсак В. С., Смирнова А. А., Шурыгина О. В. // Проблемы репродукции. — 2015. — Т. 21, № 6. — с. 17–24.
63. Костюшов, В. Е. Особенности доплерометрических показателей при различных морфологических формах полипов эндометрия / Костюшов В. Е, Арутюнян А. Ф, Гайдуков С. Н., Терскова Т. В. // Здоровье и образование в XXI веке. — 2018. — № 5. — С. 15–19.
64. Кравчук, Я. Н. Оценка рецептивности эндометрия с помощью биомаркеров / Я. Н. Кравчук, А. С. Калугина // Журнал акушерства и женских болезней. — 2012. — Т. LXI, № 6. — С. 61–67.
65. Краснополяская, К. В. Лечение бесплодия при эндометриоидных кистах яичников / К. В. Краснополяская, А. А. Попов, К. Э. Киракосян, Ю. М. Михайлова // Проблемы репродукции. — 2012. — № 5. — с. 3–40.
66. Краснопольский, В. И. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, Н. В. Зароченцева // СПб., 2014.

67. Крутова, В. А. Хирургическое лечение эндометриом яичников в условиях интраоперационной эхографии / Крутова В. А., Наумова Н. В., Болдовская Е. А. // Кубанский научный медицинский вестник – 2020. - №27(1). – с. 49-58.
68. Круцяк, В. Н. Пространственная организация малого перитонеального мешка в ранней стадии онтогенеза человека. / В. Н. Круцяк, Ю. Я. Войтив // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1984. — Т. 87, — № 12. — С. 46–54.
69. Крылова, Ю. С. Иммуногистохимические критерии имплантационной восприимчивости эндометрия / Ю. С. Крылова, Ю. Н. Шарфи // Молекулярная медицина. — 2014. — № 5. — С. 24–28.
70. Кузнецова, А. В. Морфологические особенности хронического эндометрита / А. В. Кузнецова, В. С. Пауков, И. Н. Волощук // Архив патологии. — 2001. — № 5. — С. 8–13.
71. Кузьмичев, Л. Н. Принципы комплексной оценки и подготовки эндометрия у пациенток программ вспомогательных репродуктивных технологий/ Л. Н. Кузьмичев [и др.]; // Акушерство и гинекология. — 2010. — № 5. — С. 32–36.
72. Кулаков, В. И. Бесплодный брак / В. И. Кулаков. — М. : ГЭОТАРМедиа, 2005. — с. 11.
73. Кулаков, В. И. Гинекология: национальное руководство / под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 1088 с.
74. Куценко, Д. Д. Влияние аргоноплазменной и биполярной коагуляции на овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках / Д. Д. Куценко, И. З. Хамзин, Е. А. Тумасян, Д. А. Шуйская // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. Квартальный рецензируемый научно-практический журнал. — 2017. — Т. 4, № 2. — С. 108–109.
75. Леваков, С. А. Возможность неопластической трансформации эндометриоза яичников / Леваков С. А. // Акушерство и гинекология. - 2018. - № 3. - С. 96–101.

76. Липман, А. Д. Диагностика и комплексное лечение больных гормонозависимыми заболеваниями матки с использованием эхографического мониторинга: дис. ... д-ра мед. наук. М. : ММА, 2000. с. 78–79.
77. Маринкин, И. О. Атрофия эндометрия как проявление синдрома регенераторно-пластической недостаточности при привычном невынашивании беременности / И. О. Маринкин, В. М. Кулешов, Н. А. Илизарова, С. В. Айдагулова, Г. И. Непомнящих // Вестник РУДН. Серия: Медицина. — 2012.
78. Марченко, Л. А. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы) / Л. А. Марченко, Л. М. Ильина // Проблемы репродукции. — 2011. — Т. 17, № 1. — С. 61–66.
79. Мелкозерова, О. А. Патогенетические аспекты нарушения рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами и методы их коррекции: диссертация ... д-ра мед. наук: 14. 01. 01 / Мелкозерова Оксана Александровна. Южно-Уральский государственный медицинский университет, 2018.
80. Мороцкая, А. В. Молекулярные факторы рецептивности эндометрия / Мороцкая А. В. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — Т. LXVI. — Спецвыпуск. — С. 128–129.
81. Назаренко, Т. А. Стимуляция функции яичников. / Т. А. Назаренко. — М. : МЕДпресс-информ, 2008. — С. 272.
82. Назаренко, Т.А. Эстрогены в репродуктивной медицине. Рекомендации для практического применения / Под ред. Т. А. Назаренко, В. С. Корсак. — 2-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2017. — 56 с.
83. Ниаури, Д. А. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО / Д. А. Ниаури, А. М. Гзгзян // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 9. — с. 44-50.
84. Озерская, И. А. Эхография в гинекологии / И. А. Озерская. — М., 2005. — 292 с.
85. Оразов, М. Р. Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом / Оразов М. Р.,

- Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Кавталадзе Е. В., Пухальская И. Ф., Шустова В. Б., Читанава Ю. С. // Гинекология. - 2019. - №21 (1). – С. 38-43.
86. Ордянц, И. М. Уровень экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в эндометрии женщин, принимающих тамоксифен в постменопаузе / Ордянц И. М., Дмитриева Е. В., Куулар А. А., Новгинов Д. С., Есенева Ф. М. // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2018. — №2. — С. 47–52.
87. Пальцев, М. А. Маркеры имплантационной восприимчивости эндометрия: роль и значение в циклах экстракорпорального оплодотворения / М. А. Пальцев, Э. К Айламазян // Молекулярная медицина. — 2014. — №3. — С. 3–8.
88. Панфилов, С. А. Диагностические возможности трехмерного ультразвукового исследования / С. А. Панфилов, О. М. Фомичев, М. В. Тарасов, Р. А. Магомедов // Визуализ. клин. — 2000. — с. 65–75.
89. Плужникова, Т. А. Диагностика и лечение хронического эндометрита у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе / Т. А. Плужникова, Е. К. Комаров // Журнал акушерства и женских болезней. — 2012. — № 2. — С. 52–56.
90. Плясунова, М. П. Эффекты комплексной физиотерапии при хроническом эндометрите: ультразвуковая и доплерометрическая оценка / Плясунова М. П., Хлыбова С. В., Рева Н. Л. // Медицинский альманах. — 2013. — № 6 (30). — С. 78–82.
91. Побединский, Н. М. Использование доплерометрии для прогноза рецидива гиперпластических процессов эндометрия / Н. М. Побединский, Е. В. Федорова, И. Д. Хохлова, А. Д. Липман // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2001. — № 3. — с. 24–28.
92. Радзинский, В. Е. Хронический эндометрит и фертильность: новые ответы. Терапевтические возможности преодоления хронического воспаления в эндометрии и улучшения фертильности / Радзинский В. Е., Киселев В. И., Муйжнек Е. Л. // — М. : Редакция журнала Status Praesens, 2016.
93. Романовский, О. Ю. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде (обзор литературы) / Романовский, О. Ю. // Гинекология. Гинекологическая эндокринология. — 2004. — Том 6. — № 6.

94. Рудакова Е. Б. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения / Е. Б. Рудакова, А. А. Лузин, О. Н. Богданова // Лечащий врач. — 2008. — № 10. — С. 10–15.
95. Савельева, Г. М. Эндометриоидные образования яичников. Особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани / Савельева Г. М., Соломатина А. А., Карева Е. Н. Эндометриоидные // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. — 2015, № 14. — с. 5–10.
96. Серебренникова, К. Г. Алгоритм клиничко–морфологического обследования при подготовке к лечению бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий / К. Г. Серебренникова // Российский медицинский журнал. — 2010. — № 2. — С. 29–32.
97. Серебренникова, К. Г. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий / К. Г. Серебренникова, Е. П. Кузнецова, Е. С. Ванке, Т. В. Иванова, Ю. В. Милославский // Медицинские новости. — 2017. — № 8. — С. 31–34.
98. Серова, О. Ф. Лечение пациенток с хроническим эндометритом перед проведением экстракорпорального оплодотворения / Серова О. Ф., Зароченцева Н. В., Белоусова Т. Н. // Российский вестник акушерагинеколога. — 2008. — № 5. — С. 80–82.
99. Силантьева, Е. С. Физические методы структурнофункционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14. 00. 01, 14. 00. 51 / Силантьева Елена Суликовна. — М., 2008. — 50 с.
100. Смирнова, И. В. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие / И. В. Смирнова, А. Г. Бресский, О. В. Лысенко // Охрана материнства и детства. — 2011. — № 1–17. — С. 63.
101. Соломатина, А. А. Влияние аргоно-плазменной коагуляции на овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках / А. А. Соломатина, И. З. Хамзин, В. А. Стрыгина, О. В. Братчикова, М. Ю. Тюменцева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2016. — №15 (5). — С. 20–25.

102. Соломатина, А. А. Влияние хирургического лечения эндометриоза яичников на биохимические показатели овариального резерва / А. А. Соломатина, Е. В. Кавтеладзе, М. С. Зарубина // Тезисы докладов VII Международного конгресса по репродуктивной медицине. — Москва, 2013. — С. 426–427.
103. Соломатина, А. А. Интраовариальное использование лигатурного гемостаза при органосохраняющих операциях на яичниках. Овариальный резерв / А. А. Соломатина, Л. М. Каппушева, И. З. Хамзин, М. Ю. Тюменцева, О. В. Братчикова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2017. — №17 (2). — С. 32–37.
104. Соломатина, А. А. Состояние овариального резерва у пациенток с эндометриозом яичников до и после оперативного вмешательства / А. А. Соломатина, Е. В. Кавтеладзе, М. Ю. Тюменцева // Тезисы докладов VI Международного конгресса по репродуктивной медицине. Москва. — 2012. — с. 197–198.
105. Соломатина, А. А. Ультразвуковые индикаторы овариального резерва при впервые выявленных и рецидивирующих эндометриозных образованиях яичников / А. А. Соломатина, В. А. Стрыгина, И. З. Хамзин, Л. С. Булатова, Э. С. Степанян // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2017. — №17 (4). — С. 43–48.
106. Соломатина, А.А. Эндометриоз яичников малой величины. Состояние овариального резерва до и после органосохраняющих операций / А. А. Соломатина, Е. А. Садовникова, М. Ю. Тюменцева, М. З. Аргун, Л. Б. Чабиева, С. В. Штыров, О. В. Братчикова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2019. — Т. 18, № 1. — С. 20–27.
107. Стрижаков, А. Н. Трансвагинальная эхография: 2D- и 3D- методы / Стрижаков, А. Н., Давыдов А. И. — М. : ОСЛН, 2006. — 160 с.
108. Сухих, Г. Т. Хронический эндометрит: руководство / Сухих Г. Т., Шуршалина А. В. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 64 с.

109. Терегулова, А. Е. Трансвагинальная эхография с использованием цветового доплеровского картирования у больных раком эндометрия / Терегулова А. Е. // Ультразвуковая диагностика. — 1996. — № 4. — С. 21–23.
110. Тихонов, Е. С. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2013. — 26 с.
111. Ткаченко, Б. И. Некоторые физиологические аспекты изучения емкостных сосудов / Б. И. Ткаченко // Вестн. АМН СССР М. : Медицина, 1970. — С. 11.
112. Толибова, Г. Х. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования / Толибова Г. Х., Траль Т. Г., Клещев М. А., Кветной И. М., Айламазян Э. К. // Журнал акушерства и женских болезней — 2015. — Т. LXIV, № 4. — С. 69–77.
113. Унанян, А. Л. Активный и неактивный аденомиоз: клиноморфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии / А. Л. Унанян, И. С. Сидорова, Е. А. Коган // Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2012. — Т. 6, № 2. — С. 25–30.
114. Унанян, А. Л. Клинико-морфологические особенности хронического эндометрита у женщин с бесплодием / Унанян А. Л., Коссович Ю. М., Демура Т. А., Бабурин Д. В., Сидорова И. С., Ищенко А. И. // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2017. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-morfologicheskie-osobennosti-hronicheskogo-endometrita-u-zhenschin-s-besplodiem> [дата обращения: 07.12.2021].
115. Унанян, А. Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2010. — Т. 4, № 3. — С. 6–11.
116. Фархат, К. Н. Эндометриоз: роль стволовых клеток в развитии заболевания (обзор литературы) / Фархат К. Н., Савилова А. М., Макиян З. Н., Адамян Л. В. // Проблемы репродукции. — 2016. — Т. 22, № 1. — С. 20–27.
117. Федорова, Е. В. Применение цветового доплеровского картирования и доплерометрии в гинекологии / Е. В. Федорова, А. Д. Липман — М. : Издат. дом «Видар-М», 2002. — 104 с.

118. Чупрынин, В. Д. Современные представления о тактике ведения больных с инфильтративным эндометриозом / Чупрынин В. Д., Мельников М. В., Буралкина Н. А., Чурсин В. В., Вередченко А. В., Бурыкина П. Н., Хилькевич Е. Г., Гус А. И., Павлович С. В. // *Акушерство и гинекология*. — 2015. — № 11. — С. 16–22.
119. Шарфи, Ю. Н. Цитокины и факторы роста как маркеры имплантационной способности эндометрия в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) / Шарфи Ю. Н. // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2013. — Т. LXII, № 4. — С. 88–96.
120. Шуршалина А. В. Морфофункциональные перестройки эндометрия в окно имплантации / Шуршалина А. В., Демура Т. А. // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — № 7–2. — С. 9–13.
121. Шуршалина, А. В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2007. — С. 37.
122. Ярмолинская, М. И. Наружный генитальный эндометриоз: пособие для врачей / М. И. Ярмолинская, М. А. Тарасова // СПб. : Н-Л. — 2010. — 84 с.
123. Achache, H. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation text / Achache H., Revel A. // *Hum Reprod Update* – 2006. - 12(6). - P. 731-746.
124. Achiron, R. Endometrial blood flow response to hormone replacement therapy in women with premature ovarian failure: a transvaginal Doppler study / Achiron R., Levran D., Sivan E. // *Fertility & Sterility*. — 1995. - 63(3). – P. 550-554.
125. Acosta, A. A., Endometrial dating and determination of the window of implantation in healthy fertile women / Acosta A. A., Elberger L., Borghi M. // *Fertil Steril*. – 2000. - 73(4). – P. 788-798.

126. Alborzi, S. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas / Alborzi S., Keramati P., Younesi M., Samsami A., Dadras N. // *Fertility and Sterility*. – 2014. - 101(2). – P. - 427-434.
127. Amir, W. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology / Amir W., Micha B., Ariel H. // *Fertility & Sterility*. — 2007. - 87(4). – P. 799-804.
128. Ari, K Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles Taiwanese / Ari K., Hyuk J., Won J. C., Sung N. H., Heung Y. K. // *Journal of Obstetrics & Gynecology*. — 2014. - 53(3). – P. 360-365.
129. Basir, G. S. Evaluation of cycle-to-cycle variation of endometrial responsiveness using transvaginal sonography in women undergoing assisted reproduction / G. S. Basir // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* — 2002. – 19. – P. 484-489.
130. Bedaiwy, M. A. Abundance and localization of progesterone receptor isoforms in endometrium in women with and without endometriosis and in peritoneal and ovarian endometriotic implants / Bedaiwy M. A., Dahoud W., Skomorovska-Prokvolit Y // *Reprod Sci*. — 2015. - 22(9). P. - 1153-1157.
131. Berbic, M. Macrophage Expression in Endometrium of Women with and without Endometriosis / Berbic M., Schulke L., Markham R., Tokushige N., Russell P., Fraser I. S. // *Human Reproduction*. — 2009. - 24(2). – P - 325-332.
132. Bernard, J. P. Saline contrast sonohysterography in the preoperative assessment of benign intrauterine disorders / Bernard J. P., Rizk E., Camatte S., Robin F., Taurelle R., Lecuru F. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. — 2001. - 17(2). - P. - 145-149.
133. Bilotas, M. Effect of vascular endothelial growth factor and interleukin-1 β on apoptosis in endometrial cell cultures from patients with endometriosis and controls // Bilotas M., Meresman G., Buquet R., Sueldo C., Baraňao R. I. // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2010. - 84(2). - P. -193-198.
134. Binda, M. M. Targeting Mast Cells: A New Way to Treat Endometriosis / Binda M. M., Donnez J., Dolmans M. M. // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. — 2017. - 21(1). – P. - 67-75.

135. Bosteels, J. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review / Bosteels J. // *Hum Reprod Update*. — 2010. - 16(1). – P. - 1-11.
136. Bulun, S. E. Estrogen Receptor- β , Estrogen Receptor- α , and Progesterone Resistance in Endometriosis / S. E. Bulun, Y.-H. Cheng, M. E. Pavone, et al. // *Seminars in Reproductive Medicine*. — 2010. - 28(1). – P. - 36-43.
137. Bulun, S. E. Role of estrogen receptor- β in endometriosis / Bulun S. E., Monsavais D., Pavone M. E. // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2012. – 30. – P. - 39-45.
138. Cakmak, H. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment Cakmak H., Taylor H. S. // *Hum Reprod*. — 2011. - 26(2). – P. - 242-253.
139. Carli, C. Direct Effect of Macrophage Migration Inhibitory Factor on Sperm Function: Possible Involvement in Endometriosis-associated Infertility / Carli C., Leclerc P., Metz C. N., Akoum A. // *Fertility and Sterility*. — 2007. - 88(4). P. - 1240-1247.
140. Carneiro, M. M. What is the role of hysteroscopic surgery in the management of female infertility? A review of the literature / Carneiro M. M. // *Surg Res Pract*. — 2014.
141. Censkoy, P. Hysteroscopic findings in women with recurrent IVF failures and the effect of correction of hysteroscopic findings on subsequent pregnancy rates / Censkoy P. // *Arch Gynecol Obstet*. — 2013. - 287(2). – P. - 357-60.
142. Cesarani, F. Three-dimensional ultrasonography. First clinical experience with dedicated devices and review of the literature / Cesarani F., Isolato G., Capello S., Bianchi S. D. // *La Radiologia Medica*. — 1999. - 97(4). – P. - 256-264.
143. Chapron, C. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach / Chapron C., Vannuccini S., Santulli P., Abrão M. S., Carmona F., Fraser I. S., Gordts S., Guo S. W., Just P. A., Noël J. C., Pistofidis G., Van den Bosch T., Petraglia F. // *Hum Reprod Update*. — 2020. - 26(3). – P. - 392-411.
144. Check, J. H. Evaluation of a non-homogeneous endometrial echo pattern in the mid-luteal phase as a potential factor associated with unexplained infertility / J. H. Check, R. Gandica, C. Dietterich, D. Lurie // *Fertil. Steril*. — 2003. – 79. – P. - 590-593.

145. Chen, S. L. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study / Chen S. L., Wu F. R., Luo C., Chen X., Shi X. Y., Zheng H. Y., Ni Y. P. // *Reprod Biol Endocrinol.* — 2010. — 24. — P. - 30.
146. Christofolini, D. M. Combination of polymorphisms in luteinizing hormone β , estrogen receptor β and progesterone receptor and susceptibility to infertility and endometriosis. / D. M. Christofolini, F. L. Vilarino, F. A. Mafra et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2011. — 158 (2). — P. - 260-264.
147. Dassen, H. Estrogen Metabolizing Enzymes in Endometrium and Endometriosis / Dassen H., Punyadeera C., Kamps R., Delvoux B., Van Langendonck A., Donnez J., Husen B., Thole H., Dunselman G., Groothuis P. // *Human Reproduction.* — 2007. - 22(12). — P. - 3148-3158.
148. Demirkiran, F. Which is the best technique for endometrial sampling? Aspiration (pipelle) versus dilatation and curettage (D&C) / F. Demirkiran // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2012; 286(5):1277-1282.
149. Develioglu, O. H. Detection of endometrial pinopodes by light microscopy / O. H. Develioglu, G. Nikas, J. G. Hsiu // *Fertil. Steril.* — 2000; 74(4):767-770.
150. Devi Wold, A. S. Anatomic factors in recurrent pregnancy loss / A. S. Devi Wold, N. Pham, A. Arici // *Semin Reproduction Med.* — 2006; 24(1):25-32.
151. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature / S. Salim [et al.] // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* — 2011; 18(5):569-581.
152. Dix, E. Successful pregnancies following embryo transfer despite very thin late proliferative endometrium / Dix E., Check J. H. // *Clin Exp Obstet Gynecol.* — 2010; 37(1):15-16.
153. Donnez, O. Nerve fibers are absent in disease-free and eutopic endometrium, but present in endometriotic (especially deep) lesions / Donnez O., Soares M., Defrère S. et al. // *JEPPD* — 2013; 5(2):67-68.
154. Emazny, A. Effect of Ovarian Endometrioma on Uterine and Ovarian Blood Flow in Infertile Women / Emazny A, Kamel A., Ramadan W., Gad-Allah S., Abdelaziz S., Hussein A. M. // *International Journal of Women's Health.* — 2016; 28(8):677-682.

155. Fassbender, A. How can macroscopically normal peritoneum contribute to the pathogenesis of endometriosis? / Fassbender A., Overbergh L., Verdrengh E. et al. // *Fertil Steril.* — 2011; 96(3):697-699.
156. Fatemi, H. M. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity / H. M. Fatemi, B. Popovic-Todorovic // *Reproductive biomedicine.* — 2013; 27(5):530-538.
157. Fatemi, H. M. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis / H. M Fatemi, B. Popovic-Todorovic, L. Ameryckx [et al.] // *J. Fertility Sterility.* — 2009; 91(4):9-11.
158. Fleisher, H. L. Angioscopically monitored saphenous vein valvulotomy / H. L. Fleisher, B. W. Thompson, T. C. McCowan, E. J. Ferris, M. L. Baker, K. V. Robbins, R. W. Barnes // *Journal of vascular surgery.* — 1986; 4(4):360 - 364.
159. Friedler, S. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review / S. Friedler, J. G. Schenker, A. Herman, A. Lewin // *Hum. Reprod. Update.* — 1996; 2(4):323-335.
160. Galliano, D. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? / Galliano D., Bellver J., Pellicer A. // *Human reproduction update.* — 2015; 21(1):13-38.
161. Galliano, D. MicroRNA and implantation / Galliano D., Pellicer A. // *Fertility and sterility.* — 2014; 101(6):1531-1544.
162. Ginsburg, E. S. *In Vitro Fertilization: A comprehensive guide* / Ginsburg E. S., Racowsky // New York: Springer + Business Media. — 2012.
163. Giudice, L. C. Clinical practice. Endometriosis / Giudice L. C. // *N. Engl. J. Med.* — 2010; 362(25):2389-2398.
164. Giuliani, E. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis / Giuliani E. // *Am J Reprod Immunol.* — 2014; 72(3):262-269.
165. Glasser, S. R. *The Endometrium* / S. R. Glasser, J. D. Aplin, L. C. Giudice. London: Taylor & Francis. — 2002. — 675 p.

166. Gonen, Y. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF) / Gonen Y., Casper R. F. // *J In Vitro Fertil Embryo Transf.* — 1990; 7(3):146-152.
167. Grow, D. R. Oral contraceptives maintain a very thin endometrium before operative hysteroscopy / Grow D. R., Iromloo K. // *Fertil. Steril.* — 2006; 85(1): 204-207.
168. Hapangama, D. K. Implications of Telomeres and Telomerase in Endometrial Pathology / Hapangama D. K., Kamal A., Saretzki G. // *Human Reproduction Update.* — 2017; 23(2):166-187.
169. Haritha, S. Follicular growth, endometrial thickness, and serum estradiol levels in spontaneous and clomiphene citrate-induced cycles / Haritha S., Rajagopalan G. // *Int J Gynaecol Obstet.* — 2003; 81(3):287-292.
170. Harlow, S.D. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging / Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. // *Menopause.* — 2012; 19: 387-395.
171. Harvey, J. K. Clinical approach to recurrent implantation failure: evidence-based evaluation of the endometrium / Harvey J. K., Frankfurter D. // *Fertility and Sterility.* — 2019; 111(4):618-628.
172. Heger, A. Endometrial Receptivity and its Predictive Value for IVF/ICSI Outcome / A. Heger, M. Sator, D. Pietrowski // *Geburtshilfe. Frauenheilkd.* — 2012; 72(8):710-715.
173. Johnston-MacAnanny, E. B. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E. B. Johnston-MacAnanny, J. Hartnett, L. L. Engmann, J. C. Nulsen, M. M. Sanders, C. A. Benadiva // *Fertility and sterility.* — 2010; 93(2):437-441.
174. Karayalçin, R. Office hysteroscopy improves pregnancy rates following IVF/ R. Karayalçin [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* — 2012; 25(3):261-266.
175. Karizbodagh, M. P. Implantation window and angiogenesis / Karizbodagh, M. P., Rashidi B., Sahebkar A. // *J Cell Biochem.* — 2017; 118(12):4141-51.
176. Kasius, J. C. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / Kasius J. C., Fatemi H. M., Bourgain C. // *Fertil Steril.* — 2011; 96(6):1451-1456.

177. Kazandi, M. Comparison of the success of histopathological diagnosis with dilatation — curettage and Pipelle endometrial sampling / M. Kazandi // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2012; 32(8):790-794.
178. Kitaya, K. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K. Kitaya, T. Yasuo // *American journal of reproductive immunology.* — 2011; 66(5):410-415.
179. Kodaman, P. H. Hormonal regulation of implantation text. / P. H. Kodaman, H. S. Taylor // *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* — 2004; 31:745-766.
180. Kolibianakis, E. M. Endometrial thickness cannot predict ongoing pregnancy achievement in cycles stimulated with clomiphene citrate for intrauterine insemination / Kolibianakis, E. M., Zikopoulos K. A., Fatemi H. M. // *Reprod Biomed Online.* — 2004; 8(1):115-118.
181. Kovacs, P. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome / Kovacs P., Matyas S., Boda K., Kaali S. G. // *Hum Reprod.* — 2003; 18(11):2337-2341.
182. Kupesic, S. Luteal phase defect: comparison between Doppler velocimetry, histological and hormonal markers / Kupesic S., Kurjak A., Vujisic S. et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* — 1997; 9(2):105-112.
183. Kupesic, S. Uterine and ovarian perfusion during the periovulatory period assessed by transvaginal color Doppler / Kupesic S., Kurjak A. // *Fertil Steril.* — 1993; 60(3):439-443.
184. Kurjak, A. Endometrial carcinoma in postmenopausal women: evaluation by transvaginal color Doppler ultrasonography / Kurjak A., Shalan H., Sosic A. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993; 169(6):1597-1603.
185. Langan, K. L. Endometriosis: translation of molecular insights to management / Langan K. L., Farrell M. E., Keyser E. A., Salyer B. A., Burney R. O. // *Minerva Endocrinol.* — 2014; 39(3):141-154.
186. Leng, X. Different methods for the diagnosis of endometrial histological comparative study / X. Leng [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* — 2013; 48(12):891-895.
187. Lerchbaum, E. Vitamin D and female fertility. / Lerchbaum E., Rabe T. // *Curr Opin Obstet Gynecol.* — 2014; 26(3):145-150.

188. Lessey, B. A. Endometrial progesterone receptors and markers of uterine receptivity in the window of implantation / Lessey B. A., Yeh I., Castelbaum A. J. et al. // *Fertil Steril* — 1996; 65(3):477-483.
189. Littman, E. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles / Littman E, Giudice L, Lathi R, Berker B, Milki A, Nezhat C. // *Fertil Steril*. — 2005; 84(6):1574-1578.
190. Macer, M. L. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility / Macer M. L., Taylor H. S. // *Obstet Gynecol Clin North Am*. — 2012; 39(4):535-549.
191. Maignien, C. Prognostic factors for assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility / Maignien C., Santulli P., Gayet V., et al. // *Am J Obstet Gynecol*. — 2017; 216(3):280 – 289.
192. Makker, A. Endometrial receptivity: clinical assessment in relation to fertility, infertility, and antifertility / A. Makker, M. M. Singh // *Med. Res. Rev.* — 2006; 26:699-746.
193. Marquardt, R. M. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis / Marquardt R. M.; Kim, T. H.; Shin J.-H.; Jeong J.-W. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2019; 20(15):3822.
194. Mehaseb, M. K. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis / Mehaseb M. K., Panchal R., Taylor A. H., Brown L., Bell S. C., Habiba M. // *Fertil Steril*. — 2011; 95(7):2228-2235.
195. Moberg, C. Levels of oestrogen receptor, progesterone receptor and α B-crystallin in eutopic endometrium in relation to pregnancy in women with endometriosis / Moberg C., Bourlev V., Ilyasova N. // *Hum. Fertil. (Camb.)* — 2015; 18(1): 30–37.
196. Momeni, M. A meta-analysis of the relationship between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization cycles / M. Momeni, M. H. Rahbar, E. Kovanci // *J Hum Reprod Sci*. — 2011; 4(3):130-137.

197. Morelli, S. Experimental evidence for bone marrow as a source of nonhematopoietic endometrial stromal and epithelial compartment cells in a murine model / Morelli S., Rameshwar P., Goldsmith L. // *Biolreprod* — 2013; 89(1):7.
198. Murray, M. J. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women / M. J. Murray [et al.] // *Fertil Steril*. — 2004; 81(5):1333-1343.
199. Muzii, L. Management of Endometriomas / Muzii L., Tucci C. D., Felicianantonio M. D., Galati G., Verrelli L., Donato V. D., Marchetti C., Panici P. B. // *Seminars in Reproductive Medicine* — 2017; 35(1):25-30.
200. Nacul, A. P. Current aspects on diagnosis and treatment of endometriosis / Nacul A. P., Spritzer P. M. // *Rev Bras Ginecol Obstet*. — 2010; 32(6):298-307.
201. Nardo, L. G. Vascular endothelial growth factor expression in the endometrium during the menstrual cycle, implantation window and early pregnancy / Nardo L. G. // *Curr Opin Obstet Gynecol*. — 2005; 17:419-423.
202. Nothnick, W. B. Serum miR-451a Levels Are Significantly Elevated in Women With Endometriosis and Recapitulated in Baboons (*Papio anubis*) With Experimentally-Induced Disease / Nothnick W. B., Falcone T., Joshi N., Fazleabas A. T., Graham A. // *Reprod Sci*. — 2017; 24(8):1195-1202.
203. Noyes, N. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization / Noyes N., Liu H. C., Sultan K., Schattman G., Rosenwaks Z. // *Hum Reprod*. — 1995; 10(4):919-922.
204. Pairleitner, H. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization / Pairleitner H., Steiner H., Hasenoehrl G., Staudach A. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. — 1999; 14:139-143.
205. Petousis, S. Expression of progesterone receptors is significantly impaired in the endometrium of infertile women during the implantation window: a prospective observational study / Petousis S., Prapas Y., Margioulas-Siarkou C. et al. // *J. Matern Fetal Neonatal Med*. — 2016; 29(23):3912-3919.

206. Portelli, M. Endometrial seedlings. A survival instinct? Immunomodulation and its role in the pathophysiology of endometriosis. / Portelli M., Pollaceo J., Saceo K. et al. // *Minerva Ginecol.* — 2011; 63(6):563-570.
207. Pundir, J. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis / J. Pundir // *Reprod. Biomed. Online.* — 2014; 28(2):151161.
208. Quinn, C. E. Pinopodes are present in *Lif* null and *Hoxa10* null mice / C. E. Quinn, J. Detmar, R. F. Casper // *Fertil Steril.* — 2007; 88(4):1021-1028.
209. Quinn, C. E. Pinopodes: a questionable role in endometrial receptivity / Quinn C. E., Casper R. F. // *Hum Reprod Update.* — 2009; 15(2):229-236.
210. Rimbach, S. Surgical Therapy of Endometriosis: Challenges and Controversies / Rimbach S., Ulrich U., Schweppe K. W. // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* — 2013; 73(9):918-923.
211. Rodriguez, M. I. Non-contraceptive applications of the levonorgestrel intrauterine system / Rodriguez M. I., Darney P. D. // *Int J Womens Health.* 2010; 9(2):63-68.
212. Roman, H. Postoperative recurrence and fertility after endometrioma ablation using plasma energy: retrospective assessment of a 3-year experience. / H. Roman, M. Auber, N. Bourdel [et al.] // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* - 2013. — Vol. 20, № 5. — P. 573–582.
213. Schild, R. L. Three-dimensional endometrial volume calculation and pregnancy rate in an in-vitro fertilization programme / Schild R. L. // *Hum. Reprod.* — 1999; 14(5):1255-1258.
214. Schipper, E. Video-assisted laparoscopy for the detection and diagnosis of endometriosis: safety, reliability, and invasiveness / Schipper E., Nezhat C. // *Int J Womens Health.* — 2012; 4:383-393.
215. Schulke, L. Dendritic Cell Populations in the Eutopic and Ectopic Endometrium of Women with Endometriosis / Schulke L., Berbic M., Manconi F., Tokushige N., Markham R., Fraser I. S. // *Human Reproduction.* — 2009; 24(7):1695-1703.
216. Schwab, K. Identification of surface markers for prospective isolation of human endometrial stromal colonyforming cells / Schwab K., Hutchinson P., Gargett C. // *Human Reproduction.* — 2008; 23(4):934-943.

217. Seo, J. W. The age-related recurrence of endometrioma after conservative surgery / Seo J. W., Lee D. Y., Yoon B. K., Choi D. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* — 2017; 208:81-85.
218. Serafini, P. Preovulatory sonographic uterine receptivity index (SURI): usefulness as an indicator of pregnancy in women undergoing assisted reproductive treatments / Serafini P., Nelson J., Batzofin J. et al. // *J Ultrasound Med.* — 1995; 14(10):751-755.
219. Sher, G. Effect of vaginal sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development / Sher G., Fisch J. D. // *Fertil Steril.* — 2002; 78(5):1073-1076.
220. Sher, G. Management of suboptimal sonographic endometrial patterns in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer / Sher G., Dodge S., Maassarani G. et al. // *Hum Reprod.* — 1993; 8:347-349.
221. Shufaro, Y. Thin unresponsive endometrium - a possible complication of surgical curettage compromising ART outcome / Shufaro Y., Simon A., Laufer N., Fatum M. // *J Assist Reprod Genet.* — 2008; 25:421-425.
222. Siva, A. B. Understanding the pathogenesis of endometriosis through proteomics: recent advances and future prospects / Siva A. B., Srivastava P., Shivaji S. // *Proteomics Clin. Appl.* — 2014; 8(1-2):86-98.
223. Somigliana, E. Management of Endometriosis in the Infertile Patient / Somigliana E., Vigano P., Benaglia L., Busnelli A., Berlanda N., Vercellini P. // *Seminars in Reproductive Medicine.* — 2017; 35(1):31-37.
224. Suda, K. Clonal lineage from normal endometrium to ovarian clear cell carcinoma through ovarian endometriosis / Suda K., Cruz Diaz L. A., Yoshihara K., Nakaoka H., Yachida N., Motoyama T., Inoue I., Enomoto T. // *Cancer Sci.* - 2020; 111(8):3000-3009.
225. Sutter-Dub, M. T. Rapid non-genomic and genomic responses to progestogens, estrogens, and glucocorticoids in the endocrine pancreatic B cell, the adipocyte and other cell types / Sutter-Dub M. T. // *Steroids.* — 2002; 67(2):77-93.
226. Szwarc, M. M. Early growth response 1 transcriptionally primes the human endometrial stromal cell for decidualization / Szwarc M. M., Hai L., Gibbons M. Q.,

- Lanz R. B., DeMayo F. J., Lydon J. P. // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* — 2019; 189(1):283-290.
227. Taylor, R. N. Endometriosis. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology and Clinical Management. Eds. J. F. Strauss and R. Barbieri / Taylor R. N., Lebovic D. I. // New York: Elsevier – 2009; 577-595.
228. Thouas, G. A., Soluble ligands and their receptors in human embryo development and implantation / Thouas G. A., Dominguez F., Green M. P., et al. // *Endocr Rev.* — 2015; 36:92-130.
229. Van, I. V. In GnRH antagonist/rec-FSH stimulated cycles, advanced endometrial maturation on the day of oocyte retrieval correlates with altered gene expression / Van I. V. // *Hum Reprod.* — 2009; 24(5):1085-1091.
230. Viganò, P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors / Viganò P., Parazzini F., Somigliana E., Vercellini P. // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* - 2004; 18(2):177-200.
231. Wetendorf, M. Decreased epithelial progesterone receptor A at the window of receptivity is required for preparation of the endometrium for embryo attachment / Wetendorf M., Wu S. P., Wang X., Creighton C. J., Wang T., Lanz R. B., Blok L., Tsai S. Y., Tsai M. J., Lydon J. P., DeMayo F. J. // *Biol Reprod.* — 2017; 96(2):313-326.
232. Yang, M. H. Women with Endometriosis Are More Likely to Suffer from Migraines: A Population-Based Study / Yang M. H., Wang P. H., Wang S. J. et al. // *PLoS One.* — 2012; 7(3):339-341.
233. Young, S. L. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity / Young S. L. // *Reproductive biomedicine.* 2013; 27(5):497-505.
234. Yu, D. Asherman syndrome — one century later / Yu D., Wong Y. M., Cheong Y. et al. // *Fertil. Steril.* — 2008; 89:759-779.