

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СТРЫГИНА

Валерия Андреевна

**РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ
ЯИЧНИКОВ.**

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ

14.01.01 — Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Соломатина Антонина Андреевна

доктор медицинских наук, профессор

Михалева Людмила Михайловна

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. Современные представления о рецидивировании эндометриоидных образований яичников (обзор литературы).....	12
1.1.Эпидемиологические аспекты рецидивирования эндометриоза яичников.....	12
1.2.Механизмы рецидивирования эндометриоидных образований яичников.....	16
1.3.Современные представления об овариальном резерве при рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичников.....	23
1.3.1.Значимость ультразвукового скрининга в оценке овариального резерва при рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичников.....	23
1.3.2.Значимость эндокринных индикаторов в оценке овариального резерва при рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичников.....	28
1.3.3.Значимость опухолеассоциированного антигенов в диагностике рецидивирующих эндометриоидных образований яичников.....	37
Глава 2. Клиническая характеристика наблюдений и методы исследования.....	41
2.1.Клиническая характеристика наблюдений.....	41
2.2.Методы исследования	54
Глава 3. Рецидивирующие эндометриоидные образования яичников. Овариальный резерв до и после оперативного лечения. Результаты клинических исследований.....	58
3.1.1.Значимость ультразвукового сканирования в диагностике рецидивирующих эндометриоидных образований яичников с учетом гистологического варианта.....	59

3.1.2.Значимость ультразвукового исследования в оценке овариального резерва у пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников с учетом гистологического варианта.....	63
3.1.3.Значимость ультразвукового исследования в оценке овариального резерва у пациенток с впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников с учетом гистологического варианта.....	73
3.2.Значимость сывороточных индикаторов в оценке овариального резерва с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников до и после оперативного вмешательства.....	80
3.2.1.Сывороточные индикаторы овариального резерва с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников до и после оперативного вмешательства.....	81
3.2.2.Сывороточные индикаторы овариального резерва с впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников до и после оперативного вмешательства.....	91
3.3.Значимость опухолеассоциированного антигена СА-125 в диагностике рецидивирующих эндометриоидных образований яичников до и после оперативного вмешательства.....	98
Глава 4. Патологоанатомическое исследование образцов яичников с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников.....	102
4.1.Патологоанатомическое исследование с морфометрией образцов яичников с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников.....	103
4.2.Иммуногистохимический фенотип образцов рецидивирующих и впервые выявленных эндометриоидных образований яичников.....	116

Глава 5. Репродуктивная функция у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными образованиями яичников до и после оперативного лечения.....	127
5.1. Менструальная функция у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников после оперативного лечения.....	128
5.2. Репродуктивная функция у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников после оперативного лечения.....	133
Глава 6. Обсуждение.....	137
ВЫВОДЫ.....	172
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	174
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	175
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	176

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз занимает второе место в структуре гинекологической заболеваемости [173]. Традиционной тактикой при эндометриоидных образованиях яичников является их энуклеация лапароскопическим доступом [1,76,90]. Дискуссионным аспектом подходов при эндометриозе яичников считают не только объем хирургического вмешательства, но и сам факт вмешательства.

В связи с возрастанием доли рецидивирования эндометриоидных образований яичников требуют конкретизации представления о необходимости повторного хирургического лечения, как возможной причины снижения овариального резерва, угнетения функции гонад вследствие травматизации тканей и отсроченного коагулирующего воздействия [151,179]. Констатация неизбежных негативных последствий диктует необходимость изучения морфофункционального состояния после перенесенной операции на яичниках в особенности у контингента инфертильных пациенток.

При наличии сведений об отдельных параметрах овариального резерва отсутствуют данные по его комплексной оценке, сохраняется контраверсионность мнений по исходному состоянию овариального резерва при эндометриозе яичников [113,170]. Недостаточно данных, освещающих эхографические параметры овариального резерва, включая количество антральных фолликулов (КАФ) и гемодинамику в яичниковых артериях в зависимости от тяжести заболевания и размера при РЭОЯ.

Актуальность в последнее десятилетие приобрел поиск и идентификация молекулярно-генетических предикторов рецидивирующих эндометриоидных образований яичников. В арсенале исследователей активно приобретает популярность иммуногистохимический метод патологоанатомической визуализации. Эффективность иммуногистохимического типирования обусловлена высокой диагностической ценностью в отношении оценки и мониторинга фундаментальных процессов пролиферативной активности, апоптоза, межклеточной адгезии, так и в отношении более специфических

механизмов, в частности, участия в эстроген- и прогестеронопосредованных сигнальных каскадах [78,83].

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования явилось на основании изучения морфофункционального состояния яичников и иммуногистохимических исследований определить персонализированный подход к ведению пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников.

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие задачи:

1. Изучить особенности эхографической визуализации рецидивирующих эндометриоидных образований яичников с учетом гистологического варианта.
2. Оценить морфофункциональное состояние яичников при рецидивирующих эндометриоидных образованиях с учетом гистологического варианта строения до и после оперативного вмешательства.
3. Обосновать значимость эхографических (количество антральных фолликулов, их диаметр и показатели интраовариальной перфузии) и эндокринных индикаторов (антимюллеров гормон, фолликулостимулирующий гормон, ингибин В) овариального резерва при рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичников.
4. Исследовать состояние репродуктивной функции с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников до и после оперативного вмешательства.
5. Оценить морфометрические параметры стенки рецидивирующих эндометриоидных образований яичников и показатели качественного и количественного состава фолликулов.
6. Изучить иммуногистохимические особенности рецидивирующих эндометриоидных образований яичников.

7. Научная новизна

В результате проведенного исследования получены приоритетные данные по оценке морфофункционального состояния яичников после моностеральной лапароскопической энуклеации рецидивирующих эндометриоидных образований яичников на основании индикации эхографических, эндокринных и морфометрических показателей овариального резерва с учетом гистологического варианта.

Мультифакторный анализ критериев функциональной активности оперированных гонад продемонстрировал, что с увеличением диаметра, количества лоцируемых образований внутри овариальной паренхимы и при портальной визуализации выявлялись дефекты фолликуло- и лютеогенеза. При величине образований более 4,5 см в диаметре и с увеличением возраста пациентки (старше 35 лет) отмечалось статистически достоверная редукция овариальной паренхимы вследствие непреднамеренного удаления здоровой ткани яичника после повторного оперативного вмешательства. Использование комбинированной коагуляции для применения дополнительного гемостаза приводило к фиброзированию и нарушению трофики гонад в проекции ворот яичника. Адаптационным механизмом в ответ на преждевременное истощение овариального запаса оперированной гонады выступало транзитное формирование викарной гипертрофии контрлатерального яичника.

В сравнительном аспекте обоснована значимость определения эндокринных маркеров овариального резерва при рецидивировании эндометриоза яичников. Наряду с эхографическими и сывороточными предикторами доказана многофакторность снижения фертильного потенциала после органосохраняющих операций на яичниках и проведена качественная и количественная оценка фолликулогенеза на основании проведения патологоанатомического исследования с морфометрией, полученных в ходе оперативного вмешательства, образцов рецидивирующих эндометриоидных образований яичников.

Внедрение иммуногистохимического исследования с целью изучения молекулярно-биологических особенностей рецидивирующих эндометриоидных образований яичников продемонстрировала вариабельность и высокую диагностическую ценность со смещением акцента в пользу повышения пролиферативного потенциала, снижения антиапоптотического вектора и повышения межклеточной адгезии.

Практическая значимость работы

При проведении многоуровневого анализа параметров овариального резерва наблюдаемых с рецидивирующими эндометриодными образованиями впервые дана оценка морфофункционального состояния овариальной паренхимы оперированной гонады и гормонального гомеостаза после органосохраняющих операций. Научно обоснована и апробирована система дифференцированных диагностических мероприятий для оптимизации персонифицированной тактики у наблюдаемых, которым повторно предстоит лапароскопическое вылущивание эндометриоидного образования яичников.

Иммуногистохимическая верификация рецидивирующих эндометриоидных образований свидетельствует о высокой прогностической ценности изученных маркеров и возможности применения их для дифференцированного подхода в послеоперационном периоде и назначения гормональной коррекции.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Изучение морфофункционального состояния при рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичников невозможно без интегральной оценки эхографических и гуморальных показателей овариального резерва. Визуализацию рецидивирующих эндометриоидных образований следует осуществлять с применением 2D-УЗИ с цветовой доплерометрией. Детекция овариальной функции нецелесообразна без многоуровневого мониторинга сывороточных показателей

антимюллерова гормона, фолликулостимулирующего гормона и ингибина В.

2. Валидация параметров фертильного потенциала на дооперационном этапе приобретает высокую актуальность вследствие повторных хирургических вмешательств на яичниках, ассоциированных с непреднамеренным удалением интактной овариальной паренхимы, прилежащей к эндометриоидному образованию.
3. Энуклеация РЭОЯ ассоциирована с непреднамеренным удалением прилежащей интактной ткани яичника, несмотря на соблюдение концепции функциональной хирургии, и является неблагоприятным фактором в отношении функциональной активности оперированной гонады. При выраженном снижении овариального резерва необходим алгоритмированный подход и стратификация репродуктивного потенциала с неотлагательным использованием ВРТ.
4. Иммуногистохимическое исследование может быть использовано для дифференциации активности (агрессивности) характера эндометриоидных образований для разработки дифференцированного подхода с учетом молекулярно-биологических особенностей. При рецидивирующем течении оценка иммуногистохимических маркеров свидетельствовала о низком уровне апоптоза (повышение экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 и снижение индуктора p53), высоком пролиферативном потенциале (Ki-67) и активных процессах межклеточной адгезии (b-катенин).

Внедрение результатов работы в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в работу гинекологического отделения ГБУЗ ГKB №31 ДЗМ, ГБУЗ Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ. Результаты диссертационной работы используются в материалах для обучения студентов, интернов, ординаторов, аспирантов, курсантов ФУВ на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического

факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Методология научно-исследовательской работы основана на изучении морфофункционального состояния яичников после моностеральной лапароскопической энуклеации рецидивирующих эндометриодных образований, базируясь на основополагающих маркерах овариального резерва. Диагностический алгоритм включал в себя изучение клинко-анамнестических, эндоскопических, патологоанатомических, морфометрических и иммуногистохимических показателей. В соответствии с аспектами доказательной медицины после архивации базы данных проводился статистический анализ полученных результатов.

Апробация работы

Основные положения научно-исследовательской работы доложены и обсуждены на: V международной научно - практической конференции «Актуальные направления фундаментальных и прикладных исследований» (Норт-Чарлстон, США, 2014); XI конгрессе Европейского общества гинекологов (Прага, Чехия, 2015); Международной конференции «Репродуктивная медицина: взгляд молодых – 2016» (Санкт-Петербург, 2016); научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (Москва, 2016); Международной медицинской конференции (Краков, Польша, 2016); XI и XII Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2016, 2017); XXXI Международном конгрессе Международной Академии по патологии и XXVIII Европейском конгрессе патологов (Кельн, Германия, 2016); XXX Юбилейном международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2017).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии

педиатрического факультета Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения России, сотрудников лаборатории клинической морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», коллектива сотрудников гинекологических отделений ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» ДЗ г. Москвы и ГБУЗ Центра планирования семьи и репродукции ДЗ г. Москвы (протокол №2 от 14.09.2018г).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 22 работы, из них 6 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 207 страницах печатного текста, состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 260 источников, из них 63 - отечественных и 197 - зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 22 таблицами, 4 диаграммами, 10 рисунками.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РЕЦИДИВИРОВАНИИ ЭНДОМЕТРИОДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1.Эпидемиологические аспекты рецидивирования эндометриоза яичников

Эндометриоз – гормонально-зависимое, хроническое заболевание, сложный этиопатогенез которого остается до конца не раскрытым – поражает женщин независимо от расовой принадлежности, социально-экономического статуса и возраста [1,57,181,246,248]. В настоящее время женское население в мире насчитывает 1 миллиард 761 миллион 687000 женщин репродуктивного возраста, из которых 176 миллионов страдают эндометриозом, при этом 117 миллионов в возрасте до 30 лет, 35 миллионов – до 19 лет [1,2]. По состоянию на 2013 год в России диагноз «эндометриоз» был поставлен 422722 женщинам [1,2].

В рамках демографического коллапса медико-социальная значимость эндометриоза обусловлена снижением качества жизни женщины, вызванным хронической тазовой болью, и нарушением репродуктивной функции [1,2,9,107,113]. Согласно результатам крупнейших международных популяционных исследований, задержка диагностики и лечения заболевания, в среднем, составляет 7 лет от момента появления клинической симптоматики, возраст 2/3 пациенток не превышает 30 лет. Длительное и прогрессирующее течение заболевания, тяжесть клинических проявлений (упорный болевой синдром, нейроэндокринные расстройства), стойкое нарушение репродуктивной функции приводят к снижению трудоспособности и качества жизни женщины [1,2,9,22,31,51,171,191].

Широкая распространенность эндометриоза среди молодых женщин в наиболее продуктивный период их жизни осложняется рецидивирующим течением заболевания, вследствие чего возникает острая необходимость

разрешения дискуссионных вопросов относительно целесообразности повторных хирургических вмешательств [1,128].

Частота рецидивирования эндометриоза варьирует, по данным разных авторов, от 2 до 47% [1,4,114,119,146,151,161]. При анализе закономерностей рецидивирования заболевания исследователями выявлено, что частота развития рецидива после хирургического лечения составляет 15-21% – через 1-2 года, 36-47% – через 5 лет и 50-55% – через 5-7 лет, особенно при распространенном эндометриозе, если не представляется возможным адекватно удалить все очаги при инфильтративной форме заболевания с сохранением нормальной функции репродуктивной системы или органов малого таза [246,248,249]. Однако уровень рецидивов после второго оперативного вмешательства на одну пациентку оказался значительно ниже и составлял 7,7%, 13,7%, 21,3% и 37,2%, соответственно, через 1,2,3 и 5 лет наблюдения [161]. Результаты, полученные Lee S. позднее, согласуются с ранее продемонстрированными Kim M.L: частота рецидивов эндометриоза после хирургического лечения составляет 6,4% – через 2 года, 10% – через 3 года, 19,9% – через 5 лет и 30,9% спустя 8 лет [146]. Неоднородность зарубежных данных находит подтверждение в работах отечественных ученых [4,10,29,33,38].

Одной из часто встречающихся форм наружного генитального эндометриоза являются эндометриоидные образования яичников [1,2,38,195]. Консолидация многочисленных исследований относительно частоты рецидивов эндометриоидных образований яичников свидетельствует о вариабельности показателей от 12% до 30% в течение 2-5 лет после хирургического лечения [1,4,114,119,146,151,161].

Высокий процент рецидива эндометриоидных образований яичников (РЭОЯ), по мнению Park H., вызывает дилемму у хирургов-гинекологов о необходимости повторных органосохраняющих вмешательств на яичниках [191].

Контраверсии в отношении терминологии рецидива эндометриоидных образований яичников прослеживались в отечественных и зарубежных

литературных источниках. Еще в 1999г. Busacca М. и соавторы утверждали, что повторное образование эндометриоидных кист яичника до 2 см в диаметре не является строгим показанием для немедленной операции, однако риск динамического роста кист, персистенция или рецидив болевого синдрома, а также заинтересованность пациентки в реализации репродуктивной функции служат показанием для повторного хирургического лечения [89,91,119,181]. Другие исследователи склонны к диаметрально противоположному мнению, полагая, что за рецидив эндометриомы яичника принимали кистозные образования более чем 2 см в диаметре, обнаруженные при трансвагинальном УЗИ в течение 2 лет после операции [238]. Контраргументом хирургической агрессии выступало сходство с эхографическими критериями лютеиновых кист или гематомы яичника с дальнейшей верификацией РЭОЯ при персистенции в течение нескольких последовательных менструальных циклов [238]. С учетом арсенала современных исследовательских возможностей российскими исследователями предприняты попытки детализации сонографических критериев рецидива эндометриодных образований яичников в соответствии с клинической картиной полисимптомности заболевания [14,15].

Отдельного внимания заслуживает вопрос прогнозирования рецидивов эндометриоза яичников, который до настоящего времени остается нерешенным, в связи с этим дальнейший поиск эффективной тактики лечения продолжает сохранять свою актуальность. Согласно заявлению Практического Комитета Американского Общества Репродуктивной медицины, «эндометриоз следует рассматривать как рецидивирующее заболевание, которое требует разработки плана долгосрочного ведения пациентки с целью максимального использования медикаментозного лечения и исключения повторных хирургических вмешательств» [194,195,204]. На сегодняшний день окончательно не ясна казуальность рецидивирования заболевания, контрастность клинической активности эндометриоза, в том числе гормональной.

Логичным представляется видоизменение механизмов повторной инициации или персистенции заболевания. В связи с этими метаморфозами

рядом исследователей подчеркивается роль предоперационной и послеоперационной гормональной терапии. Другие авторы сосредотачивают свое внимание на анатомической локализации и объеме хирургического лечения после лапароскопии [180,238]. Детализация анамнестических данных продемонстрировала отсутствие предиктивного значения возрастного аспекта, инфертильности и болевого синдрома [4,33,89,10,88,121], тогда как инфильтративный вариант эндометриоидного поражения приводил к большему числу рецидивов [128]. В исследовании Рухляды Н.Н. и соавторов подчеркивается мультифакторность возникновения рецидивирующего варианта ЭОЯ, среди которых рецидив-ассоциированными признаны: наличие предшествующей медикаментозной терапии, диаметр ЭОЯ более 7 см, тяжелого инфильтративного эндометриоза, двусторонней локализации [14,15]. В работе также подчеркивается, что балльная оценка тяжести заболевания по ASRM шкале не отражает риска повторного возникновения эндометриоидной кисты яичника, что выступает контраргументом мнению зарубежных исследователей. С учетом накопленных данных к наиболее значимым предикторам РЭОЯ отнесены высокие значения в соответствии с классификацией эндометриоза Американского Общества Фертильности (rAFS), величина образования и ранний возраст наблюдаемых, что нашло подтверждение в работах Yun B.H. [146,257].

Неоднозначность мнений относительно влияния беременности на течение и вероятность повторного возникновения заболевания прослеживается в многочисленных работах зарубежных и отечественных исследователей [10,14,15,63,234]. Большинство ученых подчеркивает превентивную роль наступления беременности, что не противоречит мнению отечественных исследователей о причастности прогестерона к подавлению активации и роста эндометриодных поражений [15,24, 63,92,97,113].

Согласно современным представлениям, эндометриоз принято считать доброкачественной, но мультипотентной и агрессивной болезнью, вызываемой взаимодействием генетических и стероидных триггеров

[1,4,16,17,33,87,148,183]. Онкогенный потенциал эндометриоидных очагов во многом связан с нарушением баланса отдельных типов и изоформ рецепторов к половым стероидам и их метаболитов [4,48,49,67,75,87,134].

1.2. Механизмы рецидивирования эндометриоидных образований яичников

На сегодняшний день не существует однозначного мнения в отношении механизмов рецидивирования эндометриоидных образований яичников. Отсутствие единой теории происхождения заболевания является предметом многочисленных дискуссий [4,37,137,153,154,250]. Еще в 1989 году М. И. Сабсай указывал, что рецидивирование эндометриоза яичников происходит за счет оставшейся части микроскопических очагов. Позднее Nisolle - Pochet и соавт. (1990) сообщили о повторном диагностировании эндометриоидных гетеротопий после гормональной терапии, не приведшей к полной супрессии эндометриоза, свидетельствуя о возникновении рецидива на месте оставшихся, не резецированных очагов [145,154]. Аналогичного мнения придерживались В. Bateman et al. (1995), считавшие, что возникновение эндометриоидных кист в противоположном яичнике после ранее проведенной аднексэктомии скорее обусловлено неудалением из него эндометриоидного образования небольших размеров при первой операции, чем формированием новых очагов [73]. Ввиду того, что теория эндометриоидной болезни рассматривает эндометриоз яичников как доброкачественную опухоль, ее полное удаление приводит к излечению, а рецидивирование может указывать на неполное удаление или возникновение кист другой локализации [154].

Вышеизложенная концепция нашла доказательство в работах современных исследователей. Так, при изучении вероятности возникновения рецидива в ранее оперированном и контралатеральном яичнике показано, что рецидив наступает на месте ранее леченого яичника, позволяя сделать вывод о появлении РЭОЯ на месте ранее не удаленных очагов [114,128,145,249].

Опираясь на предположения различных исследователей, рецидив эндометриоза в послеоперационном периоде с большей вероятностью возникает в результате пролиферации *in situ* остаточных фрагментов эндометриоидных гетеротопий, не полностью удаленных во время операции, роста микроскопических эндометриоидных гетеротопий, не идентифицируемых хирургом-эндоскопистом. Подобный факт контрастирует с суждением о том, что клетки эндометриоидных гетеротопий теряют способность передавать сигналы апоптоза и приобретают механизмы, позволяющие им «ускользнуть» от программируемой клеточной гибели. Объясняющим генез прогрессирования эндометриоидных гетеротопий может стать повышение экспрессии антиапоптотических факторов и снижение экспрессии факторов, вызывающих апоптоз [183]. Дискуссии и изучение рецепторного статуса эндометриодных образований яичников в научной литературе продолжаются с учетом оптимизации современных диагностических тестов.

Альтернативная теория происхождения РЭОЯ подразумевает прогрессию заболевания вследствие образовавшихся очагов *de novo* в результате ретроградной менструации [88]. Данный факт нашел подтверждение в работах Kikuchi и соавт. (2006), которые сообщают о формировании рецидива в контрлатеральном яичнике, ранее не оперированном. Повышенный риск развития рецидивов в контрлатеральном яичнике доказывает теория формирования рецидивов *de novo*, однако нельзя исключить вероятность, что эндометриоидный очаг не был обнаружен при первичной лапароскопии [145].

Дискуссионность заключений зарубежных авторов относительно причастности медикаментозной терапии к рецидивированию ЭОЯ базируется на разноречивых статистических данных. Заслуживают внимание суждения, что гормональное лечение обладает способностью маскировать эндометриоидные очаги, вызывая атрофию, отек и уменьшение очагов в размере, влекущее за собой неполное удаление во время операции. Опровержением этому является факт, что гормональная супрессия может вызвать изменения геномных характеристик клеток и привести к так

называемой «негативной селекцией» путем подавления нормальных, эукариотических клеток, а не анеуплоидных клеток, несущих хромосомные aberrации, дискариотических клеток. Из этого следует, что повышается вероятность возникновения рецидива эндометриоза, характеризующегося повышенной митотической активностью и, соответственно, агрессивным течением [80]. Учитывая, что эндометриоз относится к эпигенетическим заболеваниям, предшествующая операции медикаментозная терапия может вызывать эпигенетические изменения, которые повышают вероятность повторного появления заболевания [128, 138].

Существует мнение о роли лимфатической системы в патогенезе эндометриоза. Доказательством лимфососудистой инвазии явилось обнаружение эндометриоидного поражения лимфатических узлов [167,223]. Randall и соавт. (2007) отмечают, что при лапароскопии по поводу глубокого инфильтративного эндометриоза часто выявляются эндометриодные гетеротопии в лимфатических узлах [200].

Несмотря на большое число гипотез о происхождении и развитии заболевания авторы продолжают поиск механизмов рецидивирования. Теория «вторичного поражения функциональных кист яичников» основана, главным образом, на результатах гистологического исследования. В ряде работ показано, что эпителий, покрывающий внутренний слой эндометриоидных кист яичников, имеет неоднородное строение. Еще Sampson в 1921 году высказал гипотезу, в которой решающую роль в патогенезе эндометриоидных кист отводил фолликулогенезу [211]. Позже данную гипотезу поддержали M. Vignali и соавт., которые обнаружили, что некоторые эндометриоидные кисты яичников имели гистологические признаки лютеиновых и фолликулярных кист [249]. Vercellini P. и соавторы предположили, что кровоизлияние в желтое тело может служить причиной рецидива эндометриоидной кисты [246].

Ранее Соломатиной А.А., Пашковой А.В. и соавторами (2004) установлено, что рецидивы ЭОЯ выявлены у пациенток при сочетании эндометриоза с фолликулярными кистами, эндометриоидными гетеротопиями в

малом тазу, очагами железистого эндометриоза в строме яичника. По мнению авторов, нельзя исключить, что фолликулярная киста при нарушенном гормональном фоне, что специфично для эндометриоза, может служить субстратом для внедрения эндометриоидных клеток и приводить к возникновению рецидива [53].

По мнению В.А. Печенниковой, имеет место хронология этапов, происходящих при ЭОЯ. Инициация процесса связана с формированием железисто-стромального очага эндометриоза с последующей макрокистозной трансформацией и атрофией эпителия. Опираясь на мнение В.А. Печенниковой, морфофункциональные формы ЭОЯ представляют собой последовательные стадии заболевания, этапы его эволюции, приводящие в связи с хроническим волнообразным течением процесса к формированию «шоколадной» кисты [48].

Интересными представляются работы, посвященные изучению соединительнотканых элементов, содержащихся в стенке эндометриоидного образования. Согласно Romualdi D., преобладание фибробластов или фиброцитов в структуре стенки позволяет предположить характер заболевания. Преобладание фибробластов сочетается со слабым стромальным компонентом и характеризуется повышенной митотической активностью, в отличие от фиброцитов, которые представляют собой более зрелые формы и менее активны. В первом наблюдении авторами отмечено выраженное сродство стенки образования с прилежащей тканью яичника, в то время как во втором – определялась четкая граница с тканью яичника [203].

При морфологическом анализе, проведенном Пашковой А.В., выявлено, что у пациенток с рецидивирующим течением имеет место сочетание эндометриоидных кист с множественными микроочагами эндометриоза яичников, которые, по-видимому, являются предшественником кист и соответственно причиной рецидива. У пациенток с нерецидивирующим течением при морфологическом исследовании не определялись микроочаги, что коррелировало с клиническим фактом отсутствия у них рецидивов [53].

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе нет единой теории происхождения рецидивов заболевания, что вызывает трудности в выявлении биохимических предикторов эндометриоза яичников. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные определению факторов рецидивирования, их специфичность и точность оказались ограничены. Обсуждается роль все более новых параметров, способных наиболее точно отразить механизм рецидивирования, но их результаты противоречивы [75,236,238,257].

На этапе прицельного поиска механизмов рецидивирования ЭОЯ в качестве маркера рецидивирования в научной литературе демонстрировалась целесообразность оценки экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Гипериммунореактивность ЦОГ-2 в образцах эндометриоидных кист яичников в совокупности с ранее проведенным лечением эндометриоза, наличием спаек, детерминировали значимость показателя с чувствительностью и специфичностью 72% и 77% соответственно [128,130,255].

Несмотря на многочисленность и противоречивость данных в отношении факторов, вовлеченных в формирование эндометриоидных гетеротопий, первостепенную роль в рецидивировании заболевания несет ангиогенез. В ряде работ установлена связь экспрессии SLIT, белка, отвечающего через рецептор ROBO1 за передачу нервного импульса, способного индуцировать процессы ангиогенеза опухолей, и плотностью капилляров в эктопическом эндометрии [75,128,238]. Дефекты процессов пролиферативной активности и апоптоза продемонстрированы в результатах многочисленных исследований *in vitro* и *in vivo* [38,80,236]. Изучение причастности ингибитора протеинов апоптоза (inhibitor of apoptosis proteins (IAPs)) в эндометриоидной ткани человека показало важную роль этих веществ в патогенезе и прогрессировании эндометриоза. Чрезмерная экспрессия IAPs является барьером для многочисленных проапоптотических стимулов, и они обнаруживаются в стромальных клетках эктопической эндометриоидной ткани [38,80,236].

С развитием высокотехнологичных исследований Brueggmann D. и соавт. (2014) предприняли попытку создать ранее нигде не встречавшуюся 3D клеточную модель эндометриоза яичников EEC16 [87]. Известно, что общепринятой считается традиционная 2D – монослойная модель культивирования клеток. Исследователи сравнили 2D- и 3D-модели клеток и выявили различия экспрессии эндометриоз-ассоциированных генов [87, 241].

Представляет научно-практический интерес вовлеченность в генез эндометриоидного поражения рецепторных нарушений и их возможная причастность к дефектам репродуктивного процесса на всех этапах его регуляции [49, 241]. Реализация эффектов половых стероидных гормонов на эндометриодины гетеротопии во многом определяется уровнем экспрессии и локализацией эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов [38,58]. Они включают ядерные и мембранные типы рецепторов. В первую группу входят 2 рецептора эстрадиола ER_{α} и ER_{β} и 2 рецептора прогестерона PR-A и PR-B, а во вторую также 2 рецептора прогестерона - mPR и PGRmC1 и один рецептор эстрадиола – mER [58]. К эффектам активации эстрогеновых рецепторов на клетки-мишени относят: ER_{α} инициируют пролиферацию клеточных паттернов, а ER_{β} выступают в роли ингибитора транскрипционной активности ER_{α} . В аспекте рассматриваемой проблемы следует, что при эндометриозе отмечается снижение уровня экспрессии рецептора ER_{α} , повышение уровня экспрессии ER_{β} , снижение уровней мРНК рецептора PR-B по сравнению со здоровой тканью [221]. Экспрессия PR-A связана с антипролиферативным эффектом, ингибированием эстроген-индуцированной гиперплазии эндометрия, а также играет решающую роль в децидуализации стромы и других, ассоциированных с имплантацией, ответах на прогестерон. В противоположность PR-A, изолированная экспрессия изоформы B рецепторов прогестерона приводит к прогестеронзависимой индукции пролиферативной активности [130,177]. Контрагент ядерного рецептора прогестерона типа A – рецептор типа B (PR-B) – нивелирует транскрипционную активность своего партнера. [84,130].

Анализ генов PGRmC базируется на двух эволюционных формах в этом семействе - PGRmC-1 и PGRmC-2. Оказалось, что PGRmC-2 не имеет никакого влияния на пролиферативные эффекты прогестерона [48,49,197]. Однако, гиперэкспрессия рецептора PGRmC1 приводит к дестабилизации рецепторного континуума в виде снижения сродства прогестерона и утраты антиапоптотического действия на 60% [197]. В исследовании Соломатиной А.А. и соавт. (2014) показано, что у пациенток репродуктивного возраста при различных вариантах эндометриоза яичников в ткани наблюдается несбалансированность гомеостаза прогестерона и уровней мРНК рецептора прогестерона - PGRmC1, свидетельствуя о различиях молекулярных путей передачи гормонального сигнала в ткани эктопического эндометрия в зависимости от их гистологической характеристики [30,49].

В последнее десятилетие отечественными авторами продолжаются поиски прогностических маркеров рецидивирования ЭОЯ [1,4,33,48]. Значительное место отводится применению иммуногистохимического исследования с использованием молекулярно-биологических паттернов. Так, отдельный спектр рецепторной активности (эстрогена и прогестерона) эктопических эндометриальных клеток выступил в качестве маркеров прогнозирования рецидива эндометриоза яичников в послеоперационном периоде. В результате сопоставительного анализа уровни экспрессии рецепторов эстрадиола и индекса пролиферативной активности Ki67 железистой ткани детерминированы в качестве маркеров прогноза рецидива эндометриоза яичников, что дает возможность разработать индивидуально подобранную длительную терапию у данного контингента [33].

В научных кругах возобладают дискуссии об использовании постгеномных методов анализа для поиска предикторов различных нозологий, среди которых метаболомные и протеомные технологии занимают главные позиции. Масс-спектрометрия (МС) – метод анализа вещества путем определения отношения массы к заряду и относительного количества ионов, получаемых при ионизации и фрагментации исследуемого вещества. Масс-

спектрометрия нашла свое применение для диагностики рака яичников, молочной железы, легких [250]. Изучение метода при эндометриозной болезни нашло свое применение для проведения ранней высокоточной диагностики наружного генитального эндометриоза и его рецидивов посредством метода масс-спектрометрии [1,4].

Суммируя литературные данные, следует подчеркнуть неоднозначность теорий, касающихся возникновения рецидивов эндометриоза яичников, что заставляет исследователей продолжать поиск возможных механизмов. Однако причинно-следственные связи повторного появления заболевания раскрыты не до конца и являются предметом многочисленных дискуссий, оставляя «белые» пятна для дальнейшей разработки стратегии по его предотвращению.

1.3. Современные представления об овариальном резерве при рецидивирующих эндометриозных образованиях яичников

В аспекте рассматриваемой проблемы в многочисленных зарубежных и отечественных исследованиях изучается состояние овариального резерва после хирургического лечения на придатках матки. Отсутствие четких представлений о критериях морфофункционального состояния, обуславливающих репродуктивную функцию при рецидивирующих ЭОЯ, определяют невозможность конкретизации лечебно-диагностических мероприятий. Даже при органосохраняющем лечении оно сопровождается риском глубокого повреждения ткани яичников и сокращением пула примордиальных и антральных фолликулов [29,50,53,59,60,61,62, 202,203,204,215].

1.3.1. Значимость ультразвукового скрининга в оценке овариального резерва при рецидивирующих эндометриозных образованиях яичников

Основополагающую роль в оценке овариального резерва яичников в настоящее время играет современный неинвазивный метод диагностики — ультразвуковое исследование (УЗИ) [16,17,29,61,96,115].

Ультразвуковой метод исследования широко применяется для комплексной оценки морфофункционального состояния яичников, в том числе и при эндометриозе [29,50,53,61]. Потенциал современной двухмерной эхографии предусматривает возможность детализации внутренней структуры органов и тканей с вариабельной чувствительностью и специфичностью [6,7,55]. Внедрение высокочастотных датчиков позволило не только качественно и детализированно оценить внутреннюю структуру паренхимы яичника, но и идентифицировать ключевые показатели овариального резерва: количество антральных фолликулов, величину их, локализацию, объем гонады и доплерометрические показатели [11,52]. С развитием новых технологий в медицине, усовершенствование эхографического мониторинга стало вопросом времени и в конце прошлого столетия учеными разработана 3D-ультразвуковая реконструкция изображений [6,29]. Очевидным преимуществом 3D визуализации, является улучшение пространственной ориентации и демонстрация многоплоскостных изображений, с возможностью детального просмотра каждого из них, объективное воспроизведение измерения объема и васкуляризации интересующей области, а также улучшение оценки нормальных и патологических образований малого таза посредством дальнейшей обработки, полученных изображений [6,7,55]. Вычисление среднего значения шкалы серого цвета в программе VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis) в режиме 3D-УЗИ позволило достичь более высоких значений специфичности при диагностике ЭОЯ [6,29,62].

Вследствие единичности исследований не представляется возможным четко обозначить доплерометрические критерии для рецидивирующего эндометриоза яичников. Анализ результатов УЗИ с ЦДК, выполненный Пашковой А.В. и соавторами, у больных с рецидивом во всех наблюдениях в стенке эндометриоидных кист железисто-кистозного типа свидетельствует об активном кровотоке [53].

Изучение ультразвуковых критериев фолликулярного запаса при эндометриоидных образованиях яичников носит разноречивый характер в

современных зарубежных и отечественных литературных источниках [11,29,50,62,202].

Первоначально объем здоровой ткани оценивался путем вычитания из общего значения объема эндометриоидного образования [99]. Снижение объема интактной паренхимы менее 3см³ свидетельствовало о прогностически неблагоприятном факторе овариального запаса [29,37,50].

Подсчет антральных фолликулов (КАФ) осуществлялся в визуализируемой неизменной части яичника, прилежащей к эндометриоидному образованию [29,50,61]. Как показали многочисленные исследования, подсчет КАФ диаметром 2-10 мм с помощью УЗИ коррелирует с числом примордиальных фолликулов и, таким образом, предопределяет возможность определять овариальный резерв [99]. С позиций современных исследователей, количество антральных фолликулов достоверно не коррелирует с вероятностью наступления беременности, однако, служит предиктором «бедного» ответа в ответ на стимуляцию в случае снижения [18,19,40,43,44,99].

Выполненные за последнее десятилетие работы расширили представление об овариальном резерве. Согласно современным позициям, тотальный овариальный резерв определяется фолликулярным запасом (количество ооцитов в овариальной паренхиме) и фолликулогенезом (созревание и функционирование доминантного фолликула и желтого тела). Проблема расходования фолликулярного пула на протяжении репродуктивного возраста женщины принимает актуальность в связи с обширным внедрением вспомогательных репродуктивных технологий [5,18,19,29,50,61,62,96,99].

Репродуктивный потенциал претерпевает значительные изменения и уже к концу третьей декады жизни женщины начинается элиминация примордиального пула, ассоциированная со снижением качества ооцитов и снижением рецепторной чувствительности эндометрия [106].

Наряду с физиологическими факторами редукции овариального резерва не исключается роль генетических, приобретенных, ятрогенных триггеров,

обуславливающих формирование преждевременного истощения яичников [11,62,96,222].

Редукция овариального резерва у пациенток с эндометриоидными образованиями яичников еще до оперативного лечения трактуется в рамках концепции оксидативного стресса, предложенной Dr. Emidio G. (2014). Опираясь на данные Dr. Emidio G., ЭОЯ содержат большое количество свободного железа, которое посредством реакции с пероксидом водорода (реакция Фентона) образует токсичный супероксид, приводящий к оксидативному стрессу, нарушению функции клетки и ее гибели. Действие на окружающую ткань реактивных форм кислорода, значительно снижает параметры овариального резерва в целом и приводит к аберрации качественного состава антральных фолликулов [104,150].

Дискутабельность характера влияния вмешательств на репродуктивную функцию определяет потребность в анализе послеоперационного риска развития инфертильности, наибольшего – при эндометриозе яичников. Возрастание доли оперативных вмешательств, проводимых в гинекологии на органах репродуктивной системы, в том числе после сальпингэктомии, реконструктивных операциях на трубах, может быть сопряжено с овариальными потерями [36,54].

Эндоскопические методы лечения позволяют осуществлять хирургическую коррекцию выявленной при осмотре органов малого таза патологии яичников. Несмотря на заключение о малотравматичности органосохраняющих операций, образующиеся при температурном воздействии ожоговые поверхности, выделяют продукты распада коагулированных тканей, инициируют локальное нарушение микроциркуляции и развитие местной асептической воспалительной реакции, что негативно отражается на пуле функционирующих антральных фолликулов [11,29,50,52,62,96].

В последние десятилетия внимание исследователей всего мира приковано к изучению влияния хирургического лечения на репродуктивный потенциал женщины. Высокая частота встречаемости доброкачественных образований

яичников, среди которых лидирующую позицию занимают эндометриоидные образования, диктует необходимость оценки овариального резерва. Хирургические вмешательства на яичниках среди репродуктивного контингента наблюдаемых тем или иным образом сказывается на состоянии оперированной гонады, сопровождаясь потерей того или иного объема, нанося необратимый вред пулу примордиальных фолликулов [5,29,50,61,62,96].

Дискуссионным аспектом подходов при эндометриоидных кистах яичников считают не только объем лечения, но и сам факт вмешательства. Одни авторы полагают патогенетически оправданным удаление капсулы кисты, иссечение и деструкцию окружающих гетеротопий, по мнению других – убедительные данные о возрастании наступления беременности после хирургического лечения эндометриом не получены [195,196,204].

Особый интерес представляют работы, посвященные изучению влияния органосохраняющих операций на яичниках по поводу эндометриодного поражения. Так, исследователи отмечают выраженное снижение овариального резерва у пациенток старше 35 лет, с величиной образований более 6 см. Расположение в проекции ворот яичника также относится к прогностически неблагоприятным факторам [50,61]. Овариальные потери в виде снижения плотности фолликулов через полгода после энуклеации ЭОЯ с величиной более 4 см при сопоставлении с интактной гонадой также фигурируют в некоторых исследованиях [37,50].

В многоцентровых исследованиях с участием ведущих хирургов-эндоскопистов также не исключаются потери овариальной паренхимы, несмотря на многолетний опыт [204,229].

Мультифакторный анализ показателей состояния яичников необходим с точки зрения дальнейшего ведения больных и прогнозирования вероятности наступления беременности. Подтверждением этого является разработанная классификация снижения овариального резерва, основанная на следующих критериях: объем яичника; количество антральных фолликулов; интенсивность и плотность кровотока (VI, FI); концентрация АМГ; концентрация ФСГ [29,62].

Большое значение в изучении морфофункционального состояния яичников принадлежит оценке фолликулогенеза, визуализации доминантного фолликула, определению овуляторной функции и визуализации желтого тела [50,54,76]. Ряд исследователей указывают на значительное снижение частоты овуляции с увеличением количества эндометриоидных образований. Сроки восстановления послеоперационного нарушения функции фолликуло - и лютеогенеза остаются неизвестными [76,162].

Несмотря на широкое использование ультразвукового скрининга в изучении морфофункционального статуса яичников при эндометриоидных образованиях яичников, изолированная оценка не позволяет полноценно судить о состоянии гонады без определения эндокринного гомеостаза. Исследование экспрессии гонадотропинов и половых стероидных и нестероидных гормонов применяется как дополнительный метод в комплексной оценке функциональной активности паренхимы яичников.

1.3.2. Значимость эндокринных индикаторов в оценке овариального резерва при эндометриоидных образованиях яичников

В зарубежных и отечественных исследованиях продолжается поиск наиболее диагностически значимых неинвазивных биохимических тестов, определяющих овариальный резерв. Руководствуясь литературными данными, исследователи подчеркивают недостаточность ультразвукового исследования в оценке овариального резерва при РЭОЯ. Поиск дополнительных критериев функционального состояния яичников базируется на оценке сывороточных индикаторов эндокринного гомеостаза [61,62,76,86,92,93]. Установлено, что наиболее надежным и чувствительным маркером пула примордиальных фолликулов в сравнении с другими сывороточными показателями является антимюллеров гормон (АМГ). Концентрация ингибирующего фактора Мюллера не зависит от уровня гипофизарных гонадотропинов и значительно не изменяется в течение менструального цикла [5]. При изучении значений ингибина В, эстрадиола, ЛГ, ФСГ и уровня АМГ, доказано, что только АМГ

коррелирует с состоянием овариального резерва [29]. Объяснением этому феномену служат различия в регуляции синтеза АМГ. В течение фолликулярной фазы менструального цикла в ранних антральных фолликулах секреция ингибина В регулирует уровень ФСГ. Следовательно, концентрация ингибина В зависит не только от числа активных клеток гранулезы, но и уровня ФСГ. В то же время, экспрессия АМГ в меньшей степени подвержена воздействию со стороны ФСГ, чем экспрессия ингибина В. По-видимому, это связано с тем, что АМГ синтезируется не только антральными фолликулами, но и первичными и преантральными фолликулами, которые не подвергаются влиянию ФСГ [19,20,40,46,66].

На сегодняшний день сохранение репродуктивного потенциала у пациенток с эндометриозом яичников заставляет исследователей продолжать поиск новых маркеров, позволяющих определить биологический возраст женщины. В этой связи значительное внимание уделяется определению биохимических маркеров семейства трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β): ингибину В и антимюллеровому гормону (АМГ), синтезируемых клетками гранулезы [42]. У женщин репродуктивного периода уровень ингибина В возрастает в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла и его концентрация, как правило, отражает число и состояние фолликулов, отобранных из примордиального пула. Низкое содержание ингибина В в сыворотке крови на 2-3 день цикла связано с уменьшением количества клеток гранулезы и, соответственно, числа фолликулов, что свидетельствует о сниженном овариальном резерве, даже при отсутствии повышения уровня ФСГ [51].

Следовательно, определение ингибина В используют как ранний и надежный маркер овариального резерва [62]. В литературных источниках имеются сообщения, касающиеся изменения уровня ингибина В с увеличением диаметра эндометриоидных кист яичника. Оценивая значения ингибина В у пациенток с двусторонними эндометриодными кистами яичников,

установлено снижение концентрации ингибина В при образованиях больших размеров [46,62].

«Генетический паспорт женщины» - так ученые называют антимюллеров гормон, тем самым показывая его значимость в оценке состояния овариального резерва и репродуктивного потенциала женщин [29,40,42].

В зарубежных исследованиях имеются противоречивые данные, свидетельствующие об уровне АМГ у пациенток с эндометриоидными образованиями яичников. В настоящее время, по данным различных авторов, считается целесообразным определение овариального резерва до хирургического лечения [29,50,139,143]. В ретроспективном анализе Kim и соавторы обнаружили, что на дооперационном этапе значение АМГ оказалось значительно ниже у пациенток с IV стадией эндометриоза по классификации rAFS, что не отмечено у женщин с III стадией [147]. При мультифакторном анализе не выявлено достоверных вариаций в концентрации АМГ у наблюдаемых с эндометриозом яичников и трубно-перитонеальным фактором [209,210]. Отсутствовали корреляции ингибирующего вещества Мюллера с величиной образования, тяжестью заболевания, моно- и билатеральным расположением [103,113,147]. Однако, согласно Chun Y., степень снижения антимюллерова гормона при двусторонней локализации эндометриоза была выше, чем при односторонней, что не отмечалось в группе доброкачественных образований яичников [96]. Y. Hwu., оценивая концентрацию АМГ, получили достоверно низкие значения АМГ при двусторонних эндометриоидных образованиях в сравнении с односторонними [135]. Таким образом, обе группы исследователей считали целесообразным определение АМГ перед оперативным вмешательством, особенно у пациенток с исходно низким значением маркера и после ранее выполненных оперативных вмешательств [135,147,233]. При изучении уровня АМГ при эндометриозе яичников в зависимости от диаметра установлена статистически достоверная корреляция между значениями АМГ до и после оперативного лечения и размерами эндометриоидной кисты [143]. Исходя из вышеуказанного, многими исследователями констатировано

неизбежное негативное влияние яичниковой хирургии на функциональную активность органа в виде снижения маркера овариального резерва, антимюллера гормона (АМГ) [23,24,27,112,113,135,192,193].

Наряду с причастностью АМГ к реализации репродуктивной функции доказана роль протеина в индукции апоптоза в эндометриальных клетках [139,149]. Сообразно с этим авторы провели оценку экспрессии АМГ, а также мРНК и белка АМГ рецепторов II (АМГРII) в ткани яичника и в глубоких очагах инвазивного эндометриоза с помощью количественной полимеразной цепной реакции и иммуногистохимического метода. Наиболее высокие уровни экспрессии АМГ и АМГРII мРНК выявлены в ткани эндометриоидных и очагах глубокого эндометриоза. Различий в уровне сывороточного АМГ не было установлено. На основании полученных данных исследователи сделали вывод о возможном механизме вовлечения антимюллера гормона в патогенез эндометриоза, учитывая его проапоптотическую и антипролиферативную активность [235].

Определение АМГ и количества антральных фолликулов до и после оперативного вмешательства продолжает дискутироваться. Muzii и соавт. считают, что подсчет антральных фолликулов является предпочтительным для оценки овариального резерва, так как он претерпевает изменения как до, так и после хирургического лечения [181,199,225]. Сохраняется противоречивость данных относительно корреляции АМГ с уровнем остальных индикаторов гормонального гомеостаза, прямо или косвенно задействованных в последовательных стадиях фолликулогенеза.

К существующим на протяжении длительного времени методам оценки функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы относится оценка базального уровня ФСГ. Гетерогенность мнений прослеживается в отношении прогностической ценности гонадотропина для определения функциональной активности яичниковой паренхимы. В работах, проведенных А. Iwase, подчеркивается, что отсутствие вариабельности концентрации ФСГ является слабым диагностическим маркером овариального

резерва [139]. В старшем репродуктивном возрасте в результате снижения числа ооцитов уровень ФСГ постепенно увеличивается, также закономерно и укорочение фолликулиновой фазы, что повышает уровень эстрадиола. Разумеется, опираясь на данные работ последних лет, исследователи все реже руководствуются значениями ЛГ, ФСГ и E2, оценивая овариальный резерв [29,45,61]. Возникает потребность в дальнейшем поиске наиболее точных и специфичных маркеров, оценивающих индивидуальные особенности строения репродуктивной системы женщины и определяющих биологический возраст яичников.

Наряду с вышеуказанными маркерами, исследователями изучается роль белка ингибина В. Ингибин В, или фолликулостатин, — пептид, который синтезируется у женщин в гранулезных клетках, растущих антральных фолликулов. Подавляя секрецию ФСГ, он не влияет на концентрацию лютеинизирующего гормона. Предполагается, что концентрация параметра отражает количество фолликулов, рекрутируемых из примордиального пула. [233]. Принято считать, что концентрация ингибина В уменьшается при снижении овариального резерва в связи с уменьшением количества созревающих фолликулов и соответственно функционального гранулезного фолликулярного эпителия, способного синтезировать данный маркер [11,62,233]. Вследствие неоднократных процессов селекции и рекрутирования фолликулов примордиального пула, популяция искомым к старшему репродуктивному возрасту снижается, что сопровождается угнетением секреции ингибина В. Падение базального уровня пептида до уровня 45 пг/мл и менее свидетельствует о низком овариальном резерве даже при отсутствии повышения уровня ФСГ [11,62].

Как уже было отмечено, эндометриоз яичников оказывает гонадотоксический эффект на фолликулярный аппарат, тем самым вызывая морфофункциональные нарушения. В настоящее время нет однозначного мнения в отношении тактики ведения пациенток с рецидивом и бесплодием. Предполагаемой причиной infertility может выступать снижение

овариального резерва, угнетение функции гонад вследствие травматизации тканей и отсроченного коагулирующего воздействия. Одни авторы подчеркивают необходимость выполнения повторной лапароскопии, другие считают целесообразным применение ВРТ. По данной тематике был проведен ряд гетерогенных исследований [222,229,247]. В ряде работ имеется указание на сниженный ответ яичников на стимуляцию овуляции [40,44,71,76,217,218]. Benaglia и соавт. считают, что причиной морфофункциональных нарушений в яичнике является отрицательное воздействие на спонтанную овуляцию [50,76]. Авторами отмечено, что частота овуляции в пораженных яичниках значительно меньше, чем в интактных. При анализе репродуктивной функции обращает на себя внимание, что беременность наступала чаще у пациенток, подвергшихся оперативному вмешательству, в сравнении с теми, кому была предложена выжидательная тактика [91].

В последние годы во всем мире приоритет получают органосохраняющие операции. Это во многом стало возможным благодаря внедрению в практику оперативной лапароскопии [1,24,25,61,62,78,85].

На сегодняшний день основным подходом к лечению эндометриоза яичников является вылушивание эндометриоидных образований [1,29,61,78], который обуславливает наиболее благоприятный исход заболевания в сравнении с другими методиками [17,61]. В современных условиях у женщин репродуктивного возраста особое внимание уделяется соблюдению принципов функциональной хирургии, в основе которой - удаление образования с максимальным сохранением неизменной части яичника. Однако не существует однозначного мнения в отношении влияния органосохраняющих операций на морфофункциональное состояние яичников [1,11,17,29,61,78]. Известно, что основные причины снижения овариального резерва после лапароскопической кистэктомии включают непреднамеренное удаление прилежащей здоровой ткани яичника, термическое поражение в результате коагуляции и развитие местного воспаления на месте резецированной кисты [25,29,52].

В литературных источниках зарубежных и российских авторов широко рассматривается проблема снижения овариального резерва после лапароскопической кистэктомии [1,29,61,199,225]. Большинство исследователей склоняются к мнению, что низкий уровень АМГ может сохраняться до 6-9 месяцев даже у опытных хирургов [29,65,199,225]. Контраверсии относительно взаимосвязи моно- и билатерального расположения, и уровня антимюллера гормона фигурируют в литературных источниках. Так, Alborzi S. и соавторы выявили значительное падение АМГ у женщин с двусторонними эндометриоидными кистами, что демонстрируется и другими исследователями [65,66,69]. Дальнейшее изучение работ зарубежных исследователей подкрепило мнение, что двусторонний характер заболевания является единственным статистически значимым фактором в послеоперационном снижении овариального резерва [95,96].

Исследования, направленные на изучение влияния лапароскопической цистэктомии на количество антральных фолликулов, противоречивы. Небезопасность хирургической травмы обосновывает необходимость бережного и щадящего отношения к яичникам, поскольку основной контингент оперируемых составляют женщины с нереализованной репродуктивной функцией. Некоторые авторы подчеркивают необходимость подсчета количества антральных фолликулов для оценки поражения овариального резерва в зависимости от локализации процесса [233]. Количество антральных фолликулов после операции оказалось больше, чем до, а значение АМГ, наоборот, снизилось [61]. Авторы пришли к выводу, что подсчет фолликулов не может служить надежным маркером фолликулярного запаса после оперативного лечения, так как наличие эндометриоидного образования затрудняет визуализацию на дооперационном этапе. Alborzi и соавт. пришли к такому же мнению о нецелесообразности подсчета фолликулов до и после хирургического лечения, так как отмечали увеличение числа фолликулов через 3 месяца после операции [65].

Как уже отмечено ранее, различными исследователями подчеркивается влияние размера образования на объем удаленной ткани яичника [29,61,202]. Чем больше диаметр кисты, тем больше здоровой ткани подвергается эксцизии [202]. Однако существует противоположное мнение. В проспективном исследовании 77 женщин с эндометриозом яичников, Romualdi отметил, что большее количество удаленных фолликулов в гистологических препаратах фолликулов определялись именно у женщин с малыми размерами кист [203]. Более того, они обнаружили большие фолликулярные потери у исследуемых, у которых в стенке образования преобладали фибробласты, в сравнении с кистами с большим количеством фиброцитов. Авторы поясняют, что стенка, содержащая фибробласты, имела более выраженные признаки воспалительного компонента, что вызывало трудности в определении границы со здоровой тканью яичника и впоследствии в вылушивании образования [203].

В последнее десятилетие имеются сообщения, которые указывают на то, что эксцизия эндометриоидных образований ассоциирована с более низкой частотой рецидива, чем при дренировании и коагуляции [202,203]. Объектом дискуссии остается вопрос о необходимости удаления эндометриоидных кист перед применением ВРТ. Согласно мнению ряда зарубежных авторов, хирургическое удаление эндометриоидных образований менее трех сантиметров не имеет преимуществ по сравнению с выжидательной тактикой наступления беременности [25,91]. Другими исследователями подчеркивается редуцирующее влияние на уровень экспрессии АМГ после стриппинга при сопоставлении с результатами после применения аблационной методики [59,60]. Противники кистэктомии указывают, что значимым недостатком операции является удаление прилежащей здоровой ткани яичника, что приводит к снижению овариального резерва. Исследователи приводят данные, свидетельствующие о менее выраженном отрицательном влиянии дренирования, вапоризации или термальной коагуляции на фолликулярный запас [17,91].

В соответствии с актуальными рекомендациями, наблюдаемым, перенесшим оперативное вмешательство с III/IV стадией эндометриоза по классификации rAFS, при отсутствии наступления спонтанной беременности в течение нескольких месяцев должно быть предложено проведение вспомогательных репродуктивных технологий [195,196,204].

В литературных источниках встречаются противоречивые данные, касающиеся влияния эндометриоза яичников на количество и качество ооцитов, полученных во время пункции [207]. Установлено, что количество ооцитов, соответственно, и количество эмбрионов в результате ЭКО было снижено у женщин с эндометриоидными кистами, в сравнении с пациентками с трубным фактором бесплодия. Тем не менее, различий в частоте имплантации, наступления беременности и рождаемости не выявлено [207]. Отдельные данные свидетельствуют, что количество ооцитов и частота оплодотворения достоверно не отличались в пораженном и интактном яичниках у пациенток в цикле ЭКО [76]. Отмечено, что даже наличие двусторонних эндометриоидных образований не влияет на качество яйцеклеток, эмбрионов и, соответственно, вероятность наступления беременности, как и позднее показано в работе Benaglia L. [76].

Рецидивирование или персистенция эндометриоза после лечения — одна из наиболее дискутируемых проблем в современной гинекологии, обусловленная непредсказуемостью течения заболевания [95,114,157,204]. Большинство авторов согласны с тем, что в отсутствие метода, обеспечивающего точную оценку адекватности выполненного вмешательства, удаление всего эндометриоидного субстрата не может быть гарантировано ни одной хирургической методикой [91,119]. Однако, анализируя литературные данные, наиболее патогенетически обоснованным методом лечения таких больных считается хирургическое вмешательство — удаление стенки образования, иссечение и деструкция окружающих гетеротопий [117,128,130,204]. Однако в литературных источниках имеются сообщения, что повторные хирургические вмешательства еще больше усугубляют состояние

овариального резерва [11,61,62,96,116,144]. В последнее время в Европе и в США наметился консенсус в пользу консервативного подхода к лечению эндометриоза яичников. Интегральный анализ имеющихся литературных данных, касающихся современного ведения эндометриоидных кист яичников, продемонстрировал новые доказательства в пользу консервативного ведения заболевания [92,117,194,195,204].

В аспекте рассматриваемой проблемы дискуссионным остается целесообразность применения ВРТ перед проведением повторного хирургического вмешательства [91,204].

Несмотря на многочисленные публикации последних лет по применению различных видов энергий предметом дискуссии остаются вопросы о целесообразности и перспективности использования новых хирургических технологий при органосохраняющих вмешательствах на яичниках с позиций минимальной травматичности и сохранности овариального резерва.

Высокая частота рецидивирования эндометриоидных образований яичников и нарушение репродуктивной функции приобретают возрастающую актуальность и толкают на дальнейший поиск алгоритма дифференцированного ведения наблюдаемых с эндометриоидной болезнью.

1.3.3 Значимость опухолеассоциированных антигенов в диагностике рецидивирующих эндометриоидных образований яичников

Актуальная задача молекулярных и генетических исследований заключается не столько в уточнении патогенеза эндометриоза, сколько в установлении определенных диагностических маркеров. Сегодня генетическая предрасположенность к развитию эндометриоза признана многими исследователями [1,2,30,49,157,183]. Несмотря на определенные «опухолевые» особенности эндометриоза (имплантация, пролиферация, васкуляризация, диссеминация, инвазия в окружающие ткани), это заболевание с характерным для него инфильтративным ростом может быть отнесено к опухолевидному процессу. В данном аспекте успешно используются биохимические

исследования, основанные на антигенных различиях между нормальными и опухолевыми клетками [1,30,49]. Исследования в этой области определили наличие в некоторых опухолях белков, свойственных ранним стадиям эмбрионального развития, так называемых онкоэмбриональных антигенов и протоонкогенов, которые находятся в клеточном геноме, гомологичны вирусным онкогенам и отвечают за их трансформирующие свойства. Условно их определили как опухолевые маркеры или маркеры опухолевого роста. На сегодняшний день не существует абсолютных опухолевых маркеров, т.е. маркеров с почти 100% специфичностью (не обнаруживаемых при доброкачественных заболеваниях и у здоровых доноров) и 100% чувствительностью (обязательно выявляемых даже на ранних стадиях развития опухоли) [241]. Из большого числа маркеров лишь некоторые, несомненно, интересны для практического использования.

Согласно мнению большинства современных авторов, СА-125, определяемый в сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа, является наиболее надежным биологическим маркером эндометриоза яичников и может быть рекомендован для мониторинга больных с целью контроля его лечения и для выявления рецидивов [1,154,157,204]. СА-125 — антиген гликопротеидной природы, экспрессируемый клетками целомического эпителия во время эмбрионального развития. На поверхности нормального эпителия яичников СА-125 не обнаруживается, но его молекулы могут присутствовать в содержимом кист и опухолей яичников, повышение уровня маркера связано с его экспрессией как патологическими, так и нормальными тканями мюллеровского происхождения [154]. Данные по уровню повышения СА-125 при эндометриозе яичников и суждения о характеристиках эндометриоидного процесса различаются. Еще в 1994 году Р. R. Koninckx отметил, что концентрация гликопротеина в крови у больных с эндометриоидными кистами повышена и коррелирует с объемом кисты. Ф. А. Маргиани (1996), Т. Harada, Т. Kubota (1999), напротив не выявили зависимости между размерами эндометриоидных кист и уровнем СА-125 [29]. Определение

концентрации этого онкомаркера в зависимости от одно- или двустороннего поражения показало достоверно более высокие значения при двустороннем поражении яичников. При анализе данных о взаимосвязи уровня онкомаркера и клинического течения заболевания было выявлено, что у больных с эндометриозом яичников в сочетании с нарушением менструального цикла имела тенденция к повышению СА-125. На основании оценки диагностического потенциала сывороточных уровней девяти различных биомаркеров эндометриоза (α -энолазы, фактора ингибирования миграции макрофагов, лептина, интерлейкина-8, антиэндометриальных антител, эндометрий-фосфоинозитидно-зависимой протеинкиназы 1, СА-125, синтаксина - 5, ламинина - 1) в зависимости от стадии эндометриоза (rAFS) продемонстрирована значимость измерения СА-125 с целью верификации диагноза эндометриоза яичников [195,196]. Согласно проведенным исследованиям, уровень опухолевого антигена СА-125 может варьировать в зависимости от формы и тяжести эндометриоза. Santulli P. и соавт., изучали значение онкомаркера у исследуемых с ЭОЯ и глубоким инфильтративным эндометриозом и установили, что уровень повышения СА 125 с достоверной вероятностью коррелирует с тяжестью эндометриоза [216]. Уровень СА-125 в крови у больных с эндометриоидными кистами, согласно данным как отечественных, так и зарубежных авторов, всегда больше 20 ЕД/мл [1,144,53]. А.В.Пашкова и соавт. (2004) установили, что значения СА-125 у пациенток с эндометриоидными образованиями варьируют от 41,2 до 70 ЕД/мл. В то же время имеются данные о повышении уровня СА-125 при эндометриозе яичников до 400 ЕД/мл [53]. Известно, что концентрация гликопротеина возрастает в послеоперационном периоде при рецидивировании эндометриоза, диагностическая ценность СА-125 при этом составляет 100% [53]. В литературных источниках сообщалось, что у контингента наблюдаемых с подозрением на рецидив эндометриоидной кисты яичника через год после хирургического удаления образования наблюдалось дальнейшее повышение концентрации опухолеассоциированного антигена, однако визуальные

признаки рецидива при трансвагинальной сонографии не идентифицированы. Противоположного мнения придерживается ряд исследователей, которые изучали значимость онкомаркера в диагностике рецидивов эндометриоза яичников в совокупности с другими факторами [146,255,257].

Наряду с определением СА-125 с целью диагностики эндометриоидных образований яичников имеют значение и другие опухолеассоциированные антигены. По мнению Адамян Л.В. и соавт., целесообразным является проведение сочетанного анализа онкомаркеров: СА-125, РЭА и СА-19.9 для наиболее точного мониторинга их содержания у больных с эндометриозом до, после операции и на фоне гормонального лечения [1]. В 2016 году проведен Кохрановский обзор, посвященный изучению маркеров неинвазивной диагностики эндометриоза в периферической крови. Выполнен анализ 141 исследования, включающих 15141 участника и 122 биомаркера. Рассматривалась диагностическая ценность факторов ангиогенеза и ростовых факторов, маркеров апоптоза, молекул адгезии, 35 гормональных маркеров, иммунологических маркеров воспаления, окислительного стресса, мРНК, опухолевых маркеров и других белков. Большинство маркеров было изучено в небольших исследованиях, поэтому для метаанализа были выбраны только четыре: антиэндометриальные антитела, IL-6, СА-19.9 и СА-125. Авторами сделан вывод, что в настоящее время ни один маркер не имеет достаточной точности для неинвазивной диагностики заболевания [182].

Суммируя зарубежные и российские литературные источники, данные о морфофункциональном состоянии при рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичника весьма ограничены и недостаточны, что диктует необходимость дальнейшего поиска прогностических маркеров репродуктивного потенциала и прогнозирования фертильной перспективности женщин.

Глава 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Клиническая характеристика наблюдений

Настоящая работа выполнена в период с 2014 по 2017 годы в гинекологической клинике кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета (зав.кафедрой – академик РАН, профессор М.А.Курцер) ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский университет им.Н.И.Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе городской клинической больницы №31 ДЗ г.Москвы (главный врач – к.м.н. Ефремова Н.М.) и в лаборатории клинической морфологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (зав.лабораторией – профессор, д.м.н. Михалева Л.М.)

Согласно поставленным цели и задачам, нами изучено морфофункциональное состояние рецидивирующих эндометриоидных образований яичников с учетом гистологического варианта эндометриоза, с последующим патоморфологическим и иммуногистохимическим исследованием.

В исследование включены 128 больных с эндометриозом яичников, которые изучены проспективно. *Основную группу (I)* составили 88 пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников (РЭОЯ), во *II – группу сравнения* – вошли 40 наблюдаемых с впервые выявленным эндометриозом (ЭОЯ). Учитывая гистологический вариант, все наблюдаемые были подразделены на две подгруппы. В *подгруппу А* вошли пациентки с кистозным, в *подгруппу В* – с железисто-кистозным вариантом.

Критериями включения в исследование являлись: репродуктивный возраст, рецидивирующие и впервые диагностированные монолатеральные эндометриоидные образования яичников, подтвержденные при лапароскопии и гистологическом исследовании, отсутствие приема эстроген-гестагенных препаратов и агонистов гонадотропин-рилизинг гормона.

Критерии исключения: ранее перенесшие операции на придатках матки, за исключением эндометриоза, больные с пограничными и доброкачественными заболеваниями яичников, с эндокринными заболеваниями, индекс массы тела более 30 кг/м².

Таблица 1

Распределение наблюдаемых с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников

Характер и гистологический вариант ЭОЯ	I группа РЭОЯ N=88		II группа ЭОЯ N=40		Всего n=128	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Подгруппа А Кистозный вариант	68	53,1	25	19,5	83	72,6
Подгруппа В Железисто-кистозный вариант	20	15,6	15	11,8	35	27,4

Ранжирование исследуемых с рецидивом эндометриоза яичников, исходя из вышеизложенных данных таблицы 1, свидетельствовало, что железисто-кистозный вариант рецидивирующих эндометриоидных образований яичников встречался в 3,4 раза реже, чем кистозный.

При актуализации клинико-анамнестических показателей, возраст контингента наблюдаемых варьировал от 18 до 40 лет ($30,72 \pm 4,95$). Исследуемые в I и II группах были сопоставимы по возрасту (в I группе - $29,94 \pm 4,96$ года, во II - $31,5 \pm 4,93$ года). Распределение пациенток по возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 2

Возрастная характеристика наблюдаемых с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников

Возраст	I группа РЭОЯ N=88				II группа ЭОЯ N=40				Всего n=128	
	IA n=68		IB n=20		IIA n=25		IIB n=15			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<20	-	-	-	-	1	4,0	1	6,7	2	1,6
21-30	40	58,8	14	70,0	12	48,0	7	46,6	73	57,1
31-40	23	33,8	6	30,0	9	36,0	6	40,0	44	34,3
41-50	5	7,4	-	-	3	12,0	1	6,7	9	7,0

Соотношение возраста обследуемых с системой стадия старения STRAW 10+ [129] показало, что возраст превалирующего числа пациенток – 73 (54,1%) – находился в диапазоне от 21 до 30 лет, соответствуя периоду расцвета репродуктивной функции. При детализации анамнеза средний возраст ранее выполненной операции по поводу эндометриоза яичников в группе рецидивов составил $25,26 \pm 2,88$ лет.

Оценивая антропометрические показатели, подсчитан индекс массы тела (ИМТ). Среднее значение индекса соответствовало нормативным показателям среди включенных в исследование - $22,35 \pm 3,42$ кг/м². Нормальная масса тела (индекс массы тела 18-25 кг/м²) установлена у 91 (71,8%). Дефицит массы тела отмечен у 6 (4,7%), в то время как нарушение жирового обмена встречалось в 5 раз чаще - 31 (24,2%).

Анализируя клиничко-анамнестическую характеристику, 124 (96,8%) пациентки госпитализированы для выполнения планового оперативного вмешательства. Показанием для госпитализации в стационар являлось обнаружение объемного образования в области придатков матки при плановом гинекологическом осмотре и/или ультразвуковом сканировании и/или в ходе

обследования по поводу бесплодия. Экстренная госпитализация осуществлена в связи с клиникой «острого живота», обусловленной микроперфорацией стенки эндометриоидного образования у 4 (3,2%).

При обработке материала проанализирован статус жалоб, распределение которых представлено в таблице 3.

При объективизации жалоб наиболее часто регистрировали переменный болевой синдром различной степени интенсивности. Преимущественно боли носили тянущий характер у большинства пациенток с железисто-кистозным вариантом рецидивирующего эндометриоза яичников – у 17 (85,0%). У 4 (3,2%) боли носили острый характер, что обусловлено микроперфорацией стенки яичникового образования.

Психоэмоциональная лабильность установлена у 65 (73,8%) обследованных с персистирующим болевым синдромом, обуславливающим снижение качества жизни женщины. Болезненность при половом акте (диспареуния) отмечали у 47 (69,1%) исследуемых из подгруппы с кистозным вариантом рецидивирующего эндометриоза.

Таблица 3

Распределение жалоб исследуемых с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников

Жалобы	I группа РЭОЯ N=88				II группа ЭОЯ N=40				Всего N=128	
	IA n=68		IB n=20		IIA n=25		IIB n=15			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Боли внизу живота										
тянущие	48	70,5	17	85,0	19	76,0	11	73,3	95	74,2
острые	2	2,9	-	-	2	0,8	-	-	4	3,2
Нарушения менструального цикла										
альгодисменорея	46	67,6	14	70,0	7	28,0	5	33,3	72	56,3
гиперполименорея	27	39,7	9	45,0	1	4,0	5	33,3	42	32,8
аномальное маточное кровотечение	14	20,6	7	35,0	4	16,0	3	20,0	28	21,9
Бесплодие										
первичное	23	33,8	7	35,0	6	24,0	4	26,6	40	31,3
вторичное	14	20,4	5	25,0	4	16,0	3	20,0	26	20,3
Диспареуния	47	69,1	11	55,0	3	12,0	5	33,3	66	58,1
Нарушение функции кишечника	5	7,3	1	5,0	1	4,0	1	6,7	8	6,3
Дизурические явления	1	1,4	-	-	-	-	1	6,7	2	1,6
Астено- невротический синдром	49	72,1	15	75,0	4	16,0	2	13,4	70	54,7
Отсутствие жалоб	1	1,4	-	-	2	8,0	1	6,7	4	3,1

Наряду с дисрегуляцией ноцицептивной системы, у когорты исследуемых отмечалась тенденция к нестабильности менструального цикла. Среди пациенток с рецидивирующим эндометриозом преимущественно

регистрировались альгодисменорея и гиперполименорея – у 60 (68,2%) и у 36 (40,9%) наблюдаемых, соответственно.

В категорию инфертильных отнесена каждая вторая пациентка из когорты исследованных. Первичное бесплодие установлено с одинаковой частотой среди наблюдаемых с кистозным и железисто-кистозным вариантом РЭОЯ - у 23 (33,8%) и у 7 (35,0%), соответственно. Вторичное бесплодие отмечено у каждой пятой с кистозным гистотипом и у четверти пациенток с железисто-кистозным вариантом рецидивирующего эндометриоза яичников.

Преобладающая доля женщин с астено-невротическим синдромом, проявляющимся общей слабостью, повышенной утомляемостью, снижением трудоспособности зарегистрирована у исследуемых с железисто-кистозным вариантом повторно выявленного эндометриоза – у 15 (75,0%).

Продолжительность периода между первичным и вторичным хирургическим вмешательством варьировала от 8 до 194 месяцев ($53,7 \pm 32,1$). Межрецидивный интервал с кистозным эндометриозом составил от 13 до 194 месяцев, а с железисто-кистозным – от 8 до 17 месяцев. Градация временных отличий, вероятно, связана с выраженной клинической симптоматикой, обусловленной молекулярно-биологическими особенностями железисто-кистозного гистотипа эндометриоза яичников в наиболее ранние сроки развития заболевания.

Таблица 4

Возраст менархе у наблюдаемых с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников

Возраст менархе, годы	I группа РЭОЯ N=88				II группа ЭОЯ N=40				Всего N=128	
	IA n=68		IB n=20		IIA n=25		IIB n=15			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 9 лет раннее менархе	2	1,2	1	5,0	-	-	2	13,4	5	3,9
10-14 лет своевременное менархе	65	98,8	18	90,0	23	92,0	12	79,9	118	92,2
15 лет и старше позднее менархе	1	0,6	1	5,0	1	4,0	1	6,7	4	3,1

Углубленный анализ становления менструальной функции показал, что средний возраст менархе не отличался от нормативных показателей в популяции, в 118 (92,2%) наблюдениях менархе регистрировалось в 10-14 лет. Статистически достоверных расхождений в зависимости от гистологического варианта в сравниваемых группах не установлено. При этом появление первой менструации до 9 лет отмечено у 5 (3,9%) пациенток, после 15 лет у 4 (3,1%), что указывало на отсроченное начало функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Длительность менструального цикла находилась в диапазоне от 21 до 37 дней, составляя в среднем $29 \pm 2,83$ дней. Средняя продолжительность менструации составила $5,78 \pm 0,97$ дней (3-7). Характер менструальной функции у пациенток с эндометриозом яичников представлен в таблице 5.

Таблица 5

Характеристика менструальной функции у наблюдаемых с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников

	I группа РЭОЯ N=88				II группа ЭОЯ N=40				Всего N=128	
	IA n=68		IB n=20		IIA n=25		IIB n=15			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гипоменорея	4	5,8	2	10,0	3	12,0	1	6,7	10	7,8
Гиперполименорея	27	39,7	9	45,0	1	4,0	5	33,3	42	32,8
Гипоменструальный синдром	2	2,9	1	5,0	-	-	1	6,7	4	3,1
Альгодисменорея	46	67,6	14	70,0	7	28,0	5	33,3	72	56,3
Эуменорея	54	79,4	13	65,0	21	84,0	12	80,0	100	78,1
Аномальное маточное кровотечение	14	20,6	7	35,0	4	16,0	3	20,0	28	21,9

Анализируя вышеприведенные сведения, эуменорея отмечена у 100 (78,1%) исследуемых. Дисрегуляция менструального цикла по типу альгодисменореи и гиперполименореи установлена у обследованных с

железисто-кистозным вариантом рецидивирующего эндометриоза яичников, у 14 (70,0%) и 9 (45,0%). Гипоменструальный синдром выявлен у 3 (12,0%) наблюдаемых с кистозным эндометриозом яичников, впервые выявленном.

Аномальные маточные кровотечения зафиксированы у 28 (21,9%), в связи с чем производилось раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки под гистероскопическим контролем. При гистероскопии у 16 выявлен аденомиоз 1-2 стадии. Результаты патоморфологического исследования свидетельствовали о наличии гиперпластического процесса эндометрия у всех пациенток. Железистая гиперплазия эндометрия диагностирована у 19, железисто-кистозная у 1, железисто-фиброзный полип у 8. В последующем вышеуказанным пациентам назначена гормональная терапия.

Прослеживая особенности репродуктивной функции, мы выявили те или иные нарушения с учетом рецидивирования ЭОЯ. Данные о реализации детородной функции обследованного контингента представлены в таблице 6. При детализации репродуктивного анамнеза исследуемых преобладающая частота беременностей отмечена у категории с кистозным вариантом впервые выявленного эндометриоза – 17 (85,0%). У каждой второй из данной группы беременность закончилась родами – 13 (52,0%). Не выявлено статистически значимых расхождений в численности родов при сравнении с подгруппой наблюдаемых с железисто-кистозным вариантом впервые установленного эндометриоза яичников. Доля кесарева сечения достоверно не различалась по группам. Внематочная беременность имела место у 2 (1,6%) обследованных. Исследование контрацептивных установок показало, что большинство исследуемых - 59 (53,2%) - ранее пренебрегали средствами предохранения от нежелательной беременности, остальные - 69 (46,8%) - использовали различные способы контрацепции.

Таблица 6

Характеристика репродуктивной функции у наблюдаемых с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников

Индикаторы репродуктивной функции	I группа РЭОЯ N=88				II группа ЭОЯ N=40				Всего N=128	
	IA n=68		IB n=20		IIA n=25		IIB n=15			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Беременности	30	44,1	6	30,0	17	85,0	10	66,7	53	41,4
Роды	24	35,3	4	10,0	13	52,0	8	53,3	49	38,3
Кесарево сечение	8	11,8	2	10,0	2	8,0	1	6,7	13	10,1
Артифициальные аборты	2	2,9	1	5,0	3	12,0	1	6,7	7	5,5
Самопроизвольные аборты	3	4,4	1	5,0	1	4,0	-	-	5	3,9
Внематочная беременность	1	1,5	-	-	-	-	1	6,7	2	1,6
Бесплодие										
-первичное	23	33,8	7	35,0	6	24,0	4	26,6	40	31,3
-вторичное	14	20,4	5	25,0	4	16,0	3	20,0	19	21,9
Контрацепция	1	1,5	2	10,0	4	16,0	5	33,3	12	9,4

Анализ структуры гинекологической патологии установил отклонения у 99 (77,3%) исследуемых. Распределение гинекологической заболеваемости среди пациенток с эндометриозом яичников представлена в таблице 7.

Таблица 7

Структура гинекологической заболеваемости наблюдаемых с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников

Гинекологические заболевания	I группа РЭОЯ N=88				II группа ЭОЯ N=40				Всего N=128	
	IA n=68		IB n=20		IIA n=25		IIB n=15			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Воспалительные заболевания* матки и придатков	22	32,3	5	25,0	6	24,0	4	26,7	37	28,9
Заболевания шейки матки **	19	27,9	7	35,0	8	32,0	5	33,3	39	30,5
Миома матки	21	30,8	7	35,0	4	16,0	4	26,7	36	28,1
Аденомиоз	24	35,3	5	25,0	4	16,0	2	13,3	35	27,3
Патология эндометрия***	27	39,7	9	45,0	1	4,0	5	33,3	42	32,8
Опухоли и опухолевидные образования придатков матки****	6	4,8	4	20,0	2	8,0	-	-	12	9,4
Апоплексия яичников	-	-	4	20,0	-	-	2	13,3	6	4,7
Доброкачественная патология молочных желез	4	3,8	1	5	-	-	4	16,0	9	7,1
Отсутствие гинекологической патологии	-	-	-	-	1	4	1	6,7	2	1,6

*острый и хронический сальпингоофорит, хронический эндометрит, ИППП

**эктопия, эрозированный эктропион, лейкоплакия шейки матки, дисплазия шейки матки легкой степени, полип цервикального канала,

***гиперплазия эндометрия, полип эндометрия

****фолликулярная киста, киста желтого тела, зрелая тератома, параовариальная киста

Совокупный анализ представленных в таблице 7 данных продемонстрировал, что с равной частотой среди когорты обследованных прослеживались заболевания шейки матки у 39 (30,5%) и гиперпластические процессы эндометрия у 42 (32,8%).

Углубленный анализ в основной группе с РЭОЯ свидетельствовал о диагностике патологии эндометрия у 27 (39,7%) исследуемых с кистозным вариантом, и у 9 (45,0%) – с железисто-кистозным, соответственно. Все пациенткам производилась гистероскопия и отдельное диагностическое выскабливание слизистой матки. Интраоперационно при выявлении полипа

эндометрия выполнялась электрохирургическая резектоскопия с использованием высокочастотного генератора Karl Storz Autocon II 400.

Патология шейки матки, подтвержденная кольпоскопическим, цитологическим и патоморфологическим исследованием, выявлена у каждой третьей пациентки. Преобладающее количество приходится на категорию наблюдаемых с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников железисто-кистозного гистотипа – 7 (35%). Всем выполнялось лечение шейки матки: радиоволновая абляция проводилась 29 исследуемым, лазеротерапия – 3, радиоволновая эксцизия шейки матки – 4 и полипэктомия под контролем цервикоскопии – 3.

Воспалительные заболевания матки и придатков преобладали в группе рецидивов с кистозным вариантом эндометриоза яичников у 22 (32,3%). Всем пациенткам проводилась антибактериальная и иммунотерапия в соответствии с клиническими рекомендациями с учетом анализа микробного инфекта.

Четвертой по встречаемости патологией у наблюдаемых с эндометриозом яичников отмечена миома матки, не требующая впоследствии оперативного лечения у 36 (28,1%). При этом преобладающее число пациенток отмечено в группе железисто-кистозного варианта, повторно выявленного эндометриоза у 7 (35,0%). У 13 пациенток (10,1%) миома матки сочеталась с аденомиозом.

Рассматривая сопутствующую экстрагенитальную заболеваемость, у 6 (4,7%) из когорты исследуемых имелись указания на доброкачественные заболевания молочных желез в анамнезе. Одной пациентке выполнялось оперативное лечение в объеме секторальной резекции молочной железы.

Анализ распределения экстрагенитальной патологии у пациенток с эндометриоидными образованиями яичников представлен в таблице 8.

Таблица 8

Экстрагенитальная патология у наблюдаемых с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников

Гинекологические заболевания	I группа РЭОЯ N=88				II группа ЭОЯ N=40				Всего n=128	
	IA n=68		IB n=20		IIA n=25		IIB n=15			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Заболевания дыхательной системы*	4	5,9	1	5,0	1	4,0	1	6,7	7	5,5
Заболевания сердечно- сосудистой системы**	3	2,3	-	-	1	4,0	2	13,3	6	4,7
Заболевания желудочно- кишечного тракта***	7	10,3	2	10,0	2	8,0	4	26,7	15	11,7
Заболевания гепатобиллиарной системы****	6	4,7	3	15,0	1	4,0	1	6,7	11	8,6
Заболевания эндокринной системы*****	8	11,8	3	15,0	2	8,0	1	6,7	14	10,9
Заболевания мочевыделительной системы*****	-	-	1	5,0	-	-	-	-	1	0,8
Отсутствие соматической патологии	6	4,8	4	20,0	2	8,0	-	-	12	9,4

*пневмония, хронический бронхит, хронический тонзиллит

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

***хронический гастрит, хронический колит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

****хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей

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

***** хронический цистит, мочекаменная болезнь

Обращает на себя внимание преобладание удельного веса выявленных на дооперационном этапе отклонений пищеварительной и гепатобилиарной системы у 15 (11,7%). У 2 (2,8%) установлена язвенная болезнь желудка, в следствие чего безотлагательно начат курс гастропротективной терапии с последующим гастроскопическим контролем. Закономерным является констатация у контингента наблюдаемых с эндометриозом яичника эндокринопатий у 14 (10,9%): гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит,

диффузный узловой зоб, сахарный диабет I, II типа. Индивидуальная клинико-анамнестическая систематизация продемонстрировала отсутствие тяжелой соматической патологии среди обследованных с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников.

Таблица 9

Перенесенные оперативные вмешательства у наблюдаемых с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников

Оперативные вмешательства	I группа РЭОЯ N=88				II группа ЭОЯ N=40				Всего N=128	
	IA n=68		IB n=20		IIA n=25		IIB n=15			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Операции на органах желудочно-кишечного тракта										
Холецистэктомия	3	2,3	-	-	1	4,0	2	13,3	6	4,7
Аппендэктомия	7	10,3	2	10,0	2	8,0	4	26,7	15	11,7
Ушивание язвы двенадцатиперстной кишки	1	1,5	-	-	-	-	-	-	1	0,8
Операции на ЛОР-органах										
Тонзиллэктомия	6	4,8	4	20,0	2	8,0	-	-	12	9,4
Септопластика	1	1,5	-	-	1	4,0	-	-	2	1,6
Ринопластика	-	-	-	-	1	4,0	-	-	1	0,8
Операции на эндокринных органах										
Резекция щитовидной железы	-	-	1	5,0	-	-	-		1	0,8

Прослеживая особенности анамнеза в сравниваемых группах, проанализирован спектр ранее перенесенных оперативных вмешательств. Согласно данным таблицы 11, с аналогичной частотой в обследованной когорте выполнялись аппендэктомия – 15 (11,7%), и операции на ЛОР органах – 15 (11,7%). 2 пациенткам производилась субтотальная резекция щитовидной железы по поводу аденомы щитовидной железы. При совокупном анализе не

получено достоверной зависимости частоты оперативных вмешательств и прогностической значимости рецидива.

Систематизация клинико-анамнестических показателей исследуемого контингента свидетельствовала о наличии межгрупповых отличий менструальной и репродуктивной функций, гинекологического анамнеза в зависимости от гистологического варианта.

2.2. Методы исследования

Перед хирургическим лечением всем пациенткам проводилось общеклиническое, ультразвуковое с цветовой доплерометрией, клинико-лабораторное обследование. В качестве дополнительного скрининга у наблюдаемых с яичниковыми образованиями выполнялось обследование желудочно-кишечного тракта.

С целью изучения морфофункционального состояния овариальной паренхимы до и после хирургического лечения осуществлялся эхографический скрининг в двухмерном режиме с доплерометрией.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование выполнялось в пролиферативную фазу на дооперационном этапе и в секреторную фазу менструального цикла через 3, 6 и 12 месяцев после операции на аппарате LogicP6 (GE Health Care, США) по стандартной методике с использованием трансвагинального (3,3-10,0 МГц) датчика. При эхографическом исследовании определяли величину, расположение эндометриоидного образования, эхоструктуру (одно- и многокамерность, наличие пристеночных вегетаций), толщину стенки, объем неизменной ткани яичника (V , см³). Подсчитывали количество антральных фолликулов (КАФ), величину, форму антральных фолликулов в неизменной ткани пораженного яичника и оценивали состояние коллатерального яичника. Фолликул считался антральным, если его диаметр был от 2 до 10 мм. Стромальный интраовариальный кровоток оценивался на основании цветового доплеровского сканирования, фиксируя сигналы скорости потока из стромальных кровеносных сосудов от капсулы

яичника до маточно-яичниковой связки [50,55,90]. Максимальная систолическая скорость стромальных сосудов была рассчитана автоматически, при получении трех последовательных хороших сигналов. Фолликулогенез в рамках оценки тотального овариального резерва фиксировали в 1 и 2 фазу менструального цикла на основании динамики формирования доминантного фолликула, желтого тела и их доплерометрической визуализации в оперированной и интактной гонадах.

Динамическая оценка *биохимических индикаторов* овариального резерва проводилась в режиме до и через 3, 6 и 12 месяцев после лапароскопической монолатеральной энуклеации РЭОЯ и ЭОЯ. Концентрацию гипофизарных и стероидных гормонов сыворотки крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA, набор реактивов «Hoffman La Roche», Швейцария). Для определения сывороточной экспрессии АМГ и ингибина В использовался набор DRS (США) и Roche (Швейцария). У всех наблюдаемых с помощью диагностического набора реактивов «Hoffman La Roche» (Швейцария) определялся уровень концентрации опухолеассоциированного антигена СА-125 как до хирургического лечения, так и после него через 3, 6 и 12 месяцев.

Лапароскопия выполнялась по стандартной методике с использованием оборудования «Karl Storz» (Германия). Гемостаз при необходимости осуществлялся с использованием биполярной и аргоноплазменной коагуляцией. Для БПК использовался электрохирургический генератор Karl Storz Autocon II 350 (мощность тока при биполярной коагуляции 35 Вт). Гемостаз осуществлялся точечно. Критерием эффективности коагуляции являлась остановка кровотечения из ткани яичника. Аргоноплазменная коагуляция проводилась с использованием аргоноплазменного комплекса «PlasmaJet» (Великобритания). Интраоперационно всем наблюдаемым оценивали стадию распространения эндометриоза согласно пересмотренной классификации Американского общества фертильности (R-AFS). У всех исследуемых выявлена III-IV стадия заболевания. В группе рецидивирующих

эндометриоидных образований яичников среднее значение составило $46,1 \pm 15,1$ баллов, в группе впервые выявленного эндометриоза – $37,1 \pm 11,5$ баллов. Следует отметить, что тяжелая степень эндометриоза в I группе в 1,7 раз превышала таковую во II ($p < 0,05$).

Патологоанатомическое исследование удаляемого тканевого фрагмента яичника включало в себя: гистологическое, гистохимическое, морфометрическое и иммуногистохимическое исследование со статистической обработкой полученных результатов.

Патологоанатомическая диагностика проводилась по стандартной методике. Перед гистологическим исследованием образцы яичников фиксировали в 10%-ом нейтральном забуференном формалине. Гистологическая проводка осуществлялась на гистопроцессоре ASP300S фирмы Leica (Германия). После заливки в парафин, срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Маллори с целью определения степени развития фиброза в строме стенки эндометриоидного образования, свидетельствующего о давности процесса. Гистологические препараты просматривали на микроскопе DML 1000 Leica (Германия).

Трехэтапное окрашивание по Маллори включало в себя использование красителей: смесь кислого фуксина, анилинового синего и оранжевого G. Коллагеновые волокна, соединительнотканые элементы проявляют выраженное сродство к анилиновому синему, приобретая при этом голубой цвет, а другие структуры (ядра, мышечные волокна, эритроциты) - к оранжевому G.

Морфометрическое исследование проводилось с использованием анализатора изображения по программе Leica Qwin, выполнялось измерение толщины удаленной ткани яичника (Т, мкм), толщины стенки эндометриоидного образования (Е, мкм) и толщины фиброза стенки (F, мкм). Оценивали качественный и количественный состав фолликулов в удаленной ткани яичника у пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичника и впервые выявленными.

Иммуногистохимическое исследование проводилось с помощью иммуногистостейнера Bond-max фирмы Leica (Германия) с применением моноклональных антител (DAKO, UK, LabVision, USA): к рецепторам эстрогена и прогестерона, маркеру пролиферативной активности клеток негистоновому белку Ki-67, ингибитору апоптоза Bcl-2, проапоптотическому белку p53, белку межклеточной адгезии b-катенину. В основе выбора антител лежала оценка их функциональной активности как в рамках контроля фундаментальных процессов пролиферативной активности, апоптоза, межклеточной адгезии, так и в отношении более специфических механизмов, в частности, участие в эстроген- и прогестеронопосредованных сигнальных каскадах. Оценка экспрессии осуществлялась по количественному и полуколичественному подсчету.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью программ IBM SPSS Statistics 23.0.0.0 и Microsoft Excel 2013. Пакет GraphViz 2.39 применяли для визуализации корреляционного анализа. Для представления полученных данных использовались методы описательной статистики. Количественные значения сравниваемых групп пациенток представлены как среднее стандартное отклонение ($M \pm SD$). Достоверность различий двух групп оценивали по критерию Стьюдента (t), при малой численности групп использовали непарметрический критерий Манна-Уитни. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5% ($p < 0,05$). Валидация прогностических маркеров проводилась на основании построения прогностических моделей бинарного классификатора с использованием ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic). С целью выявления диагностической значимости искомых параметров подсчитывалась площадь под кривой (AUC).

Глава 3. РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ЯИЧНИКОВ.

ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Результаты клинических исследований

Согласно поставленным цели и задачам, нами изучено состояние овариального резерва до и после моностеральной лапароскопической цистэктомии и иммуногистохимический профиль пациенток с рецидивирующими эндометриозными образованиями яичников. В исследование включены 128 больных с эндометриозом яичников, которые изучены проспективно. *Основную группу (I)* составили 88 пациенток с рецидивирующими эндометриозными образованиями яичников (РЭОЯ), во *II – группу сравнения* - вошли 40 наблюдаемых с впервые выявленным эндометриозом (ЭОЯ). Учитывая гистологический вариант, все наблюдаемые были подразделены на две подгруппы. В *подгруппу А* вошли пациентки с кистозным вариантом, в *подгруппу В* – с железисто-кистозным гистотипом.

Определение функционального состояния яичников проводили на основании оценки овариального резерва до и через 3, 6 и 12 месяцев оперативного вмешательства. Мы позволили себе не определять критерии овариального резерва через 1 месяц после операции, т.к. по результатам ранее выполненной на нашей кафедре работы Кавтеладзе Е.В. (2014) транзитное увеличение показателей овариального резерва происходит вследствие развития стромального отека, ишемии и ареактивного воспалительного процесса и нивелируется к 3-6 месяцу послеоперационного наблюдения [29].

3.1.1 Значимость ультразвукового сканирования в изучении рецидивирующих эндометриоидных образований яичников

На сегодняшний день трансвагинальное ультразвуковое исследование обеспечивает необходимую визуальную и объективную оценку фолликулярного аппарата женщины в совокупности с цветовым доплеровским картированием пораженного яичника и контрлатеральной неповрежденной гонады [50,29,54,96,99].

По данным ультразвукового исследования в основной группе диаметр эндометриоидных образований варьировал от 15 до 60 мм ($33,5 \pm 13,9$). В *подгруппе А* размеры РЭОЯ находились в разбросе от 23 до 60 мм ($39,5 \pm 17,2$). У большинства обследуемых 44 (64,7%) - при повторной операции величина РЭОЯ составила более 30 мм, у остальных 24 (35,3%) диаметр не превышал 30 мм. Нами выявлено, что у 19 (27,9%) РЭОЯ располагались парапортально, у 49 (72,1%) - эксцентрично. В пораженных яичниках визуализировалось от 1 до 3 эндометриоидных образований. У 58 (85,3%) выявлено по одному образованию, два констатированы у 8 (11,8%), три – у 2 (2,9%).

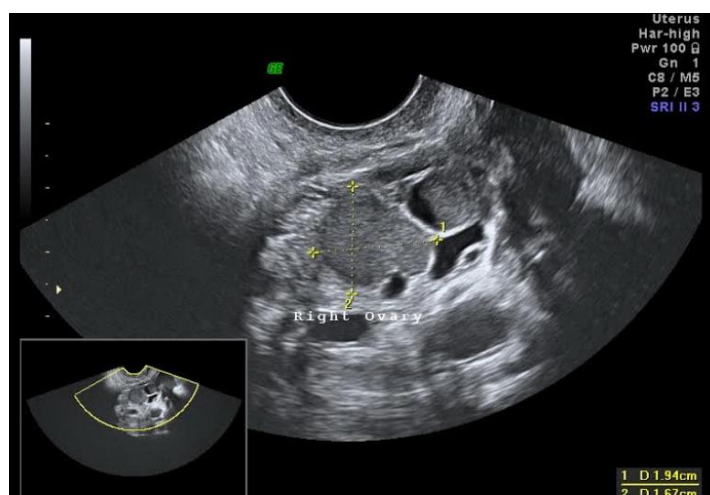


Рисунок 1. 2D – УЗИ: в структуре пораженной гонады визуализируется 2 эндометриоидных образования.

Эхографически содержимое РЭОЯ характеризовалось тем или иным уровнем эхогенности (таблица 10). Средняя эхогенность констатирована у 37 (54,4%) обследуемых, повышенная — у 26 (38,2%) и анэхогенная — у 4 (5,9%).

Внутренняя структура характеризовалась наличием плотных пристеночных гиперэхогенных включений неоднородной структуры — в 15 (22,0%) наблюдениях. Подобные эхографические структуры наблюдались у пациенток с длительным межрецидивным периодом более 6-7 лет. В 2 (2,9%) наблюдениях в структуре образования определялись небольшие включения, характеризующиеся несколько меньшей эхогенностью по сравнению с его содержимым. На сканограммах отмечалось появление на внутренней поверхности зоны повышенной эхогенности площадью 2-5 мм². Подобные эхографические признаки констатированы у 17 (25,0%) с РЭОЯ, диаметр которых превышал 4,5 см.

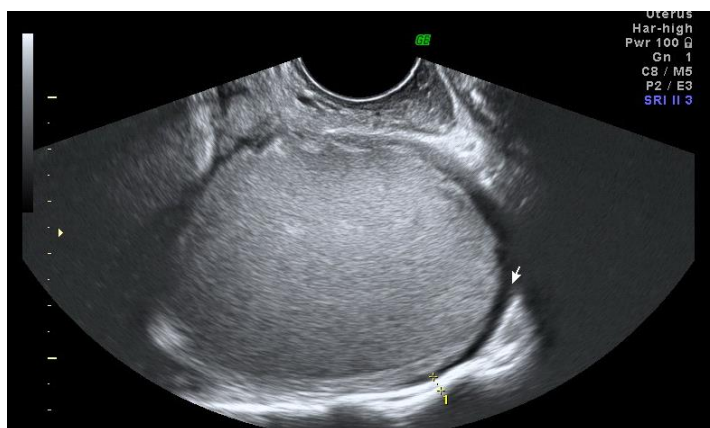


Рисунок 2. 2D – УЗИ: в структуре пораженной гонады визуализируется РЭОЯ с толщиной стенки 2,9 мм с двойным контуром у наблюдаемой с диаметром 47 мм.

В *подгруппе IB* размер РЭОЯ изменялся в пределах от 20 до 48 мм ($27,5 \pm 10,6$). Оценивая локализацию, у 11 (55,0%) РЭОЯ располагались в области ворот яичника, у 9 (45,0%) - эксцентрично. На сонограммах в структуре РЭОЯ визуализировалось от 1 до 2 эндометриоидных образований. У 15 (75,0%) выявлено по одному образованию, два установлены у 5 (25,0%).

На эхограммах содержимое РЭОЯ в *IB подгруппе* характеризовалось вариабельностью. При ультразвуковых исследованиях у 2 (10,0%) внутри эндометриоидного образования определялись единичные тонкие перегородки, у

3 (15,0%) лоцировались эхопозитивные включения, что свидетельствовало о длительно персистирующем эндометриоидном образовании.

Анализируя эхографическую картину до оперативного вмешательства у пациенток с впервые выявленным эндометриозом (**IIA подгруппа**), толщина стенки образования составила $2,8 \pm 1,2$ мм. Диаметр ЭОЯ в среднем имел значение $78,2 \pm 26,2$ мм. В большинстве наблюдений (13 из 25) эндометриоидные образования локализовались эксцентрично у одного из полюсов яичника.

В **подгруппе IIВ** диаметр ЭОЯ составил $26,1 \pm 4,1$ мм. Стенка ЭОЯ у пациенток с железисто-кистозным эндометриозом характеризовалось толщиной от 0,4 до 1,7 мм ($1,1 \pm 0,5$ мм). Оценивая локализацию, у 8 (53,3%) РЭОЯ располагались парапортально, у 7 (46,7%) - эксцентрично.

Ультразвуковые критерии РЭОЯ и ЭОЯ с учетом гистотипа представлены в таблице 10.

Таблица 10

**Ультразвуковые критерии рецидивирующих и впервые выявленных
эндометриоидных образований яичников**

Индикаторы		РЭОЯ N=88		ЭОЯ N=40	
		IA n=68	IB n=20	IIA n=25	IIB n=15
Диаметр, Мм	до 35	24 (35,3%)	17 (85,0%)	3 (12,0%)	14 (93,3%)
	35-50	37 (54,4%)	3 (15,0%)	6 (24,0%)	1 (6,7%)
	51 и более	7 (10,3%)	0 (0%)	16 (64,0%)	0 (0%)
Толщина, Мм	до 0,35	29 (42,6%)	20 (100%)	22 (88,0%)	15 (100%)
	0,36-0,45	35 (51,5%)	0 (0%)	3 (12,0%)	0 (0%)
	0,46 и более	4 (5,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Локализация	эксцентричн.	49 (72,1%)	9 (45,0%)	13 (52,0%)	7 (46,7%)
	парапорт.	19 (27,9%)	11 (55,0%)	12 (48,0%)	8 (53,3%)
Эхогенность	Средняя	37 (54,4%)	17 (85%)	24 (96%)	9 (60,1%)
	высокая	26 (38,2%)	1 (5%)	0 (0%)	4 (26,6%)
	анэхогенная	4 (5,9%)	2 (10%)	1 (4%)	2 (13,3%)
Параметры кровотока					
МАС, см/сек		12,1±1,9 [8,2; 13,6]	14,2±1,7 [11,9; 15,8]	13,2±1,6 [10,8; 15,4]	14,4±1,1 [12,8; 16,1]
ИР		0,69±0,06 [0,63; 0,71]	0,59±0,05 [0,54; 0,63]	0,43±0,04 [0,39; 0,51]	0,35±0,06 [0,32; 0,43]

Таким образом, к значимым эхографическим индикаторам рецидива эндометриоза яичников следует отнести наличие: множественных эндометриоидных образований, лоцируемых в структуре пораженной гонады; утолщенной капсулы РЭОЯ с формированием сонографически определяемого двойного контура; анэхогенного внутреннего содержимого с визуализируемыми в ультразвуковом срезе плотными гиперэхогенными включениями и/или перегородками.

3.1.2. Значимость ультразвукового исследования в оценке овариального резерва у пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников с учетом гистологического варианта

Как известно, функция репродуктивной системы детерминирована возрастом, однако в пределах той или иной возрастной группы фертильность женщины напрямую зависит от особенностей ее генотипа и собственной стероидной активности яичников [4,5,11,139,212]. В связи с этим, исследование функционального состояния репродуктивной системы, является неременным условием, которое необходимо выполнять перед выбором тех или иных методов лечения [11,29,48,50,152,225]. Электрохирургическое воздействие на яичниковую ткань сопряжено с редуцирующим влиянием на плотность фолликулов [28,110,146,147,149,205].

С целью оценки морфофункционального состояния яичников у пациенток с РЭОЯ нами изучены ультразвуковые индикаторы овариального резерва на 2-5 день менструального цикла: количество антральных фолликулов (КАФ), объем яичниковой ткани (V , см^3) оперированной гонады и показатели интраовариального кровотока (индекс резистентности, ИР; максимальная артериальная скорость, МАС, см/сек) (таблица 11).

Таблица 11

Ультразвуковые индикаторы овариального резерва у пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников

Ультразвуковые параметры овариального резерва		I группа РЭОЯ N=88							
		Кистозный вариант n=68				Железисто-кистозный вариант n=20			
		До	3 мес	6 мес	12 мес	До	3 мес	6 мес	12 мес
Объем яичника, см ³		6,4±1,6 [3,2;8,9]	4,5±1,8 [3,2;6,4]	4,7±0,6 [3,4;5,8]	3,8±1,4 [3,1;5,3]	5,4±2,2* [3,4;7,9]	4,2±1,7 [2,8;6,1]	3,8±0,6* [3,1;5,6]	3,6±0,5 [3,0;4,6]
Количество антральных фолликулов (КАФ)		6,2±1,2 [3;7]	5,2±1,5 [2;6]	3,1±1,8 [2;4]	2,7±1,8 [2;6]	4,5±1,5* [3;7]	4,4±1,6 [3;7]	4,0±2,3 [2;6]	4,1±1,8 [2;7]
Диаметр фолликулов, мм		6,7±2,8 [2;9]	6,2±2,7 [3;9]	6,4±3,2 [3;8]	6,6±2,4 [2;8]	5,8±2,9 [3;7]	4,7±2,1 [3;7]	5,1±2,8 [3;9]	6,2±2,1 [4;9]
Овуляция в оперированном яичнике, Абс., %		26 (38,2%)	22 (32,3%)	42 (61,8%)	38 (55,8%)	9 (45,0%)	7* (35,0%)	8 (40,0%)	8 (40,0%)
Максимальная артериальная скорость, см/сек	I фаза	12,1±1,9 [7,7;16,5]	14,5±1,6 [9,4;17,8]	13,2±2,8 [8,5;16,9]	10,2±3,3 [7,2;13,9]	14,2±1,7* [11,4;15,6]	10,1±1,7 [7,7;14,8]	10,8±2,9 [7,6;13,8]	11,2±2,8 [7,5;14,8]
	II фаза	-	12,3±2,3 [8,0;15,7]	16,6±3,2 [13,4;21,2]	15,7±2,8 [12,4;18,1]	-	13,4±4,8 [8,2;16,9]	14,6±0,5* [13,4;16,1]	13,9±2,3 [11,5;17,4]
Индекс резистентности	I фаза	0,69±0,06 [0,52;0,73]	0,46±0,03 [0,41;0,51]	0,38±0,04 [0,36;0,42]	0,48±0,06 [0,43;0,56]	0,59±0,05* [0,52;0,62]	0,44±0,03 [0,40;0,49]	0,47±0,02 [0,44;0,50]	0,57±0,08* [0,45;0,67]
	II фаза	-	0,42±0,04 [0,38;0,47]	0,41±0,03 [0,40;0,46]	0,44±0,08 [0,34;0,49]	-	0,42±0,06 [0,39;0,47]	0,52±0,13* [0,38;0,62]	0,56±0,03 [0,51;0,60]

*p<0,05 при сравнении с показателями IA группы

Выполняя эхографический скрининг овариального резерва у наблюдаемых с **кистозным вариантом РЭОЯ (1А подгруппа)**, объем интактной овариальной ткани колебался от 3,2 до 8,9 см³. ($6,4 \pm 1,6$ см³). На сканограммах в структуре яичника определялись анэхогенные включения неправильной формы, деформированные, оттесненные к периферии, что, согласно позиции ряда авторов, связано с оксидативным стрессом, индуцированным непосредственно прилежащим эндометриодным образованием (рисунок 3) [149,150].

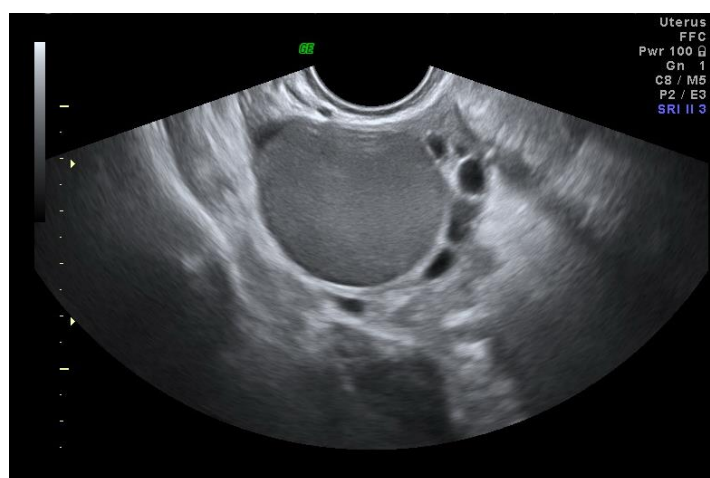


Рисунок 3. 2D-УЗИ: в структуре визуализируется РЭОЯ с деформированными фолликулами, оттесненными к периферии.

Фиксировали количество антральных фолликулов в пораженных и контрлатеральных гонадах на 2-5-й день менструального цикла. Количество АФ варьировало от 3 до 7 ($6,2 \pm 1,2$). У 17 (25,0%) при величине эндометриодных образований от 4,5 до 6 см объем здоровой ткани яичника колебался от 2,7 до 4,5 см³, фолликулярный аппарат представлен в виде оттесненных к периферии яичника неправильной формы анэхогенных включений диаметром от 2 до 6 мм.

Интраовариальная гемодинамика была представлена в виде немногочисленных цветовых локусов в строме и по периферии антральных фолликулов в фазу ранней пролиферации (на 2-5 день менструального цикла) и характеризовалась высоким индексом резистентности - ИР - $0,69 \pm 0,06$. У 28

(41,1%) характерной особенностью кровотока являлась визуализация локусов васкуляризации в зоне ворот яичника. У каждой второй при ЦДК кровоток не визуализировался, эндометриоидные образования яичников расценены как аваскулярные.



Объем контралатерального яичника колебался от 6,7 до 8,4 см³. ($7,5 \pm 0,8$ см³). КАФ варьировало от 8 до 14 ($11,3 \pm 2,6$). Внутрияичниковая перфузия характеризовалась низкоскоростным кровотоком: максимальная артериальная скорость $9,1 \pm 0,5$ см/сек, ИР - $0,43 \pm 0,04$.

Согласно полученным данным *через 3 месяца* после монолатеральной энуклеации РЭОЯ, у всех исследуемых подгруппы IA отмечено уменьшение объема яичника ($4,5 \pm 1,8$ см³) в 1,4 раза (рисунок 4). Нами выявлено уменьшение числа антральных фолликулов (КАФ= $5,2 \pm 1,5$) в 1,3 раза в сравнении с дооперационными значениями, что, вероятно, обусловлено сохраняющимся отеком ткани и ареактивным воспалительным процессом в результате технически затрудненной энуклеации и длительной экспозиции биполярной и аргонплазменной электрокоагуляции. Диаметр фолликулов находился в разбросе от 3 до 7 мм ($6,2 \pm 2,7$).

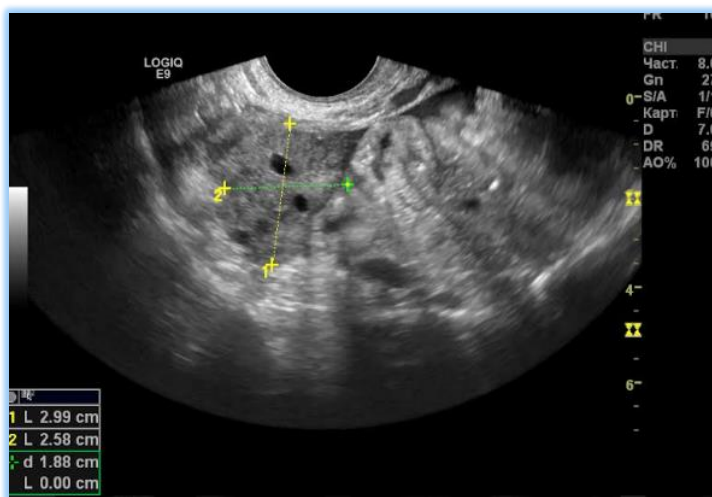


Рисунок 4. 2D-УЗИ: в структуре яичника визуализируются единичные деформированные фолликулы.

Наиболее выраженное снижение объема оперированного яичника в 2,2 раза выявлено у пациенток, дважды перенесших оперативное лечение, за счет выраженной редукции фолликулярного аппарата - $1,8 \pm 2,1$ и отмечено у наблюдаемых с парапортальной локализацией в проекции расположения основных сосудов, обеспечивающих питание яичника, и позднего репродуктивного возраста (35-39 лет).

В контрлатеральном яичнике КАФ $13,6 \pm 3,3$, $V = 13,8 \pm 1,7$ см³. Визуализировались единичные локусы кровотока: МАС= $12,2 \pm 1,8$ см/сек, ИР = $0,44 \pm 0,16$. При динамической индикации показатели максимальной артериальной скорости (МАС) незначительно изменялись в течение всей

пролиферативной и ранней секреторной фаз, скачкообразно возрастая в период развития желтого тела и снижаясь в период угасания последнего. Параметры ИР в овулирующем яичнике не изменялись в течение всей пролиферативной фазы, резко снижаясь после овуляции и достигая минимума к расцвету желтого тела, повышаясь к концу менструального цикла.

Согласно полученным результатам исследования, после односторонней цистэктомии *через 6 месяцев* нами выявлено снижение показателей овариального резерва на 25,6% в сравнении со значениями до операции. У 22 (32,35%) наблюдаемых отмечено улучшение морфофункционального состояния яичника. У 46 (67,65%) выявлено достоверно значимое снижение объема яичника и количества антральных фолликулов ($p < 0,05$). Объем оперированного яичника составил $4,7 \pm 1,6$ см³, количество АФ варьировало от 2 до 4 ($3,1 \pm 1,8$). У 8 (11,6%) наблюдаемых с диаметром 3,0-3,5 см и локализацией в области ворот яичника на протяжении всего периода наблюдения сохранялись выраженные нарушения морфофункционального состояния: объем яичника $3,6 \pm 0,8$ см³ и количество АФ - $2,1 \pm 0,5$. Индивидуально установлено, что интраоперационно с целью гемостаза применялась комбинированная коагуляция парапортально (в проекции прохождения основных, питающих яичник, сосудов), что привело к нарушению трофики и являлось триггером морфофункциональной овариальной дисфункции. У каждой третьей пациентки (26 из 68) овуляции установлено не было, что сопровождалось «плато» стромального кровотока в течение менструального цикла с сохраняющимися низкими значениями максимальной артериальной скорости ($9,5 \pm 2,6$ см/сек).

При изучении морфофункционального состояния *контрлатерального яичника* частота овуляторных циклов на 38% снизилась, в сравнении с предыдущими данными, полученными через 3 месяца после лапароскопической цистэктомии. Вследствие нарушения состояния оперированного яичника формировалась *викарная гипертрофия интактной гонады* (мультифолликулярная реакция), которая наблюдалась не ранее, чем через полгода после хирургического лечения.

Оценивая эхографические показатели овариального резерва *через 12 месяцев* после молатеральной энуклеации рецидивирующего эндометриоидного образования, прослеживалась отрицательная динамика: объем оперированного яичника составил $3,8 \pm 1,4$ см³, количество АФ - $2,7 \pm 1,8$. Антральные фолликулы визуализировались в виде эхонегативных включений от 4 до 8 мм ($6,6 \pm 2,4$), лоцируемых как на периферии, так и в центральной части оперированной гонады. Показатели интраовариальной перфузии составили МАС= $10,2 \pm 3,3$ см/сек; ИР= $48 \pm 0,06$.

На эхограммах рост доминантного фолликула определялся у 52 (76,5%) наблюдаемых, при этом в секреторную фазу менструального цикла овуляция определялась у 38 (54,8%), у остальных - доминантный фолликул регрессировал. Наличие жидкостных включений небольших размеров от 6 до 10 мм, достоверно не отличающихся в первую и вторую фазы менструального цикла, отмечено у 11.

У 3 (4,4%) из категории с РЭОЯ диаметром более 4,5 см и парапортальной локализацией на протяжении всего периода наблюдения объем яичника не превышал 3,0 см³, в структуре яичника фолликулы не визуализировались, кровоток не регистрировался, признаки овуляции на протяжении всего периода наблюдения не выявлены – эхографическая картина соответствовала преждевременному истощению примордиального пула оперированной гонады.

Исследуя морфофункциональное состояние яичников в послеоперационном периоде, мы выявили, что наиболее значимые потери овариального резерва и фолликулогенеза отмечены у наблюдаемых с диаметром РЭОЯ более 3 см и при локализации в проекции ворот яичника. Применение дополнительного гемостаза при повышенной кровоточивости являлось ключевым фактором овариальных потерь. Электрохирургическое воздействие на яичниковую ткань в некоторых случаях сопряжено с редуцирующим воздействием на овариальный резерв, что приводит к нарушенному стероидогенезу в гранулезных клетках фолликулов,

дистрофическим процессам в клетках гранулезы и дегенеративной трансформации ооцитов.

Согласно проведенному ультразвуковому скринингу *контрлатерального яичника через 12 месяцев* после монолатеральной энуклеации РЭОЯ нами отмечена викарная гипертрофия контрлатерального яичника у 19 (27,9%) наблюдаемых. В этом случае в интактном яичнике выявляли одновременно доминантный фолликул и жёлтое тело с предыдущего менструального цикла. Изменения функциональной активности интактной гонады при спектральном анализе сопровождались сниженными показателями интраовариальной перфузии ($MAC = 11,2 \pm 2,1$ см/сек, $IP = 0,46 \pm 0,12$).

Оценка ультразвукового скрининга у наблюдаемых с *железисто-кистозным вариантом РЭОЯ (IB подгруппа)* на *дооперационном этапе* показала, что объем неизменной овариальной ткани варьировал от 3,4 до 7,9 см³. ($5,4 \pm 2,2$ см³) и был в 1,3 раза больше по отношению к кистозному варианту ($p > 0,05$). У 11 (55,0%), у которых РЭОЯ локализовались в проекции ворот яичника, отмечалось уменьшение объема яичниковой ткани, прилежащей к образованию ($3,65 \pm 1,9$ см³), в 1,3 раза и КАФ в 1,2 раза. В паренхиме гонады, содержащей эндометриоидное образование, также визуализировался участок неизменной яичниковой ткани, с фолликулярным аппаратом в виде мелких деформированных гипоэхогенных включений диаметром от 3 до 8 мм в воображаемом ультразвуковом срезе, расположенных по периферии. КАФ $4,5 \pm 1,5$. Интраовариальная перфузия характеризовалась показателями: $MAC = 14,2 \pm 1,7$ см/сек, $IP = 0,59 \pm 0,05$.

Объем *коллатерального яичника* находился в разбросе от 7,4 до 9,2 см³ ($8,3 \pm 0,8$ см³), что выше в 1,2 раза, чем в подгруппе IA ($p < 0,05$). КАФ варьировало от 10 до 16 ($12,8 \pm 2,8$), максимальный фолликул не превышал 10 мм. Показатели интраовариального кровотока: $MAC = 9,4 \pm 0,4$ см/сек, $IP = 0,46 \pm 0,03$. Полноценные овуляторные циклы в интактной гонаде были установлены у 9 (45,0%) наблюдаемых.

Согласно данным эхографического исследования *через 3 месяца* после лапароскопической цистэктомии у пациенток с железисто-кистозным вариантом РЭОЯ, нами отмечено достоверно значимое снижение объема оперированного яичника ($4,2 \pm 1,7 \text{ см}^3$) в 1,3 раза в сравнении с дооперационным этапом ($p < 0,05$). У 7 (35,0%) объем пораженного яичника имел значение менее $3,0 \text{ см}^3$. Количество АФ у 11 из 20 варьировало от 3 до 7 ($4,4 \pm 1,6$), у 3 в структуре яичника среди гиперэхогенных аваскулярных структур визуализировались деформированные фолликулы «булавовидной», «серповидной» формы в количестве 4-5, диаметром 3-6 мм.

Сонографическое исследование *коллатерального яичника* в этот период наблюдения с железисто-кистозным вариантом РЭОЯ характеризовалось показателями: КАФ $12,4 \pm 3,3$, $V = 8,2 \pm 1,8 \text{ см}^3$. При ЦДК отмечена тенденция к снижению индекса резистентности ИР ($0,39 \pm 0,07$) и увеличению МАС ($13,2 \pm 0,5 \text{ см/сек}$). Овуляция установлена у каждой четвертой.

Эхографическая оценка овариального резерва *через 6 месяцев* после моностеральной энуклеации в подгруппе IV характеризовалась снижением в 1,4 раза объема яичников и показателей кровотока в сравнении с результатами, полученными до хирургического вмешательства ($V = 3,8 \pm 0,6 \text{ см}^3$; АФ $4,0 \pm 2,3$; МАС $10,8 \pm 2,9 \text{ см/сек}$, ИР $0,47 \pm 0,02$), $p < 0,05$. Достоверно значимых отличий количества антральных фолликулов не отмечено. При диаметре РЭОЯ более 2,5 см у 6 (75,0%) и парапортальной локализации, где использовался комбинированный гемостаз при повышенной кровоточивости, констатирована редукция овариальной паренхимы в 1.8-2 раза, $p < 0,05$. У 6 (30,0%) на 19-20 день менструального цикла определялся доминантный фолликул, максимальный диаметр которого к 20-22 дню не превышал 14 мм, овуляция не установлена, что расценено нами как синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула (СЛНФ). Существенные нарушения генеративной функции паренхимы яичника, по-видимому, обусловлены усиленным влиянием токов высокой частоты – электрокоагуляцией.

При оценке *коллатерального яичника* с железисто-кистозным вариантом **через 6 месяцев** после монолатеральной энуклеации РЭОЯ, отмечалась викарная гипертрофия интактного яичника у 9 (45,0%). У 3 наблюдаемых с парапортальной визуализацией в ультразвуковом срезе 2 эндометриоидных образований отмечалась крайняя степень адаптационных особенностей паренхимы интактной гонады с развитием ретенционных (функциональных) кист, которые при динамическом изучении через 3 месяца регрессировали у 2. Средние значения КАФ составили $10,6 \pm 3,5$, что достоверно меньше, чем при ранее выполненном исследовании ($p < 0,05$).

Интерпретируя полученные результаты, **через 12 месяцев** репродуктивный потенциал у 20 наблюдаемых с железисто-кистозным вариантом РЭОЯ характеризовался достоверно значимыми изменениями в состоянии фолликулярного запаса при сопоставлении с предыдущим исследованием: V- $3,6 \pm 0,5$ см³; АФ – $4,1 \pm 1,8$; МАС - $11,2 \pm 2,8$ см/сек, ИР - $0,57 \pm 0,08$, $p > 0,05$. При сравнении с дооперационными показателями объем яичниковой паренхимы снизился в 1,5 раза ($p < 0,05$). Максимальное снижение в 2,5 раза отмечено у 5 пациенток с 2 эндометриоидными образованиями, из них у 3 они лоцировались в проекции ворот яичника.

Сонографическое исследование *коллатерального яичника* свидетельствует о том, что на фоне мультифолликулярной трансформации у 3 (15,0%) обнаружено формирование ретенционных кист 4,5-5,0 см в диаметре, которые подвергались саморезорбции. Следовательно, компенсаторно-приспособительная кистозная гипертрофия не является перманентным состоянием, а во временном аспекте активный фолликулогенез может приводить к истощению овариального запаса. Овуляция в данных наблюдениях не установлена. У каждой пятой эхографическая картина соответствовала СЛНФ. Обращаясь к 6 (30,0%) наблюдаемым, у которых объем яичника не превышал 2,5 см³, в структуре яичника фолликулы не визуализировались, кровоток не регистрировался, признаки овуляции на протяжении всего периода наблюдения не выявлены – эхографическая картина

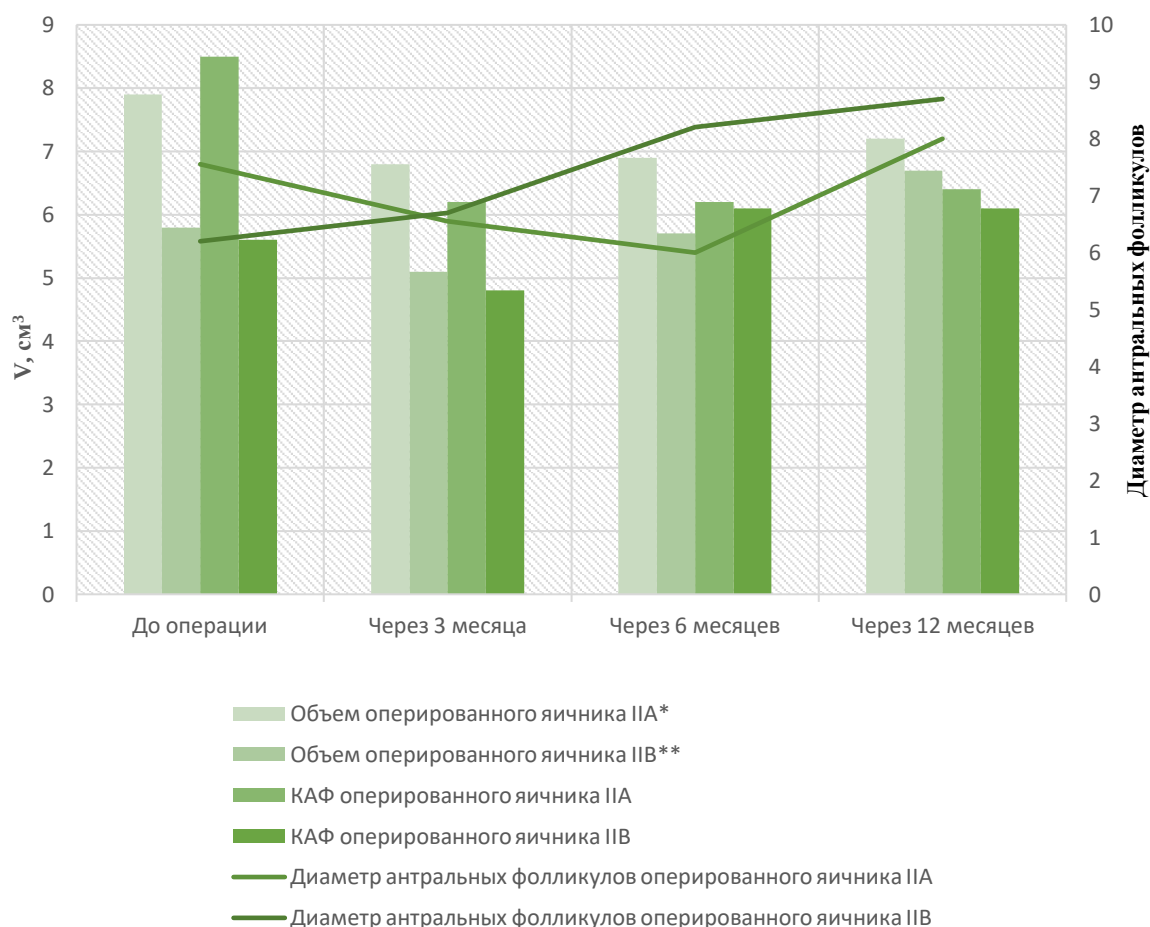
соответствовала синдрому истощенных яичников, т.е. потери функциональной роли овариальной гонады.

3.1.3. Значимость ультразвукового исследования в оценке овариального резерва у пациенток с впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников с учетом гистологического варианта

В контексте исследуемой проблемы существует большое количество работ, посвященных изучению овариального резерва при эндометриозе яичников. Ранее на нашей кафедре выполнено научное исследование по оценке морфофункционального состояния яичников при эндометриозе после органосохраняющих операций [29]. Нами впервые оценено состояние овариального резерва у пациенток с эндометриоидными образованиями яичников с учетом гистологического варианта.

Оценивая эхографическую картину *до оперативного вмешательства* у пациенток с *впервые выявленным эндометриозом (IIA подгруппа – кистозный гистотип)*, диаметр ЭОЯ в среднем имел значение $78,2 \pm 6,2$ мм (таблица 10). В воображаемом ультразвуковом срезе КАФ $8,5 \pm 1,6$, что в 1,4 раза больше при соотношении с подгруппой IA (кистозный вариант РЭОЯ) на дооперационном этапе, $p < 0,05$. Объем здоровой ткани яичника составил $7,9 \pm 2,3$ см³ (таблица 12). У 13 (52,0%) эндометриоидные образования локализовались эксцентрично у одного из полюсов яичника. У 12 (48,0%) обследуемых, у которых эндометриоидные образования локализовались у ворот яичника, отмечалось уменьшение яичниковой ткани, прилежащей к образованию, в 1,4 раза и количества АФ в 1,3 раза при соотношении с аналогичным вариантом РЭОЯ, $p < 0,05$. Допплерометрический скрининг оперированной гонады не выявил достоверных отличий с рецидивирующим эндометриозом (максимальная скорость кровотока составила $13,2 \pm 1,6$ см/сек. ИР - $0,43 \pm 0,04$), $p > 0,05$.

Диаграмма 2. Динамика объема овариальной ткани, КАФ и диаметра фолликулов у пациенток с ЭОЯ до и после хирургического лечения



Согласно данным ультразвукового скрининга, средние показатели объема паренхимы *коллатерального яичника*, фолликулярный счет и индикаторы интраовариального кровотока у всех исследуемых были неизменными и соответствовали таковым у здоровых женщин.

Сонографическая оценка морфофункционального состояния у пациенток с кистозным вариантом ЭОЯ **через 3 месяца** после впервые выполненной монолатеральной энуклеации свидетельствовала об уменьшении объема яичника ($6,8 \pm 1,2$ см³) в 1,3 раза при сопоставлении с дооперационными значениями, $p < 0,05$. Нами выявлена редукция плотности антральных фолликулов до $6,2 \pm 1,4$. В *контрлатеральном яичнике* визуализировались полифолликулярные изменения. Овуляция в здоровом яичнике установлена у 14 (56,0%) наблюдаемых.

Согласно результатам ультразвукового скрининга *через 6 месяцев* после одностороннего вылушивания ЭОЯ в подгруппе ПА, у 19 (76,0%) пациенток констатировано улучшение морфофункционального состояния яичника. Объем оперированной гонады составил $6,9 \pm 0,4$ см³, количество АФ варьировало от 4 до 9 ($6,2 \pm 2,7$). Сонографически они представляли собой округлые анэхогенные включения, диффузно рассредоточенные в паренхиме яичника, диаметром не более 8 мм на 2-7 день менструального цикла. При эксцентричной локализации ЭОЯ и при диаметре образования менее 4,5 см у 6 (24,0%) КАФ $8,7 \pm 1,9$, объем здоровой ткани яичника составил $8,2 \pm 2,1$ см³, что достоверно не отличается от дооперационных показателей овариального скрининга ($p > 0,05$). Морфофункциональное состояние у большинства пациенток сопровождалось улучшением показателей фолликулометрии: во вторую фазу менструального цикла овуляция в оперированном яичнике установлена у каждой третьей при диаметре менее 4,5 см, у каждой четвертой – более 4,5 см, что ассоциировано со скачкообразным повышением МАС до 17,8 см/сек (МАС $13,4 \pm 4,2$ см/сек; 9,1-17,8 см/сек). Средние индикаторы кровотока зафиксированы у пациенток с кистозным вариантом ЭОЯ: максимальная скорость кровотока составила $11,1 \pm 3,5$ см/сек, ИР - $0,39 \pm 0,02$.

В коллатеральном яичнике признаки овуляции отмечены у каждой второй. У остальных динамических изменений на сканограммах при фолликулометрии не получено.

Оценивая индикаторы овариального резерва *через 12 месяцев* после оперативного вмешательства с кистозным вариантом ЭОЯ, достоверных изменений объема яичника, количества антральных фолликулов и показателей кровотока в сравнении с исследованием через 6 месяцев не получено ($p > 0,05$): объем оперированного яичника составил $7,2 \pm 0,7$ см³, количество АФ $6,4 \pm 1,8$. Показатели доплерометрии: максимальная скорость кровотока составила $11,7 \pm 4,1$ см/сек, ИР - $0,48 \pm 0,08$. Как явление компенсаторно-приспособительной реакции в ответ на снижение объема оперированной гонады, у 8 (32,0%) исследуемых установлена викарная гипертрофия

контрлатерального яичника. Формирование кист желтого тела отмечалось у 3 (12,0%) пациенток с кистозным вариантом ЭОЯ с диаметром более 6 см.

Сонографический скрининг наблюдаемых до оперативного вмешательства с *железисто-кистозным вариантом ЭОЯ (ПВ подгруппа)* выявил неизмененную ткань яичника с гипоэхогенными включениями от 4 до 7 мм в диаметре, ее объем составил, в среднем, $5,8 \pm 1,9 \text{ см}^3$. КАФ $5,6 \pm 1,1$.

Систематизируя индикаторы овариального резерва *через 3 месяца* после цистэктомии у исследуемых с железисто-кистозным вариантом ЭОЯ, отмечено уменьшение объема яичника ($5,1 \pm 1,7 \text{ см}^3$) при сопоставлении с дооперационными значениями ($p < 0,05$). Нами выявлено снижение плотности антральных фолликулов КАФ= $4,8 \pm 1,8$. У 5 из 15 количество жидкостных включений в структуре яичников не претерпевало значительных изменений, в *контрлатеральном* яичнике визуализировались полифолликулярные изменения, обусловленные компенсаторно - приспособительными механизмами. Своевременная овуляция зафиксирована в интактном яичнике у 8 (53,3%) наблюдаемых.

Таблица 12

Ультразвуковые индикаторы овариального резерва у пациенток с впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников

Ультразвуковые параметры овариального резерва		II группа ЭОЯ N=40							
		Кистозный вариант N=25				Железисто-кистозный вариант N=15			
		До	3 мес	6 мес	12 мес	До	3 мес	6 мес	12 мес
Объем яичника, см ³		7,9±2,3 [5,5;10,4]	6,8±1,2 [5,6;8,9]	6,9±0,9 [6,2;8,0]	7,2±0,7 [6,4;8,1]	5,8±1,9* [3,9;8,9]	5,1±1,7 [3,3;7,8]	5,7±1,6* [3,8;7,5]	6,7±1,8 [5,1;8,9]
Количество антральных фолликулов (КАФ)		8,5±1,6 [6;11]	6,2±1,4 [2;8]	6,2±2,7 [4;9]	6,4±1,8 [4;8]	5,6±1,1 [4;8]	4,8±1,8 [3;8]	6,1±2,9 [3;7]	6,1±2,4 [4;9]
Диаметр фолликулов, мм		6,8±2,7 [4;10]	5,9±2,1 [3;8]	5,4±3,1 [3;8]	7,2±3,9 [3;11]	6,2±1,8 [4;7]	6,7±1,9 [4;9]	8,2±2,5* [3;11]	8,7±1,9 [4;11]
Овуляция в оперированном яичнике, Абс., %		18 (72,0%)	4 (16,0%)	3 (12,0%)	11 (44,0%)	11* (73,4%)	8 (53,3%)	9 (60,0%)	7 (46,7%)
Максимальная артериальная скорость, см/сек	I фаза	13,2±1,6 [10,6;15,4]	14,5±1,7 [12,2;16,7]	11,1±3,5 [7,8;15,4]	11,7±4,1 [7,5;16,1]	14,4±1,1 [12,5;16,1]	11,6±3,2* [8,2;15,0]	13,0±1,3 [11,1;14,8]	10,8±2,7 [8,0;13,8]
	II фаза	-	16,8±3,4 [11,9;20,1]	13,4±4,2 [9,1;17,8]	16,6±3,4 [12,1;21,4]	-	12,8±2,8 [9,9;15,8]	14,2±2,7 [10,8;17,0]	18,9±4,2 [17,2;23,0]
Индекс резистентности	I фаза	0,43±0,04 [0,38;0,49]	0,42±0,06 [0,36;0,49]	0,39±0,02 [0,36;0,42]	0,48±0,08 [0,39;0,59]	0,45±0,06 [0,40;0,54]	0,49±0,05 [0,43;0,55]	0,44±0,07* [0,38;0,59]	0,57±0,03 [0,52;0,62]
	II фаза	-	0,40±0,02 [0,37;0,44]	0,39±0,03 [0,36;0,45]	0,49±0,03 [0,40;0,47]	-	0,38±0,03 [0,35;0,42]	0,42±0,02 [0,38;0,45]	0,43±0,05* [0,38;0,49]

*p<0,05 по сравнению с показателями подгруппы ПА

Изучая индикаторы овариального резерва *через 6 месяцев* после цистэктомии, у 22 (73,33%) наблюдаемых нами отмечено улучшение морфофункционального состояния яичника. Объем оперированного яичника составил $5,7 \pm 1,6$ см³, количество АФ варьировало от 3 до 7 ($6,1 \pm 2,9$). Соответственно изменениям при серошкальной визуализации, получены показатели кровотока: максимальная скорость кровотока составила $13,0 \pm 1,3$ см/сек, ИР= $0,41 \pm 0,07$, которые статистически значимо не отличались от предыдущего исследования ($p > 0,05$). В контрлатеральном яичнике полифолликулярная реакция отмечалась при размере образования в оперированной гонаде более 2,5 см.

Оценивая параметры овариального резерва у пациенток в подгруппе IIВ *через 12 месяцев* после впервые выполненной монолатеральной энуклеации, установлено улучшение качественных характеристик овариального резерва: $V = 6,7 \pm 1,8$ см³; АФ= $6,1 \pm 2,4$ при сравнении с предыдущим исследованием, $p < 0,05$. При динамической оценке сонографических маркеров во вторую фазу менструального цикла у 7 (48,3%) признаки овуляции отмечены с одинаковой частотой как в оперированном, так и интактном яичниках.

В коллатеральном яичнике сонографическое исследование не выявило статистически значимых отличий при сопоставлении с предыдущим скринингом. КАФ варьировало от 8 до 14 в одном срезе.

Таким образом, сравнительная оценка морфофункционального состояния овариальной ткани у наблюдаемых с эндометриоидными образованиями при рецидивах ЭОЯ показала несколько отличительных особенностей. На дооперационном этапе сонографический скрининг подтвердил полученные рядом других авторов результаты, подтверждающие негативное влияние эндометриоидной ткани на прилежащую яичниковую паренхиму вследствие механизмов «оксидативного стресса» [149,150].

Нами впервые установлены клинико-ультразвуковые параллели при РЭОЯ с учетом морфологического гистотипа. С увеличением диаметра, количества лоцируемых образований внутри овариальной паренхимы и при

портальной визуализации уменьшалась частота овуляторных циклов. При величине образований более 4,5 см в диаметре и с увеличением возраста пациентки (старше 35 лет) отмечалось статистически достоверная редукция овариальной паренхимы вследствие непреднамеренного удаления здоровой ткани яичника после повторного оперативного вмешательства. Использование комбинированной коагуляции для применения дополнительного гемостаза приводило к фиброзированию и нарушению трофики гонад в проекции ворот яичника. Изменения указанных параметров сопровождается увеличением сосудистого сопротивления и указывает на снижение перфузии и нарушение кровообращения на периферии органов, что может быть связано с развитием фиброза и уменьшением объема периферической ткани органа. Механизмом снижения популяции растущих фолликулов, вероятно, является нарушение инициации покоящихся фолликулов и замедление темпов роста на фоне ишемического повреждения. Дезорганизация межтканевых и межклеточных взаимодействий первичного фолликула приводит к его атрезии либо отставанию от нормальных показателей на дальнейших гормон-зависимых этапах развития, что негативно сказывается на эндокринной функции яичника. В совокупности с удалением прилежащей во время энуклеации овариальной ткани создаются условия для уменьшения объема неизменной ткани яичника с выраженной редукцией примордиального фолликулярного пула. Адаптационным механизмом в ответ на преждевременное истощение овариального запаса оперированной гонады выступало транзиторное формирование викарной гипертрофии контрлатерального яичника.

3.2.Значимость сывороточных индикаторов в оценке овариального резерва с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников до и после оперативного вмешательства

В соответствии с современными акцентами остается актуальным поиск эндокринных маркеров овариального резерва согласно источникам мировых и отечественных научных исследований. Не существует единого алгоритма индикации гормонального статуса при эндометриозе яичников. Однако имеются убедительные доказательства того, что при эндометриоидных образованиях яичников целесообразным является определение концентрации уровня антимюллера гормона, фолликулостимулирующего гормона и протеина ингибина В, как наиболее достоверных маркеров овариального резерва [29,32,54,62,224,228].

В соответствии с регламентированными целью и задачами исследования, нами изучены эндокринные индикаторы фолликулярного запаса до и после монолатеральной лапароскопической цистэктомии у пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников. В исследование вошли 128 больных с эндометриозом яичников, которые изучены проспективно.

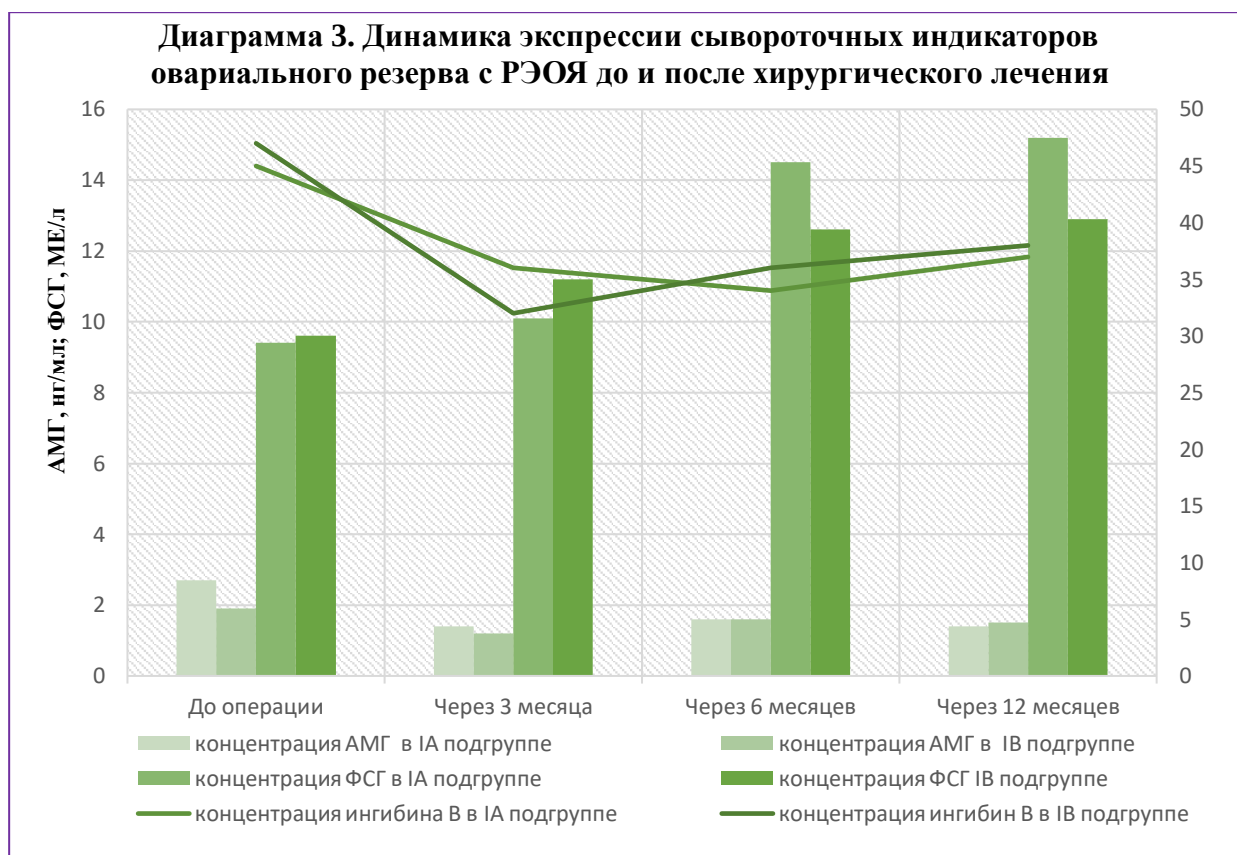
Основную группу (I) составили 88 пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников (РЭОЯ), во *II – группу сравнения* - вошли 40 наблюдаемых с впервые выявленным эндометриозом (ЭОЯ). Учитывая гистологический вариант, все наблюдаемые были подразделены на две подгруппы. В *подгруппу А* вошли пациентки с *кистозным*, в *подгруппу В* – с *железисто-кистозным вариантом*.

Определение гормонального статуса проводили через 3, 6 и 12 месяцев на 2-5 день менструального цикла до и после оперативного вмешательства. Нами исключена необходимость подсчета концентрации маркеров через 1 месяц после оперативного вмешательства вследствие сохранения ишемии, стромального отека и ареактивного воспаления в паренхиме яичника, что ранее было доказано в работе, выполненной на нашей кафедре [29].

Оценивая концентрацию параметров овариального резерва до и через 3-6-12 месяцев после оперативного вмешательства, нами выявлены межгрупповые параллели.

3.2.1. Сывороточные индикаторы овариального резерва с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников до и после оперативного вмешательства с учетом гистологического варианта

Известно, что на протяжении жизненного цикла отмечается снижение фолликулярного пула яичников и ооцитов, соответственно, вызывая редукцию секреции гранулезными клетками ингибина В и антимюллера гормона (АМГ). Низкие значения ингибина В сопровождаются моментальным и резонансным выбросом гипофизарного гонадотропина – фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в раннюю фолликулярную фазу [36,86,103,106,120,125,131,148,215,228]. Исходя из вышесказанного, многими исследователями подчеркивается целесообразность оценки овариального резерва на основании упомянутых маркеров. Однако, наиболее достоверным сывороточным тестом фертильности на сегодняшний день признан антимюллеров гормон, гликопротеин, синтезируемый не только антральными фолликулами, но первичными и преантральными, которые не подвергаются воздействию ФСГ. Отсутствие корреляции с уровнем гипофизарных гонадотропинов, приемом гормональных контрацептивов, с индексом массы тела и перманентная концентрация на протяжении менструального цикла являются обоснованием для назначения эндокринного индикатора для оценки овариального резерва.



Сывороточный уровень антимюллера гормона у 68 наблюдаемых с кистозным вариантом РЭОЯ (IA подгруппа) на **предоперационном этапе** составил $2,7 \pm 1,3$ нг/мл, что в 1,3 раза меньше, чем в группе нероцидивов ($3,9 \pm 0,4$ нг/мл), $p < 0,05$ (таблица 13). В качестве возможных триггеров снижения АМГ при эндометриозе рядом авторов подчеркивается влияние реактивных форм кислорода вследствие оксидативного стресса [149,159]. Нарушенный стероидогенез в гранулезных клетках фолликулов, дистрофические процессы в клетках гранулезы, изменение состава фолликулярной жидкости, повышенный апоптотический индекс клеток гранулезы - следствие избыточной продукции многочисленных биологически активных медиаторов и цитокинов в рецидивных гетеротопиях, что не способствует поддержанию качества созревающих ооцитов и процессу нормальной прегравидарной трансформации эндометрия [212,227].

Редуцирующее влияние эндометриоидной болезни на пул растущих фолликулов после органосохраняющих оперативных вмешательств на яичниках ассоциирован с непреднамеренным удалением интактной ткани яичника с

энуклеированным ЭОЯ, в результате чего, по данным Kitajima и соавт., снижение уровня концентрации ингибирующего фактора Мюллера происходило на 42% от исходного [150]. Использование хирургических энергий для остановки кровотечения вследствие технически осложненной энуклеации РЭОЯ приводит к фиброзированию и нарушению кровоснабжения гонад в проекции расположения основного сосудистого пучка [11,29,54,70,227].

При детализации наблюдаемых с кистозным вариантом РЭОЯ, при величине эндометриоидных образований от 4,5 до 6 см у 17 (25,0%) среднее значение АМГ имело тенденцию к нижней границе норматива или ниже референсных показателей ($2,0 \pm 1,3$ нг/мл), объем здоровой ткани яичника колебался от 2,7 до 4,5 см³. Низкие значения АМГ в данных наблюдениях подтверждают формирование фиброзирующего воздействия в проекции ранее выполненной энуклеации РЭОЯ. Ремоделирование внутрияичниковой архитектоники приводит к разобщению анастомозов между яичниковой артерией и яичниковой ветвью маточной артерии, залегающих в брыжейке маточной трубы, приводя к изменению кровоснабжения яичника [36]. Регистрируются признаки развивающейся яичниковой недостаточности, нарушение кровоснабжения яичника, фолликулогенеза и овуляции [133].

Анализируя эндокринные факторы репродуктивного потенциала через **3 месяца** после моностеральной энуклеации в подгруппе IA, установлено снижение АМГ в 1,9 раз ($1,4 \pm 0,4$ нг/мл) при сопоставлении с дооперационными значениями, что, вероятно, обусловлено формированием асептического воспаления, сопровождающегося экссудацией, гиперемией, отеком паренхимы оперированной гонады в результате технически затрудненного стриппинга рецидивирующего образования [162].

Наиболее выраженное снижение антимюллерова гормона выявлено у пациенток, дважды перенесших оперативное лечение в анамнезе, за счет выраженной редукции фолликулярного аппарата - $1,8 \pm 1,1$ ($p < 0,05$) и у наблюдаемых позднего репродуктивного возраста (35-39 лет) - $1,4 \pm 0,4$ нг/мл. У 6 наблюдаемых старше 35 лет с диаметром образований более 4,5 см,

концентрация антимюллера гормона имела самые низкие значения и варьировала от 0,37 до 0,56 нг/мл.

Таблица 13

Экспрессия сывороточных индикаторов овариального резерва у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриозными образованиями яичников

Эндокринный индикатор	Группы	Под-группы	До операции	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
АМГ, нг/мл	I группа РЭОЯ	A	2,7±1,3	1,4±0,4	1,6±0,9	1,4±0,9
		B	1,9±1,4	1,2±0,5	1,6±0,7	1,5±0,8
	II группа ЭОЯ	A	3,9±0,4*	3,1±0,6	2,6±1,2*	2,4±1,6
		B	2,9±0,6	2,6±0,4*	2,4±0,8	2,5±0,9
ФСГ, МЕ/л	I группа РЭОЯ	A	9,4±3,4	10,1±2,7	14,5±3,6	15,2±3,9
		B	9,6±3,6	11,2±2,2	12,6±4,4	12,9±3,4
	II группа ЭОЯ	A	7,8±2,8	8,7±3,2	8,6±2,8*	8,0±2,6*
		B	7,1±2,9	7,9±2,6	7,6±3,4	7,2±3,1
Ингибин В, пг/мл	I группа РЭОЯ	A	45±7,7	36±5,6	34±6,5	37±7,2
		B	47±9,5	32±4,8	36±7,2	38±5,6
	II группа ЭОЯ	A	83±12,5*	62±18,6	57±8,9*	65±5,6
		B	67±7,5	60±7,8	62±5,6	68±7,5*

* $p < 0,05$ по сравнению с показателями I группы

Нами не получено достоверно значимых отклонений в общегрупповых значениях АМГ *через 6 месяцев* в сравнении с предыдущим обследованием - 1,6±0,7 нг/мл. У 22 (32,4%) наблюдаемых нами отмечено улучшение морфофункционального состояния яичника (в 1,3 раза при сопоставлении с результатами через 3 месяца – базальный уровень АМГ - 1,7±0,8 нг/мл), что связано с минимальным травмирующим электрохирургическим воздействием в проекции вылущивания РЭОЯ и, по-видимому, адаптивной реакцией контрлатеральной гонады. У 46 (67,6%) выявлено достоверно значимое снижение антимюллера гормона (1,1±0,6 нг/мл), что ассоциировано с показателями сонографического скрининга: объем оперированного яичника составил 4,7±1,6 см³, количество АФ варьировало от 3 до 6 (4,1±1,8). На

протяжении всего периода наблюдения у 8 наблюдаемых с диаметром более 3 см и локализации в области ворот яичника сохранялись выраженные нарушения морфофункционального состояния: объем яичника $3,6 \pm 0,8$ см³ и количество АФ - $3,1 \pm 0,5$, что сопровождалось снижением сывороточной концентрации антимюллерова гормона до 0,4 нг/мл. Индивидуально установлено, что интраоперационно энуклеация в ходе выполнения тракций и контратракций была технически затруднена, что потребовало применение комбинированного гемостаза с использованием биполярной и аргоноплазменной коагуляции [217,219].

Сывороточные показатели овариального резерва *через 12 месяцев* после моностеральной энуклеации рецидивирующего эндометриоидного образования оставались значительно сниженными: АМГ ($1,4 \pm 0,9$ нг/мл), объем оперированного яичника ($3,8 \pm 1,4$ см³), количество АФ ($3,7 \pm 2,8$). При индивидуальном анализе у 18 (26,5%) исследуемых объем яичника не превышал 3 см³, КАФ варьировало от 1 до 4 ($2,5 \pm 1,5$), что наблюдалось при величине образования более 4,5 см и при парапортальной локализации. Секреция ингибирующего фактора Мюллера в клетках гранулезы снижалась до 0,3 нг/мл. У 3 наблюдаемых с диаметром более 4,5 см и локализацией в области ворот яичника на протяжении всего периода наблюдения объем яичника не превышал 3 см³, в структуре яичника фолликулы не визуализировались, кровоток не регистрировался, признаки овуляции на протяжении всего периода наблюдения не выявлены – эхографическая картина соответствовала синдрому истощенных яичников. Возрастной контингент исследуемых находился в разбросе 35-39 лет. Максимальные цифры ингибирующего вещества Мюллера зарегистрированы у 4 пациенток ($2,4 \pm 0,2$ нг/мл) со сформировавшейся викарной гипертрофией контрлатерального яичника, как адаптивной способностью гонады на повреждающее воздействие, обусловленной слаженной взаимосвязью нейрогуморальных и паракринных сигналов, регулирующих процессы фолликулогенеза и атрезии [253].

Информация о механизмах индукции и регуляции формирования примордиальных фолликулов, а также их вступление в рост и созревание остается фрагментарной, несмотря на многочисленные данные мировой литературы [18,19,20,172,109].

Персонализированный анализ секреции *фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)* показал, что значение его соответствовало нормативным показателям и стремилось к верхней границе референсных значений ($9,4 \pm 3,4$ МЕ/л), находясь в разбросе от 5,4 до 12,4 МЕ/мл. Наиболее выраженный подъем секреции фоллитропина отмечен у пациенток, дважды перенесших оперативное лечение в анамнезе, за счет редукции фолликулярного аппарата - $1,8 \pm 2,1$ ($p < 0,05$) и контингента позднего репродуктивного возраста (35-39 лет) - $12,2 \pm 4,7$ МЕ/л. В зависимости от размера и локализации, максимальные параметры ФСГ получены при величине эндометриоидных образований от 4,5 до 6 см у 17 (25,0%). При сопоставлении с другими индикаторами овариального резерва отмечено, среднее значение АМГ находилось на нижней границе нормы ($2,0 \pm 1,3$ нг/мл), объем здоровой ткани яичника колебался от 2,7 до 4,5 см³.

В послеоперационном периоде *через 3 месяца* в IА подгруппе установлено повышение концентрации ФСГ ($10,1 \pm 2,7$ МЕ/л). Принимая во внимание возрастной контингент исследуемых старше 35, отмечены максимальные значения фоллитропина ($16,3 \pm 5,2$ МЕ/л), что в 1,8 раз больше в сравнении с дооперационными значениями - $9,4 \pm 3,4$ МЕ/л, $p < 0,05$. Таким образом, отсутствие адекватного ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами позволяет сделать предположение о дезорганизации внутриорганных механизмов регуляции и низкой способности к адаптации тканевых элементов яичника, что сопровождается усилением процессов атрезии с последующим снижением количества генеративных элементов. Резюмируя анализ секреции ФСГ *через 6-12 месяцев* после односторонней цистэктомии РЭОЯ, концентрация искомого белка была достоверно выше при сопоставлении с дооперационными показателями и через 3 месяца от ранее

полученных значений ($10,1 \pm 2,7$ МЕ/л и $14,5 \pm 3,6$ МЕ/л, $10,1 \pm 2,7$ МЕ/л и $15,2 \pm 3,9$ МЕ/л $p < 0,05$). Данные сонографического скрининга и эндокринного статуса, характеризующиеся перманентной гиперсекрецией ФСГ, свидетельствуют о гипергонадотропной недостаточности яичников.

В работе Tadros T. (2016) отмечено, что уровень АМГ позитивно коррелировал с числом малых антральных фолликулов и уровнем ингибина В, однако не наблюдалось взаимосвязи АМГ с уровнем остальных гормонов, прямо или косвенно задействованных в последовательных стадиях фолликулогенеза. Принято считать, что концентрация ингибина В уменьшается при снижении овариального резерва в связи с уменьшением количества созревающих фолликулов и соответственно функционального гранулезного фолликулярного эпителия, способного синтезировать данный маркер [11,62,233].

Анализируя динамические значения секреции **ингибина В**, отмечены изменения при сопоставлении дооперационных показателей с послеоперационными. До хирургического лечения концентрация ингибина Вимела близкие к умеренно-сниженным показателям ($45 \pm 7,0$ пг/мл). Низкие значения протеина коррелировали с пороговыми значениями антимюллера гормона у когорты исследуемых с наличием в анамнезе указания на дважды оперированный яичник - $37 \pm 4,6$ пг/мл, при этом отмечалась обратная связь с уровнем секреции ФСГ.

По мере динамического наблюдения у категории исследуемых с кистозным вариантом РЭОЯ превалирующая редукция ингибина В отмечена **через 3 месяца** после операции $36 \pm 5,0$ пг/мл, что обусловлено сохраняющимися экссудативными процессами в овариальной ткани и недостаточной визуализацией фолликулярного аппарата. При сопоставлении гормонального гомеостаза **через 6-12 месяцев** статистически значимых колебаний не получено. Однако важно отметить, что уровень секреции ингибина В при эксцентричной локализации РЭОЯ превышал искомый при парапортальной в 1,4 раза, $p < 0,05$ (таблица 13). Низкие значения белка после молатерального вылуцивания

РЭОЯ коррелируют с эхоскопическими маркерами сниженного овариального резерва и наблюдающимся «плато» стромального интраовариального кровотока. Не исключается роль повреждения внеорганного сосудистого комплекса, залегающего в брыжейке яичника и маточной трубы, и обеспечивающего достаточную концентрацию половых гормонов в тканях гонад. Предполагается, что выраженность снижения ОР варьирует у разных пациенток в зависимости от индивидуальных особенностей расположения анастомозов и преобладания той или иной артерии в кровоснабжении яичника [36].

Оценивая биохимические индикаторы овариального резерва среди пациенток с *железисто-кистозным вариантом РЭОЯ (IA подгруппа)*, концентрация *АМГ* до хирургического лечения изменялась от 0,3 нг/мл до 3,4 нг/мл ($1,9 \pm 1,4$ нг/мл), что в 1,4 раза меньше, чем при кистозном варианте рецидивирующего эндометриоза яичников, $p < 0,05$. Наиболее низкие значения *АМГ* установлены у 3 из 5 наблюдаемых, эхоскопически у которых определялось 2 эндометриоидных образования, при этом объем овариальной ткани не превышал 3 см³. Значения гормона варьировали от 0,3 нг/мл до 0,7 нг/мл.

При динамической оценке уровня секреции *АМГ через 3 месяца* установлено среднегрупповое достоверно значимое снижение показателя по сравнению с дооперационными значениями ($1,2 \pm 0,5$ нг/мл), $p < 0,05$. У 7 наблюдаемых, у которых объем пораженного яичника имел значение менее 3 см³, показатели *АМГ* варьировали от 0,2 до 0,5 нг/мл, составляя в среднем $0,4 \pm 0,3$ нг/мл.

Анализируя сывороточную концентрацию ингибирующего вещества Мюллера *через 6 месяцев*, отмечалось статистически незначимое повышение показателей антимюллера гормона ($1,4 \pm 0,8$ нг/мл), который находился в разбросе от 0,2 до 2,1 нг/мл, что, вероятно, обусловлено компенсаторно-приспособительной реакцией контрлатерального яичника с формированием викарной гипертрофии. Тем не менее, значения *АМГ* достигали минимальных

при диаметре РЭОЯ более 25 мм у 6 (75,0%) и локализации в области ворот яичника, где использовался дополнительный гемостаз при повышенной кровоточивости и объем оперированной гонады не превышал 3 см³. При цветовом доплерометрическом картировании наблюдались сниженные параметры перфузии желтого тела вследствие фиброзирования в месте дополнительной коагуляции (МАС - $8,8 \pm 2,7$ см/сек, ИР - $0,52 \pm 0,13$).

При изучении гормонального гомеостаза *через 12 месяцев* после моностеральной энуклеации РЭОЯ мы не получили достоверно значимых отклонений АМГ при сравнении с предыдущим исследованием ($1,4 \pm 0,7$ нг/мл и $1,5 \pm 0,8$ нг/мл, $p > 0,05$). Анализируя динамику колебаний после оперативного лечения, уровень секреции антимюллерова гормона снизился в 1,3 раза при анализе с дооперационными концентрациями ($1,9 \pm 0,7$ нг/мл, $p < 0,05$). Минимальные численные показатели АМГ зафиксированы у 6 (30%) с объемом яичника не выше 3 см³, в структуре яичника фолликулы не визуализировались, кровотоков не регистрировался, отсутствовали овуляторные изменения – эхографическая картина соответствовала синдрому истощенных яичников.

Оценивая численные уровни концентрации ФСГ до хирургического вмешательства, мы не выявили достоверных отличий от концентраций гормона у наблюдаемых с кистозным вариантом РЭОЯ ($9,4 \pm 3,4$ МЕ/л и $9,6 \pm 3,6$ МЕ/л, $p > 0,05$). Однако отмечена зависимость между уровнем фоллитропина и величиной образования. У 15 (75%) наблюдаемых с величиной образования более 25 мм, значения ФСГ изменялись от 8,6 до 13,2 МЕ/л.

Результаты анализа уровня фолликулостимулирующего гормона в подгруппе IV *через 3 месяца* выявили повышение концентрации ФСГ в сыворотке крови - $11,2 \pm 2,2$ МЕ/л. Обращает на себя внимание экспрессия фолликулостимулирующего гормона у пациенток с 2 визуализируемыми образованиями в проекции ворот яичника, численные показатели которой достигают 15,6 МЕ/л, по-видимому, обусловленные снижением плотности клеток-мишеней гранулезы в паренхиме яичника и нарушением развития антральных фолликулов [3].

Определяя уровень секреции ФСГ для оценки тотального овариального резерва *через 6-12 месяцев* после молатерального вылуцивания РЭОЯ железисто-кистозного варианта, нами получены достоверно выше значения при сопоставлении с дооперационными показателями. Гиперсекреция ФСГ (среднее значение достигало 15,8 МЕ/л) зафиксирована у 6 из когорты исследуемых с объемом яичника не выше 3 см³, в структуре яичника фолликулы не визуализировались, кровоток не регистрировался, отсутствовали овуляторные изменения – эхографическая картина соответствовала синдрому истощенных яичников.

Изучение *ингибина В* в динамике на дооперационном этапе выявило снижение значений параметра у пациенток с железисто-кистозным вариантом РЭОЯ (47+9,5 пг/мл). Корреляции между величиной образования и локализацией нами не получено.

На послеоперационном обследовании *через 3 месяца* средний показатель *ингибина В* составил 32+4,8 пг/мл, что можно расценить как достоверный признак существенной редукции фолликулярного резерва.

Через 6-12 месяцев после молатеральной энуклеации РЭОЯ железисто-кистозного варианта, выявлена отрицательная корреляция между ингибином В и уровнем ФСГ, а также существенная положительная связь между ингибином В и количеством антральных фолликулов, подсчет которых проводился с помощью ультразвукового исследования. Так, максимально низкие концентрации ингибина В (32+4,8 пг/мл) получены у пациенток с эхографическими и биохимическими признаками синдрома истощенных яичников.

Таким образом, нами выполнено изучение гормонального гомеостаза у пациенток с РЭОЯ с учетом морфологических вариантов до и после лапароскопической молатеральной энуклеации. Исходя из полученных результатов, дооперационные показатели антимюллера гормона при кистозном варианте превышали таковые при железисто-кистозном в 1,4 раза, что, вероятно, связано с более деликатной кистэктомией во время первичного

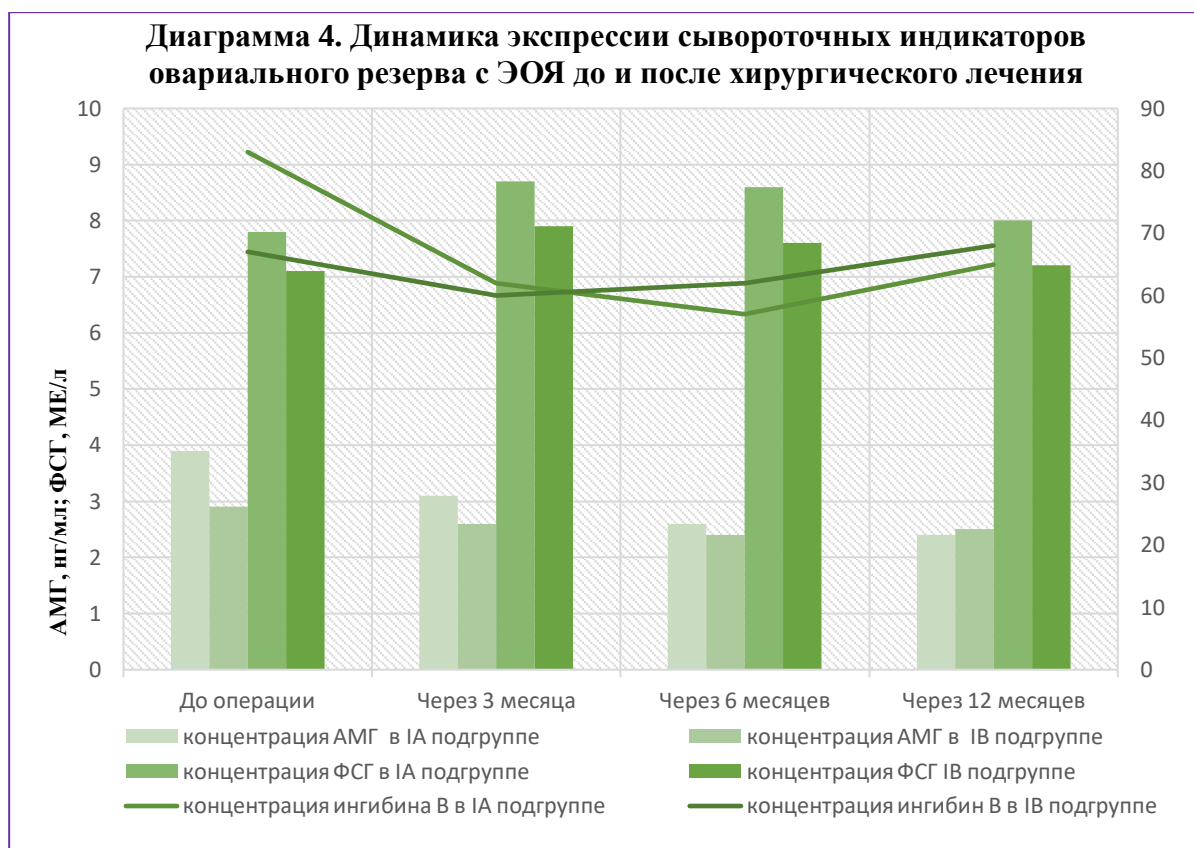
оперативного вмешательства в связи с четкой дифференциацией стенки образования и овариальной ткани. Кроме того, низкие базальные значения АМГ в IV подгруппе могут быть трактованы современной теорией «оксидативного стресса» вследствие потенцирования реактивных форм кислорода в прилегающей к РЭОЯ здоровой паренхиме яичника. Достоверно значимые потери фолликулярного пула при сопоставлении сонографических и эндокринных маркеров ассоциированы с величиной образования, парапортальной локализацией и использованием комбинированных методов гемостаза. Повышение в сыворотке крови концентрации ФСГ, снижение концентраций ингибина В наряду со сниженной секрецией АМГ, вероятно, свидетельствуют о нарушении гормон-зависимых стадий роста фолликулов. Так, при оценке функциональных показателей овариального резерва у пациенток в отдаленные сроки выявлена тенденция к формированию гипергонадотропного состояния и яичниковой недостаточности.

3.2.2. Сывороточные индикаторы овариального резерва с впервые выявленными эндометриoidными образованиями яичников до и после оперативного вмешательства с учетом гистологического варианта

В настоящее время остается актуальным вопрос изучения овариального резерва у наблюдаемых с эндометриoidными образованиями яичников. Ранее на нашей кафедре выполнены работы по изучению морфофункциональной активности яичников до и после органосохраняющих операций в связи с ЭОЯ в зависимости от расположения, величины, характера и вида используемой хирургической энергии [29,61]. Однако нами впервые изучено состояние фолликулярного пула яичников при первично диагностированных эндометриoidных образованиях яичника в зависимости от гистологического варианта. Все наблюдаемые подразделены на две подгруппы. В *подгруппу А* вошли пациентки с кистозным вариантом, в *подгруппу В* – с железисто-кистозным вариантом.

Оценивая биохимические индикаторы овариального резерва (таблица 13) среди наблюдаемых с **кистозным вариантом впервые выявленного эндометриоза (подгруппа ПА)**, на дооперационном этапе отмечаются достоверно выше значения базального уровня антимюллерова гормона ($3,9 \pm 0,4$ нг/мл), что в 1,4 раза превышает аналогичные показатели в IA подгруппе ($p < 0,05$) (диаграмма 4). Показатели АМГ в подгруппе ПА имели обратную корреляционную связь с величиной образования и зависели от локализации РЭОЯ.

Результаты статистического анализа базального уровня секреции АМГ **через 3 месяца** после оперативного вмешательства демонстрируют достоверно меньший уровень искомого параметра при сопоставлении с дооперационными значениями ($3,1 \pm 0,6$ нг/мл), $p < 0,05$). Нами выявлена зависимость концентрации АМГ от размера ЭОЯ и локализации. При индивидуальном анализе установлено, что концентрация базального уровня гормона при размере образования менее 4,5 см в 1,4 раза превышает таковые при величине ЭОЯ более 4,5 см. При локализации в области ворот яичника у 13 из 25 уровень АМГ оказался достоверно ниже, чем при эксцентричной локализации ($2,4 \pm 1,6$ нг/мл и $2,8 \pm 1,2$ нг/мл, $p < 0,05$), вероятно, вследствие повышенной кровоточивости, интраоперационно повлекшей продолжительное применение дополнительного гемостаза в проекции сосудисто-нервного пучка.



Оценивая маркеры овариального резерва *через 6-12 месяцев*, продолжалась отмечаться тенденция к снижению концентрации АМГ (таблица 13) при сопоставлении с дооперационными значениями. Сравнение рецидивирующего и впервые выявленного эндометриоза выявило статистически достоверные колебания антимюллера гормона: после повторной лапароскопии значение было в 1,7 раза меньше, чем через год после однократного оперативного вмешательства ($1,4 \pm 0,9$ нг/мл и $2,4 \pm 1,6$ нг/мл, $p < 0,05$).

Анализ секреции ФСГ у пациенток *до оперативного вмешательства* в подгруппе ПА показал соответствие нормативным значениям ($7,8 \pm 2,8$ МЕ/л). Внутригрупповой корреляции между уровнем фолликулостимулирующего гормона и размером образования не получено.

Через 3 месяца после хирургического лечения выявлено повышение уровня секреции ФСГ в сыворотке крови ($8,7 \pm 3,2$ МЕ/л). Максимальное увеличение показателя отмечено у наблюдаемых с локализацией ЭОЯ в проекции ворот яичника и при величине образования более 4,5 см ($9,8 \pm 4,2$ МЕ/л). Изучая

численные значения ФСГ *через 6 месяцев* после впервые проведенной моностеральной энуклеации ЭОЯ, наиболее высокие значения получены при диаметре ЭОЯ более 4,5 см ($10,6 \pm 2,4$ МЕ/л), что косвенно подтверждает редукцию фолликулярного резерва вследствие непреднамеренного удаления интактной овариальной ткани. *Через 12 месяцев* статистически достоверных колебаний от предыдущего исследования не получено. Анализ показал, что при сопоставлении с аналогичным вариантом рецидивирующего эндометриоза, значения во ПА подгруппе в 2 раза меньше, чем при повторно оперированных ЭОЯ, $p < 0,05$ (таблица 13).

Концентрация *ингибина В* претерпевала некоторые изменения. До оперативного вмешательства в связи с впервые выявленными ЭОЯ уровень ингибина В составил $83 \pm 12,5$ пг/мл. Сравнительный анализ показал превышение показателя в 1,9 раза в подгруппе кистозного варианта ЭОЯ, чем в группе рецидивов, $p < 0,05$ (таблица 13). Корреляции маркера овариального резерва от размера и локализации образования не получено. *Через 3 месяца* после хирургического лечения отмечалось максимальное снижение до $62 \pm 18,6$ пг/мл. При сопоставлении параметра через 6-12 месяцев достоверных отличий не получено. Проводя индивидуальный анализ контингента исследуемых после лапароскопического стриппинга, отмечены статистически незначимое снижение показателя у пациенток с величиной более 4,5 см и парапортальным расположением ($64 \pm 23,8$ пг/мл), что обусловлено реабилитацией фолликулярного пула в контрлатеральном яичнике.

Изучение маркеров овариального резерва до оперативного вмешательства *в подгруппе ПВ* продемонстрировало статистически недостоверную разницу уровня АМГ ($2,9 \pm 0,6$ нг/мл) с кистозным вариантом ЭОЯ ($3,9 \pm 0,4$ нг/мл).

Сонографический скрининг наблюдаемых с *железисто-кистозным вариантом ЭОЯ* до оперативного вмешательства выявил неизмененную ткань яичника с гипоэхогенными включениями от 4 до 7 мм в диаметре, ее объем составил, в среднем, $5,8 \pm 1,9$ см³. КАФ $5,6 \pm 1,1$. Оценивая локализацию, у 8 (53,3%) РЭОЯ располагались в области ворот яичника, у 7 (46,7%) –

эксцентрично. В зависимости от локализации достоверные колебания уровня секреции антимюллера гормона не получены. В послеоперационном периоде уровень основного маркера репродуктивного потенциала ингибирующего вещества Мюллера претерпевал значимые изменения на протяжении всего периода динамического наблюдения. Проводя анализ антимюллера гормона **через 3 месяца**, установлено снижение среднего показателя концентрации АМГ до $2,6 \pm 0,4$ нг/мл. При сопоставлении с рецидивирующим вариантом ЭОЯ, превышение в ПВ группе составило более, чем в 2 раза, $p < 0,05$ (таблица 13).

Оценивая полученные результаты **через 6-12 месяцев**, мы не выявили значимых отклонений в концентрации АМГ при сравнении с предыдущим исследованием. Сопоставляя эндокринный статус у когорты наблюдаемых с впервые выявленным и рецидивирующим эндометриозом, получена статистически достоверная разница в уровне антимюллера гормона, $p < 0,05$ (таблица 13). Зависимости концентрации АМГ от величины образования нами не получено.

Анализ секреции ФСГ в оценке репродуктивного потенциала при впервые выявленном эндометриозе продемонстрировал значения в пределах референсных значений **до оперативного вмешательства** ($7,1 \pm 2,9$ МЕ/л). При сравнительном изучении с рецидивирующим вариантом, уровень фоллитропина статистически незначимо отличался, $p > 0,05$. **Через 3 месяца** установлено увеличение ФСГ до $7,9 \pm 2,6$ МЕ/л, при индивидуальной оценке отсутствовала корреляция уровня ФСГ от величины и локализации. В анализируемых группах получены достоверно значимые колебания фоллитропина (таблица 13), что, вероятно, обусловлено варибельным возрастным контингентом исследуемых. После впервые выполненной монолатеральной энуклеации **через 6-12 месяцев** показатели ФСГ оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения. Динамика изменения не выявила достоверных отличий с предыдущим исследованием. Однако, максимальные отклонения показателя ФСГ достигнуты через 12 месяцев при сопоставлении с группой РЭОЯ (IV - $12,9 \pm 3,4$ МЕ/л, ПВ - $7,2 \pm 3,1$ МЕ/л, $p < 0,05$).

Уровень *ингибина В* у наблюдаемых в подгруппе ПА составил $67 \pm 7,5$ пг/мл до оперативного вмешательства. В подгруппе рецидивов аналогичного варианта - $47 \pm 7,5$ пг/мл. Через 3-6-12 месяцев после энуклеации ЭОЯ значения ингибина В превышали почти в 2 раза показатели при рецидиве ЭОЯ в IV подгруппе. Выраженная редукция фолликулярного пула вследствие непреднамеренного удаления овариальной ткани в повторно оперированной гонаде обусловлена дегенеративными изменениями в клетках гранулезы с последующим снижением продукции одного из предикторов овариального резерва – ингибина В.

Руководствуясь достигнутыми результатами ультразвуковых исследований и данных гормонального обследования, мы модифицировали классификацию овариального резерва у пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичника (таблица 14).

Таблица 14

Характеристика овариального резерва пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников

Индикаторы овариального резерва	Состояние овариального резерва	
	Умеренно сниженный	Экстремально низкий
1. Количество антральных яичников	3-5	<3
2. Объем овариальной ткани, см ³	3-5	<3
3. Индикаторы интраовариальной перфузии:		
▪ Индекс резистентности (ИР)	0,45-0,55	>0,55
▪ Максимальная артериальная скорость (МАС), см/сек	9-13,4	<9
4. Концентрация АМГ, нг/мл	1,0-2,5	<0,9
5. Концентрация ФСГ, МЕ/л	8-12	>12
6. Концентрация ингибина В, пг/мл	20-40	<20

Согласно проведенному анализу, у преобладающего числа пациенток после монолатеральной энуклеации рецидивирующих эндометриоидных образований кистозного гистотипа овариальный резерв был умеренно сниженным (73,5%), у каждой четвертой (26,5%) – экстремально низким. У обследованных с железисто-кистозным вариантом РЭОЯ после хирургического вмешательства удельный вес экстремально низких параметров фертильного потенциала зафиксирован у 30%.

Исходя из достигнутых показателей, пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников с учетом выявленных нарушений овариального резерва на дооперационном этапе следует консультировать у репродуктолога.

Инфертильным пациенткам с умеренным снижением овариального резерва после оперативного лечения целесообразно рекомендовать программу ВРТ через 6 месяцев после оперативного вмешательства во избежание потери овариального резерва с течением времени. При наличии умеренного снижения овариального резерва беременных пациенток необходимо персонифицировать в группу повышенного риска потери беременности и плацентарной недостаточности.

При экстремально низких индикаторах овариального резерва необходим алгоритмированный подход и стратификация репродуктивного потенциала с решением вопроса о необходимости донации ооцитов в рамках реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий.

3.3. Значимость опухолеассоциированного антигена СА-125 в диагностике рецидивирующих эндометриозных образований яичников до и после оперативного вмешательства

На основании изучения динамики уровней опухолеассоциированного антигена СА-125 нами получены межгрупповые различия в течение всего периода наблюдения в сравнении с дооперационными показателями. Анализ концентрации проводился у наблюдаемых с рецидивом и с впервые выявленным эндометриозом яичников в зависимости от гистологического варианта (таблица 15).

У исследуемых с *кистозным вариантом РЭОЯ* до операции уровень СА-125 колебался в пределах от 18 Ед/мл до 240 Ед/мл и составил $78,8 \pm 21,7$ Ед/мл. Выявлена корреляция между концентрацией маркера и размером образования, длительностью межрецидивного интервала и стадией распространения эндометриоза согласно пересмотренной классификации Американского общества фертильности (R-AFS). У наблюдаемых с величиной РЭОЯ более 3 см значение СА-125 составило $104,6 \pm 45,2$ Ед/мл, что в 2,2 раза превышает значение у исследуемых с РЭОЯ менее 3 см ($48,8 \pm 27,8$ Ед/мл), $p < 0,05$. С увеличением продолжительности межрецидивного интервала повышается уровень концентрации СА-125 в сыворотке крови. У наблюдаемых с рецидивом через 3 года после первичной операции среднее значение опухолеассоциированного антигена составила $98,6 \pm 37,2$ Ед/мл.

Таблица 15

Экспрессия опухолеассоциированного маркера СА-125 у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников

Группы	Подгруппы	До операции	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 12 мес
I группа РЭОЯ N=88	A	78,8±21,7 [18;240]	22,6±5,6 [6;29]	19,9±14,2 [5;32]	12,4±7,5 [5;48]
	B	96,5±35,9 [48;180]	24,2±7,9 [7;32]	16,8±11,4 [4;29]	13,4±8,9 [4;24]
II группа ЭОЯ N=40	A	56,8±18,6* [38;88]	10,7±7,4 [8;23]	8,4±3,5* [5;14]	7,8±4,2 [4;15]
	B	72,5±26,8 [18;240]	16,5±6,6* [9;24]	12,3±7,4 [4;19]	11,8±5,8 [6;18]

*- $p < 0,05$

На послеоперационном этапе анализ динамики концентрации СА-125 показал его снижение. *Через 3 месяца* уровень СА-125 у наблюдаемых с кистозным вариантом РЭОЯ уменьшился до $22,6 \pm 5,6$ Ед/мл. Корреляции между постоперационным уровнем онкомаркера и величиной образований не получено.

Через 6 месяцев после монолатеральной энуклеации РЭОЯ уровень СА-125 снизился более чем в 3,5 раза и у всех наблюдаемых без рецидивирования был ниже пороговой величины, не претерпевая изменений в течение всего периода наблюдения.

Средние значения концентрации СА-125 *через 12 месяцев* после хирургического лечения составил $12,4 \pm 7,5$ Ед/мл. У 3 наблюдаемых уровень онкомаркера СА-125 в сыворотке крови варьировал от 37,8 Ед/мл до 48,6 Ед/мл, что в совокупности с ультразвуковой картиной можно расценить, как рецидив эндометриоза яичников.

Оценивая значение опухолеассоциированного антигена СА-125, получены более высокие показатели в подгруппе IB ($96,5 \pm 35,9$ Ед/мл) при сопоставлении с подгруппой IA ($p < 0,05$). В зависимости от величины РЭОЯ, получены достоверные колебания показателя. Так, при величине образования

более 3 см, сывороточная концентрация СА-125 составила $98,7 \pm 27,8$ Ед/мл, что в 1,2 раза превышает искомую при размере менее 3 см - $81,7 \pm 32,4$ Ед/мл, $p < 0,05$. С парапортальной локализацией у 11 наблюдаемых значения СА-125 выше, хотя разница статистически недостоверна, что, по-видимому, обусловлено, эндотелиальной проницаемостью антигена в системный кровоток вследствие близкого расположения к основному сосудистому пучку [204]. Эхографической особенностью при ультразвуковом скрининге было обнаружение 2 эндометриоидных образований в структуре овариальной ткани у 5, у которых отмечены высокие значения опухолеассоциированного антигена СА-125 - $78,6 \pm 18,6$ Ед/мл.

По истечении **3 месяцев** отмечалось достоверное снижение опухолеассоциированного маркера по сравнению с полученным на дооперационном этапе ($24,2 \pm 7,9$ Ед/мл), $p < 0,05$.

Через 6-12 месяцев показатели онкомаркера СА-125 значительно снижались при сопоставлении с ранее выполненным динамическим исследованием и в среднем составили $16,8 \pm 11,4$ Ед/мл и $13,4 \pm 8,9$ Ед/мл и достоверно не отличались от пациенток с кистозным вариантом РЭОЯ ($19,9 \pm 14,2$ Ед/мл и $12,4 \pm 7,5$ Ед/мл), $p > 0,05$.

При изучении изменений концентрации биохимического маркера **в подгруппе IIIA** нами получены различные количественные вариации, что в среднем составило $56,8 \pm 18,6$ Ед/мл. Концентрация СА-125 с размерами ЭОЯ более 4,5 см превышали таковые в 1,8 раз, чем с величиной менее 4,5 см ($67,8 \pm 23,7$ Ед/мл и $37,7 \pm 15,4$ Ед/мл), $p < 0,05$.

Через 3 месяца после оперативного лечения уровень концентрации СА-125 варьировал от 8,5 до 23 Ед/мл. Нами не установлено зависимости послеоперационного снижения онкомаркера от величины образования, которые оставались стабильными.

Оценивая значение опухолеассоциированного антигена **через 6-12 месяцев**, уровень его находился в пределах нормативных значений и достоверно не отличался от ранее выполненных исследований ($8,4 \pm 3,5$ Ед/мл и

7,8±4,2 Ед/мл). У одной пациентки отмечалось повышение уровня СА-125 через 12 месяцев при сопоставлении с предыдущим исследованием, что позволило заподозрить рецидив заболевания.

На дооперационном этапе у пациенток с впервые выявленным эндометриозом (подгруппа ПВ) получены более высокие показатели СА-125 (72,5±26,8Ед/мл) в сравнении с подгруппой ПА и ниже, чем в подгруппе с аналогичным вариантом рецидивирующего эндометриоза ($p<0,05$).

По истечении **3 месяцев** отмечались ниже показатели опухолеассоциированного маркера по сравнению с полученным на дооперационном этапе (16,5±6,6 Ед/мл), $p<0,05$.

На послеоперационном этапе **через 6-12 месяцев** значения опухолеассоциированного антигена СА-125 статистически незначимо снизились при сравнении с ранее выполненным динамическим исследованием и в среднем составили 12,3±7,4 Ед/мл и 11,8±5,8 Ед/мл.

Таким образом, оценка сывороточной экспрессии опухолеассоциированного антигена СА-125 выявила корреляцию между концентрацией маркера, размером образования, длительностью межрецидивного интервала среди наблюдаемых с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников, что позволило отнести его к прогностическим маркерам рецидива заболевания.

Глава 4. ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ И ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

В последние годы, принимая во внимание рецидививирующий характер эндометриоза яичников, в ведении пациенток все шире применяется сочетание хирургического вмешательства и медикаментозной терапии. Тем не менее до настоящего времени ни одна из предложенных стратегий лечения эндометриоза не привела к полному выздоровлению и не позволила избежать рецидивов, что обусловлено множественными полисистемными нарушениями, лежащими в основе этиопатогенеза заболевания. В связи с этим наиболее перспективным направлением в изучении этиологии и патогенеза эндометриоза признано исследование молекулярно- биологических особенностей.

Неоднократно в литературе обсуждался вопрос о непреднамеренном удалении прилежащей интактной ткани яичника вместе с эндометриоидным образованием после лапароскопической энуклеации, приводя к снижению показателей тотального овариального резерва [11,29,53,54,119,181,203]. Однако в силу высокой частоты рецидивирования эндометриоза яичников остается предметом дискуссии механизм влияния повторных хирургических вмешательств на фолликулярный пул и патоморфологические особенности эндометриоидного образования. В диссертационной работе расширено представление о строении стенки эндометриоидного образования на основании морфометрического исследования рецидививирующих и впервые выявленных ЭОЯ. Наряду с морфологической оценкой, произведено иммуногистохимическое фенотипирование с выявлением экспрессии стероидных рецепторов, индексов пролиферации, апоптоза и межклеточной адгезии.

Согласно поставленным цели и задачам, в исследование включены **128** больных с *рецидививирующим* и *впервые выявленным* эндометриозом яичников, которые изучены проспективно. В результате патологоанатомического

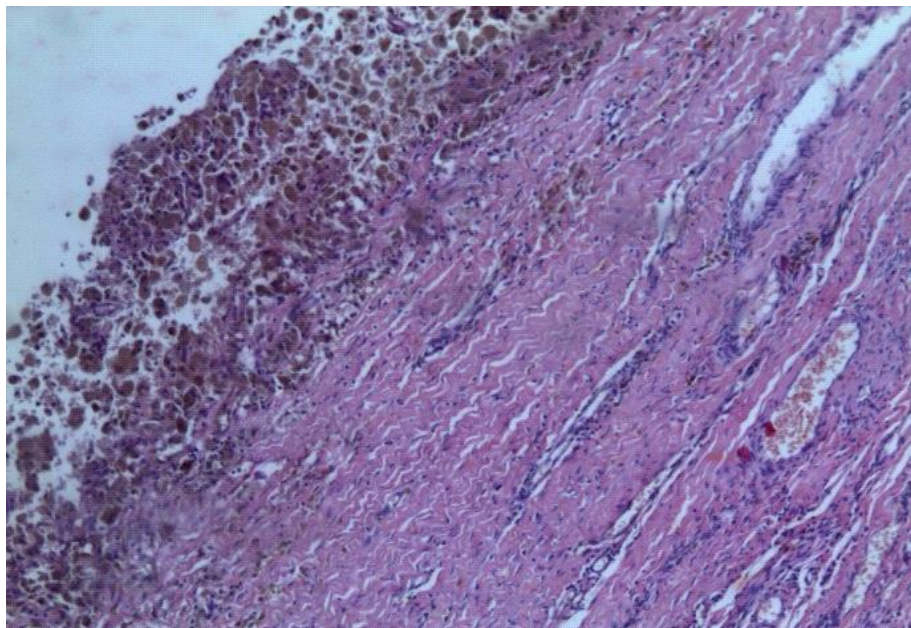
исследования подтвержден эндометриоидный характер образований с верификацией кистозного и железисто-кистозного варианта. В силу того, что частота встречаемости кистозного варианта превалировала среди РЭОЯ, морфометрическое и иммуногистохимическое исследование выполнялось только у пациенток с кистозным вариантом эндометриоза. Иммуногистохимическое исследование проводилось у 88 пациенток: 52 – с рецидивом эндометриоза яичника, 32 – с впервые выявленным эндометриозом яичников. Морфометрическая оценка тканевых образцов яичника, полученных в ходе оперативного лечения, выполнялась 11 наблюдаемым из *I группы* и 12 – из *II группы*.

4.1. Патологоанатомическое исследование с морфометрией рецидивирующих и впервые выявленных эндометриоидных образований яичников

На базе лаборатории клинической морфологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (зав.лабораторией – профессор, д.м.н. Михалева Л.М.) проводилось патоморфологическое исследование полученных образцов эндометриоидных образований яичников. Перед гистологическим исследованием операционный материал окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Маллори с целью определения фиброза стромы стенки эндометриоидного образования.

На основании гистохимической окраски по Маллори был получен сравнительный анализ степени развития фиброза в тканевых фрагментах яичников у пациенток с рецидивом эндометриоза яичников и впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников (рисунок 5). Анализ гистологических препаратов РЭОЯ и ЭОЯ показал значимые различия в аффинности анилинового синего к соединительнотканым элементам.

а



б

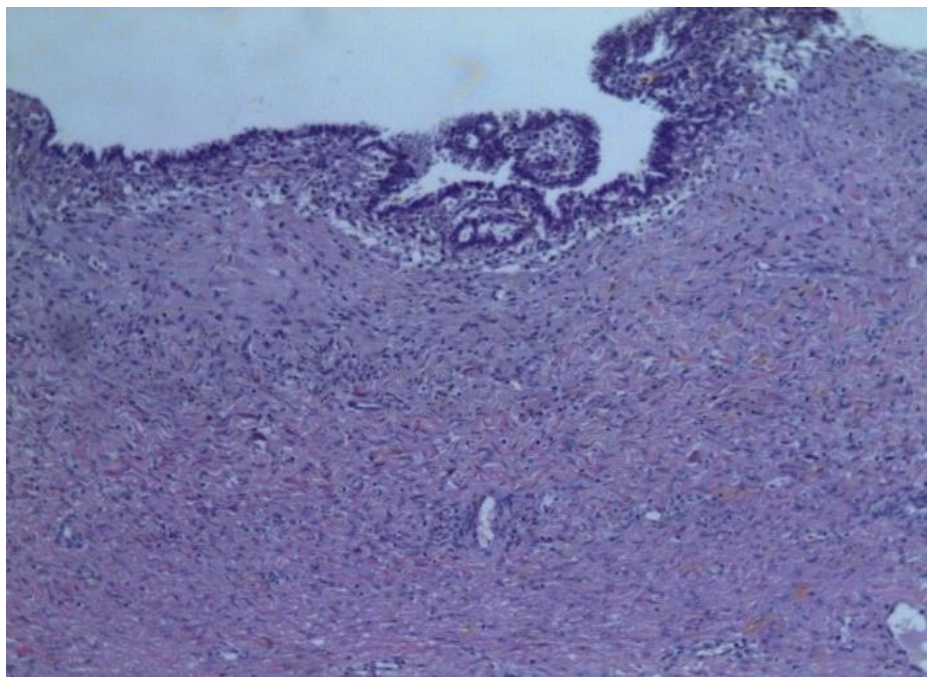


Рисунок 5. Эндометриоз яичников с РЭОЯ (а) и ЭОЯ (б). Давнее кровоизлияние и фиброз в строме РЭОЯ (а). Окраска гематоксилином и эозином; x100.

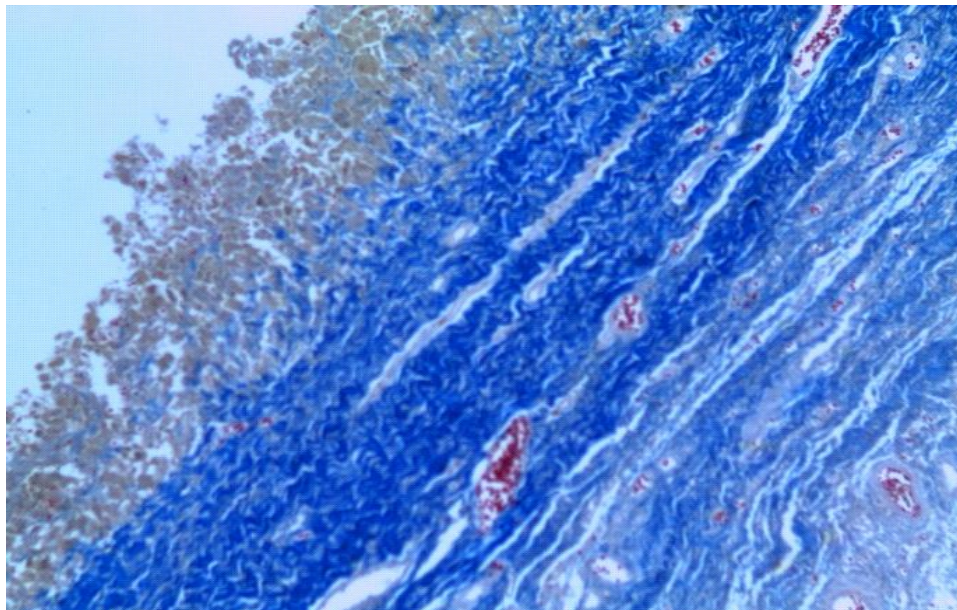
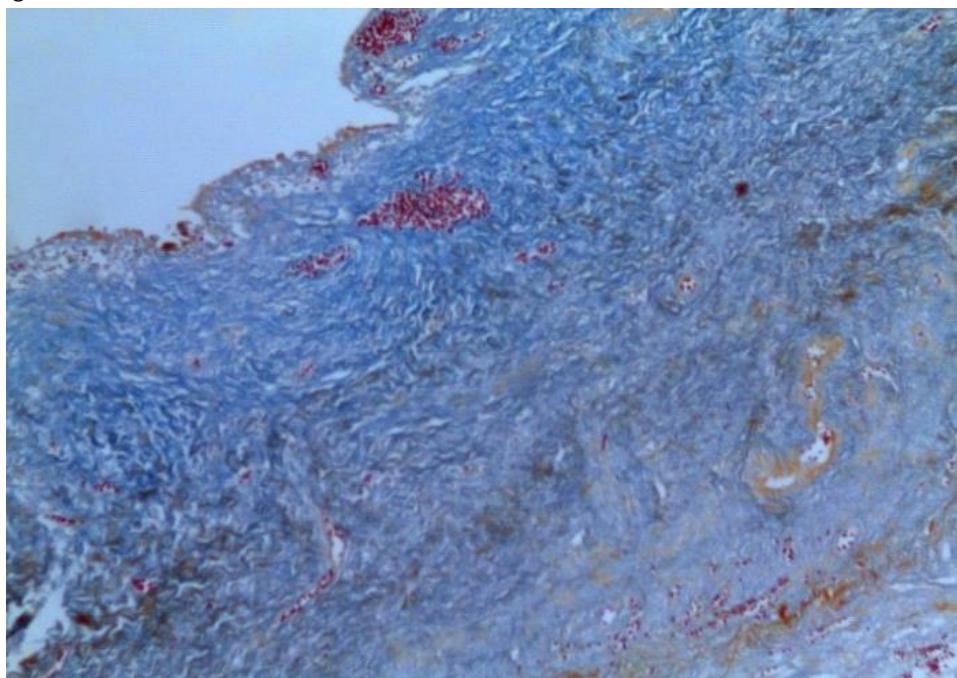
а**б**

Рисунок 6. Эндометриоз яичников с РЕОЯ (а) и ЭОЯ (б). Ярко-синее окрашивание очагов фиброза в строме рецидивирующего эндометриоидного образования яичника (а). Окраска по Маллори; x100.

Гистохимический анализ по Маллори продемонстрировал повышенное сродство к анилиновому синему в образцах с рецидивом эндометриоза яичников в строме кистозного образования. Наряду с этим в стенке эндометриоидного образования встречались очаги давних кровоизлияний, характерных для данного заболевания (рисунок 6).

Опираясь на результаты гистохимического анализа по Маллори, у наблюдаемых с РЭОЯ отмечалось диффузное усиление процессов коллагенообразования и повышение удельного объема коллагеновых волокон в сравнении с таковым при впервые выявленном эндометриозе, свидетельствующее о гипоксическом состоянии органа.

Морфологическое исследование с морфометрией проводилось с использованием анализатора изображения по программе LeicaQwin, выполнялось измерение толщины удаленной ткани яичника (Т, мкм), толщины стенки эндометриоидного образования (Е, мкм) и толщины фиброза стенки (F, мкм). Оценивали качественный и количественный состав фолликулов в удаленной ткани яичника у пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичника и впервые выявленным эндометриозом.

Полученные нами результаты морфометрического исследования свидетельствовали о наличии удаленной ткани яичника, прилежащей к стенке эндометриоидных образований яичников в 100% наблюдений.

Таблица 16

Показатели морфометрического исследования у наблюдаемых с рецидивирующими и впервые выявленными образованиями яичников

Исследуемые показатели	I группа РЭОЯ N=88	II группа ЭОЯ N=40
Средний диаметр образования, мм	33,5±13,9	45,4±18,8*
Толщина удаленной ткани яичника (Т_{ср}, мкм)	1163,07±590,84	827,47±546,3*
Толщина стенки образования (Е_{ср}, мкм)	1483,92±729,76	1350,28±354,82
Толщина фиброза (F_{ср}, мкм)	699,72±255,00	1256,31±405,72*

*- $p < 0,05$ по сравнению с показателями в I группе

Опираясь на показатели, отраженные в таблице 16, *толщина удаленной ткани* яичника в группе РЭОЯ превышала таковую при впервые оперированных ЭОЯ, однако разница оказалась статистически недостоверной (1163,07±590,84 мкм и 827,47±546,3 мкм), $p > 0,05$.

Анализируя *толщину фиброза*, отмечено, что у пациенток с рецидивом заболевания она меньше в 1,7 раза, чем у наблюдаемых с впервые оперированным эндометриозом. Мы полагаем, что полученные результаты обусловлены постоянным динамическим мониторингом ранее оперированных наблюдаемых по поводу эндометриоза яичников из I группы, в то время как мы не можем точно судить о длительности процесса при впервые выявленном заболевании. С увеличением фиброза отмечен рост толщины стенки эндометриоидных образований яичников, что коррелирует с данными Кавтеладзе Е.В. [29].

Таблица 17

Распределение толщины удаленной ткани яичника у наблюдаемых с рецидивирующими образованиями яичников

Изучаемые параметры	Толщина удаленной ткани яичника (Тср, мкм)	p
Диаметр РЭОЯ		
≤3 см	479,80±372,68	p=0,384
>3 см	782,80±466,34	
Расположение РЭОЯ		
парапортальное	980,28±454,31	p=0,047
эксцентричное	668,34±489,72	
Длительность межрецидивного интервала		
≤3 лет	778,34±374,87	p=0,043
>3 лет	968,58±534,28	
Возраст		
20-30	632,80±768,70	p=0,468
31-40	727,33±472,68	
Еср, мкм		
≤1500 мкм	313,80±320,46	p=0,029
>1500 мкм	1003,17±593,31	
Fср, мкм		
≤740 мкм	513,50±591,26	p=0,048
>740 мкм	889,40±585,63	

При детальном микроскопическом анализе (таблица 17) *толщины удаленной ткани* яичника не получено статистически достоверных отличий у наблюдаемых с РЭОЯ с диаметром 3 см и менее в сравнении с образованиями величиной более 3 см (479,80±372,68мкм и 782,80±466,34мкм, p=0,384).

Анализируя показатели морфометрического исследования, *толщина удаленной ткани (Еср)* яичника с РЭОЯ варьировала от 113,74 до 1887,62 мкм ($1163,07 \pm 590,84$ мкм), медиана – 987,5 мкм; *толщина фиброза (Тср)* находилась в разбросе от 387 мкм до 1067 мкм ($699,72 \pm 255,00$ мкм), медиана – 740 мкм. Нами выполнен корреляционно-регрессионный анализ зависимости толщины удаленной ткани яичника от толщины фиброза (рисунок 7). Значение коэффициента корреляции Пирсона составило 0.57, что соответствует прямой заметной тесноте связи в соответствии с таблицей Чеддока между указанными показателями. Данная корреляционная связь признана статистически значимой ($p < 0.01$).

Изучая толщину удаленной ткани яичника у наблюдаемых с *толщиной фиброза (Тср)* более 740 мкм, Тср превышало аналогичные показатели с величиной менее или равной 740 мкм в 1,7 раз ($p = 0,048$). Закономерным можно считать, что с усилением коллагенообразования увеличивается объем удаляемой яичниковой ткани, вероятно, вследствие подэпителиальных сращений с подлежащей тканью яичника у наблюдаемых с РЭОЯ, а также наличием молодых форм фибробластов, характеризующихся повышенной митотической активностью [203].

В ходе морфометрического исследования установлено, что толщина стенки РЭОЯ прямо пропорционально увеличивается с толщиной неизменной ткани яичника. Так, при толщине стенки образования более 1500 мкм, Тср превышала в 3,1 раз параметры в стенке менее или равной 1500 мкм ($p = 0,029$).

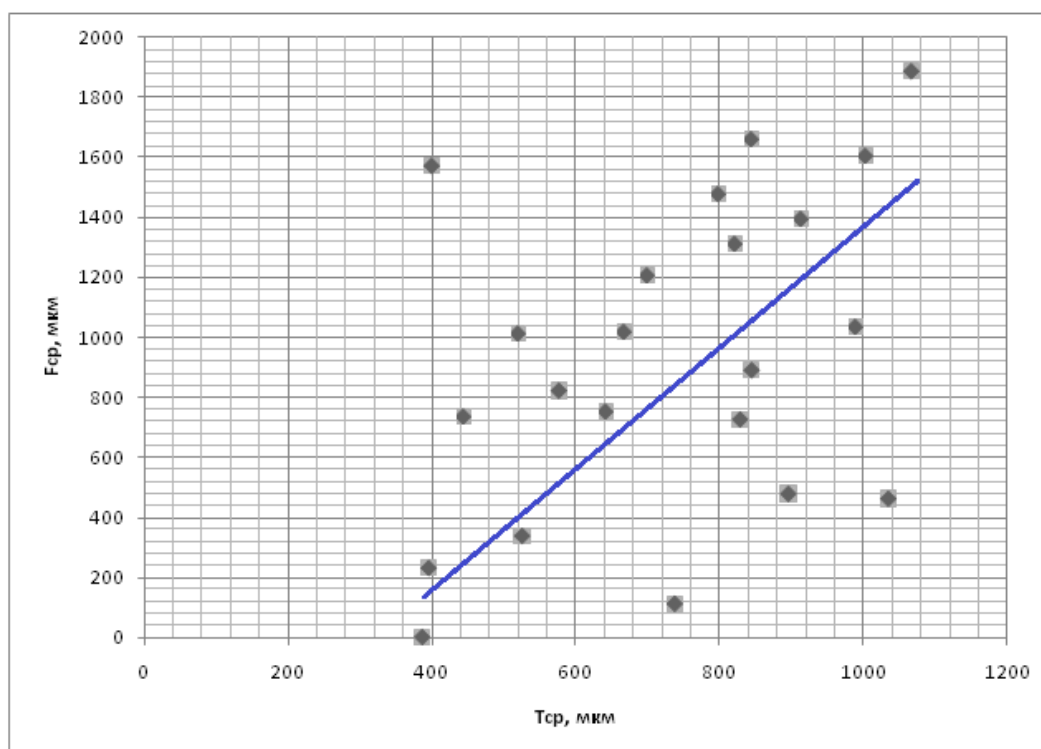


Рисунок 7. Регрессионная зависимость толщины удаленной ткани яичника от толщины фиброза у наблюдаемых с РЭОЯ. Тср – толщина удаленной ткани яичника, Fср – толщина фиброза.

При персонализированном анализе микроскопической картины нами прослежена зависимость *толщины удаленной ткани яичника* от *длительности межрецидивного интервала*. Установлено, что с увеличением периода между хирургическими вмешательствами толщина удаленной ткани яичника увеличивалась.

Оценивая изучаемые параметры с учетом расположения, отмечено, что при парапортальной локализации образования объем удаляемой ткани яичника превышал таковой при эксцентричной локализации в 1,5 раза, $p=0,047$. Достигнутые результаты, вероятно, обусловлены нахождением в проекции ворот яичника основного питающего яичник сосудистого пучка и необходимостью аппликации электрохирургической энергии с целью выполнения гемостаза.

При морфометрическом количественном анализе фолликулярного аппарата получены межгрупповые различия. Так, число фолликулов в *I группе*

в 4,1 раза превышало плотность фолликулов в *группе II* ($28,50 \pm 15,26$ и $7,72 \pm 5,10$, $p < 0,05$).

Руководствуясь результатами мета-анализов зарубежных исследований, овариальный резерв определяется не только количественным составом ооцит-фолликулярной системы, но и качественными характеристиками [102, 119, 181].

Первоначально нами выполнен мультифакторный статистический анализ влияния различных факторов на количество фолликулов у наблюдаемых с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников (таблица 18).

Анализируя РЭОЯ, нами отмечено превалирование примордиальных и первичных фолликулов в структуре стенки образования (таблица 19). Согласно общепринятым критериям, овариальный пул оценивается по количеству примордиальных форм [201]. Нами выполнен корреляционный анализ общей плотности фолликулов с количеством примордиальных и первичных фолликулов. Получена прямая заметная теснота связи с пулом примордиальных фолликулов (коэффициент Пирсона 0,58, $p < 0,05$) и умеренная сила корреляции с числом первичных (коэффициент Пирсона 0,47, $p < 0,05$).

После проведения корреляционного анализа не установлено взаимосвязи между вторичными и общей численностью фолликулов. Оценка фолликулогенеза также показала отсутствие третичных, зрелых и преовуляторных фолликулов, что обусловлено, как проведением хирургического лечения в фолликулярную фазу менструального цикла, так и характеризующихся повышенной митотической активностью молодых форм фибробластов [203].

**Распределение плотности фолликулярного аппарата у наблюдаемых
с рецидивирующими образованиями яичников**

Изучаемые параметры	Плотность фолликулов	P
Диаметр РЭОЯ		
≤3 см	13±7,8	p=0,042
>3 см	29±15,4	
Расположение РЭОЯ		
парапортальное	23,8±5,3	p=0,047
эксцентричное	18,3±8,7	
Длительность межрецидивного интервала		
≤3 лет	21,6±13,7	p=0,059
>3 лет	28,1±8,2	
Возраст		
20-30	27,3±8,7	p=0,038
31-40	8,4±4,2	
Еср, мкм		
≤1500 мкм	4,5±3,3	p=0,009
>1500 мкм	29,4±9,3	
Тср, мкм		
≤600 мкм	3,4±3,2	p=0,007
>600 мкм	33,7±10,8	

Исходя из данных вышеизложенной таблицы, при энуклеации монолатеральных РЭОЯ диаметром более 3 см число фолликулов превышало в

2,2 раза таковое в образцах с величиной образования менее или равной 3 см ($29 \pm 15,4$ и $13 \pm 7,8$, $p=0,042$). Полученный результат свидетельствует о более выраженном влиянии вылушивания на морфофункциональное состояние яичника у наблюдаемых с размером образования более 3 см.

Дифференцированный анализ показателей с учетом локализации продемонстрировал статистически значимые отличия при оценке фолликулогенеза у наблюдаемых с РЭОЯ. Так, при парапортальной локализации, объем фолликулярного пула составил $23,8 \pm 5,3$, что в 1,3 раза больше, чем при эксцентричной локализации образования - $18,3 \pm 8,7$, $p=0,47$.

С увеличением длительности межрецидивного интервала установлена слабая корреляционная связь численности фолликулов. При продолжительности периода между первичным и вторичным хирургическим вмешательством более 3 лет, число фолликулов в энуклеированном образце превышало таковое при временном периоде менее или равным 3 годам в 1,3 раза, однако полученные различия оказались статистически недостоверными ($p=0,059$).

Персонализированный анализ плотности фолликулов с учетом возрастного контингента продемонстрировал наличие сильной связи изучаемого параметра от возраста пациентки (коэффициент Пирсона 0,72, $p<0,05$). На основании выполненных расчетов динамический регресс количества фолликулов в яичниках с увеличением возраста, вероятно, обусловлен процессом физиологического угасания репродуктивной функции и начинающимся формированием синдрома истощенных яичников.

Таблица 19

Морфологическое исследование фолликулярного аппарата

**у наблюдаемых с рецидивирующими и впервые выявленными
образованиями яичников**

Исследуемые показатели	I группа РЭОЯ N=88	II группа ЭОЯ N=40
Среднее количество удаленных фолликулов	28,50±15,26	7,72±5,10*
Примордиальные фолликулы		
неизмененные	5,70±4,50	4,12±3,56
измененные	22,31±18,92	7,32±4,38*
Первичные фолликулы		
неизмененные	0,27±0,64	0,73±0,72*
измененные	0,09±0,03	1,24±0,36
Вторичные фолликулы		
неизмененные	0,09±0,03	0,21±0,14
измененные	0,12±0,06	0,45±0,22*
Третичные фолликулы		
неизмененные		0,14±0,07
измененные		0,11±0,08
Зрелые фолликулы		
неизмененные		0,12±0,06
измененные		0,09±0,04
Преовуляторные фолликулы		
неизмененные		
измененные		

*- $p < 0,05$ по сравнению с показателями в I группе.

При оценке качественного состава фолликулов в удаленной ткани яичника выявлено преобладание примордиальных форм, в меньшей степени представлены первичные и вторичные фолликулы. Важно отметить, что примордиальные являются основным маркером овариального резерва, отражающего репродуктивный потенциал женщин. Преовуляторные

фолликулы во всех исследуемых гистопрепаратах отсутствовали. Третичные и зрелые фолликулы выявлены только в образцах, полученных от пациенток II группы.

При анализе дегенеративных форм обращали на себя внимание признаки: размытость границ резко деформированных фолликулов, ооцитов и их ядер; утолщение, расслоение и гиалиноз базальной мембраны фолликула; формирование межклеточных пространств; нечеткость границы между слоями ткани теки – внутренней и наружной; различная оптическая плотность фолликулярной жидкости и неравномерность ее прокрашивания эозином; присутствие крупных вакуолей в цитоплазме; изменение ширины прозрачной оболочки; дезорганизация клеток гранулезы. Выявленные изменения фолликулярного аппарата подтверждают данные о нарушении фолликулогенеза у пациенток с эндометриозом и свидетельствуют о еще более пагубном влиянии рецидивирующего эндометриоза и повторных оперативных вмешательств. Уменьшение плотности фолликулов, вероятно, вызвано фиброзированием и уменьшением специфичной для коркового вещества стромы. Повышение интенсивности свободнорадикального окисления, наряду со снижением активности антиоксидантной защиты организма при эндометриозе, ведет к аккумуляции токсичных продуктов ПОЛ, которые нарушают ионную проницаемость клеток, целостность клеточных мембран, энергетические и биохимические механизмы регуляции клеточного цикла и, вероятно, является провоцирующим фактором в распространении и прогрессировании эндометриоидного процесса. Качественные изменения характеризуются дегенерацией примордиальных фолликулов, высокой степенью фолликулярной атрезии и преждевременным созреванием фолликулов, вызванные, по мнению отдельных авторов, воспалительным процессом, ассоциированным с эндометриозом [150,151].

4.2. Иммуногистохимический фенотип образцов яичников с рецидивирующих и впервые выявленных эндометриоидных образований яичников

В связи с рецидивирующим течением эндометриоза актуальным является поиск механизмов повторного возникновения заболевания, среди которых важное значение имеет иммуногистохимическое определение экспрессии прогностических маркеров: рецепторов к стероидным гормонам, маркеров пролиферации, апоптоза и молекул клеточной адгезии. В литературных источниках представлены данные о клинико-морфологических особенностях эндометриоза яичников, однако механизмы рецидивирования эндометриоидных образований яичников остаются до конца не исследованными.

На данном этапе целью нашего исследования было изучение иммуногистохимического фенотипа рецидивирующих эндометриоидных образований яичников и обоснование роли нарушений механизмов рецепции эстрогена и прогестерона, процессов пролиферации, апоптоза и клеточной адгезии в патогенезе заболевания.

Определение иммуногистохимического фенотипа проводилось с помощью иммуногистостейнера Bond-max фирмы Leica (Германия) с применением моноклональных антител (DAKO, UK, LabVision, USA): к рецепторам эстрогена и прогестерона, маркеру пролиферативной активности клеток негистоному белку Ki-67, ингибитору апоптоза Bcl-2, проапоптотическому белку p53, белку межклеточной адгезии b-катенину. В основе выбора антигенов лежала оценка их функциональной активности как в рамках контроля фундаментальных процессов пролиферативной активности, апоптоза, межклеточной адгезии, так и в отношении более специфических механизмов, в частности, участие в эстроген- и прогестеронопосредованных сигнальных каскадах. Экспрессию антител оценивали в эпителиальном и в стромальном компонентах эндометриоидных образований яичников.

Нами изучен иммуногистохимический фенотип пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников (таблица 20).

Таблица 20

Экспрессия иммуногистохимических показателей в образцах с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников

Изучаемые параметры, %	I группа РЭОЯ	II группа ЭОЯ	Доверительная вероятность (p)
bcl-2	59,09±5,09 [30;65]	42,86±6,44 [25;50]	p=0,039
p53	4,17±1,40 [5;10]	19,29±1,84 [15;25]	p=0,048
ki67	25,83±3,95 [10;65]	12,14±4,06 [5;30]	p=0,042
ER	33,33±4,32 [10;70]	20,71±4,92 [10;35]	p=0,035
PR	30,56±3,92 [25;40]	55,71±9,68 [30;75]	p=0,055
б-катенин	51,67±4,14 [30;60]	38,57±4,82 [30;45]	p=0,039

Особую роль в прогрессировании заболевания играют нарушения в регуляции процессов апоптоза, антиапоптотических и пролиферативных каскадов. Пролиферативная активность напрямую связана с ее агрессивностью, поэтому мы изучили экспрессию **Ki-67**, как важнейшего маркера для оценки уровня пролиферации опухоли. Антитело Ki-67 позволяет идентифицировать ядерный антиген, который экспрессируется во всех клетках, вышедших из G0 фазы митоза, то есть дает возможность оценить пролиферативный

потенциал клеток образца ткани. Оценивая пролиферативную активность, уровень экспрессии белка Ki-67 в операционном материале рецидива эндометриоза яичников варьировал от 10% до 65% ($25,83 \pm 3,95\%$). При впервые выявленном эндометриозе показатели изменялись в пределах от 5% до 30% ($12,14 \pm 4,06\%$). В связи с ненормальным распределением величин по группам, для сравнения нами использовались непараметрические критерии. Обнаружены значимые различия в реакции Ki-67 между РЭОЯ и ЭОЯ ($p=0,042$ по критерию Манна-Уитни). Таким образом, для образцов тканей повторно оперированных ЭОЯ характерен более высокий (в 2,1 раза) пролиферативный потенциал в сравнении с образцами, впервые выявленными (рисунок 8). При персонализированном анализе обращает на себя внимание наличие положительной тесной связи между выраженностью экспрессии Ki-67 и уровнем опухолеассоциированного антигена СА-125.

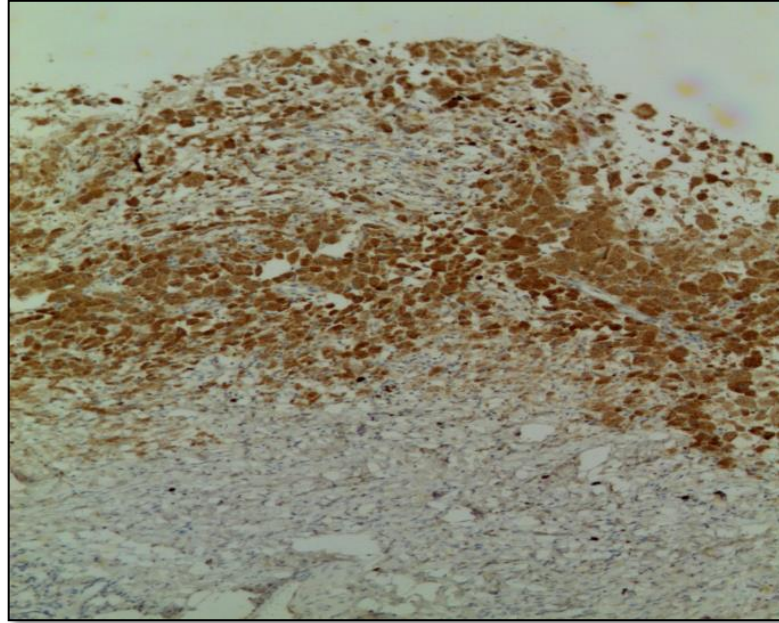
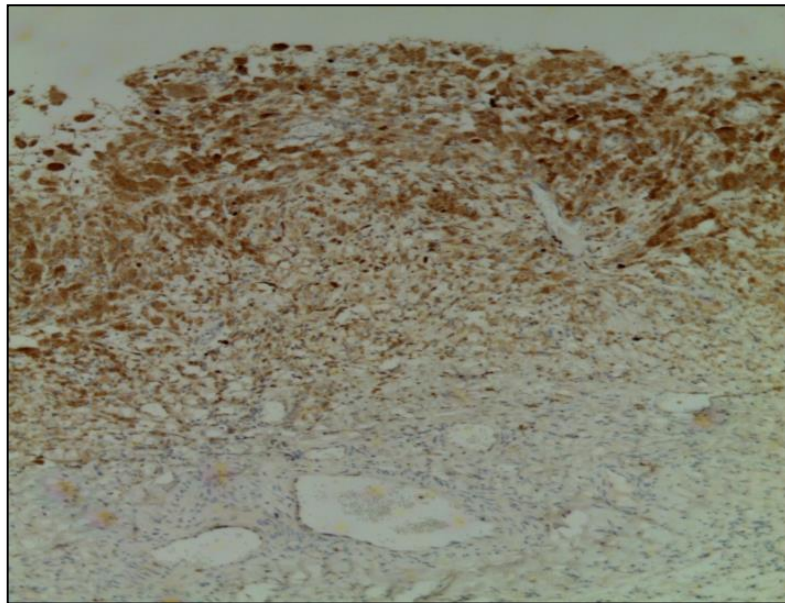
а**б**

Рисунок 8. Эндометриоз яичников. Экспрессия иммуногистохимического маркера Ki-67 при РЭОЯ (а) и ЭОЯ (б), x200.

Важное место в патогенезе заболевания отводится изменениям рецепторов стероидных гормонов эндометриодных образований яичников. Согласно отдельным сообщениям, нарушенная экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов может приводит к недостаточной функции яичников, и, таким образом, повлиять на фертильность [79]. Экспрессия ядерных рецепторов к эстрогенам в ИГХ-позитивных клетках эпителиального и стромального компонента РЭОЯ в I группе изменялась от 10 до 70% ($33,33 \pm 4,32\%$). Во II группе выраженность экспрессии находилась в пределах от 10 до 35% ($20,71 \pm 4,92\%$). При статистическом анализе выявлено, что в группе РЭОЯ и ЭОЯ распределение маркера было отличным от нормального ($p < 0,05$). Таким образом, для дальнейшего анализа исследуемых групп применялись непараметрические критерии. Опираясь на полученные результаты, в рецидивирующих ЭОЯ экспрессия ER достоверно выше, чем в образцах, полученных при впервые выявленном эндометриозе (критерий Манна-Уитни, $p = 0,035$).

Изучена экспрессия прогестероновых рецепторов в полученных образцах ЭОЯ. Уровень экспрессии PR при рецидивировании эндометриоза яичника составил $30,56 \pm 3,92\%$. Во II группе данный показатель изменялся от 30 до 75% ($55,71 \pm 9,68\%$). Сравнительный анализ полученных данных показал, что экспрессия прогестероновых рецепторов (PR) оказалась ниже в 1,8 раза при РЭОЯ при сравнении с аналогичными показателями впервые выявленного эндометриоза ($p = 0,055$) (таблица 21).

Исходя из полученных данных, причиной повышенной пролиферации эндометриодных клеток могут быть выявленные нами нарушения в регуляции их апоптоза и избыточная экспрессия ядерных рецепторов к эстрогенам, являющихся важным звеном гормонозависимых сигнальных путей пролиферативных каскадов.

Наряду с показателями пролиферации нами оценены значения про- и антиапоптотических факторов. Среди индукторов апоптоза наиболее изучен в настоящее время белок p53, тесно связанный с регуляцией транскрипции и

роста клетки. Снижение активности проапоптотического маркера p53 опосредованно способствует индукции пролиферативного пула эндометриоидных гетеротопий [226]. Уровень экспрессии проапоптотического белка p53 имел наиболее высокое значение в группе нерецидивирующего эндометриоза яичников – 25%, наименьшее значение – 5% - отмечено при рецидивировании ЭОЯ. Средние показатели маркера в I группе составили – $4,17 \pm 1,40\%$, во II – $19,29 \pm 1,84\%$. Таким образом, экспрессия проапоптотического белка p53 при рецидивировании эндометриоза яичников почти в 4 раза ниже таковой при впервые оперированном эндометриозе, что свидетельствует о низком уровне апоптоза клеток очагов эндометриоза яичников ($p < 0,05$). Следовательно, наряду с повышением пролиферативной активности в эндометриоидных образованиях яичников значительно подавляются процессы апоптоза.

Ключевой механизм апоптоза — регулирование распада ДНК с участием белков семейства **Bcl-2**. Гиперэкспрессия Bcl-2 несет антиапоптотический потенциал в клетке и защищает ее от гибели (апоптотическая устойчивость). Накопление онкопротеина Bcl-2 отмечено нами как в эпителиальном, так и в стромальном компоненте. Сравнительный анализ экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 показал, что уровень его выше в образцах, исследуемых с рецидивирующими ЭОЯ – $59,09 \pm 5,09\%$ в отличие от пациенток с впервые выявленным эндометриозом яичников - $42,86 \pm 6,44\%$ ($p = 0,039$). Обращает на себя внимание высокий уровень маркера Bcl-2, что препятствует восстановлению баланса в про- и антиапоптотических сигнальных путях. При этом в группе с рецидивирующими эндометриоидными образованиями экспрессия ингибитора апоптоза bcl-2 ($59,09 \pm 5,09\%$) превышает в 15 раз экспрессию индуктора апоптоза p53 ($4,17 \pm 1,40\%$), $p < 0,05$. Аналогичные данные продемонстрированы во II группе, однако показатель p53 оказался выше в 2 раза в сравнении с bcl-2 ($42,86 \pm 6,44\%$ vs $19,29 \pm 1,84\%$, $p = 0,068$). Таким образом, экспрессия ингибитора апоптоза Bcl-2 выражена статистически значимо

больше, чем его индуктора р53, что свидетельствует о подавлении активности процессов апоптоза.

Одним из перспективных направлений оценки инвазивного потенциала является изучение взаимодействия клеток между собой и с внеклеточным матриксом, которое регулируется молекулами межклеточной адгезии. Особый интерес сегодня представляет **б-катенин**, поскольку помимо влияния на адгезивные свойства клетки он активно участвует и в других процессах, включая клеточный цикл и пролиферацию.

Исследование тканей эндометриоза яичников проводилось с использованием антител к онкобелку б-катенину — маркеру межклеточной адгезии. При иммуногистохимическом исследовании материала с антителами к б-катенину обнаружено мембранное и диффузное цитоплазматическое окрашивание эпителиального компонента. Известно, что б-катенин играет значимую роль в эстроген-опосредованных процессах в результате взаимодействия белка с рецепторами эстрогенов.

Нами изучена экспрессия белка б-катенина в рецидивирующих и впервые диагностированных эндометриоидных образованиях яичников (рисунок 9). Выявлена высокая экспрессия маркера межклеточной адгезии в I группе пациенток — $51,67 \pm 4,14\%$, что превышает таковую во II группе — $38,57 \pm 4,82\%$ ($p = 0,039$). Данный факт свидетельствует об усилении процесса межклеточной адгезии в рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичника по сравнению с нерецидивирующим вариантом. Нарушенная активация Wnt/б-катенина сигнального пути в регуляции процессов пролиферации и апоптоза способствует развитию эндометриоидных гетеротопий посредством повышения клеточной инвазии и резистентности к апоптозу, что приводит к развитию фиброза при эндометриозе.

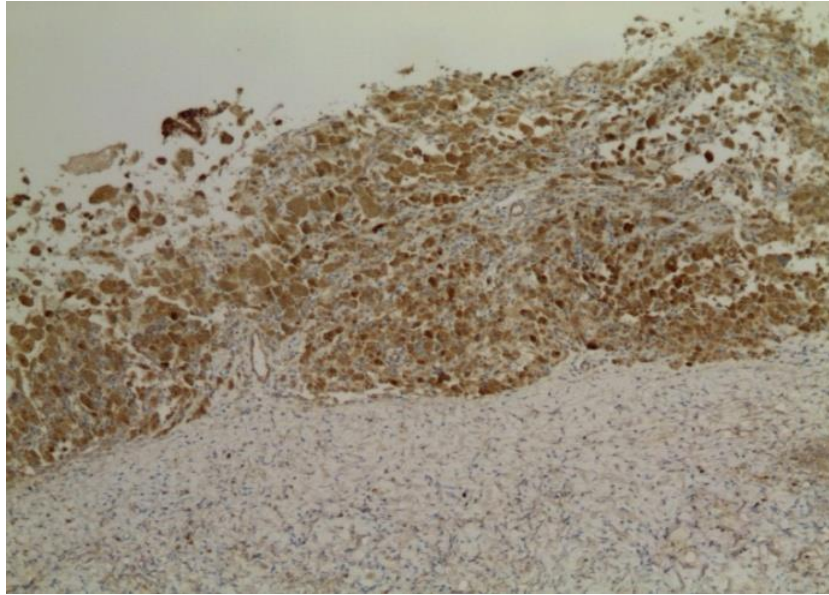
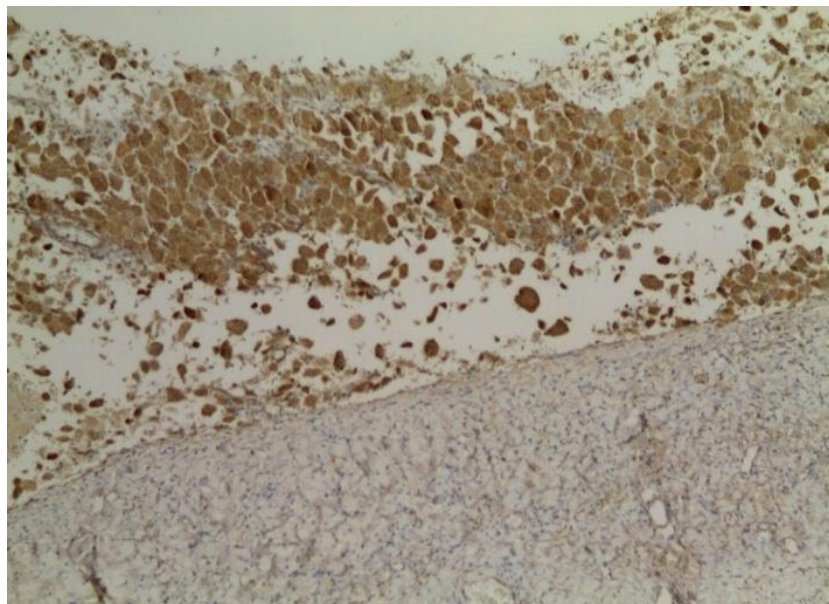
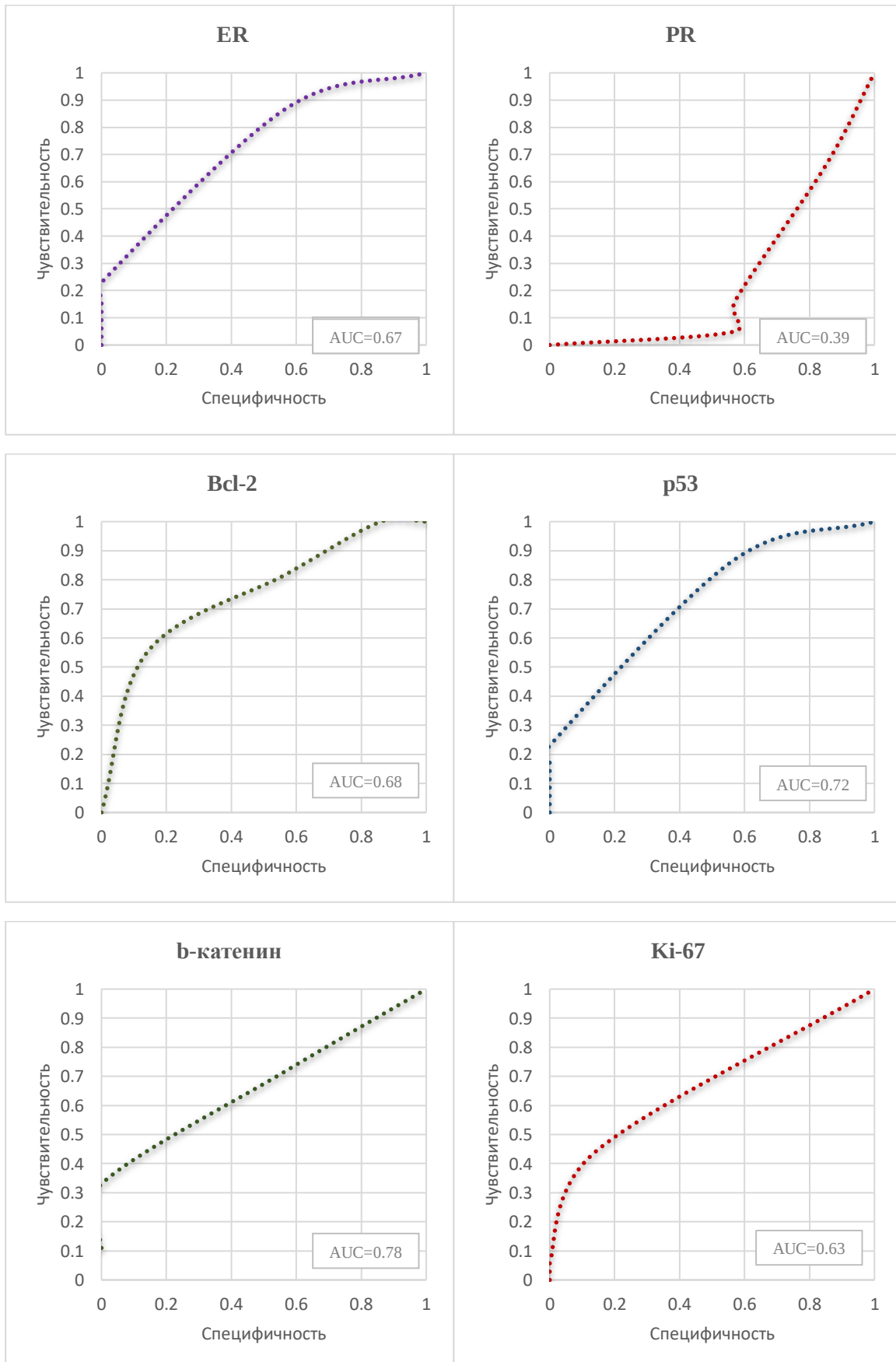
а**б**

Рисунок 9. Эндометриоз яичников. Экспрессия иммуногистохимического маркера в-катенина при РЭОЯ (а) и ЭОЯ (б), x100

Валидация прогностических иммуногистохимических маркеров проводилась на основании построения прогностических моделей бинарного классификатора с использованием ROC-кривых (рисунок 10). С целью выявления диагностической значимости ИГХ параметров подсчитана площадь под кривой (AUC). Опираясь на полученные результаты, наиболее чувствительными диагностическими тестами оказались ИГХ – маркеры p53 и b-катенин (площадь под кривой составила 0,75 и 0,78, соответственно).

Рисунок 10. ROC-анализ прогностической значимости иммуногистохимических маркеров рецидивирующих эндометриоидных образований



Комплексное патологоанатомическое исследование показало, что изменения в ткани яичника у пациенток обеих групп имели достоверные отличия. У пациенток с рецидивирующим эндометриозом поражение характеризовалось меньшей толщиной фиброза по сравнению с впервые выявленным эндометриозом, однако проведенная окраска по Маллори продемонстрировала более интенсивное окрашивание, свидетельствующее о развитии зрелой соединительной ткани.

На основании изучения молекулярно-биологических показателей мы полагаем, что очаги рецидивирующего эндометриоза яичников образуются из полипотентных клеток с высоким пролиферативным потенциалом и низким уровнем апоптоза по сравнению с показателями впервые выявленного эндометриоза. В результате иммуногистохимического типирования эндометриоидных образований определены достоверные отличия рецидива эндометриоза яичников. При рецидивирующем течении молекулярно-биологические показатели свидетельствуют о низком уровне апоптоза, высоком пролиферативном потенциале и активных процессах инвазии и межклеточной адгезии.

Глава 5. РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОК С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ И ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Клиническая взаимосвязь между эндометриозом и репродуктивным потенциалом находится в центре изучения исследователей на протяжении последних нескольких десятилетий. Известно, что около 6-10% женщин репродуктивного возраста страдают эндометриозом, и 30-50% среди них субфертильны, т.е. имеют недостаточность репродуктивной функции [11,14,15,31,51,216]. Следовательно, важность ассоциации бесплодия и эндометриоза трудно переоценить, возникает необходимость в прогнозировании наступления беременности у контингента пациенток с высоким риском развития инфертильности. В настоящее время нет однозначного ответа на вопрос о степени влияния повторного оперативного лечения на особенности менструальной функции и фертильность [4,119,128,152,181]. При наличии сведений об отдельных параметрах овариального резерва сохраняется противоречивость мнений о состоянии репродуктивного статуса после хирургического лечения РЭОЯ.

В соответствии с поставленными целью и задачами, нами изучено состояние менструальной и репродуктивной функции у пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников в зависимости от морфологического гистотипа. В исследование включены 128 больных с эндометриозом яичников, которые изучены проспективно. *Основную группу (I)* составили 88 пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников (РЭОЯ), во *II – группу сравнения* - вошли 40 наблюдаемых с впервые выявленным эндометриозом (ЭОЯ). Учитывая гистологический вариант, все наблюдаемые были подразделены на две подгруппы. В *подгруппу А* вошли пациентки с *кистозным*, в *подгруппу В* – с *железисто-кистозным вариантом*.

5.1. Менструальная функция у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников после оперативного лечения

Комплексная оценка показателей менструальной функции у пациенток с РЭОЯ и ЭОЯ до оперативного вмешательства с учетом морфологического варианта освещена во второй главе диссертации. В течение года после хирургического вмешательства нами проводилось изучение динамики колебаний нарушений менструального цикла через 3, 6 и 12 месяцев (таблица 21).

Таблица 21

Менструальная функция у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными образованиями яичников

Период наблюдения		Через 3 месяца				Через 6 месяцев				Через 12 месяцев			
Группа		РЭОЯ		ЭОЯ		РЭОЯ		ЭОЯ		РЭОЯ		ЭОЯ	
Подгруппы		IA	IB	IIA	IIB	IA	IB	IIA	IIB	IA	IB	IIA	IIB
Гипоменорея	Абс.	7	4	4	3	9	5	5	4	9	4	4	4
	%	10,3	20,0	16,0	20,0	13,2	25,0	20,0	26,7	13,2	20,0	16,0	26,7
Гипер-полименорея	Абс.	18	6	1	3	15	4	1	4	14	7	1	4
	%	26,4	30,0	4,0	20,0	22,0	20,0	4,0	26,7	20,6	35,0	4,0	26,7
Опсоменорея	Абс.	7	5	1	3	9	6	3	3	9	6	3	2
	%	10,3	25,0	4,0	20,0	13,2	30,0	12,0	20,0	13,2	30,0	12,0	13,3
Альгоменорея	Абс.	22	4	1	1	20	3	-	1	19	4	-	1
	%	32,3	20,0	4,0	6,7	29,4	15,0	-	6,7	27,9	20,0	-	6,7
Эуменорея	Абс.	41	11	18	11	44	13	21	13	39	14	22	11
	%	60,3	55,0	72,0	73,3	64,7	65,0	84,0	86,7	57,4	70,0	88,0	73,3
Нерегулярные менструации	Абс.	27	9	7	4	24	7	4	2	29	6	3	4
	%	39,7	45,0	28,0	26,7	35,3	35,0	16,0	13,3	42,6	30,0	12,0	26,7
Метроррагия	Абс.	6	1	1	1	4	1	-	-	3	1	-	-
	%	8,8	5,0	4,0	6,7	5,9	5,0	-	-	4,4	5,0	-	-

IA – кистозный вариант РЭОЯ

IB – железисто-кистозный вариант РЭОЯ

IIA – кистозный вариант ЭОЯ

IIB – железисто-кистозный вариант ЭОЯ

Анализируя менструальную функцию до и после оперативного вмешательства по поводу эндометриоза яичников, нами выявлены клинические параллели с учетом гистологического варианта.

Соответственно данным, представленным в таблице 22, независимо от гистологического варианта **через 3 месяца** у 81 (63,3%) пациентки менструальный цикл был регулярным. Среднегрупповая длительность менструального цикла варьировала от 21 до 35 дней, составляя в среднем $27,3 \pm 2,8$ дней. Продолжительность составила $4,5 \pm 0,8$ дней (3-6).

При тщательном изучении менструального статуса наблюдаемых с **кистозным и железисто-кистозным вариантом РЭОЯ** обращает на себя внимание снижение частоты обильных менструаций после оперативного лечения в 1,5 раза, соответственно по группам, $p < 0,05$. Так, с величиной образования более или равной 4,5 см отмечалось укорочение менструального цикла до 21-23 дней у 5 (7,3%) наблюдаемых **в подгруппе IA**. При индивидуальном анализе отмечено, что это были пациентки, у которых оперативное вмешательство по поводу эндометриоза яичников проводилось в третий раз в рамках нашего исследования. У 1 констатирована пройоменорея, возраст пациентки на момент операции составил 39 лет. В 10,3% (N=7) наблюдений, напротив, отмечались нарушения менструального цикла по типу опсоменореи, что сонографически определялось изменениями фолликулогенеза: наличием запоздалой овуляции на 19-21 день и гиповаскуляризацией желтого тела (MAC $12,3 \pm 2,3$ см/сек). Достоверно значимое в 2,1 раза снижение частоты альгодисменореи (67,6% и 32,3%, $p < 0,05$) через 3 месяца после оперативного вмешательства обусловлено благоприятным эффектом хирургического лечения на состояние ноцицептивной системы.

Аналогичные изменения менструального цикла отмечены при **железисто-кистозном варианте РЭОЯ**. Отмечалось положительное влияние монолатеральной энуклеации эндометриоидных образований на болевой синдром. До операции 14 наблюдаемых (70,0%) отмечали болезненный характер менструации, однако после оперативного вмешательства жалобы

предъявляли 4 пациентки (20,0%), что, по-видимому, обусловлено, сохраняющимися отеком, ишемией и ареактивным воспалением в паренхиме оперированной гонады. Опсоменорея констатирована у каждой четвертой пациентки (25,0%) с железисто-кистозным вариантом РЭОЯ при парапортальной локализации, при этом длительность менструации не превышала 3-4 дня ($3,2 \pm 0,6$).

При исследовании **II группы** отмечалась высокая частота регулярных циклов (IIA – 72,0%; IIB – 73,3%) по сравнению с группой рецидивов (IA – 60,3%; IB – 55,0%). У 1 пациентки из **IIA подгруппы** выявлены эпизоды межменструальных кровяных выделений из половых путей. Индивидуально отмечено, что интраоперационно в данном наблюдении применялся комбинированный гемостаз биполярной и аргонплазменной коагуляцией.

Через полгода после оперативного вмешательства сохранялись нарушения менструальной функции. Превалирующая доля нерегулярных менструальных циклов в послеоперационном периоде отмечена у наблюдаемых с РЭОЯ (35,3% и 35,0%, соответственно, по подгруппам). Мультифакторный анализ показал, что нарушения по типу опсоменореи зарегистрированы у 9 (13,2%) наблюдаемых **с кистозным вариантом РЭОЯ**, с величиной 3-3,5 см и парапортальной локализацией у 8, и с диаметром 4,5 см и эксцентричным расположением образования у 1. Ациклические кровяные выделения встречались в подгруппе IA у 4, в подгруппе IB – у 1. При наличии аномального маточного кровотечения в клинике выполнялось оперативное вмешательство в объеме гистероскопии, отдельного диагностического выскабливания слизистой матки. При патогистологическом исследовании выявлен железисто-фиброзный полип у 4, железистая гиперплазия у 1 пациентки.

Преобладающий вариант нарушений менструального цикла – опсоменорея – в **подгруппе IB** установлен у 6 наблюдаемых (30,0%), у которых РЭОЯ лоцировались в проекции ворот яичника и с величиной более 25 мм. Индивидуально отмечено, что при овариальном скрининге объем

оперированной гонады не превышал 3 см³. Доминантный фолликул определялся к 19-22 дню менструального цикла, максимальный диаметр которого к 20-22 дню не превышал 14 мм, овуляция не установлена, что расценено было как синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула (СЛНФ). Длительность менструального цикла варьировала от 35 до 39 дней, составляя в среднем $37,3 \pm 2,8$ дней. Существенные нарушения генеративной функции паренхимы яичника, по-видимому, обусловлены усиленным влиянием токов высокой частоты – электрокоагуляцией.

Анализируя *группу впервые выявленных ЭОЯ*, нами отмечено статистически достоверное увеличение когорты наблюдаемых с укороченным менструальным циклом до 21-25 дней в сравнении с дооперационными показателями (*до операции* ПА – 12,0%, ПВ – 6,7%; *после операции* ПА – 20,0%, ПВ – 26,7%, $p < 0,05$). Через 6 месяцев после операции отмечалась положительная тенденция в купировании болевого синдрома у наблюдаемых с кистозным и железисто-кистозным вариантом в подгруппе ПА – ни одна пациентка жалоб не предъявляла.

Рассматривая *железисто-кистозный вариант ЭОЯ*, отмечено единичное наблюдение с персистирующим болевым синдромом, что могло быть обусловлено сохраняющимися посткоагуляционными изменениями в паренхиме яичника.

Морфофункциональные изменения у наблюдаемых с *РЭОЯ через год* после лапароскопии клинически сопровождалось разнонаправленными нарушениями. У 2 пациенток с *кистозным вариантом рецидивирующего эндометриоза* установлена вторичная аменорея, что сопровождалась характерной клинической симптоматикой в виде приливов жара, потливости, тахикардии, головной боли. Из анамнеза установлено, что обе пациентки подверглись третьему оперативному вмешательству по поводу эндометриоза яичников и были позднего репродуктивного возраста (38 и 39 лет). При сопоставлении с ранее выполненным динамическим обследованием статистически достоверных изменений не отмечено. При тщательном анализе

нарушений менструального цикла с учетом гистологического варианта, частота выявления гипоменореи, опсоменореи, гиперполименореи у наблюдаемых с **железисто-кистозным вариантом** выше, чем у наблюдаемых с **кистозным** вариантом (20,0%, 30,0% и 35,0%, соответственно). Индивидуально отмечено, что у 3 наблюдаемых с диаметром более 4,5 см и парапортальной локализацией наблюдалось урежение менструального цикла до $38,6 \pm 3,8$ дней, при сонографическом скрининге объем яичника не превышал 3,0 см³. При фолликулометрии признаки овуляции не выявлены, что эхографически расценено, как преждевременное истощение примордиального пула оперированной гонады. Альгодисменорея установлена у 19 наблюдаемых с **кистозным вариантом РЭОЯ**, что достоверно меньше, чем на дооперационном этапе (у 46, 67,5%). 3 пациентки отмечали усиление интенсивности болевого синдрома.

При персонализированном анализе уровень онкомаркера СА-125 в сыворотке крови превышал нормативные значения, варьируя от 37,8 Ед/мл до 48,6 Ед/мл, что в совокупности с ультразвуковой картиной можно расценить, как рецидив эндометриоза яичников.

Изучая менструальную функцию у наблюдаемых с кистозным вариантом после оперативного лечения впервые выявленного эндометриоза яичников, достоверно отмечено увеличение частоты встречаемости гипоменструального синдрома в 1,3 раза. Если на дооперационном этапе указаний на опсоменорею не было среди пациенток ПА подгруппы, через год после монолатеральной энуклеации 3 (12,0%) предъявляли жалобы на удлинение менструального цикла до $36,1 \pm 0,3$ дней. При сонографическом скрининге у этих пациенток определялись признаки недостаточности лютеиновой фазы: поздняя визуализация доминантного фолликула с запоздалой овуляцией и сниженными показателями ЦДК.

У пациенток после органосохраняющих операциях на яичниках по поводу эндометриоза отмечались те или иные нарушения менструальной функции. К наиболее часто установленным мы отнесли наблюдаемых с опсоменореей,

гипоменореей и гиперполименореей, что является следствием ухудшения морфофункционального состояния яичников после непреднамеренного удаления овариальной ткани и воздействия электрохирургической энергии. Однако, положительная тенденция хирургического лечения отмечена в отношении купирования болевого синдрома, вызванного эндометриодным поражением рецепторов ноцицептивной системы.

5.2. Репродуктивная функция у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриодными образованиями яичников

Во 2 главе нами представлена характеристика фертильной функции пациенток с молатеральными РЭОЯ и ЭОЯ до оперативного вмешательства. В соответствии с выделенными гистологическими вариантами мы провели анализ репродуктивного состояния наблюдаемых с эндометриозом яичников через 12 месяцев и через 24 месяца после лапароскопической энуклеации (таблица 22).

Как следует из нижеизложенной таблицы 22, кумулятивная частота наступления беременности составила 20,5% (N=18) через 12 месяцев и 31,8% (N=28) через 24 месяца после оперативного вмешательства. В группе впервые выявленного эндометриоза процент фертильности оказался 25,0% (N=10) через 1 год и 35,0% через 2 года.

На дооперационном этапе наиболее частой причиной обращения к врачу были жалобы на отсутствие наступления беременности при регулярной половой жизни без контрацепции. Максимальная частота бесплодия установлена у 12 (60,0%) с **железисто-кистозным вариантом рецидивирующего эндометриоза яичников**. У каждой третьей пациентки из данной группы выявлено первичное и у каждой четвертой - вторичное бесплодие (таблица 3). Наиболее низкая частота первичного и вторичного бесплодия установлена в группе **впервые диагностированного эндометриоза с кистозным вариантом** у 6 (24,0%) и у 4 (16,0%), соответственно. Важно отметить, среди 66 пациенток, страдающих бесплодием, кумулятивная частота

наступления беременности составила 53% (у 35 наблюдаемых) в течение 2-х лет послеоперационного наблюдения.

Таблица 22

Характеристика репродуктивной функции у пациенток с рецидивирующими и впервые выявленными эндометриоидными образованиями яичников

Период наблюдения			Через 12 месяцев				Через 24 месяца			
Группа			РЭОЯ		ЭОЯ		РЭОЯ		ЭОЯ	
Подгруппы			IA	IB	IIA	IIB	IA	IB	IIA	IIB
Роды	Своевременные	Абс.	2	1	1	1	4	1	4	1
		%	2,9	5,0	4,0	6,7	5,9	5,0	12,0	6,7
	Преждевременные	Абс.	2	1	1	-	6	-	1	-
		%	2,9	5,0	4,0	-	8,9	-	4,0	-
Кесарево сечение		Абс.	2	-	1	1	7	-	2	-
		%	2,9	-	4,0	6,7	10,3	-	8,0	-
Самопроизвольные аборты		Абс.	4	2	1	1	4	1	1	1
		%	5,9	10,0	4,0	6,7	1,5	5,0	4,0	6,7
Неразвивающаяся беременность		Абс.	2	1	2	1	4	1	2	1
		%	2,9	5,0	8,0	6,7	5,9	5,0	8,0	6,7
Внематочная беременность		Абс.	-	1	-	-	-	-	-	1
		%	-	5,0	-	-	-	-	-	6,7

IA – кистозный вариант РЭОЯ

IB – железисто-кистозный вариант РЭОЯ

IIA – кистозный вариант ЭОЯ

IIB – железисто-кистозный вариант ЭОЯ

Спонтанная беременность наступила у 21 пациентки (31,8%) через 12 месяцев после оперативного вмешательства, у 27 (40,9%) – через 24 месяца после лапароскопической цистэктомии. 8 наблюдаемых достигли беременности посредством вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО).

В группе с **кистозным вариантом РЭОЯ** через **1 год** беременность закончилась родами у 6 (8,8%): самопроизвольные - у 2 (2,9%), преждевременные - у 2 (2,9%), кесарево сечение у - 2 (2,9%), выполненного по поводу слабости и дискоординации родовой деятельности. Анализируя показатели репродуктивной функции через 2 года после лапароскопической цистэктомии, отмечено увеличение частоты самопроизвольных родов в 2 раза (5,9%), преждевременных родов - в 3 раза (8,9%) и кесарева сечения - в 3,5 раза (10,3%). Индивидуально отмечено, что у 4 наблюдаемых беременность наступила с использованием ВРТ. У 2 пациенток с эхографической картиной синдрома истощенных яичников АМГ составил 0,11 и 0,17 нг/мл. Исходя из полученных результатов лабораторно-инструментального обследования, infертильным пациенткам с целью реализации репродуктивной функции предложено ЭКО с использованием донорской яйцеклетки. В срок 37-38 недель наблюдаемые были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Исходя из полученных результатов, бесплодие у пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями ассоциировано со снижением овариального резерва, обусловленным повторными оперативными вмешательствами с непреднамеренным удалением яичниковой ткани и поздним репродуктивным возрастом данного контингента больных.

Опираясь на межгрупповой анализ, число беременностей, закончившихся своевременными родами, преобладало в группе **кистозного варианта впервые выявленного эндометриоза** – 12,0% - через 2 года послеоперационного наблюдения. Максимальная частота преждевременных родов и кесарева сечения установлена в подгруппе **кистозного варианта РЭОЯ** у 6 (8,9%) и у 7 (10,2%), соответственно. При анализе течения беременностей, закончившихся родами, отмечены осложнения: угроза прерывания беременности – у 5, фетоплацентарная недостаточность – у 4, истмико-цервикальная недостаточность – у 2. Ретроспективное изучение особенностей течения I и II триместров по результатам медицинской документации выявило прогестерондефицитное

состояние у 4 обследованных и нарушение системы гемостаза (гиперкоагуляция) у 3 наблюдаемых.

Максимальное число самопроизвольных выкидышей отмечено через год после оперативного лечения у пациенток с железисто-кистозным вариантом РЭОЯ – у 2 (10,0%). Индивидуальный анализ показал, что объем яичника не превышал 2,5 см³, в структуре яичника фолликулы не визуализировались через 12 месяцев после оперативного вмешательства.

Исходя из вышеизложенного, у женщин, перенесших повторные органосохраняющие операции по поводу рецидивирующих эндометриoidных образований яичников, возникают трудности в реализации репродуктивной функции. Согласно результатам проведенного исследования, высокая частота бесплодия среди пациенток с РЭОЯ и ЭОЯ является следствием непреднамеренного удаления интактной овариальной паренхимы и потерей фолликулярного пула. Осложненное течение беременности преимущественно обусловлено прогестероновой недостаточностью и контингентом позднего репродуктивного возраста, что повлекло за собой обращение к ВРТ для реализации репродуктивной функции.

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ

Эндометриоз – мультифакториальное полипотентное заболевание, занимающее второе место в структуре гинекологической патологии [1,181,185]. Длительное и прогрессирующее течение, тяжесть клинических проявлений, стойкое нарушение репродуктивной функции приводят к снижению трудоспособности и качества жизни женщины [25,31,53,63]. Широкая распространенность эндометриоза среди молодых женщин в наиболее продуктивный период их жизни осложняется рецидивирующим течением заболевания, вследствие чего возникает необходимость в повторных хирургических вмешательствах.

Несмотря на совершенствование принципов эндовидеохирургического лечения, сохраняется высокий процент рецидивирования эндометриодных образований яичников. Частота рецидивов эндометриоза после хирургического лечения первой линии составляет 6,4% через 2 года, 10% - через 3 года и 30,9% спустя 8 лет [161]. Высокая доля встречаемости наблюдаемых с РЭОЯ диктует необходимость динамического мониторинга овариального резерва после перенесенных оперативных вмешательств на яичниках у инфертильных пациенток [191].

За последние годы предпринята попытка валидации молекулярно-биологических маркеров с целью прогнозирования наступления рецидива эндометриодной болезни отечественными и зарубежными исследователями. Однако нет однозначного ответа на вопрос о степени влияния повторных органосохраняющих вмешательств на морфофункциональные особенности яичников при эндометриозе. Непреднамеренное удаление интактной ткани яичника вместе со стенкой эндометриоидного образования остается триггером овариальных потерь со снижением генеративного потенциала женщины.

Наряду с имеющимися сведениями об отдельных индикаторах овариального резерва отсутствуют данные его комплексной оценки, нет единого мнения об исходном морфофункциональном состоянии пораженной

гонады при эндометриозе яичников [13,14,15,16,17,29,50,104,119,149,150,151, 181].

Исходя из вышеизложенного, детерминирована цель диссертационной работы: на основании изучения морфофункционального состояния яичников и иммуногистохимических исследований определить персонализированный подход к ведению пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников.

Всем участникам исследования предоставлена полная письменная и устная информация о виде хирургического лечения, предполагаемом объеме оперативного вмешательства, применяемом методе гемостаза и потенциальных осложнениях. Всеми объектами исследования подписано информированное согласие на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом ФГБОУ ВО РНИМУ. 18 пациенткам ввиду высокого риска снижения овариального резерва перед хирургическим лечением предложено обращение к репродуктологу с целью донации и криоконсервации ооцитов.

Согласно поставленным цели и задачам, нами изучено состояние овариального резерва до и после монолатеральной лапароскопической цистэктомии и иммуногистохимический профиль пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников. В исследование включены 128 больных с эндометриозом яичников, которые изучены проспективно. *Основную группу (I)* составили 88 пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников (РЭОЯ), во *II – группу сравнения* - вошли 40 наблюдаемых с впервые выявленным эндометриозом (ЭОЯ). Учитывая гистологический вариант, все наблюдаемые были подразделены на две подгруппы. В *подгруппу А* вошли пациентки с кистозным, в *подгруппу В* – с железисто-кистозным вариантом.

Критериями включения в исследование являлись: возраст пациенток от 19 до 40 лет, монолатеральные эндометриоидные образования яичников, отсутствие приема комбинированных оральных контрацептивов и агонистов гонадотропин-рилизинг гормона в течение 6 месяцев до хирургического

лечения. *Критерии исключения* составили ранее перенесшие операции на придатках матках, за исключением эндометриоза, больные с пограничными и злокачественными опухолями яичников, эндокринными заболеваниями, индекс массы тела более 30 кг/м².

Мультифакторный анализ предикторов овариального резерва производился до и через 3, 6 и 12 месяцев после монолатеральной энуклеации рецидивирующих и впервые выявленных эндометриоидных образований яичников с учетом морфологического варианта. Параллельно осуществлялся динамический мониторинг менструальной и репродуктивной функции.

На базе лаборатории клинической морфологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (зав.лабораторией – профессор, д.м.н. Михалева Л.М.) проводилось патологоанатомическое исследование полученных в ходе лапароскопической энуклеации образцов эндометриоидных образований яичников.

На сегодняшний день широко используется в современной репродуктивной медицине понятие тотального овариального резерва, объединяя фолликулярный пул и особенности фолликуло- и лютеогенеза [11,13,14,15,54,192]. Значение ультразвукового скрининга для оценки морфофункционального состояния яичников доказано еще в работах А.А.Соломатиной и соавторов более 20 лет назад. Совершенствование технических характеристик сонографического оборудования позволило исследовать интраовариальную структуру с визуализацией плотности фолликулов, их величины, формы, расположения, объем яичниковой паренхимы с индикацией доплерометрических показателей [6,7,26,52,55,57,62]. Наряду с изучением ультразвуковых индикаторов овариального резерва общепринятым является изучение гормонального гомеостаза, позволяющего дать всеобъемлющую характеристику фертильности пациентки [5,55,61,76].

При актуализации клинико-анамнестических данных обращает на себя внимание, что достоверно чаще рецидивы эндометриоза яичников возникают в

период расцвета репродуктивной функции в соответствии с системой стадий старения STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) [129]. Возраст исследованных нами пациенток варьировал от 19 до 40 лет ($30,72 \pm 4,95$). Исследуемые в I и II группах были сопоставимы по возрасту (в I группе - $29,94 \pm 4,96$ года, во II - $31,5 \pm 4,93$ года). Полученные нами результаты коррелируют с другими исследователями. Так, Борисова А.В. и соавт. (2017) указывают на возникновение рецидивов наружного генитального эндометриоза в активном репродуктивном возрасте (от 26 до 30 лет) [4]. Среди обследованных нами наблюдаемых с РЭОЯ каждая четвертая была старше 35 лет. При детализации анамнеза средний возраст ранее выполненной операции по поводу эндометриоза яичников в группе РЭОЯ составил $25,26 \pm 4,96$ лет.

При объективизации жалоб характерными являлись следующие: переменный болевой синдром различной степени интенсивности, диспареуния, инфертильность и психоэмоциональные нарушения. Первичное бесплодие установлено у каждой третьей наблюдаемой с кистозным вариантом из основной группы и у каждой четвертой из группы сравнения. Вторичное бесплодие отмечено у четверти пациенток с железисто-кистозным вариантом рецидивирующего эндометриоза яичников. Многочисленными исследователями подчеркивается нивелирующее влияние беременности на риск возникновения рецидива [1,128,152]. Вследствие повышения уровня прогестерона во время беременности подавляется активация и рост эндометриоидных поражений, а также воспаление, вызываемое эндометриоидными очагами. При этом лапароскопическая эксцизия эндометриоидных гетеротопий значительно повышает фертильность у бесплодных женщин [1,22,23,24,27].

Учитывая переменность ультразвуковой семиотики эндометриоидных образований яичников, нами констатированы особенности рецидивирующего течения заболевания. Диаметр повторно диагностированных эндометриоидных образований оказался в 1,4 раза меньше, чем у исследуемых с впервые выявленным эндометриозом, что обусловлено динамическим мониторингом

после ранее выполненных оперативных вмешательств в группе рецидивов. Оценивая локализацию, наиболее часто парапортальное расположение встречалось у наблюдаемых с железисто-кистозным вариантом РЭОЯ у 11 (55,0%), что, вероятно, обуславливает более агрессивный и инвазивный характер образования. Аналогичные данные мы встретили в работе А.В. Пашковой (2004) [53]. Отличительной особенностью эхографической картины РЭОЯ являлась визуализация более одного эндометриоидного образования, что отмечалось у 10 (14,7%) исследуемых с эксцентричной локализацией и длительным межрецидивным интервалом более 5 лет, что согласно зарубежным литературным данным, относится к редко встречающимся признакам ЭОЯ [126]. Fadia J Aizzi (2017) в своем исследовании рецидивирующего эндометриоза яичников указывает на наличие от одного до четырех эндометриоидных образований в структуре пораженной гонады [116]. Мультилокулярность с наличием папиллярных компонентов в структуре ЭОЯ коррелирует с возрастной контингентом наблюдаемых [126]. Анэхогенная картина отмечена в 4 (5,9%) наблюдениях, у которых хирургическое лечение первой линии выполнено 3-6 месяцами ранее. Смещаемость взвеси при перкуссии образования отмечена только у 2 (2,9%) пациенток, у которых межрецидивный интервал составил 4 месяца, соответственно. Внутренняя структура характеризовалась наличием плотных пристеночных гиперэхогенных включений неоднородной структуры средней эхогенности — в 15 (22,0%) наблюдениях. Преимущественно они наблюдались у пациенток с длительным межрецидивным периодом более 6-7 лет. Опираясь на монографию Van Holsbeke С. (2010), с увеличением персистенции эндометриоидного поражения яичников, в структуре образования могут локализоваться гиперэхогенные включения на внутренней поверхности стенки [245]. В 2 (2,9%) наблюдениях в структуре образования определялись небольшие включения, характеризующиеся несколько меньшей эхогенностью по сравнению с его содержимым. Слоистость внутреннего содержимого за счет неравномерного распределения взвеси отмечалась в 7 (10,3%) наблюдениях, что определялось

при рецидиве заболевания, возникшем через год после первой операции. Одним из характерных сонографических критериев являлся двойной контур образования, что констатировано у 17 (25,0%) с РЭОЯ, диаметр которых превышал 4,5 см. Толщина стенки более 5 мм зафиксирована у 4 (5,9%) наблюдаемых с РЭОЯ с длительным межрецидивным интервалом, что согласуется с данными Muzii L., (2015), демонстрирующими достоверное увеличение толщины стенки у наблюдаемых с РЭОЯ при сопоставлении с впервые выявленными образованиями [181]. В работах Ehasoustas (2014) подтверждается наличие утолщенной стенки образования у наблюдаемых с длительно персистирующим эндометриозом яичника [115,189].

При детализации сонографических критериев у наблюдаемых с железисто-кистозным гистотипом РЭОЯ, обращает на себя внимание преимущественная парапортальная локализация образования у 11 (55,0%), при этом величина не превосходила 28 мм. По-видимому, это может быть обусловлено расположением в области прохождения основного сосудистого пучка, питающего паренхиму яичника. Отличительной эхографической особенностью внутренней структуры рецидива заболевания среди пациенток подгруппы IV являлась визуализация единичных перегородок и эхопозитивных включений. Полученные данные согласуются с результатами исследования Seung Joo Chon (2016), в ходе которого установлено, что наличие септ увеличивает кумулятивную вероятность рецидива заболевания [95,159,257].

Опираясь на выявленные межгрупповые отличия рецидивирующих эндометриоидных образований яичников, эхографическими критериями рецидива эндометриоза являются мультикистозный характер внутренней структуры пораженной гонады; утолщенная капсула РЭОЯ с формированием сонографически определяемого двойного контура; с визуализируемыми в ультразвуковом срезе плотными гиперэхогенными включениями и/или перегородками.

В ходе выполненной научно-исследовательской работы нами установлены динамическая трансформация показателей овариального резерва у

наблюдаемых с рецидивирующими эндометриоидными образованиями. Еще на дооперационном этапе, согласно концепции «оксидативного стресса», наблюдается так называемый воспалительный ответ яичниковой паренхимы на прилежащее эндометриоидное включение [150]. В исследованиях последних лет подчеркивается роль дисбаланса реактивных форм кислорода и антиоксидантных факторов, что вероятно, вовлечено в патофизиологические механизмы формирования эндометриоидных гетеротопий, вызывая генерализованную воспалительную реакцию. Реактивные формы кислорода являются провоспалительными агентами, модулирующими клеточную пролиферацию и запрограммированную клеточную гибель (апоптоз) [101,107,132,137,138,153,216,219]. Исследователями подчеркивается влияние на плотность фолликулов, фолликулярную жидкость прилежащего ЭОЯ.

На основании дооперационного эхографического скрининга в группе рецидивов установлено, что фолликулярный аппарат представлен в виде оттесненных к периферии яичника неправильной формы анэхогенных включений. Количество АФ варьировало от 3 до 7 ($6,2 \pm 1,2$), превышая данный параметр в подгруппе железисто-кистозного варианта РЭОЯ ($4,5 \pm 1,5$). Однако межгрупповая оценка при сопоставлении с впервые оперированными гонадами (II группа) проиллюстрировала достоверно меньший фолликулярный пул в группе рецидивов уже на дооперационном этапе. При анализе неизменной овариальной паренхимы обращает на себя внимание, что в подгруппе IA у 17 (25,0%) при величине эндометриоидных образований от 4,5 до 6 см объем здоровой ткани яичника колебался от 2,7 до 4,5 см³, фолликулярный аппарат представлен в виде оттесненных к периферии яичника неправильной формы анэхогенных включений диаметром от 2 до 6 мм. Изучение *железисто-кистозного варианта РЭОЯ на дооперационном этапе* свидетельствовало, что объем неизменной овариальной ткани варьировал от 3,4 до 7,9 см³. ($5,4 \pm 2,2$ см³) и был в 1,3 раза меньше по отношению к кистозному варианту и 1,4 раза ниже при сравнении с показателями впервые выявленного эндометриоза яичников. Полученные результаты нашли подтверждение в ранее

выполненных работах зарубежных авторов Muzii (2015), Ferrero (2015), в которых показатели объема овариальной паренхимы перед повторным оперативным вмешательством составили $5,3 \pm 1,7$ см³ и $6,8 \pm 0,4$ см³, соответственно [120,181]. Таким образом, уже на дооперационном этапе ранее выполненный стриппинг эндометриоидных образований ведет к редукции фолликулярного пула в толще прилежащей ткани яичника.

Согласно актуальным концепциям, оценка морфофункционального состояния не убедительна без динамического мониторинга овуляторной функции. Опубликованные сведения в литературных источниках о частоте овуляции в зависимости от размера и расположения образования носят разноречивый характер [14,15,29,105]. Анализ доплерометрических показателей и параметров фолликулогенеза у наблюдаемых с РЭОЯ характеризовался вариабельностью. Так, интраовариальная гемодинамика была представлена в виде немногочисленных цветовых локусов в строме и по периферии антральных фолликулов в фазу ранней пролиферации (на 2-5 день менструального цикла) и характеризовалась высоким индексом резистентности – $IP=0,69 \pm 0,06$, что достоверно выше в сравнении с показателями железисто-кистозного варианта на дооперационном этапе. Особенностью морфофункционального состояния при парапортальной локализации являлась персистенция фолликула со сниженной перифолликулярной перфузией и повышением внутрияичникового импеданса. Желтое тело характеризовалось эхографическим полиморфизмом: неправильная форма, неровные контуры, разнообразная внутренняя эхоструктура различной степени эхогенности и появление неравномерно утолщенного эхопозитивного валика. Патогенетическими триггерами, снижающими количество овуляций в паренхиме яичника, могут служить, как влияние реактивных форм кислорода вследствие активизации продуктов перекисного окисления липидов, так и механическое сдавление прилежающим образованием интактной овариальной паренхимы, под влиянием которого наблюдаются гемодинамические и дегенеративные явления [75,116,234].

Кумулятивная частота овуляции не отличалась у наблюдаемых с рецидивом в зависимости от гистотипа, однако достоверно реже фиксировалась при ультразвуковом скрининге при сопоставлении с впервые выявленными ЭОЯ. Парапортальное расположение коррелировало с наличием деформированных, оттесненных к периферии, фолликулов со сниженным перифолликулярным кровотоком при индикации в 1 фазу менструального цикла ($MAC=11,8\pm2,4$ см/сек, $IP=0,45\pm0,13$). Как ранее уже отмечено, особенностью железисто-кистозного варианта РЭОЯ являлась визуализация в ультразвуковом срезе 2 эндометриоидных образований, что обуславливало распластывание неизменной овариальной паренхимы, при этом объем овариальной ткани не превышал $3,0\text{ см}^3$. Лоцируемые фолликулы, оттесненные к корковому веществу, имели неправильную серповидную форму с диаметром 6 мм. Вышеуказанные изменения, вероятно, вызваны влиянием «оксидативного стресса» вследствие дегенеративного влияния прилежащего РЭОЯ [151,227].

Полученные сонографические показатели овариального резерва нашли отражение в результатах сывороточных индикаторов овариального резерва. Так, анализируя сывороточный уровень *антимюллера гормона* у 68 наблюдаемых с *кистозным вариантом РЭОЯ* на предоперационном этапе, уровень АМГ составил $2,7\pm1,3$ нг/мл, что в 1,3 раза меньше, чем в группе нерезидивов и 1,4 раза больше, чем при железисто-кистозном варианте РЭОЯ, $p<0,05$. В мета-анализе Raffi и соавторов (2012) сообщается о значительном снижении уровня АМГ после эксцизии ЭОЯ на 38 %, среднестатистическая разница в концентрации составила 1,13 нг/мл. Оценивая биохимические индикаторы овариального резерва среди пациенток с *железисто-кистозным вариантом РЭОЯ*, у 55,0% обследуемых в проекции ворот яичника, значения антимюллера гормона не превышали 1,3 нг/мл, что позволило говорить о более выраженных нарушениях морфофункционального состояния яичников, чем при кистозном варианте. Выявленную прямую зависимость генеративной активности овариальной паренхимы от локализации образования можно интерпретировать как расположением, так и мультикистозным характером

образований, лоцируемых в области прохождения основных сосудов, реализующих трофику гонады. Наиболее низкие значения АМГ установлены у наблюдаемых, эхоскопически у которых определялось 2 эндометриoidных образования, при этом объем овариальной ткани не превышал 3 см³, обуславливая экстремально низкие значения гормона от 0,3 нг/мл до 0,7 нг/мл. Аналогичные данные продемонстрированы в работах российских и зарубежных авторов [11,29,52,54,62], что подтверждает концепцию непреднамеренного удаления ооцитов в непосредственной близости от эндометриoidной ткани. Согласно различным данным, в случае отсутствия возможности анатомически идентифицировать границу, яичниковая ткань удаляется в 44-81% наблюдений [180,181,203].

Персонализированный анализ секреции *фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)* на дооперационном этапе продемонстрировал соответствие нормативным показателям. Наиболее выраженный подъем секреции фоллитропина отмечен у больных, дважды перенесших оперативное лечение в анамнезе, за счет редукции фолликулярного аппарата и категории позднего репродуктивного возраста (35-39 лет). Возрастной ценз подчеркивается в работах Ferrero S., (2015). У наблюдаемых старше 35 лет, оперированных по поводу рецидива эндометриоза яичников, наблюдался высокий средний базальный уровень ФСГ, несмотря на наличие интактного контрлатерального яичника [119]. Мы не выявили достоверно значимых отличий в концентрации ФСГ в зависимости от варианта образования. Однако установлена корреляция между величиной образования, объемом здоровой ткани яичника и сывороточной экспрессией ФСГ.

В качестве возможных триггеров снижения АМГ при эндометриозе рядом авторов подчеркивается влияние реактивных форм кислорода вследствие оксидативного стресса [150,151]. Нарушенный стероидогенез в гранулезных клетках фолликулов, изменение состава фолликулярной жидкости, повышенный апоптотический индекс клеток гранулезы - следствие избыточной продукции многочисленных биологически активных медиаторов и цитокинов в

рецидивных гетеротопиях, что не способствует поддержанию качества созревающих ооцитов и процессу нормальной прегравидарной трансформации эндометрия [212,213,214,227].

Редуцирующее влияние эндометриоидной болезни на пул растущих фолликулов после органосохраняющих оперативных вмешательств на яичниках ассоциирован с непреднамеренным удалением интактной ткани яичника с энуклеированным ЭОЯ, в результате чего, по данным Kitajima и соавт., снижение уровня АМГ происходило на 42% от исходного [150]. Использование хирургических энергий для остановки кровотечения вследствие технически осложненной энуклеации РЭОЯ приводит к фиброзированию и нарушению кровоснабжения гонад в проекции расположения основного сосудистого пучка [11,29,52,54,70,227].

Анализируя полученные нами результаты секреции *ингибина В* при РЭОЯ, отмечены изменения при сопоставлении дооперационных показателей с послеоперационными. До хирургического лечения концентрация ингибина В имела близкие к умеренно-сниженным показатели. Низкие значения протеина коррелировали с пороговыми концентрациями антимюллера гормона у когорты исследуемых с наличием в анамнезе указания на дважды оперированный яичник - $37 \pm 4,6$ пг/мл, при этом отмечалась обратная связь с уровнем секреции ФСГ. Неоднозначность мнений относительно достоверности ингибина В в предикции овариального резерва не отменяет роли маркера и изучения его в совокупности с антимюллеровым гормоном и ультразвуковыми параметрами фолликулярного пула.

Руководствуясь собственными результатами, интегральная оценка овариального резерва до оперативного вмешательства не состоятельна без индикации сонографических параметров и эндокринных показателей. Установлена корреляция с величиной образования, эхографической структурой, локализацией, возрастом исследуемого контингента. Овариальные потери в наибольшей степени зарегистрированы у наблюдаемых с размером РЭОЯ более

4,5 см, парапортальной локализацией, с указанием в анамнезе на хирургическое лечение второй линии по поводу эндометриоза яичников и старше 35 лет.

Через 3 месяца после лапароскопической энуклеации РЭОЯ нами установлена значимая динамика ультразвуковых параметров морфофункционального состояния. Отмечена редукция овариальной паренхимы в 1,4 раза и 1,3 раза, соответственно, с кистозным и железисто-кистозным гистотипом, пула антральных фолликулов в 1,3 раза в сравнении с дооперационными значениями, что, вероятно, обусловлено сохраняющимся отеком ткани и ареактивным воспалительным процессом в результате технически затрудненной энуклеации и электрокоагуляции. Наиболее выраженное снижение объема оперированного яичника в 2,2 раза выявлено у пациенток, дважды перенесших оперативное лечение, за счет выраженной редукции фолликулярного аппарата и отмечено у наблюдаемых позднего репродуктивного возраста (35-39 лет). Генеративный аппарат через 3 месяца после стриппинга подвергался значимым морфофункциональным изменениям и представлял собой деформированные фолликулы «булавовидной», «серповидной» формы, тем не менее приобретающую правильную округлую форму ближе к дистальному полюсу яичника. По-видимому, энуклеированная капсула, которая, согласно мнению отдельных авторов, может быть представлена инвагинированным кортикальным слоем, интимно прилежала к насыщенной сосудами строме яичников, обуславливая большие потери незатронутых фолликулов и стромы. Несмотря на разноречивость данных в отношении гемодинамических параметров после лапароскопической цистэктомии [96], полученные нами результаты свидетельствуют о существенных качественных изменениях показателей скорости и периферической резистентности интраовариального кровотока.

Динамические изменения фолликулогенеза характеризовались запоздалым формированием доминантного фолликула у 38,2% больных с кистозным вариантом РЭОЯ и у 35% с железисто-кистозным вариантом, характеризующимся фрагментарным утолщением и неровностью внутреннего

контура с последующей овуляцией на 19-20 день, что эхографически впоследствии сопровождалось гиповаскуляризацией желтого тела. Индивидуально констатирована взаимосвязь величины яичникового образования и репродуктивного состояния овариальной гонады. При доплерометрии у наблюдаемых с РЭОЯ железисто-кистозного варианта отмечалось снижение интенсивности интраовариального кровотока в 1,4 раза при соотношении с *дооперационными значениями* ($MAC = 10,1 \pm 1,7 \text{ см/сек}$, $IP = 0,44 \pm 0,03$). Запоздалое формирование желтого тела характеризовалось обедненным «коронарным» кровотоком по периферии.

В контексте поднятой проблемы, превалирующее число отечественных и зарубежных исследований выполняется с целью изучения влияния органосохраняющего хирургического лечения по поводу эндометриoidных образований яичников на овариальный резерв [29,50,52,54,57,62,96]. Исследователями предпринимаются попытки сравнения влияния лапароскопической цистэктомии при образованиях яичников эндометриoidного и неэндометриoidного характера. Так, Chun и соавт. продемонстрировали снижение экспрессии АМГ на $26,37 \pm 20,70\%$ в сравнении с дооперационными значениями, что не имело достоверных различий от показателей при зрелых тератомах [96]. Авторами подчеркивается влияние электрокоагуляции на овариальную паренхиму, являясь потенциальным механизмом гонадотоксичности в виде формирования отека ткани, ишемии и ареактивного воспалительного процесса, вследствие невозможности контроля зоны воздействия. Хирургическая агрессия ведет к необратимым сосудистым нарушениям, вызывая деструкцию популяции растущих и покоящихся фолликулов и как следствие, к овариальной недостаточности.

В рамках нашего исследования впервые изучено влияние монолатеральной лапароскопической цистэктомии по поводу РЭОЯ на состояние гормонального профиля. *Через 3 месяца* после энуклеации РЭОЯ установлено снижение АМГ в 1,9 раз и в 1,6 раз при сопоставлении с дооперационными значениями кистозного и железисто-кистозного варианта,

соответственно. Наиболее выраженное снижение антимюллера гормона выявлено у пациенток, дважды перенесших оперативное лечение в анамнезе, за счет выраженной редукции фолликулярного аппарата и у наблюдаемых позднего репродуктивного возраста (35-39 лет). У 6 наблюдаемых старше 35 лет с диаметром образований более 4,5 см, концентрация антимюллера гормона имела наиболее низкие значения и варьировала от 0,37 до 0,56 нг/мл. У 35,0% наблюдаемых с железисто-кистозным вариантом с объемом пораженного яичника менее 3 см³, показатели АМГ составили в среднем $0,42 \pm 0,34$ нг/мл. При сопоставлении маркера фолликулярного пула с эхографической картиной и цветовой доплерометрией признаки овуляции установлены у 35,0%, фолликулогенез характеризовался запоздалым формированием доминантного фолликула, что при доплерометрии сопровождалось снижением интенсивности интраовариального кровотока в 1,4 раза при соотношении с дооперационными значениями. При персонализированном анализе наиболее низкие значения антимюллера гормона выявлены у 3 пациенток с 2 лоцируемыми образованиями в проекции ворот яичника, что в связи с выраженным подэпителиальным сродством псевдокапсулы и неизменной овариальной ткани, в ходе вылушивания сопровождалось повышенной кровоточивостью ложа и потребовало длительной экспозиции биполярной и аргонплазменной коагуляции. В области проведения гемостаза и технически затрудненного стриппинга формируется зона асептического воспаления, сопровождающегося экссудацией, гиперемией, отеком паренхимы оперированной гонады [162].

Непреднамеренное удаление прилежащей к образованию здоровой ткани яичника в совокупности с электрохирургическим воздействием необратимо ведет к гемодинамическим и воспалительным изменениям вследствие коагуляции коллатералей яичниковой ветви маточной артерии с последующей индукцией в отсроченном периоде дегенеративных изменений в клетках гранулезы, продуцирующих антимюллеров гормон [36,52,54].

В ходе динамического мониторинга *через 3 месяца* после оперативного вмешательства у пациенток с РЭОЯ (IA подгруппа) установлено повышение концентрации ФСГ ($10,1 \pm 2,7$ МЕ/л). Принимая во внимание возрастной контингент исследуемых старше 35 лет, отмечены максимальные значения фоллитропина ($16,3 \pm 5,2$ МЕ/л), что в 1,8 раз больше в сравнении с дооперационными значениями - $9,4 \pm 3,4$ МЕ/л. При сопоставлении с результатами эхографического скрининга после монолатеральной энуклеации РЭОЯ, эхографическая картина у 4 наблюдаемых характеризовалась наличием жидкостных включений диаметром 7-8 мм, ни один из которых не достигал преовуляторных размеров, при динамическом наблюдении отмечен постепенный регресс. Оценивая численные показатели фолликулостимулирующего гормона в подгруппе железисто-кистозного варианта РЭОЯ *через 3 месяца*, выявлено повышение концентрации ФСГ в сыворотке крови - $11,2 \pm 2,2$ МЕ/л. Обращает на себя внимание экспрессия фолликулостимулирующего гормона у пациенток с 2 визуализируемыми образованиями в проекции ворот яичника, численные показатели которой достигают $15,6$ МЕ/л, обусловленные снижением плотности клеток-мишеней гранулезы в паренхиме яичника и нарушением развития антральных фолликулов [3].

Полученные результаты позволяют сделать вывод об отсутствии адекватного ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами, по-видимому, в связи с дезорганизацией внутриорганных механизмов регуляции и низкой способности к адаптации тканевых элементов яичника, что сопровождается усилением процессов атрезии с последующим снижением количества генеративных элементов.

По мере динамического наблюдения у контингента исследуемых с кистозным вариантом РЭОЯ превалирующая редукция ингибина В отмечена *через 3 месяца* после операции $36 \pm 5,0$ пг/мл, что обусловлено сохраняющимися экссудативными процессами в овариальной ткани и недостаточной визуализацией фолликулярного аппарата. Более низкие показатели *ингибина В*

через 3 месяца установлены у наблюдаемых с железисто-кистозным вариантом РЭОЯ ($32 \pm 4,8$ пг/мл), что можно расценить как достоверный признак существенной редукции фолликулярного резерва.

Через полгода после односторонней цистэктомии ультразвуковой мониторинг показал снижение показателей овариального резерва на 25,6% в сравнении со значениями до операции. При сопоставлении результатов постхирургического мониторинга пациенток с РЭОЯ и впервые оперированных по поводу эндометриоза яичников обращает на себя степень редукции овариальной ткани после повторных вмешательств. Так, среднегрупповые показатели объема оперированного яичника после первичной операции превышали таковые после вторичной операции в 1,45 и 1,5 раза с учетом морфологического варианта, соответственно. Только у 22 (32,35%) наблюдаемых нами отмечено улучшение морфофункционального состояния яичника. Особого внимания при обсуждении заслуживает когорта наблюдаемых, у которых интраоперационно с целью гемостаза применялась точечная комбинированная коагуляция парапортально (в проекции прохождения основных, питающих яичник, сосудов), что приводит к нарушению трофики и является триггером морфофункциональной овариальной дисфункции. При оценке овуляторной функции только у 10 из 42 наблюдаемых отмечена своевременная овуляция, таким образом, «коронарный» кровоток при доплерометрическом исследовании определялся высокими показателями МАС и низкой периферической резистентностью. У каждой третьей пациентки овуляции установлено не было, что сопровождалось «плато» стромального кровотока в течение менструального цикла с сохраняющимися низкими значениями максимальной артериальной скорости.

С учетом морфологического варианта, эхографическая оценка овариального резерва **через 6 месяцев** после монологической энуклеации РЭОЯ (IV) характеризовалась снижением в 1,4 раза объема яичников и показателей кровотока в сравнении с результатами, полученными до хирургического вмешательства, $p < 0,05$. При диаметре РЭОЯ более 25 мм у 6

(75,0%) и парапортальной локализации, где использовался комбинированный гемостаз при повышенной кровоточивости, объем оперированного яичника уменьшился в 1,8-2,0 раза и не превышал 3,5 см³, $p < 0,05$. При динамическом наблюдении овуляция установлена у каждой четвертой, при этом запоздалая - у каждой седьмой, что сопровождалось сниженными параметрами кровотока желтого тела вследствие фиброзирования в месте дополнительной коагуляции. У 30,0% на 19-20 день менструального цикла определялся доминантный фолликул, максимальный диаметр которого к 20-22 дню не превышал 14 мм, овуляция не установлена, что расценено нами как синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула (СЛНФ). Существенные нарушения генеративной функции паренхимы яичника, по-видимому, обусловлены усиленным влиянием токов высокой частоты – электрокоагуляцией. Полученные результаты не противоречат ранее выполненным работам по изучению репродуктивного потенциала у больных, подвергшихся оперативному вмешательству по поводу ЭОЯ [11,29,52,54,57,62].

Гормональный гомеостаз в соответствии с полученными результатами претерпевал количественные изменения, обусловленные качественными морфофункциональными вариациями в яичниках РЭОЯ.

Через 6 месяцев нами не получено достоверно значимых отклонений в общегрупповых значениях АМГ в сравнении с предыдущим обследованием - $1,6 \pm 0,7$ нг/мл. У 32,4% наблюдаемых нами отмечено улучшение морфофункционального состояния яичника (в 1,3 раза при сопоставлении с результатами через 3 месяца – базальный уровень АМГ - $1,7 \pm 0,8$ нг/мл), что связано с минимальным травмирующим электрохирургическим воздействием в проекции вылущивания РЭОЯ. На протяжении всего периода наблюдения у 8 наблюдаемых с диаметром более 3 см и локализации в области ворот яичника сохранялись выраженные нарушения морфофункционального состояния: объем яичника $3,6 \pm 0,8$ см³ и количество АФ - $3,1 \pm 0,5$, что сопровождалось снижением сывороточной концентрации антимюллера гормона до 0,4 нг/мл. Индивидуально установлено, что интраоперационно энуклеация в ходе

выполнения тракций и контратракций была технически затруднена, что потребовало применение комбинированного гемостаза с использованием биполярной и аргоноплазменной коагуляции.

Анализируя сывороточную концентрацию ингибирующего вещества Мюллера *через 6 месяцев* у наблюдаемых с железисто-кистозным вариантом РЭОЯ, отмечалось статистически незначимое повышение показателей антимюллерова гормона ($1,4 \pm 0,8$ нг/мл), который находился в разбросе от 0,2 до 2,1 нг/мл, что, вероятно, обусловлено компенсаторно-приспособительной реакцией контрлатерального яичника с формированием викарной гипертрофии. Тем не менее, значения АМГ достигали минимальных при диаметре РЭОЯ более 25 мм у 6 (75,0%) и локализации в области ворот яичника, где использовался дополнительный гемостаз при повышенной кровоточивости, и объем оперированной гонады не превышал 3 см³.

Опираясь на результаты собственных клинических исследований у когорты с РЭОЯ, гонадотоксичность электрохирургической энергии, по-видимому, обусловлена исключением отдельных сосудистых коллатералей, вызывая дисциркуляторные нарушения в виде микрососудистого стаза и тромбоза внутри паренхимы оперированной гонады с последующим диффузным процессом коллагенообразования. Оксидативный стресс, развивающийся на фоне ишемии, является триггером апоптоза клеток гранулезы фолликула, с повреждения которых начинается атретический процесс в фолликуле [132,133,135].

Динамический мониторинг *через 12 месяцев* после оперативного вмешательства подтвердил тенденцию к значительному снижению эхографических показателей овариального резерва РЭОЯ: объем оперированного яичника составил $3,8 \pm 1,4$ см³, количество АФ - $2,7 \pm 1,8$. Антральные фолликулы визуализировались в виде эхонегативных включений от 4 до 8 мм ($6,6 \pm 2,4$), лоцируемых на периферии и в центральной части оперированной гонады. На фоне признаков структурной «несостоятельности» овариальной паренхимы установлено снижение интраовариальной

гемодинамики: неравномерное распределение цветовых сигналов сосудов, обеднение сосудистого рисунка, указывающие на неадекватную перфузию матки и несимметричную васкуляризацию яичниковой паренхимы.

Дальнейшая оценка овариальной функции иллюстрировала стойкие нарушения фолликулогенеза у наблюдаемых с рецидивом эндометриоза яичников и характеризовалась отсутствием трансформации роста фолликулов, в особенности у наблюдаемых с большой величиной образований и при центрипетальной локализации. Подобные изменения мы связываем с повышенной кровоточивостью вследствие наибольшей плотности сосудистой сети в области ворот яичника и отсутствием четкой границы между эндометриоидным образованием и неизменной ткани яичника, что потребовало выполнение комбинированного гемостаза с использованием биполярной и аргонплазменной энергии. Возрастной контингент исследуемых находился в границах 35-39 лет. Уже через год после повторного хирургического лечения среди пациенток с рецидивом нами диагностирована эхографическая картина преждевременного истощения примордиального пула оперированной гонады, как крайней степени декомпенсации функциональной активности яичника.

Отмеченная неблагоприятная тенденция ультразвуковых параметров овариального резерва нашла свое подтверждение в сывороточных показателях генеративного аппарата *через 12 месяцев* после молатеральной энуклеации кистозного варианта рецидивирующего эндометриоидного образования. Оставались значительно сниженными уровень сывороточной экспрессии, объем оперированного яичника, количество АФ. Секреция АМГ в отдельных наблюдениях снижалась до 0,3 нг/мл. Экстремально низкие значения гормона мы связываем с фактом, что интраоперационно вследствие выраженных подэпителиальных сращений псевдокапсулы РЭОЯ и наибольшей плотности сосудистой сети в области ворот яичника отмечалась повышенная кровоточивость, потребовавшая выполнение продолжительного дополнительного гемостаза с использованием биполярной энергии.

Индивидуально отмечено, что наиболее высокие цифры ингибирующего вещества Мюллера зарегистрированы у 4 пациенток ($2,4 \pm 0,2$ нг/мл) со сформировавшейся викарной гипертрофией контрлатерального яичника, как адаптивной способностью гонады на повреждающее воздействие, обусловленной слаженной взаимосвязью нейро-гуморальных и паракринных сигналов, регулирующих процессы фолликулогенеза и атрезии. Не исключается роль компенсаторного усиления кровотока за счет сохранной яичниковой артерии, обеспечивающей достаточную перфузию органа и создание необходимых условий для фолликулогенеза [253].

Анализируя динамику колебаний АМГ у исследуемых с железисто-кистозным гистотипом РЭОЯ спустя год после оперативного вмешательства, уровень секреции антимюллерова гормона снизился в 1,3 раза при анализе с дооперационными концентрациями ($1,9 \pm 0,7$ нг/мл, $p < 0,05$). Минимальные численные показатели АМГ зафиксированы у 30,0% с объемом яичника не выше 3 см^3 , в структуре яичника фолликулы не визуализировались, кровотоков не регистрировался, отсутствовали овуляторные изменения – эхографическая картина соответствовала синдрому истощенных яичников, как основному критерию яичниковой недостаточности [96].

Определяя уровень секреции ФСГ для оценки тотального овариального резерва *через 6-12 месяцев* после односторонней цистэктомии РЭОЯ, нами получены достоверно выше значения при сопоставлении с дооперационными показателями и через 3 месяца от ранее полученных значений. Данные сонографического скрининга и эндокринного статуса, характеризующиеся перманентной гиперсекрецией ФСГ подтверждают формирование гипергонадотропной недостаточности яичников.

Анализ динамики ингибина В *через 6 и 12 месяцев* не продемонстрировал статистически значимых колебаний. Однако важно отметить, что уровень секреции ингибина В при эксцентричной локализации РЭОЯ превышал искомый при парапортальной в 1,4 раза ($44,8 \pm 7,8$ пг/мл и $32,7 \pm 6,2$ пг/мл, $p < 0,05$). Низкие значения белка после монолатерального

вылущивания РЭОЯ коррелируют с эхоскопическими маркерами сниженного овариального резерва и наблюдающимся «плато» стромального интраовариального кровотока. Предполагается, что выраженность снижения ОР варьирует у разных пациенток в зависимости от индивидуальных особенностей расположения анастомозов и преобладания той или иной артерии в кровоснабжении яичника [36].

Патогенетически значимым в оценке тотального овариального резерва мы посчитали изучение морфофункциональных параметров контрлатеральной гонады. Уже через 6 месяцев после хирургического лечения в паренхиме интактной гонады у наблюдаемых с рецидивом ЭОЯ отмечалась полифолликулярная реакция за счет увеличения количества анэхогенных включений, располагающихся преимущественно по периферии, с единичными локусами кровотока. При динамической индикации показатели максимальной артериальной скорости (МАС) незначительно изменялись в течение всей пролиферативной и ранней секреторной фаз, скачкообразно возрастают в период развития желтого тела и снижаясь в период угасания последнего. Параметры ИР в овулирующем яичнике также почти не менялись в течение всей пролиферативной фазы, резко снижаясь после овуляции и достигая минимума к расцвету желтого тела, а затем снова повышаясь к концу менструального цикла.

Особенностью функциональной активности коллатерального яичника через год являлось формирование ретенционных образований РЭОЯ, которые впоследствии подвергались саморезорбции. Следовательно, компенсаторно-приспособительная кистозная гипертрофия не является перманентным состоянием, а во временном аспекте активный фолликулогенез может приводить к истощению овариального запаса.

Систематизируя достигнутые результаты, сравнительная оценка морфофункционального состояния овариальной ткани у наблюдаемых с эндометриоидными образованиями при рецидивах ЭОЯ показала несколько отличительных особенностей. Еще на дооперационном этапе сонографический скрининг подтвердил полученные рядом других авторов результаты,

подтверждающие негативное влияние эндометриоидной ткани на прилежащую яичниковую паренхиму вследствие механизмов «оксидативного стресса» [150].

Нами впервые установлены клинико-ультразвуковые параллели при РЭОЯ с учетом морфологического гистотипа. С увеличением диаметра, количества лоцируемых образований внутри овариальной паренхимы и при портальной визуализации уменьшалась частота овуляторных циклов. При величине образований более 4,5 см в диаметре и с увеличением возраста пациентки (старше 35 лет) отмечалась статистически достоверная редукция овариальной паренхимы вследствие непреднамеренного удаления здоровой ткани яичника после повторного оперативного вмешательства. Использование комбинированной коагуляции для применения дополнительного гемостаза приводило к фиброзированию и нарушению трофики гонад в проекции ворот яичника. Изменения указанных параметров сопровождалось увеличением сосудистого сопротивления и указывали на снижение перфузии и несимметричную васкуляризацию на периферии органов, что может быть связано с развитием фиброза и уменьшением объема периферической ткани органа. Механизмом снижения популяции растущих фолликулов, вероятно, является нарушение инициации покоящихся фолликулов и замедление темпов роста на фоне ишемического повреждения. Дезорганизация межтканевых и межклеточных взаимодействий первичного фолликула приводит к его атрезии либо отставанию от нормальных показателей на дальнейших гормон-зависимых этапах развития, что негативно сказывается на эндокринной функции яичника. В совокупности с удалением прилежащей во время энуклеации овариальной ткани, создаются условия для уменьшения объема неизменной ткани яичника с выраженной редукцией примордиального фолликулярного пула. Адаптационным механизмом в ответ на преждевременное истощение овариального запаса оперированной гонады выступало транзитное формирование викарной гипертрофии контрлатерального яичника.

Прослеживая особенности репродуктивной функции у женщин, перенесших повторные органосохраняющие операции по поводу

рецидивирующих эндометриоидных образований яичников, возникают трудности в реализации фертильного потенциала. Согласно результатам проведенного исследования, высокая частота бесплодия среди пациенток с РЭОЯ и ЭОЯ является следствием непреднамеренного удаления интактной овариальной паренхимы и потерей фолликулярного пула. Осложненное течение беременности преимущественно обусловлено прогестероновой недостаточностью и контингентом позднего репродуктивного возраста, что повлекло за собой обращение к ВРТ для реализации репродуктивной функции.

Ультразвуковые и эндокринные признаки альтерации овариальной паренхимы при РЭОЯ нашли отражение в патоморфологических аспектах хирургического лечения. Неоднократно в литературе обсуждался вопрос о непреднамеренном удалении прилежащей интактной ткани яичника вместе с эндометриоидным образованием [11,29,54,118,119,181,203]. В нашей работе расширено представление о строении стенки эндометриоидного образования на основании морфометрического исследования. В ходе анализа получены статистически значимые различия между морфометрическими параметрами рецидивирующих и впервые выявленных эндометриоидных образований. Наряду с патоморфологической оценкой, произведено иммуногистохимическое фенотипирование экспрессии стероидных рецепторов и индексов пролиферации, апоптоза и межклеточной инвазии.

Информативность гистохимического анализа по Маллори более чем наглядна на примере диффузного усиления процессов коллагенообразования и повышения удельного объема коллагеновых волокон у наблюдаемых с РЭОЯ в сравнении с таковым при впервые выявленном эндометриозе. Это является следствием общего снижения перфузии тканей, а не очагового, которое возникает при остром нарушении кровотока в отдельном сосуде вследствие стаза или тромбоза. Использование хирургических энергий для остановки кровотечения вследствие технически осложненной энуклеации РЭОЯ приводит к фиброзированию и нарушению кровоснабжения гонад в проекции расположения основного сосудистого пучка [29,52,54,70,193,227].

Ранее Красильниковой Л.В. (2017) выполнено морфометрическое исследование, установившее отличия морфометрических критериев эутопического и эктопического эндометриоидной ткани у женщин с первичными и рецидивирующими кистами яичников. Однако в данной работе не учитывались потери овариальной ткани после хирургических вмешательств по поводу повторного появления заболевания [4].

Поэтому мы посчитали целесообразным проведение патоморфологического исследования с морфометрией с последующей качественной и количественной оценкой состава фолликулов в удаленной ткани яичника у пациенток с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичника и впервые выявленными.

Выполненный анализ *толщины удаленной ткани яичника*, показал отсутствие статистически достоверных отличий в зависимости от варианта в группах РЭОЯ и ЭОЯ ($1163,07 \pm 590,84$ мкм и $1258,82 \pm 356,1$ мкм, $p=0,36$; $827,47 \pm 546,3$ мкм и $856,8 \pm 482,6$ мкм, $p=0,28$). Однако при сопоставлении среднегрупповых показателей, толщина удаленной ткани яичника при повторной операции достоверно превышает таковую при первичной энуклеации, вследствие более агрессивного характера образования, что согласуется с данными Romualdi [203].

Анализируя *толщину фиброза*, отмечено, что у пациенток с рецидивом заболевания она меньше в 1,7 раза, чем у наблюдаемых с впервые оперированным эндометриозом. Однако, с увеличением фиброза увеличивается толщина стенки эндометриоидных образований яичников, что коррелирует с данными Кавтеладзе Е.В. [29].

Нами выполнен мультифакторный анализ морфометрических показателей при РЭОЯ. Анализируя показатели морфометрического исследования, *толщина удаленной ткани яичника* с РЭОЯ варьировала от 113,74 до 1887,62 мкм ($771 \pm 462,63$ мкм), медиана – 602,5 мкм; *толщина фиброза* находилась в разбросе от 387 мкм до 1067 мкм ($682 \pm 352,58$ мкм), медиана – 740 мкм.

В ходе исследования не установлено статистически значимой корреляционной связи между толщиной удаленной ткани яичника и величиной образования. Средние значения показателей у наблюдаемых с РЭОЯ с диаметром 3 см составили $479,80 \pm 372,68$ мкм и более 3 см $782,80 \pm 466,34$ мкм, $p=0,384$.

Для установления зависимости толщины удаленной ткани яичника от толщины фиброза выполнен корреляционно-регрессионный анализ. Изучая толщину удаленной ткани яичника у наблюдаемых с *толщиной фиброза ($T_{ср}$)* более 740 мкм, $T_{ср}$ превышало аналогичные показатели с величиной менее или равной 740 мкм в 1,7 раз ($p=0,048$). Значение коэффициента корреляции Пирсона составило 0.57, что соответствует прямой заметной тесноте связи в соответствии с таблицей Чеддока между указанными показателями. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что с увеличением толщины фиброза, возрастает толщина удаленной ткани яичника. Несмотря на достоверно меньшую толщину фиброза при РЭОЯ при сопоставлении с ЭОЯ, происходит более массивное непреднамеренное удаление овариальной ткани, приводящее к редукции интактной паренхимы яичника и снижению фолликулярного пула, что согласуется с ультразвуковыми и эндокринными параметрами овариальных потерь [181]. Закономерным можно считать, что с усилением коллагенообразования увеличивается объем удаляемой яичниковой ткани, вероятно, вследствие подэпителиальных сращений с подлежащей тканью яичника у наблюдаемых с РЭОЯ, а также наличия молодых форм фибробластов, характеризующихся повышенной митотической активностью [203].

В ходе морфометрического исследования установлено, что толщина стенки РЭОЯ прямо пропорционально увеличивается с толщиной неизменной ткани яичника. Так, при толщине стенки образования более 1500 мкм, $T_{ср}$ превышала в 3,1 раза параметры в стенке менее или равной 1500 мкм ($p=0,029$), что является вполне закономерным. При детальном изучении микроскопической картины нами прослежена зависимость *толщины удаленной*

ткани яичника от длительности межрецидивного интервала. Установлено, что с увеличением периода между хирургическими вмешательствами, толщина удаленной ткани яичника увеличивалась вследствие усиленного фиброзирования, что визуально продемонстрировано при гистохимическом анализе по Маллори.

Изучая параметры с учетом локализации, отмечено, что при парапортальной локализации образования объем удаляемой ткани яичника превышал таковой при эксцентричной локализации в 2,4 раза, $p=0,047$. Достигнутые результаты, вероятно, обусловлены уже имеющимся после первичной операции рубцовой деформацией паренхимы яичника и нахождением в проекции ворот яичника основного, питающего яичник, сосудистого пучка.

Руководствуясь накопленными результатами мета-анализов зарубежных исследований, овариальный резерв определяется не только количественным составом ооцит-фолликулярной системы, но и качественными характеристиками [102,181,212,213]. В ходе диссертационной работы при морфометрическом изучении фолликулярного аппарата получены межгрупповые различия с учетом гистологического варианта. Так, число фолликулов в I группе в 4,1 раза превышало плотность фолликулов в группе II.

В соответствии с общепринятыми критериями, овариальный пул оценивается по количеству примордиальных форм [201]. Гистологическая интерпретация удаленных образцов РЭОЯ характеризовалась превалированием примордиальных, первичных и вторичных фолликулов в структуре стенки образования. На основании выполнения корреляционного анализа общей плотности фолликулов и значения примордиальных и первичных фолликулов, выявлена прямая заметная теснота связи с пулом примордиальных фолликулов (коэффициент Пирсона 0,58, $p<0,05$) и умеренная сила корреляции с числом первичных (коэффициент Пирсона 0,47, $p<0,05$). После проведения корреляционного анализа не установлено взаимосвязи между вторичными и общей численностью фолликулов. Оценка фолликулогенеза также показала

отсутствие третичных, зрелых и преовуляторных фолликулов, что обусловлено, как проведением хирургического лечения в фолликулярную фазу менструального цикла, так и характеризующихся повышенной митотической активностью молодых форм фибробластов [203].

При энуклеации монолатеральных РЭОЯ диаметром более 3 см, число фолликулов превышало в 2,2 раза таковое с величиной образования менее или равной 3 см ($29 \pm 15,4$ и $13 \pm 7,8$, $p=0,042$). Полученный результат свидетельствует о более выраженном влиянии вылущивания на морфофункциональное состояние яичника у наблюдаемых с размером образования более 3 см.

Дифференцированный анализ показателей с учетом локализации продемонстрировал статистически значимые отличия при оценке фолликулогенеза у наблюдаемых с РЭОЯ. Так, при парапортальной локализации объем фолликулярного пула составил $23,8 \pm 5,3$, что в 1,3 раза больше, чем при эксцентричной локализации образования - $18,3 \pm 8,7$, $p=0,47$. Общеизвестным считается, что область ворот яичника является местом прохождения основных кровеносных и лимфатических сосудов, питающих яичник. Наличие плотных подэпителиальных сращений между стенкой ЭКЯ и воротами яичников при цистэктомии приводит к повышенной кровоточивости ткани, а необходимость выполнения коагуляции данной области приводит к дополнительным нарушениям в системе кровообращения яичника.

С увеличением длительности межрецидивного интервала, установлена слабая корреляционная связь с численностью фолликулов. При продолжительности периода между первичным и вторичным хирургическим вмешательством более 3 лет, депо фолликулов в энуклеированном образце превышало таковой при временном периоде менее или равным 3 годам в 1,3 раза ($p=0,059$).

Персонализированный анализ плотности фолликулов с учетом возрастного контингента продемонстрировал наличие сильной связи изучаемого параметра от возраста пациентки (коэффициент Пирсона 0,72,

$p < 0,05$). На основании выполненных расчетов динамический регресс количества фолликулов в яичниках с увеличением возраста обусловлен процессом физиологического угасания репродуктивной функции и начинающимся формированием синдрома истощенных яичников, что согласуется с данными ультразвукового скрининга и гормонального гомеостаза.

Качественный состав фолликулов удаленной ткани яичника характеризовался полиморфизмом: выявлено преобладание примордиальных форм, в меньшей степени представлены первичные и вторичные фолликулы. Преовуляторные фолликулы во всех исследуемых гистопрепаратах отсутствовали. Третичные и зрелые фолликулы выявлены только в образцах, полученных от пациенток II группы. Обращало на себя внимание наличие дегенеративных форм в общем пуле фолликулов, характеризующиеся размытостью границ резко деформированных фолликулов, ооцитов и их ядер; утолщением, расслоением и гиалинозом базальной мембраны фолликула; формированием межклеточных пространств; нечеткостью границы между слоями ткани теки – внутренней и наружной; различной оптической плотностью фолликулярной жидкости и неравномерностью ее прокрашивания эозином; присутствием крупных вакуолей в цитоплазме; изменением ширины прозрачной оболочки; дезорганизацией клеток гранулезы.

Разнонаправленные изменения фолликулярного аппарата подтверждают данные о нарушении фолликулогенеза у пациенток с эндометриозом и свидетельствуют о еще более пагубном влиянии рецидивирующего эндометриоза и повторных оперативных вмешательств. Редукция генеративного аппарата, вероятно, обусловлена фиброзированием и уменьшением специфичной для коркового вещества стромы. Повышение интенсивности свободнорадикального окисления, наряду со снижением активности антиоксидантной защиты организма при эндометриозе, ведет к аккумуляции токсичных продуктов ПОЛ, которые нарушают ионную проницаемость клеток, целостность клеточных мембран, энергетические и

биохимические механизмы регуляции клеточного цикла и, вероятно, является провоцирующим фактором в распространении и прогрессировании эндометриоидного процесса. Качественные изменения характеризуются дегенерацией архитектоники примордиальных фолликулов, высокой степенью фолликулярной атрезии и преждевременным созреванием фолликулов, вызванные, по мнению отдельных авторов, воспалительным процессом, ассоциированным с эндометриозом [150]. Развивая тему обоснованного интереса к повреждению овариального резерва после повторных органосохраняющих операций на яичниках по поводу эндометриодных образований, как предикции вероятности наступления и вынашивания беременности, отметим факт превалирования у больных с РЭОЯ дегенеративных явлений.

Морфометрические изменения клеток не могут напрямую свидетельствовать об активности пролиферативных, про- и антиапоптотических процессов, которые могли бы объяснить механизм рецидивирования эндометриоза яичников [33,84]. Следовательно, для дальнейшего понимания патогенетических механизмов рецидивирования эндометриоза и прогностической оценки рецидива мы предприняли попытку провести иммуногистохимическое фенотипирование с целью обоснования роли нарушений механизмов рецепции эстрогена и прогестерона, процессов пролиферации, апоптоза и клеточной адгезии в патогенезе заболевания. Информативность иммуногистохимического исследования считают доказанной для прогнозирования вероятности реализации репродуктивной функции.

Общеизвестным является значение уровня экспрессии рецепторов эстрадиола в развитии и прогрессировании эндометриоза; биологически значимые уровни эстрогена и прогестерона вырабатываются в эндометриодных тканях из-за аномальной активности каскада стероидогенеза [79], что в совокупности с воспалением отвечает за два основных клинических проявления эндометриоза - хроническую тазовую боль и бесплодие [100,111]. Эстрогены потенцируют распространение и выживание эндометриодной ткани, в то

время как простагландины и цитокины способствуют воспалению, боли и бесплодию. В пользу чувствительности очагов эндометриоза к влиянию эстрогенов свидетельствует их наличие в имплантатах [79,84,185]. Согласно отдельным сообщениям, нарушенная экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов может приводить к недостаточной функции яичников, и, таким образом, повлиять на фертильность [79].

В ходе нашего исследования расширено представление о стероидном профиле рецидивирующих и впервые выявленных образований яичников. Спектр рецепторной активности к эстрогенам в ИГХ-позитивных клетках эпителиального и стромального компонента РЭОЯ в I группе изменялся от 10 до 70% ($33,33 \pm 4,32\%$). Во II группе выраженность экспрессии находилась в пределах от 10 до 35% ($20,71 \pm 4,92\%$). Суммируя полученные результаты, в рецидивирующих ЭОЯ экспрессия ER достоверно выше, чем в образцах, полученных при впервые выявленном эндометриозе (критерий Манна-Уитни, $p=0,035$), свидетельствуя о высокой пролиферативной и эстрогенной активности рецидивирующего эндометриоза [33].

Согласно литературным данным, ученые не сошлись на едином мнении по поводу экспрессии прогестероновых рецепторов в энуклеированных эндометриоидных образований [1,33,84,100,185]. В одних работах активно находит подтверждение факт о высоком уровне экспрессии прогестероновых рецепторов в эндометриоидной ткани [33,84]. Другими авторами продемонстрировано повреждение экспрессии рецепторов прогестерона в клетках эктопического эндометрия, что согласуется с показателями, полученными в нашем исследовании, что, вероятно, обуславливает резистентность к терапии гестагенсодержащими препаратами [1,84]. Совокупный анализ полученных данных показал, что экспрессия прогестероновых рецепторов (PR) снижена в 1,8 раза при РЭОЯ в сравнении с аналогичными показателями впервые выявленного эндометриоза ($p=0,045$). Представленные данные о повреждении экспрессии прогестероновых рецепторов в тканях РЭОЯ говорят о необходимости исследования рецепторов

прогестерона в тканях, полученных в ходе оперативного вмешательства с целью определения патогенетически обоснованной гормональной терапии и могут выступать базисом предикции развития инфертильности за счет диссоциации молекулярно-клеточных взаимодействий.

Особую роль в потенцировании заболевания играют нарушения в регуляции процессов апоптоза, антиапоптотических и пролиферативных каскадов. Проллиферативная активность напрямую связана с ее агрессивностью, поэтому мы изучили экспрессию **Ki-67**, как важнейшего маркера для оценки уровня пролиферации опухоли. Группой исследователей изучена иммунореактивность онкобелка Ki-67 у наблюдаемых с классифицируемым в соответствии с RAFS наружным генитальным эндометриозом III и IV стадии, в котором установлена корреляционная связь между экспрессией белка Ki-67 с размером образования и стадией эндометриоза [67]. Маркер Ki-67 указывает на повышение пролиферативной активности клеток, объясняя свою прямо пропорциональную взаимосвязь с тяжестью заболевания [142]. Ki-67 маркер способствует повышению активности клеточной диссеминации, что объясняет его экспрессию, прямо пропорционально связанную с тяжестью заболевания [33]. Анализ пролиферативного маркера Ki-67, согласно Красильниковой Л.В. (2017) обладает высокой прогностической ценностью при рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичниках, что подтверждается в полученных нами результатах иммуногистохимического фенотипирования. Так, уровень экспрессии белка Ki-67 при рецидиве эндометриоза яичников характеризовался флюктуацией значений и варьировал от 10% до 65% ($25,83 \pm 3,95\%$). При впервые выявленном эндометриозе показатели изменялись в пределах от 5% до 30% ($12,14 \pm 4,06\%$). Интерпретируя вышеизложенные показатели, для образцов тканей, полученных в ходе повторной монолатеральной энуклеации РЭОЯ, характерен более высокий (в 2,1 раза) пролиферативный потенциал в сравнении с гистологическим материалом впервые выявленных ЭОЯ, что свидетельствует о дисхронизме пролиферации в операционном материале сравниваемых групп. При персонализированном анализе обращает на себя внимание наличие

положительной тесной связи между выраженностью экспрессии Ki-67 и уровнем опухолеассоциированного антигена СА-125.

Отдельного рассмотрения заслуживают наряду с показателями пролиферации значения про- и антиапоптотических факторов. Среди индукторов апоптоза наиболее изучен в настоящее время белок **p53**, тесно связанный с регуляцией транскрипции и роста клетки. Снижение активности проапоптотического маркера p53 опосредованно способствует индукции пролиферативного пула эндометриоидных гетеротопий [226]. Доказано, что в механизмы злокачественной трансформации, ассоциированной с эндометриозом, вовлечен ген p53, мутации которого способствуют геномной неустойчивости и пролиферации опухолевых клеток. Согласно проведенному ранее исследованию Михалевой Л.М. и соавт. (2016), уровень экспрессии p53 прямо пропорционально коррелировал со стадией эндометриоза [39]. Уровень экспрессии опухолесупрессирующего белка p53 имел контрастные значения: наиболее высокое в группе нерецидивирующего эндометриоза яичников – 25%, наименьшее – 5% - отмечено при рецидивировании ЭОЯ. Средние показатели маркера в I группе составили – $4,17 \pm 1,40\%$, во II – $19,29 \pm 1,84\%$. Таким образом, экспрессия проапоптотического белка p53 при рецидивировании эндометриоза яичников почти в 4 раза ниже таковой при впервые оперированном эндометриозе, что свидетельствует о низком уровне апоптоза клеток очагов эндометриоза яичников ($p < 0,05$). Следовательно, наряду с повышением пролиферативной активности эндометриоидных образований яичников значительно подавляются процессы апоптоза.

Ключевой механизм апоптоза — регулирование распада ДНК с участием белков семейства **Bcl-2**. Гиперэкспрессия Bcl-2 несет антиапоптотический потенциал в клетке и защищает ее от гибели (апоптотическая устойчивость). Аргументом в сторону изучения иммунореактивности Bcl-2 в эндометриоидной ткани является установленная прямая корреляционная связь с тяжестью заболевания по мнению ряда различных зарубежных исследований [84,232]. Однако, мы не обнаружили данных о модификациях маркера в отношении

рецидивирующих эндометриоидных образованиях в зарубежных и отечественных источниках, что вошло в задачи нашего исследования.

При иммуногистохимической оценке отмечено накопление онкопротеина Bcl-2 как в эпителиальном, так и в стромальном компоненте. Сравнительный анализ экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 показал, что уровень его выше в образцах, исследуемых с рецидивирующими ЭОЯ – $59,09 \pm 5,09\%$ в отличие от пациенток с впервые выявленным эндометриозом яичников – $42,86 \pm 6,44\%$ ($p=0,039$). Обращает на себя внимание высокий уровень маркера Bcl-2, что препятствует восстановлению баланса в про- и антиапоптотических сигнальных путях. При этом в группе с рецидивирующими эндометриоидными образованиями экспрессия ингибитора апоптоза Bcl-2 ($59,09 \pm 5,09\%$) превышает в 15 раз экспрессию индуктора апоптоза p53 ($4,17 \pm 1,40\%$), $p < 0,05$. Аналогичные данные продемонстрированы во II группе, однако показатель p53 оказался выше в 2 раза в сравнении с Bcl-2 ($42,86 \pm 6,44\%$ vs $19,29 \pm 1,84\%$, $p=0,068$). Исходя из полученных значений, иммунореактивность ингибитора апоптоза Bcl-2 статистически значимо больше, чем его индуктора p53, что свидетельствует о подавлении активности процессов апоптоза.

Одним из перспективных направлений оценки инвазивного потенциала является изучение взаимодействия клеток между собой и с внеклеточным матриксом, которое регулируется молекулами межклеточной адгезии. Одной из отличительных свойств эндометриоидных гетеротопий является способность к проникающему, инфильтративному росту в подлежащие ткани. Особый интерес сегодня представляет **б-катенин**, поскольку помимо влияния на адгезивные свойства клетки он активно участвует и в других процессах, включая клеточный цикл и пролиферацию. Ограниченное количество исследований встретилось нам в ходе изучения литературных источников в отношении роли маркера в диссеминации эндометриоидной болезни [250].

В ходе диссертационной работы исследование тканей эндометриоза яичников проводилось с использованием антител к онкобелку б-катенину — маркеру межклеточной адгезии. При иммуногистохимическом

фенотипировании материала с антителами к β -катенину обнаружено мембранное и диффузное цитоплазматическое окрашивание эпителиального компонента.

Нами получена разница экспрессии белка β -катенина в рецидивирующих и впервые диагностированных эндометриoidных образованиях яичников. Выявлена высокая экспрессия маркера межклеточной адгезии в I группе пациенток – $51,67 \pm 4,14\%$, что превышает таковую во II группе – $38,57 \pm 4,82\%$ ($p = 0,039$). Данный факт свидетельствует об усилении процесса межклеточной адгезии в рецидивирующих эндометриoidных кистах яичника по сравнению с нерецидивирующим вариантом. Попытка изучения β -катенина при эндометриозе яичников ранее на нашей кафедре не продемонстрировала зависимости экспрессии маркера от стадии тяжести заболевания [39]. Совокупность полученных данных позволила сделать заключение, что в случаях рецидивирующих форм эндометриоза уровень β -катенина является высоким при инициации заболевания и не зависит от тяжести заболевания. Нарушенная активация Wnt/ β -катенина сигнального пути в регуляции процессов пролиферации и апоптоза способствует развитию эндометриoidных гетеротопий посредством повышения клеточной инвазии и резистентности к апоптозу, что приводит к развитию фиброза при эндометриозе. Аналогичные выводы прослеживаются в исследованиях зарубежных авторов, продемонстрировавших активацию β -катенина под воздействием гипоксического повреждения посредством специфического регуляторного белка HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор-1 альфа), обуславливающий инвазию эндометриальных стромальных клеток [165,252].

Систематизируя полученные результаты, причиной повышенной пролиферации эндометриoidных клеток могут быть выявленные нами нарушения в регуляции их апоптоза и избыточная экспрессия ядерных рецепторов к эстрогенам и прогестерону, являющихся важным звеном гормонозависимых сигнальных путей пролиферативных каскадов.

Клинико-морфологические параллели при исследовании рецидивирующих эндометриoidных образований выявили, что клинические особенности коррелируют с данными морфологических и иммуногистохимических исследований, подтверждающих необходимость отдельного клинико-морфологического варианта эндометриоза яичников. РЭОЯ по молекулярно-биологическим показателям отличаются от впервые выявленного варианта более низким уровнем апоптоза, активными процессами пролиферации и межклеточной адгезии. Это отражает, по-видимому, хроническое волнообразное течение процесса, и является предпосылкой для недостаточно высокой эффективности используемой консервативной гормональной терапии и создает предпосылки для исследования молекулярных механизмов, определяющих существование, прогрессию и рецидивирование эндометриоза.

ВЫВОДЫ

1. Эхографическими индикаторами рецидивирующих эндометриоидных образований яичников являются наличие множественных эндометриоидных образований в структуре яичника; утолщенной капсулы; двойного контура с усилением эхо-сигнала от внутренней поверхности образования; анэхогенной структуры; плотные гиперэхогенных септы.
2. Степень элиминации овариального резерва при рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичников варьирует от 21% до 48%. Снижение фолликулярного запаса коррелирует с возрастом; длительностью межрецидивного интервала, с величиной образования, внутрияичниковой локализацией и вариантом гистологического строения.
3. При рецидивирующих эндометриоидных образованиях яичников концентрация антимюллера гормона и ингибина В снижалась в 1,9 раза и 1,4 раза, соответственно, по сравнению с дооперационными значениями, сывороточный уровень ФСГ повышался в 1,3-1,6 раза в послеоперационном этапе. У каждой четвертой пациентки показатели оставались статичными.
4. У исследуемых с рецидивирующими эндометриоидными образованиями яичников при *умеренно сниженном* овариальном резерве повышался удельный вес гипоменструального синдрома, опсоменореи вплоть до возникновения аменореи у 2,3% наблюдаемых; осложненное течение беременности сопряжено с возникновением прогестероновой недостаточности и, как следствие, угрозой прерывания беременности у 6,8% и неразвивающейся беременностью у 5,7% исследуемых. При *экстремально низких показателях* овариального резерва отмечался наибольший процент infertility (63,8%).
5. Энуклеация рецидивирующих эндометриоидных образований сопровождалась непреднамеренным удалением прилежащей интактной

ткани яичника в 100% наблюдений. При анализе фолликулярного аппарата количество фолликулов в операционном материале РЭОЯ превышало аналогичный показатель при впервые выявленных ЭОЯ в 4 раза.

6. В ходе иммуногистохимического типирования установлены достоверные межгрупповые отличия в рецепции половых стероидов: у наблюдаемых с рецидивом экспрессия ER в 1,6 раза выше, а экспрессия PR в 1,8 раза ниже, чем в группе впервые выявленных эндометриоидных образований. Валидация иммуногистохимических маркеров свидетельствовала о низком уровне апоптоза (повышение экспрессии **Bcl-2** в 1,4 раза и снижение индуктора **p53** в 4 раза в группе рецидивирующих эндометриоидных образований), высоком пролиферативном потенциале (экспрессия **Ki-67** в 2,1 раза выше в основной группе, чем в группе сравнения) и активных процессах межклеточной адгезии (уровень **β-катенина** при рецидивирующем варианте в 1,4 раза превышает таковой показатель при впервые выявленном).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На дооперационном этапе всем пациенткам с эндометриодными образованиями яичников показано проведение комплексной предоперационной диагностики с использованием современных методов визуализации (2D-УЗИ с цветовой доплерометрией).
2. Пациенткам с рецидивами эндометриоидных образований необходима многоуровневая оценка тотального овариального резерва с учетом ультразвукового и биохимического скрининга.
3. Констатация неизбежного негативного влияния органосохраняющих операций на овариальный резерв при ранее верифицированном гистологическом заключении определяет потребность в анализе послеоперационного риска развития инфертильности.
4. При наличии умеренного снижения овариального резерва беременных пациенток необходимо персонифицировать в группу повышенного риска потери беременности и плацентарной недостаточности. Инфертильным пациенткам с умеренным снижением овариального резерва на дооперационном этапе необходима консультация репродуктолога. После оперативного лечения целесообразно рекомендовать программу ВРТ через 6 месяцев после оперативного вмешательства во избежание потери овариального резерва с течением времени.
5. При экстремально низких показателях овариального резерва необходим алгоритмированный подход и стратификация репродуктивного потенциала. При отсутствии наступления самопроизвольной беременности через 3 месяца можно рекомендовать использование ВРТ.
6. Определение иммуногистохимических показателей может быть использовано для дифференциации активности (агрессивности) характера эндометриоидных образований для разработки дифференцированного подхода с учетом молекулярно-биологических особенностей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РЭОЯ	рецидивирующие эндометриоидные образования яичников
ЭОЯ	эндометриодные образования яичников
2D-УЗИ	двухмерное ультразвуковое исследование
КАФ	количество антральных фолликулов
СЛНФ	синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула
ИР	индекс резистентности
МАС	максимальная артериальная скорость
АМГ	антимюллеров гормон
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ОР	овариальный резерв
ПНЯ	преждевременная недостаточность яичников
ЖКБ	желчекаменная болезнь
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
СА-125	опухолеассоциированный антиген
АПК	аргоноплазменная коагуляция
БПК	биполярная коагуляция
ЦДК	цветовое доплеровское картирование
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ROC	рабочая характеристика приёмника
ИГХ	иммуногистохимическое исследование
PR	рецепторы прогестерона
ER	рецепторы эстрогена

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. – М., 2013. – С.9–37.
2. Айламазян, Э.К. Классификации эндометриоза / Э.К. Айламазян, М.И. Ярмолинская, А.С.Молотков, Д.З. Цицкарава // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т.66. – №2. – С.77-92.
3. Бобров, К.Ю. Пути повышения эффективности и безопасности программ ЭКО у пациенток с синдромом поликистозных яичников: дис ... канд. мед. наук: 14.01.01/ Бобров Константин Юрьевич. – СПб., 2017. – 158 с.
4. Борисова, А.В. Ранняя диагностика наружного генитального эндометриоза и его рецидивов путем определения липидного профиля методом масс-спектрометрии: дис ... канд. мед. наук: 14.01.01/ Борисова Анна Валерьевна – М., 2017. – 192 с.
5. Боярский, К.Ю. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины /К.Ю.Боярский, С.Н.Гайдуков, А.С.Чинчаладзе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Вып.2. – С.65-71.
6. Братчикова, О.В. Новые технологии (3D/4D-УЗИ) в определении характера яичниковых образований: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01/ Братчикова Ольга Владимировна — М., 2011. — 141 с.
7. Буланов, М.Н. Ультразвуковая гинекология. Курс лекций в 2 частях. — 4 изд. — М: Видар-М, 2017. — Т. 2 — 512 стр.
8. Вартанян, С.Л. Состояние репродуктивной системы и овариального резерва у женщин с опухолями и опухолевидными образованиями (Отдаленные результаты) / С.Л.Вартанян, Э.И.Бабаева // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2016. – №2. – С.138-142.
9. Вартанян, С.Л. Отдаленные результаты лечения пациенток с бесплодием и эндометриоидными кистами яичников / С.Л. Вартанян, А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская, Д.С. Титов, М.Ф. Дорфман // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т.16. – №5.– С.33-36.

10. Веропотвелян, Н.П. Послеоперационные рецидивы у пациенток, страдающих глубоким инфильтративным эндометриозом / Н.П.Веропотвелян, И.С.Цехмистренко //Здоровье женщины. – 2016. – №2. – С.141-146.
11. Гаспаров, А.С. Состояние овариального резерва яичника с доброкачественными опухолями после разных видов хирургического лечения / А.С.Гаспаров, В.Е.Гажонова, С.И.Дорохов, Д.С.Титов, О.Э.Барабанова, А.Э.Тер-Овакимян, А.С.Айрапетян // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2014. – №1 – С.100-105.
12. Гаспаров, А.С. Онкогинекологические аспекты кистозных образований яичников / А.С. Гаспаров // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 8. – С. 9–13.
13. Гаспаров, А.С. Использование высокочастотных энергий в лечении доброкачественных опухолей яичников / А.С. Гаспаров, Д.С.Титов, Е.Д. Дубинская, О.А.Великян // Врач. – 2014. – №3 — С.57–60.
14. Гасимова, Д.М. Овариальный резерв в ургентной гинекологии – оценка и методы сохранения / Д.М. Гасимова, Н.Н. Рухляда, М.А. Мельникова, К.Ю. Крылов // Скорая медицинская помощь. – 2015. – Т.16. – С.62-64.
15. Гасимова, У.Р. Состояние репродуктивной системы у женщин после хирургических вмешательств на яичниках / У.Р. Гасимова // Забайкальский медицинский вестник. — 2014 — № 3 — С. 117–126.
16. Давыдов, А.И. Возможности и перспективы применения плазменной хирургии нового поколения при операциях на яичниках/ А.И.Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 51–57.
17. Давыдов, А.И. Аспирационная (склерозирующая) терапия эндометриом яичников: возможности, перспективы, отдаленные результаты / А.И. Давыдов, М.Б. Таирова, М.Н. Шахламова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т.17. - №1. – С.13-21.

18. Денисенко, М.В. Динамика формирования фолликулярного резерва яичников / М.В. Денисенко, М.А. Курцер, Л.Ф. Курило // Андрология и генитальная хирургия. – 2016. – №17. – С.20-28.
19. Денисенко, М.В. Овариальный резерв и методы его оценки / М.В. Денисенко, М.А. Курцер, Л.Ф. Курило // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – №15. – С.41-47
20. 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. – №17. – С.52-56.
21. Денисова, В.М. Ароматазная активность яичников при наружном генитальном эндометриозе: дис. ... канд.мед. наук: 14.01.01 / Денисова Валентина Михайловна - СПб., 2014. – 148 с.
22. Дубинина, В.Г. Оварийный резерв у бесплодных репродуктивного возраста с неоперированными эндометриомами яичников/ В.Г. Дубинина, Е.Н. Носенко, Е.И. Чужик, А.С.Гриценко // Здоровье женщины. – 2016. - №2. – С.165.
23. Дубинская, Е.Д., Гаспаров А.С., Дутов А.А., Лаптева Н.В., Пярых Н.С. Овариальный резерв и эндометриоидные кисты яичников: клинические и ультразвуковые аспекты / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, А.А.Дутов, Н.В. Лаптева, Н.С.Пярых // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. - №4. – С.27-34.
24. Дубинская, Е.Д. «Агрессивность» цистэктомии при эндометриоидных кистах яичников / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, А.Г. Косаченко, А.А.Дутов, О.Э. Барабанова, И.И. Бабичева, Я.С. Лукьянова // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2018. – №1. – С.5-12.
25. Дубровина, С.О. Менджмент эндометриом / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, В.С. Гимбут, Л.В. Красильникова, К.А. Арешян // Гинекология. – 2017. – №4. – С.30-35.

26. Дурасова, Е.Н. Клинико-морфологические варианты и молекулярные особенности эндометриоза яичников: автореферат диссертации ... канд. мед. наук: 14.01.01/ Дурасова Екатерина Николаевна – СПб., 2011. - 24 с.
27. Елисеенко, Л.Н. Влияние хирургического лечения эндометриом на функциональное состояние яичников / Л.Н. Елисеенко, Т.С. Дивакова // Охрана материнства и детства. – 2017. – №2. – С.38-42.
28. Жорданидзе, Д.О. Состояние овариального резерва при некоторых формах функционального бесплодия / Д.О. Жорданидзе, Т.А. Назаренко, Э.Р. Дуринян, Т.Ю. Иванец // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 5. - С. 25-31.
29. Кавтеладзе Е. В. Морфофункциональное состояние яичников при эндометриозе до и после органосохраняющих операций: дис ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Кавтеладзе Елена Варламовна – М., 2014. – 214 с.
30. Карева, Е.Н. Экспрессия рецепторов эстрадиола и прогестерона при эндометриозе яичников / Е.Н. Карева, Н.А. Коцюбинская, Л.С. Булатова, А.А. Соломатина, Г.М. Савельева // Молекулярная медицина – 2015. -№ 5. - С.35-40.
31. Клинышкова, Т.В. Влияние размера эндометриомы яичника на состояние овариального резерва пациенток с бесплодием / Т.В. Клинышкова, О.Н. Перфильева, Н.Г. Гордиенко, В.Н. Тодоренко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – №1. – С.47-51.
32. Колотовкина, А.В. Клинико-патогенетические подходы к реализации программы вспомогательных репродуктивных технологий у больных наружным генитальным эндометриозом: дис ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Колотовкина Александра Владимировна – Москва: Москва, 2016. – 186 с.
33. Красильникова Л.В. Клинико-морфологические аспекты формирования эндометриоидных кист яичников: дис ... канд. мед. наук: 14.01.01/ Красильникова Лилия Викторовна – СПб., 2017. – 121 с.

34. Кузнецова, И.В. Роль антимюллерова гормона в женской репродукции / И.В. Кузнецова, Ю.С. Драпкина // Медицинский алфавит. – 2017. – №10. – С.9-16.
35. Кузнецова, И.В. Сохранение овариального резерва у больных с эндометриозом / И.В. Кузнецова // Проблемы репродукции. – 2016. – №4. – С.37-42
36. Куприянова, И.И. Морфофункциональное состояние яичников после сальпингэктомии: дис ... канд. мед. наук: 14.01.01/ Куприянова Ирина Игоревна – Т., 2017. – 143 с.
37. Курбатская, О. Н. Состояние яичника после односторонней аднексэктомии и органосохраняющих операций у пациенток репродуктивного периода: дис ... канд. мед. наук: 14.01.01/ Курбатская Ольга Николаевна — М., 2003. — 196 с.
38. Марченко, Л.А. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы) / Л.М. Марченко // Проблемы репродукции. – 2011. – №1. –С.61-66.
39. Михалева, Л.М. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометриоза яичников в зависимости от тяжести заболевания / Л.М. Михалева, А.А. Соломатина, М.Н. Болтовская, Е.А. Садовникова, Н.А. Старосветская, И.И. Степанова, В.А. Стрыгина // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2016. – № 3. - С.15-21.
40. Назаренко, Т.А. Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия / Т.А. Назаренко, Н.И. Волков, Н.Г. Мишиева, Н.Г. Соловьева // Журн. Росс. Общ. Акуш-Гин. — 2005. — Т. 1. — С. 36–39.
41. Назаренко, Т.А. Ингибин В как маркер овариального резерва у женщин с различными формами бесплодия / Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишиева, Н.Г. Соловьева // Проблемы репродуктологии. — 2005. — № 11. — с. 15–19.

42. Назаренко, Т. А. Ингибин В как маркер овариального резерва у женщин с различными формами бесплодия / Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишиева, Н.Д. Фанченко // Проблемы репродукции. — 2005. — № 3. — С. 15–20.
43. Назаренко, Т.А. Индукция моно- и суперовуляции, оценка овариального резерва, ультразвуковой гормональный мониторинг / Т.А. Назаренко, А.А. Смирнова // Проблемы репродукции. — 2004. — № 2. — С. 36–42
44. Назаренко, Т.А. Стимуляция функции яичников. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — С. 272.
45. Овлащенко, Е. И. Современные подходы к хирургическому лечению больных с анемической формой апоплексии яичника в аспекте сохранения овариального резерва: дис... канд. мед. наук : 14.01.01/ Овлащенко Елена Ивановна – М., - 2015.
46. Петров, И.А. Современный взгляд на естественную фертильность/ И.А. Петров, М.Л. Дмитриева, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова, С.В. Логвинов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т.17. – С.4-12.
47. Петров, И. А. Клинико-морфологические аспекты формирования овариальной недостаточности при операциях на матке и её придатках (клинико-экспериментальное исследование): дис... док. мед. наук: 14.01.01/ Петров Илья Алексеевич – Т., – 2017.
48. Печенникова, В.А. Клинико-морфологические и морфофункциональные особенности эндометриоза яичников / В.А. Печенникова, Е.Н. Дурасова // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — № 5. — С. 110–117.
49. Савельева, Г.М. Эндометриоидные образования яичников. Особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани / Г.М. Савельева, А.А. Соломатина, Е.Н. Карева // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2015. – №14. – С.5-10.

50. Сафронова, Д.А. Репродуктивное здоровье женщин после органосохраняющих операций на яичниках: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01/ Сафронова Дарья Александровна – М., – 2011. - 130 с.
51. Сахаутдинова, И.В. Оценка овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников у женщин с нереализованной репродуктивной функцией / И.В. Сахаутдинова, Р.Н. Хабибуллина // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т.19. – №5. - С.32-37.
52. Соломатина, А.А. Интраовариальное использование лигатурного гемостаза при органосохраняющих операциях на яичниках. Овариальный резерв/ А.А. Соломатина, Л.М. Каппушева, И.З. Хамзин // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2017. — № 17 (2). — С. 32–37.
53. Соломатина, А.А. Принципы терапии эндометриоза яичников / А.А. Соломатина, А.В. Пашкова //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – №3. – С.17-22.
54. Соломатина, А.А. Влияние аргоно-плазменной коагуляции на овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках / А.А. Соломатина, И.З. Хамзин, В.А. Стрыгина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2016.— № 15 (5).— С. 20–25.
55. Степанов К.И. Определение параметров кровотока в диагностике яичниковых образований: автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Степанов Карен Ильич – Москва: Москва. – 2002. – 23с.
56. Стрижаков, А.Н. Оценка комплексного применения аргоноплазменной хирургии и фибринового криопреципитата на функциональное состояние яичников у пациенток с эндометриоидными кистами / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, И.В. Игнатко, А.А. Чурганова, А.Б. Ли // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т.15. - №6. – С.5-11.

57. Титов, Д. С. Аргоноплазменная энергия в лечении доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников: дис... канд. мед. наук: 14.01.01 / Титов Денис Сергеевич – Москва: Москва, 2016.
58. Токмаков, А.А. Внегеномные механизмы действия прогестерона / А.А. Токмаков, Я. Фуками // Цитология. – 2009. - №5. – С.403-416.
59. Трушкевич, О.О. Состояние овариального резерва у нерожавших женщин раннего репродуктивного возраста с эндометриомами яичников / О.О. Трушкевич, О.Д. Мысенко, А.А. Довгань, А.А. Степур // Здоровье женщины. – 2014. – №4. – С.119.
60. Филиппова, Е.С. Современный взгляд на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников (Обзор литературы) / Е.С. Филиппова, И.Ф. Козаченко., А.Г. Быков, М.Ю. Бобров, Л.В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2017. – Т.23. – №2. – С.72-80.
61. Хамзин, И.З. Органосохраняющие операции у пациенток с доброкачественными образованиями яичников. Состояние овариального резерва при использовании современных методов гемостаза: дис ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Хамзин Ильдар Закирович – М., 2018. – 193 с.
62. Чабан, О.В. Влияние плазменной и электрохирургической энергии на овариальный резерв у больных с эндометриоидными кистами яичников: дис... канд. мед. наук: 14.01.01 / Чабан Ольга Васильевна – М., – 2014. – С. 120.
63. Чернуха, Г.Е. Глубокий инфильтративный эндометриоз: послеоперационные рецидивы и возможные пути их профилактики / Г.Е. Чернуха, Л.М. Ильина, Л.В. Адамян, С.В. Павлович // Акушерство и гинекология. – 2015. – №8. – С.31-38.
64. Agarwal, S.K. Reduction in Endometrioma Size with Three Months of Aromatase Inhibition and Progestin Add-Back/ S.K. Agarwal, W.S. Foster// BioMed Research International. – 2015. P.4.

65. Alborzi, S. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas / S. Alborzi, P. Keramati, M. Younesi, A. Samsami, N. Dadras // *Fertility and Sterility*. – 2014. – №101. – P.427-434.
66. Alebic, M.Š. Discordance between serum anti-Müllerian hormone concentrations and antral follicle counts: not only technical issues/ M.Š. Alebic, N. Stojanovic, D. Dewailly // *Hum Reprod*. – 2018. – № 33 (6). – P.1141-1148.
67. Alif, M. Ki-67 expression is correlated with cyst size and stage of endometriosis / M. Alif, R. Anwar, A. Pribadi // *Indones J. Obstet. Gynecol*. – 2013. – Vol. 1. – №3. – P. 124-128
68. Arend, R.C., Londono-Joshi A.I., Straughn J.J., Buchsbaum D.J. The Wnt/beta-catenin pathway in ovarian cancer: a review / R.C. Arend, A.I. Londono-Joshi, J.J. Straughn, D.J. Buchsbaum // *Gynecol Oncol*. – 2013. - №131 (3). – P. 772–779.
69. Asada, Y., Morimoto Y., Nakaoka Y., Yamasaki T., Suehiro Y., Sugimoto H., Yoshida M., Irahara M. Age-specific serum anti-Müllerian hormone concentration in Japanese women and its usefulness as a predictor of the ovarian response/ Y. Asada, Y. Morimoto, Y. Nakaoka, T. Yamasaki, Y. Suehiro, H. Sugimoto, M. Yoshida, M. Irahara // *Reprod Med Biol*. – 2017. - №16 (4). – P. 364-373.
70. Asgari, Z. Comparing ovarian reserve after laparoscopic excision of endometriotic cysts and hemostasis achieved either by bipolar coagulation or suturing: a randomized clinical trial / Z. Asgari, S. Rouholamin, R. Hosseini // *Arch Gynecol Obstet*. – 2016. - № 293(5). - № 1015-22. doi: 10.1007/s00404-015-3918-4.
71. Ata, B. Which is worse? Comparison of ART outcome between women with primary or recurrent endometriomas / B. Ata, S. Mumusoglu, K. Aslan, A. Seyhan, I. Kasapoglu, B. Avci, B. Urman, G. Bozdog, G. Uncu // *Hum Reprod*. – 2017. - № 32(7). – P.1427-1431.

72. Barnett, R. Endometriosis and Fertility Preservation / R. Barnett, N. Banks, A.H. Decherney // Clin Obstet Gynecol. – 2017. - №60(3). P. 517-523.
73. Bateman, B.G. Endoscopic versus laparotomy management of endometriomas/ B.G. Bateman, L.A. Kolp, S. Mills // Fertil Steril. – 1994. - №62. – P.690–695.
74. Bazot, M., Lafont C., Rouzier R., Roseau G., Thomassin-Naggara I. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis / M. Bazot, C. Lafont, R. Rouzier, G. Roseau, I. Thomassin-Naggara // Fertil Steril.- 2009. - № 92. – P.1825-1833.
75. Becker, C.M. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis / C.M. Becker, R.J. D'Amato. // MicrovascRes. – 2007. - №74 (2-3). - P.121-30.
76. Benaglia, L. Is endometrioma-associated damage to ovarian reserve progressive? Insights from IVF cycles / L. Benaglia, M. Castiglioni, A. Paffoni, V. Sarais, P. Vercellini, E. Somigliana // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017. - № 217. – P.101-105.
77. Bertoldo, M.J. In-vitro regulation of primordial follicle activation: challenges for fertility preservation strategies / M.J. Bertoldo, K.A. Walters, W.L. Ledger, R.B. Gilchrist, P. Mermillod, Y. Locatelli // Reprod Biomed Online. – 2018. - №36 (5). - P.491-499.
78. Bhat, R. G. Laparoscopic cystectomy of endometrioma: Good surgical technique does not adversely affect ovarian reserve / R. G. Bhat, S. Dhulked, A. Ramachandran, R. Bhaktha, A. Vasudeva, P. Kumar, A. C. Rao // Hum Reprod Sci. – 2014. - №7(2). – P.125–9. doi: 10.4103/0974-1208.138871.
79. Blanco, L. Steroid hormone synthesis by the ovarian stroma surrounding epithelial ovarian tumors: a potential mechanism in ovarian tumorigenesis / L. Blanco // Mod Pathol. – 2017. - №30 (4). – P.563-576.

80. Blumenfeld Z. Hormonal suppressive therapy for endometriosis may not improve patient health / Z. Blumenfeld // *FertilSteril.* – 2004. - №81(3). – P.487–92.
81. Borghese, B. Definition, description, clinicopathological features, pathogenesis and natural history of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guideline/ B. Borghese, P. Santulli, L. Marcellin, C. Chapron // *Gynecol Obstet Fertil Senol.* – 2018. - №46 (3). – P.156-167. doi: 10.1016/j.gofs.2018.02.017.
82. Boujenah, J. Non-ART pregnancy predictive factors in infertile patients with peritoneal superficial endometriosis / J. Boujenah, I. Cedrin-Durnerin, C. Herbemont, C. Sifer, C. Poncelet // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2017. - №211. – P. 182-187.
83. Bourdel, N. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? / N. Bourdel, J. Alves, G. Pickering, I. Ramilo, H. Roman // *Hum Reprod Update.* – 2018. - №21. – P.136-152.
84. Brătilă, E. The assessment of immunohistochemical profile of endometriosis implants, a practical method to appreciate the aggressiveness and recurrence risk of endometriosis / E. Brătilă, C.P. Brătilă, D.E. Comandașu, V. Baușic, C.T. Vlădescu, C. MehedinȚu, C. Berceanu, M.M. Cîrstoiu, G. Mitroi, R. Stănculescu // *Rom J Morphol Embryol.* – 2015.- №56(4). – P.1301-7.
85. Brink, L. J. Surgery versus conservative management of endometriomas in subfertile women. A systematic review / J. Brink Laursen, J.B. Schroll, K.T. Macklon, M. Rudnicki // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2017. - №96(6). – P.727-735.
86. Broer, S.L. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach / S.L. Broer // *Human Reproduction Update.* – 2013. - Vol.19. - No.1 P. 26–36.

87. Brueggmann, D. Novel three-dimensional in vitro models of ovarian endometriosis / D. Brueggmann, C. Templeman, A. Starzinski-Powitz, N.P. Rao, S.A. Gayther, K. Lawrenson // J Ovarian Res. – 2014.- №7(1). - №17.
88. Bulletti, C. Endometriosis: absence of recurrence in patients after endometrial ablation / C. Bulletti, D. DeZiegler, M. Stefanetti // Hum Reprod.-2001.- №16. - №2676–2679.
89. Busacca, M. Endometrioma excision and ovarian reserve: a dangerous relation / M. Busacca, M. Vignali // J Minim Invasive Gynecol. - 2009.- №16(2). – P.142-8. doi: 10.1016/j.jmig.2008.12.013.
90. Cagnacci, A. Impact of laparoscopic cystectomy of endometriotic and non-endometriotic cysts on ovarian volume, antral follicle count (AFC) and ovarian doppler velocimetry / A. Cagnacci, M. Bellafronte, A. Xholli, F. Palma, M.M. Carbone, C. Di Carlo, G. Grandi // Gynecol Endocrinol. – 2016. - №32(4). - №298-301. doi: 10.3109/09513590.2016.1142523.
91. Carnahan M. Ovarian Endometrioma: guidelines for Selection of Cases for Surgical Treatment or Expectant Management / M. Carnahan, J. Fedor, A. Ashok, S. Gupta // Expert Rev of Obstet Gynecol. – 2013. - №8(1). – P.29-55.
92. Cea Soriano, L. Incidence, treatment and recurrence of endometriosis in a UK-based population analysis using data from The Health Improvement Network and the Hospital Episode Statistics database / L. Cea Soriano, E. López-Garcia, R. Schulze-Rath, L.A. Garcia Rodríguez // Eur J Contracept Reprod Health Care. – 2017. - №22 (5). – P.334-343.
93. Cecchino, G.N. Endometrioma, fertility, and assisted reproductive treatments: connecting the dots / G.N. Cecchino, J.A. García-Velasco // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2018. – P.29.
94. Chandra, A. Clinical experience of long-term use of dienogest after surgery for ovarian endometrioma / A. Chandra, A. Rho, K. Jeong // Obstet Gynecol Sci. – 2018. - №61 (1). – P.111-117. doi: 10.5468/ogs.2018.61.1.111.

95. Chon, S.J. Preoperative risk factors in recurrent endometrioma after primary conservative surgery / S.J. Chon, S.H. Lee, J.H. Choi, J.S. Lee // *Obstet Gynecol Sci.* – 2016. - №59 (4). – P.286-94.
96. Chun, S. Comparison of early postoperative decline of serum antiMüllerian hormone levels after unilateral laparoscopic ovarian cystectomy between patients categorized according to histologic diagnosis / S. Chun, H.J. Cho, Y.I. Ji // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2016. – №55 (5). – P.641-645. doi: 10.1016/j.tjog.2015.06.016.
97. Coccia, M.E. The effect of the hormonal milieu of pregnancy on deep infiltrating endometriosis: serial ultrasound assessment of changes in size and pattern of deep endometriotic lesions / M.E. Coccia, F. Rizello // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012. - №160 (1). – P. 35-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.10.004
98. Coccia, M.E. Bilateral Endometrioma Excision: Surgery-Related Damage to Ovarian Reserve / M.E. Coccia, F. Rizzello, T. Capezzuoli, P. Evangelisti, C. Cozzi, F. Petraglia // *Reprod Sci.* - 2018 Jan 1:1933719118777640.
99. Coelho Neto, M.A. Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide / M.A. Coelho Neto, A. Ludwin, A. Borrell // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2018. - №51 (1). - 10-20. doi: 10.1002/uog.
100. Cristescu, C. Endometriosis - clinical approach based on histological findings / C. Cristescu, A. Velişcu, B. Marinescu // *Rom J Morphol Embryol.* – 2013. – №54(1). – P. 91-7.
101. Da Broi, M. G. Oxidative stress and oocyte quality: ethiopathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility / M. G. Da Broi, P.A. Navarro // *Cell and Tissue Research.* – 2016. - Vol. 364. - № 1. – P. 1–7.
102. Deckers, P. Systematic review and meta-analysis of the effect of bipolar electrocoagulation during laparoscopic ovarian endometrioma stripping on ovarian reserve / P. Deckers, S.C. Ribeiro, R.D.S. Simões, C. Miyahara, E.C. Baracat // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2018. - №140(1). P. 11-17.

103. Dewailly, D. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women / D. Dewailly // Hum Reprod Update. – 2014. - №20(3). - P:370–385.
104. Di Emidio, G. Increased levels of oxidative and carbonyl stress markers in normal ovarian cortex surrounding endometriotic cysts / G. Di Emidio, A. D'Alfonso, P. Leocata // Gynecol Endocrinol. – 2014. - №30(11). – P. 808-12. doi: 10.3109/09513590.2014.938625.
105. Di Tucci, M.L., di Felicianantonio M., Galati G., Verrelli L., di Donato V. Management of Endometriomas / M.L. Di Tucci, M. di Felicianantonio, G. Galati, L. Verrelli, V. di Donato // Semin Reprod Med. – 2017. - №35. – P. 25-30.
106. Dolleman, M. Reproductive and lifestyle determinants of anti-Mullerian hormone in a large population-based study / M. Dolleman, W.M. Verschuren, M.J. Eijkema ns, M.E. Dolle, E.H. Jansen, F.J. Broekmans, Y.T. van der Schouw // J Clin Endocrinol Metab. – 2013. - №98. – P.2106–2115.
107. Donnez, J. Ovarian endometriosis and fertility preservation: a challenge in 2018/ J. Donnez, J. García-Solares, M.M. Dolmans // Minerva Ginecol. – 2018. -№70 (4). - P.408-414. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04229-6.
108. Donnez J. Large ovarian endometriomas / J. Donnez, M. Nisolle, N. Gillet, M. Smets, S. Bassil // Hum Reprod. – 1996. - № 11. – P.641-646.
109. Dumont A. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review / A. Dumont, G. Robin, S. Jonard, D. Dewailly // Reprod Biol Endocrinol. – 2015. - №13 (1). – P.137.
110. Dunselman G.A. European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G.A. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker, C. Calhaz-Jorge, T. D'Hooghe // Hum Reprod. - 2014. - № 29. – P.400-412.
111. Drăghici I.M.The immunoprofile of interstitial Cajal cells withinadenomyosis/endometriosis lesions / I.M. Drăghici, L Drăghici // Rom J Morphol Embryol. - 2015. - №56 (1). – P.133-8.

112. Errázuriz, V.J. Association between antral follicle count and age in fertile women / V.J. Errázuriz, Á. Carrasco, R.E. Díaz, R.P. Sanhueza, S.P. González, P.P. Donoso // *Rev Med Chil.* – 2017. - №145 (6). – P.741-746.
113. Evans, M.B. Fertility and Endometriosis / M.B. Evans, A.H. Decherney // *Clin Obstet Gynecol.* 2017. - №60 (3). – P.497-502.
114. Exacoustos, C. Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery / C. Exacoustos, E. Zupi, A. Amadio, C. Amoroso, B. Szabolcs, M.E. Romanini // *J MinimInvasive Gynecol.* – 2006. - №13. – P.281–8.
115. Exacoustos, C. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis / C. Exacoustos, L. Manganaro, E. Zupi // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2014. - №28 (5). – P.655-81.
116. Fadia J Aizzi. Recurrent Endometrioma; Outcome of Medical Management with Dienogest / Fadia J Aizzi // *European Journal of Experimental Biology.* - 2017. - Vol.7 №.6:39. –P.1-5.
117. Falcone, T. Clinical Management of Endometriosis / T. Falcone, R. Flyckt // *Obstet Gynecol.* – 2018. - №131 (3). – P.557-571.
118. Ferrero, S. Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis / S. Ferrero , F. Barra, U. Leone Roberti Maggiore // *Drugs.* – 2018. - №78 (10). - 995-1012.
119. Ferrero, S. Second surgery for recurrent unilateral endometriomas and impact on ovarian reserve: a case-control study / S. Ferrero , C. Scala, A. Racca, L. Calanni, V. Remorgida, P.L. Venturini, U. Leone Roberti Maggiore // *Fertil Steril.* – 2015. - №103(5). – P.1236-43.
120. Freeman E.W. Anti-mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women / E.W. Freeman, M.D. Sammel, H.Lin., C.R. Gracia // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2012. - №97 (5). – P. 1673-80. doi: 10.1210/jc.2011-3032.
121. Garavaglia, E. Fertility Preservation in Endometriosis Patients: Anti-Müllerian Hormone Is a Reliable Marker of the Ovarian Follicle Density / E.

- Garavaglia, C. Sala, G. Taccagni, M. Traglia, C. Barbieri, S. Ferrari // *Front Surg.* – 2017. - № 25. P.4 -40.
122. Garcia-Velasco, J.A. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch / J.A. Garcia-Velasco, E. Somigliana // *Hum Reprod.* – 2009. - № 24. – P.496-501.
 123. Ghezzi, F. Recurrence of ovarian endometriosis and anatomical location of the primary lesion / F. Ghezzi, P. Beretta, M. Franchi, M. Parissis, P. Bolis // *Fertil Steril.* – 2001. – №.75. – P.136-40.
 124. Giudice, L.C. Endometriosis / L.C. Giudice, L. Kao // *The Lancet.* – 2006. - №364. – P.1789-1799.
 125. Gracia, C.R. Multi-center clinical evaluation of the Access AMH assay to determine AMH levels in reproductive age women during normal menstrual cycles / C.R. Gracia, S.S. Shin, M. Prewitt // *J Assist Reprod Genet.* – 2018. - №35 (5). – P.777-783. doi: 10.1007/s10815-018-1141-5.
 126. Guerriero, S. Age-related differences in the sonographic characteristics of endometriomas / S. Guerriero , B. Van Calster, E. Somigliana, S. Ajossa // *Hum Reprod.* - 2016. - №31 (8). – P.1723-31.
 127. Guler I. The Impact of laparoscopic surgery of peritoneal endometriosis and endometrioma on the outcome of ICSI cycles / I. Guler, A. Erdem, Y. Oguz, F. Cevher, M.F. Mutlu, N. Bozkurt, M. Oktem, M. Erdem // *Syst Biol Reprod Med.* – 2017. - №63(5). – P.324-330.
 128. Guo S.W. Recurrence of endometriosis and its control / S.W. Guo // *Hum Reprod Update.* – 2009. - №15. – P.441–61.
 129. Hadlow N. Variation in antimullerian hormone concentration during the menstrual cycle may change the clinical classification of the ovarian response / N. Hadlow, K. Longhurst, A. McClements, J. Natalwala, S.J. Brown, P.L.Matson // *Fertil Steril.* – 2013. – №99. – P.1791–1797.
 130. Han A.R. Risk factors and biomarkers for the recurrence of ovarian endometrioma: about the immunoreactivity of progesterone receptor

- isoform B and nuclear factor kappa B / A.R. Han, T.H. Lee, S. Kim, H.Y. Lee // *Gynecol Endocrinol.* – 2017. - №33 (1). – P.70-74.
131. Hansen K.R. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause / K.R. Hansen, N.S. Knowlton, A.C. Thyer, J.S. Charleston, M.R. Soules, N.A. Klein // *Hum Reprod.* – 2008. - № 23. – P.699–708.
 132. Harlev A. Targeting oxidative stress to treat endometriosis / A. Harlev, S. Gupta, A. Agarwal // *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* – 2015. - Vol. 19. - №11. – P.1447–1464.
 133. Henes M. Ovarian cyst removal influences ovarian reserve dependent on histology, size and type of operation / M. Henes, T. Engler, F.A.Taran, S. Brucker, K. Rall, B.Janz, Lawrenz B. // *Womens Health (Lond).* - 2018 Jan-Dec.
 134. He X.-H. Non-Hormonal Targets Underlying Endometriosis: A Focus on Molecular Mechanisms / X.-H. He // *Molecular Reproduction & Development.* - 2015. - №82. – P.410–431.
 135. Hwu Y.M. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Müllerian hormone levels / Y.M. Hwu, F.S.Wu, S.H. Li, F.J. Sun, M.H.Lin, R.K. Lee // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2011. - №9. – P.80. doi: 10.1186/1477-7827-9-80.
 136. Hvidman H.W. Anti-Müllerian hormone levels and fecundability in women with a natural conception / H.W. Hvidman, A.K. Bang, L. Priskorn // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2017. - №17. – P.44-52.
 137. Ito F. Role of oxidative stress in epigenetic modification in endometriosis / F. Ito, Y.Yamada, A. Shigemitsu // *Reproductive Sciences.* – 2017. -Vol. 60. – P.11-113.
 138. Iwase A. Serum anti-Müllerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve / A. Iwase, W. Hirokawa, M. Goto // *Fertil Steril.* – 2010. - №94. – P.2846–2849.

139. Iwabuchi, T. Oxidative stress and antioxidant defense in endometriosis and its malignant transformation / T. Iwabuchi, C. Yoshimoto, H. Shigetomi // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2015. – P.7.
140. Iwase, A. Clinical application of serum anti-Müllerian hormone as an ovarian reserve marker: A review of recent studies / A.Iwase, S.Osuka, M.Goto, T.Murase, T.Nakamura, S.Takikawa, F. Kikkawa // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2018. - №44(6). – P.998-1006. doi: 10.1111/jog.13633.
141. Jones K.D. Recurrence of chocolate cysts after laparoscopic ablation / K.D.Jones, C.J. Sutton // *J Am Assoc Gynecol Laprosc*. - 2002. - № 9. – P.315-320.
142. Jukic A.M.Z. 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D) and biomarkers of ovarian reserve / A.M.Z.Jukic, D.D.Baird, A.J.Wilcox, C.R.Weinberg, A.Z. Steiner // *Menopause*. - 2018. - №25 (7). - №811-813.
143. Kahyaoglu I. Comparison of Ki-67 proliferative index between eutopic and ectopic endometrium: a case control study / I. Kahyaoglu, S.Kahyaoglu, O. Moraloglu // *Taiwan J Obstet Gynecol*. – 2012. - №51 (3). – P.393-6. doi: 10.1016/j.tjog.2012.07.013.
144. Kasapoglu I. Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study / I.Kasapoglu, B. Ata, O. Uyaniklar, A. Seyhan, A.Orhan, S.Yildiz Oguz, G. Uncu // *Fertil Steril*. – 2018. - p: S0015-0282(18)30268-1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.015.
145. Kho R.M. Surgical treatment of different types of endometriosis: Comparison of major society guidelines and preferred clinical algorithms / R.M.Kho, M.P.Andres, G.M.Borrelli, J.S.Neto, A.Zanluchi, M.S. Abrão // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2018. - Feb 16. pii: S1521-6934(18)30038-5. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.020.
146. Kikuchi I. Recurrence rate of endometriosis following a laparoscopic cystectomy / I.Kikuchi, H. Takeuchi, M. Kitade // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2006. - №85. – P.11-20.

147. Kim M.L. Recurrence of ovarian endometrioma after second-line, conservative, laparoscopic cyst enucleation / M.L. Kim, J.M.Kim, S.J.Seong, S.Y.Lee, M. Han, Y.J. Cho // *Am J Obstet Gynecol.* – 2014. - №210 (3). – P.1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.11.007.
148. Kim, H.H. Markers of ovarian reserve: is it possible to estimate an ovarian age? / H.H. Kim // *Fertil Steril.* – 2017. - №108 (6). – P.950-951.
149. Kissell, K.A. Biological variability in serum antiMullerian hormone throughout the menstrual cycle in ovulatory and sporadic anovulatory cycles in eumenorrheic women / K.A.Kissell, M.R.Danaher // *Human Reproduction.* – 2014. - Vol.29. - № 8 P.1764 –1772.
150. Kitajima, M. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis / M. Kitajima, S. Defrère, M.M. Dolmans, S.Colette, J.Squifflet, A.Van Langendonckt, J. Donnez // *Fertil Steril.* – 2011. - №96 (3). – P. 685-91. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.064.
151. Kitajima, M. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas / M. Kitajima, M.M. Dolmans, O. Donnez, H.Masuzaki, M.Souares, J. Donnez // *Fertil Steril.* – 2014. -№101 (4). – P.1031-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.049.
152. Kitajima, M. Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve / M. Kitajima, K.N.Khan, A.Harada, K.Taniguchi, T.Inoue, M.Kaneuchi, K.Miura, H. Masuzaki // *Front Biosci (Elite Ed).* – 2018. - №10. – P.92-102.
153. Koga K. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis / K.Koga, M.Takamura, T.Fujii, Y.Osuga// *Fertil Steril.* - 2015. - №104 (4). – P.793-801. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.026.
154. Kobayashi H. Potential scenarios leading to ovarian cancer arising from endometriosis / H. Kobayashi // *Redox Report.* 2016. - Vol. 21. - № 3. - P.119–126.

155. Koninckx, P.R. Recurrence rate of deep endometriosis / P.R. Koninckx // Endoscopy in gynecology: Inten. Congress on endometriosis. - Moscow. - 2000. - P.324-333.
156. Korevaar, T. The association of thyroid function and autoimmunity with ovarian reserve in women seeking infertility care / T.Korevaar, L.Minguez-Alarcón, C. Messerlian, R. de Poortere, P.Williams, M.Broeren, R.Hauser, I. Souter // Thyroid. 2018. - Jun 26. doi: 10.1089/thy.2017.0582.
157. Kourtidis, A. A central role for cadherin signaling in cancer / A. Kourtidis // Exp Cell Res. - 2017. - Apr 12. pii: S0014-4827(17)30206-9.
158. Küçükbaş, M., Kurek Eken M., İlhan G., Şenol T., Herkioloğlu D., Kapudere B. Which factors are associated with the recurrence of endometrioma after cystectomy? / M.Küçükbaş, M.Kurek Eken, G.İlhan, T.Şenol, D. Herkioloğlu, B. Kapudere // J Obstet Gynaecol. – 2018. - №38 (3). – P.372-376.
159. Kurjak, A. Blood flow studies in normal and abnormal pregnancy / A. Kurjak, S. Kupesic // An Atlas of Transvaginal Color Doppler/ Eds. Kuijak A. and Kupesic S. — London: Parthenon Publishing. - 2000. — P.41—45.
160. Lee, D.Y. Factors associated with the laterality of recurrent endometriomas after conservative surgery / D.Y.Lee, H.J.Kim, B.K.Yoon, D. Choi // Gynecol Endocrinol. – 2013. - №29. – P.978-81.
161. Lee, J.H. Effectiveness of Dienogest for Treatment of Recurrent Endometriosis: Multicenter Data / J.H. Lee, J.Y. Song // Reprod Sci. – 2018. - Jan 1:1933719118779733.
162. Lee, S. Recurrence of Ovarian Endometrioma in Adolescents after Conservative, Laparoscopic Cyst Enucleation / S. Lee, M. Kim, S. Seong, J. Bae, Y. Cho // J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2017. - №30 (2). – P.228-233.
163. Leone Roberti Maggiore, U., Gupta J.K., Ferrero S. Treatment of endometrioma for improving fertility / U. Leone Roberti Maggiore, J.K.Gupta, S. Ferrero // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2017. - №209. – P.81-85.

164. Li, C.Z., Wei D.Y., Wang F. Impact on ovarian reserve function by different hemostasis methods during laparoscopic cystectomy in treatment of ovarian endometrioma / C.Z. Li, D.Y. Wei, F.Wang // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2013. – Vol. 48. -№1. P. 11-15.
165. Li, R. Salinomycin repressed the epithelial–mesenchymal transition of epithelial ovarian cancer cells via downregulating Wnt/ β -catenin pathway / R. Li // *Onco Targets Ther.* – 2017. - №10. – P.1317–1325.
166. Liu, H. Hypoxia-inducible factor-1 α promotes endometrial stromal cells migration and invasion by upregulating autophagy in endometriosis / H. Liu, Z. Zhang, W. Xiong, L. Zhang // *Reproduction.* – 2017. - №153 (6). – P.809-820
167. Loy, S.L. Age-related nomograms for antral follicle count and anti-Mullerian hormone for subfertile Chinese women in Singapore/ S.L. Loy, Y.B. Cheung, M.V. Fortier, C.L. Ong, H.H. Tan, S. Nadarajah, J. Chan, V. Viardot-Foucault // *PLoS One.* – 2017. - №12 (12).
168. Lorente-Poyatos R. Rectosigmoid endometriosis with lymph node involvement / R. Lorente-Poyatos, A. Palacios-Perez, F.Bravo-Bravo // *GastroenterolHepatol.* – 2003. - №26. – P.23–25.
169. Luisi, S. Estrogen receptor gene polymorphisms are associated with recurrence of endometriosis / S.Luisi, L.Galleri, F.Marini, G.Ambrosini, M.L. Brandi, F. Petraglia // *Fertil Steril.* – 2006. - №85. – P.764–766.
170. Lyttle Schumacher, B.M. Antimüllerian hormone as a risk factor for miscarriage in naturally conceived pregnancies / B.M.Lyttle Schumacher, A.M.Z. Jukic, A.Z. Steiner // *Fertil Steril.* -2018. - №109 (6). – P.1065-1071. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.039.
171. Maeda, N. Killer inhibitory receptor CD158a overexpression among natural killer cells in women with endometriosis is undiminished by laparoscopic surgery and gonadotropin releasing hormone agonist treatment / N. Maeda // *Am J Reprod Immunol.* – 2004. - №51 (5): 364-72.

172. Mathieu d'Argent, E. Deeply infiltrating endometriosis and infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines/ E.Mathieu d'Argent, J.Cohen, C.Chauffour, J.L.Pouly, J.Boujenah, C.Poncelet, C.Decanter, P. Santulli // *Gynecol Obstet Fertil Senol.* – 2018. - №46 (3). – P.357-367. doi: 10.1016/j.gofs.2018.02.006.
173. Matsuda, F. Follicular growth and atresia in mammalian ovaries: regulation by survival and death of granulosa cells / F.Matsuda, N. Inoue, N.Manabe, S. Ohkura // *J. Reprod. Dev.* – 2012. -№58. – P.44–50.
174. Matsuzaki S. Targeting the Wnt/ β -catenin pathway in endometriosis: a potentially effective approach for treatment and prevention / S.Matsuzaki, R.Botchorishvili, J.L.Pouly, M. Canis // *Mol Cell Ther.* – 2014. - №2. –P.36.
175. Miller R.K. Beta-catenin versus the other armadillo catenins: assessing our current view of canonical Wnt signaling / R.K.Miller, J.Y.Hong, W.A.Munoz, PD. McCrea // *Prog Mol Biol Transl Sci.* – 2013. - №116. – P.387–407.
176. Momoeda M. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis / M.Momoeda, T.Harada, N. Terakawa // *J Obstet Gynaecol Res.* - 2009. - №35. – P.1069-1076.
177. Moslehi N. Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive aged women? A meta-analysis / N.Moslehi, S.Shab-Bidar, F.Ramezani Tehrani, P.Mirmiran, F. Azizi // *Menopause.* – 2018. - May 7.
178. Mulac-Jericevic, B. Reproductive Tissue Selective Actions of Progesterone Receptors /B. Mulac-Jericevic; M. Conneely Orla//*Reproduction.* – 2004. - №128. – P.139-146.
179. Muller V. Dienogest treatment after ovarian endometrioma removal in infertile women prior to IVF / V.Muller, I.Kogan, M.Yarmolinskaya, D.Niauri, A.Gzgzyan, E.Aylamazyan // *Gynecol Endocrinol.* – 2017. - №33 (1). – P.18-21.
180. Muneyyirci-Delale O. Medical management of recurrent endometrioma with long-term norethindrone acetate / O.Muneyyirci-Delale, J. Anopa, C.Charles,

- D.Mathur, R. Parris //International Journal of Women's Health. – 2012. – P.4.-P.149-154.
181. Muzii L. The unexpected ovarian malignancy found during operative laparoscopy: incidence, management, and implications for prognosis / L.Muzii, R.Angioli, M.Zullo, P.B. Panici // J Minim Invasive Gynecol. -2005. - №12. –P.81-89.
 182. Muzii, L. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery/ L.Muzii // Fertility and Sterility. – 2015. - Vol. 103 - №3. – P.738-743. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.101.
 183. National Guideline Alliance (UK). Endometriosis: Diagnosis and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). - 2017 Sep.
 184. Nasu, K.Involvement of resistance to apoptosis in the pathogenesis of endometriosis / K.Nasu, A.Yuge, A.Tsuno, M.Nishida, H. Narahara //Histopathol. - 2009. - №24. - P.1181–1192.
 185. Nickkho-Amiry M. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis /M.Nickkho-Amiry, R.Savant, K.Majumder, E.Edi-O'sagie, M. Akhtar // Arch Gynecol Obstet. – 2018. - №297 (4). – P.1043-1057.
 186. Nnoaham K. E. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries/ K. E.Nnoaham, L.Hummelshoj, P.Webster, T.d'Hooghe, F.de Cicco Nardone, C.de Cicco Nardone, C.Jenkinson, S.H.Kennedy, K.T. Zondervan// Fertility and Sterility. - 2011. – №96 (2). – P.366–373. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090
 187. Owczarek D. Ovarian reserve evaluation after laparoscopic cyst enucleation, depending on applied haemostasis technique and with particular consideration of endometrial cysts / D.Owczarek, A. Malinowski, M.Wilczyński // Prz Menopauzalny. -2018. -№17 (1). – P.22-27. doi: 10.5114/pm.2018.74899.

188. Pai S. Wnt/beta-catenin pathway: modulating anticancer immune response / S. Pai // J Hematol Oncol. - 2017. - №10. – P.101.
189. Pacheco, A. Very low anti-müllerian hormone concentrations are not an independent predictor of embryo quality and pregnancy rate / A. Pacheco, M. Cruz, C. Iglesias, J.A. García-Velasco // Reprod Biomed Online. – 2018. - №37 (1). – P.113-119. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.03.015.
190. Paka, C. Predictive factors and treatment of recurrence of endometriosis / C. Paka, J. Miller, C. Nezhat // Minerva Ginecol. – 2013. - №65 (2). P.105-11.
191. Pandey S. Medical therapy for preventing recurrent endometriosis after conservative surgery: a cost-effectiveness analysis: Cost-effectiveness in recurrent endometriosis prevention / S. Pandey, R. Tyagi // BJOG. - 2018. - №125 (4). – P.503-504.
192. Park, H. Effect of second-line surgery on in vitro fertilization outcome in infertile women with ovarian endometrioma recurrence after primary conservative surgery for moderate to severe endometriosis / H. Park, C.H. Kim, E.Y. Kim, J.W. Moon, S.H. Kim, H.D. Chae, B.M. Kang // Obstet Gynecol Sci. – 2015. - №58 (6). -P.481-6. doi: 10.5468/ogs.2015.58.6.481.
193. Pastore, L.M. Reproductive ovarian testing and the alphabet soup of diagnoses: DOR, POI, POF, POR, and FOR / L.M. Pastore, M.S. Christianson, J. Stelling, W.G. Kearns, J.H. Segars // J Assist Reprod Genet. – 2018. - №35 (1). - 17-23.
194. Pilsgaard, F. The use of anti-Müllerian hormone in fertility treatment / F. Pilsgaard, A.G. Grynnerup, K. Løssl, A. Pinborg // Ugeskr Laeger. – 2017. - №7. – P. 179.
195. Philip, C.A. Performances and place of sonography in the diagnostic of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines / C.A. Philip, G. Dubernard // Gynecol Obstet Fertil Senol. - 2018. - №46 (3). – P.185-199.

196. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion // *Fertil Steril*. – 2012. - №98. – P.591-598.
197. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion // *Fertil Steril*. – 2014. – №101. – P.927-935.
198. Peluso, J.J. Progesterone receptor membrane component 1 and its role in ovarian follicle growth /J.J. Peluso // *Front neurosci*. – 2013. -№7. – P.99.
199. Qiu J.J. Transvaginal color Doppler sonography predicts ovarian interstitial fibrosis and microvascular injury in women with ovarian endometriotic cysts / J.J. Qiu, M.H. Liu, Z.X. Zhang, L.P. Chen, Q.C.Yang, H.B. Liu // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2012. - №91 (5). – P.605-12. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01370.x.
200. Raffi, F. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis / F. Raffi, M. Metwally, S. Amer// *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2012. - №97(9). - 3146–3154. doi: 10.1210/jc.2012-1558.
201. Randall, G. W. Serum Antiendometrial Antibodies and Diagnosis of Endometriosis /G.W. Randall, P.A. Gantt, R.L. Poe-Zeigler, C.A. Bergmann, M.E. Noel, W.R. Strawbridge, B. Richardson-Cox, J.R. Hereford// *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2007. - №58. – P.374–382.
202. Regan, S. Granulosa Cell Apoptosis in the Ovarian Follicle-A Changing View / S. Regan, P.G. Knight, J.L. Yovich, Y. Leung, F. Arfuso // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2018. - №2. – P.9:61. doi: 10.3389/fendo.2018.00061.
203. Roman, H. Endometriosis surgery and preservation of fertility, what surgeons should know/ H. Roman // *J Visc Surg*. – 2018. -№155. - Suppl 1. – P.31-36. doi: 0.1016/j.jviscsurg.2018.03.002.
204. Varela E. Fertility, IVF and reproductive genetics / E. Varela, I. Sánchez-de-Puerta, J.A. García-Velasco// *Curr Opin Obstet Gynecol*. – 2018. - №30 (3). – P.203-208.

205. Romualdi D. Follicular loss in endoscopic surgery for ovarian endometriosis: quantitative and qualitative observations / D. Romualdi// *Fertil Steril*. – 2011. -№96 (2). – P.374-8.
206. Rubod C. Surgical management of endometrioma: Different alternatives in term of pain, fertility and recurrence. CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines / C. Rubod, E. Jean Dit Gautier, C. Yazbeck // *Gynecol Obstet Fertil Senol*. – 2018. -№46 (3). – P.278-289. doi: 10.1016/j.gofs.2018.02.013.
207. Saha R. Reproductive and Lifestyle Factors Associated with Endometriosis in a Large Cross-Sectional Population Sample / R. Saha, R. Kuja-Halkola, P. Tornvall, L. Marions // *J Womens Health (LarcAhmt)*. – 2017. - №26 (2). – P.152-158. doi: 10.1089/jwh.2016.5795.
208. Saito A. Involvement of mesosalpinx in endometrioma is a possible risk factor for decrease of ovarian reserve after cystectomy: a retrospective cohort study / A. Saito, A. Iwase, T. Nakamura // *Reprod Biol Endocrinol*. – 2016. - №14 (1). – P.72.
209. Saito H. Endometriosis and Oocyte Quality / H. Saito, T. Seino// *Gynecol. and Obst. Invest.* - 2002. - Vol. 53. - P. 46-51.
210. Saito N. Comparison of the impact of laparoscopic endometriotic cystectomy and vaporization on postoperative serum anti-Mullerian hormone levels / N. Saito, Y. Yamashita, K. Okuda, K. Kokunai, Y. Terai, M. Ohmichi // *Asian J Endosc Surg*. – 2018. - №11 (1). – P.23-29.
211. Šalamun V. Should we consider integrated approach for endometriosis-associated infertility as gold standard management? Rationale and results from a large cohort analysis / V. Šalamun, I. Verdenik, A.S. Laganà, E. Vrtačnik-Bokal // *Arch Gynecol Obstet*. – 2018. - №297 (3). – P.613-621.
212. Salehi M. Treatment of Recurrent Ovarian Cysts and Primary Infertility by Iranian Traditional Medicine: A Case Report / M. Salehi, M. Setayesh, R. Mokaberinejad // *J Evid Based Complementary Altern Med*. – 2016. - Dec 8.
213. Sampson J.A. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. / J.A. Sampson // *ArchSurg*. – 1921. - №3. – P.245–323.

214. Sanchez A.M. Iron availability is increased in individual human ovarian follicles in close proximity to an endometrioma compared with distal ones / A.M. Sanchez, E. Papaleo, L. Corti // Hum Reprod. – 2014. - №29 (3). – P.577-83. doi: 10.1093/humrep/det466
215. Sanchez A.M. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature / A.M. Sanchez, V.S. Vanni, L. Bartiromo, E. Papaleo, E. Zilberberg, M. Candiani, R. Orvieto, P. Viganò // J Ovarian Res. – 2017. - №10 (1). – P.43.
216. Sanchez A.M. The WNT/ β -catenin signaling pathway and expression of survival promoting genes in luteinized granulosa cells: endometriosis as a paradigm for a dysregulated apoptosis pathway // A.M. Sanchez, P. Viganò, F. Quattrone // Fertil Steril. – 2014. - №101 (6). – P.1688-96. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.040.
217. Santoro N. Impaired folliculogenesis and ovulation in older reproductive aged women / N. Santoro, B. Isaac // J Clin Endocrinol Metab. – 2003. - №88 (11). – P.5502-9.
218. Santulli P. Conservative management of endometrioma in women undergoing in vitro fertilization / P. Santulli, E. Somigliana, M. Bourdon, C. Maignien, L. Marcellin, V. Gayet, C. Chapron // J Gynecol Obstet Hum Reprod. – 2017. - №46 (3). - 203-209.
219. Sanverdi I. Antral Follicle Diameter Variance Within Each Ovary May Be A Predictor For Poor Response In Cases With Normal Ovarian Reserve / I. Sanverdi, E. Ozkaya, S.K. Kucur, D. Bilen, M. Eken, B.E. Bilgic // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2018. - Jan 31. doi: 10.1055/s-0043-125404.
220. Scheffer J. Are age and anti-Müllerian hormone good predictors of ovarian reserve and response in women undergoing IVF? / J. Scheffer, B. Scheffer, R. Scheffer, F. Florencio // JBRA Assist Reprod. – 2018. - Jun 27. doi: 10.5935/1518-0557.20180043.

221. Scutiero G., Iannone P. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature / G. Scutiero, P. Iannone // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2017. - Vol. 2017. – P.7.
222. Seo J.W. The Efficacy of Postoperative Cyclic Oral Contraceptives after Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy to Prevent Endometrioma Recurrence in Adolescents / J.W. Seo, D.Y. Lee, B.K. Yoon, D. Choi // *J Pediatr Adolesc Gynecol*. – 2017. - №30 (2). – P.223-227.
223. Serdar E. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis/ E. Serdar // *Semin Reprod Med*. – 2010. - №28 (1). – P.36-43.
224. Shahrokhi, S.Z. Anti-Müllerian Hormone: genetic and environmental effects / S.Z. Shahrokhi, F. Kazerouni, F. Ghaffari // *Clin Chim Acta*. – 2018. - №476. - P.123-129.
225. Sheikh, H.A. A 42-year-old woman with a 7-month history of abdominal pain. A, endometriosis involving ileocecal junction and 2 pericolic lymph nodes; B, intranodal benign glandular inclusions / H.A. Sheikh, U. Krishnamurti, Y. Bhat // *Arch Pathol Lab Med*. – 2005. -№129. –P.218–221.
226. Sills, E.S. Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research / Sills E.S., Alper M.M., Walsh A.P. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2009. - №146(1). – P.30-6.
227. Somigliana, E. Adhesion prevention in endometriosis: a neglected critical challenge / E. Somigliana, P. Vigano, L. Benaglia, A. Busnelli, P. Vercellini, L. Fedele // *J. Minim. Invasive Gynecol*. - 2012. - №19 (4). – P.415–421. doi: 10.1016/j.jmig.2012.03.004.
228. Song G.G. A meta-analysis of the association between p53 codon 72 polymorphism and susceptibility to endometriosis / G.G. Song, Y.H. Lee // *Immunol Invest*. - 2014. - №43 (6). – P.595-605.
229. Song Y. Advanced oxidation protein products from the follicular microenvironment and their role in infertile women with endometriosis / Y. Song, J. Liu, Z. Qiu // *Exp Ther Med*. – 2018. - №15 (1). – P.479-486.

230. Steiner A.Z. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age / A.Z. Steiner, D. Pritchard, F.Z. Stanczyk, J.S. Kesner, J.W. Meadows, A.H. Herring // JAMA. – 2017. - №318 (14). – P.1367-1376.
231. Streuli I. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery / I. Streuli, D. de Ziegler, V. Gayet, P. Santulli, G. Bijaoui, J. de Mouzon, C. Chapron // Hum Reprod. – 2012. - №27 (11). – P.3294-303. doi: 10.1093/humrep/des274.
232. Strowitzki T. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study / T. Strowitzki, T. Faustmann, C. Gerlinger, C. Seitz // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2010. - №151. – P.193-198.
233. Strowitzki T. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptom of endometriosis: a 24-week randomized, multicentre, open-label trial / T. Strowitzki, J. Marr, C. Gerlinger, C. Seitz // Hum Reprod. – 2010. - № 25. – P.633-641.
234. Suzuki E. Transcriptional upregulation of HNF-1 β by NF- κ B in ovarian clear cell carcinoma modulates susceptibility to apoptosis through alteration in bcl-2 expression / E. Suzuki, S. Kajita, H. Takahashi // Lab Invest. – 2015. - №95 (8). – P.962-72.
235. Tadros T. New automated antimüllerian hormone assays are more reliable than the manual assay in patients with reduced antral follicle count / T. Tadros, B. Tarasconi, J. Nassar // Fertil Steril. – 2016. - №106 (7). – P.1800-1806. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.045.
236. Takashima A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive procedures with embryos that had been derived from affected and unaffected ovaries among women with small unilateral endometriomas / A. Takashima, N. Takeshita, T. Kinoshita // Reprod Med Biol. – 2017. - №16 (2). - P.152-156.
237. Talebi, R. Transcriptome analysis of ovine granulosa cells reveals differences between small antral follicles collected during the follicular and luteal phases

- / R. Talebi, A. Ahmadi, F. Afraz, J. Sarry, F. Plisson-Petit, C. Genêt, S. Fabre // *Theriogenology*. - 2018. - №108. - №103-117.
238. Taniguchi, F. The cellular inhibitor of apoptosis protein-2 is a possible target of novel treatment for endometriosis / F. Taniguchi, H. Higaki, M. Izawa, Y. Azuma, E. Hirakawa, I. Deura, T. Iwabe, K. Hata, T. Harada // *Am J Reprod Immunol*. – 2014. - №71 (3). - 278-85.
239. Tao, X. Weigh the pros and cons to ovarian reserve before stripping ovarian endometriomas prior to IVF/ICSI: A meta-analysis / X. Tao, L. Chen, S. Ge, L. Cai // *PLoS One*. – 2017. - №12 (6).
240. Taylor, R.N. Mechanistic and therapeutic implications of angiogenesis in endometriosis / R.N. Taylor, J. Yu, P.B. Torres, A.C. Schickedanz, J.K. Park, M.D. Mueller, N. Sidell // *Reprod Sci*. – 2009. - №16 (2). – P.140-6.
241. Thomas, S. Effectiveness of Anti-Mullerian Hormone-tailored Protocol Compared to Conventional Protocol in Women Undergoing In vitro Fertilization: A Randomized Controlled Trial / S. Thomas, M. Acharya, K. Muthukumar, A. Chandy, M.S. Kamath, T.K. Aleyamma // *J Hum Reprod Sci*. – 2018. - №11(1). – P.24-28.
242. Tobiume, T. Determinant factors of postoperative recurrence of endometriosis: difference between endometrioma and pain / T. Tobiume, Y. Kotani, H. Takaya, H. Nakai, I. Tsuji, A. Suzuki, M. Mandai // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2016. - №205. – P.54-9.
243. Tosti, C. Pathogenetic mechanisms of deep infiltrating endometriosis / C. Tosti, S. Pinzauti, P. Santulli, C. Chapron, F. Petraglia // *Reprod Sci*. – 2015. - №22. – P.1053-9.
244. Turkcuoglu, I. The long-term effects of endometrioma surgery on ovarian reserve: a prospective case-control study / I. Turkcuoglu, R. Melekoglu // *Gynecol Endocrinol*. – 2018. - №34 (7). – P.612-615.
245. Umehara, T. The stromal fibrosis in aging ovary / T. Umehara, J. Richards, M. Shimada // *Aging*. - 2018. - №10 (1). – P.9-10. doi: 10.18632/aging.101370.

246. Valentin, L. Risk of malignancy in unilocular cysts: a study of 1148 adnexal masses classified as unilocular cysts at transvaginal ultrasound and review of the literature / L. Valentin, L. Ameye, D. Franchi, S. Guerriero, D. Jurkovic // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2013. - №41. – P.80-89.
247. Van Holsbeke, C. Endometriomas: their ultrasound characteristics / C. Van Holsbeke, B. Van Calster, S. Guerriero, L. Savelli, D. Paladini // *Ultrasound Obstet Gynecol.* -2010. - №35. – P.730-740.
248. Vercellini, P. Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: what to do? / P. Vercellini, G. Barbara, A. Abbiati // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2009. - №146. – P.15–21.
249. Vercellini, P. Reducing low-value care in endometriosis between limited evidence and unresolved issues: a proposal / P. Vercellini // *Human Reproduction.* – 2015. - Vol.30. - №9. – P.1996–2004.
250. Vercellini P. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence / P. Vercellini, E. Somigliana, P. Viganò, S. De Matteis, G. Barbara // *Reprod Biomed Online.* – 2010. - №21. - 259-265.
251. Vignali M. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence / M. Vignali, S. Bianchi, M. Candiani, G. Spadaccini, G. Oggioni, M. Busacca // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2005. - №12. – P.508–13.
252. Wang N. Activation of Wnt/ β -catenin signaling by hydrogen peroxide transcriptionally inhibits Nav 1.5 expression / N. Wang, R. Huo, B. Cai, Y. Lu // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2016. - Vol. 96. - P.34-44.
253. Wu B. Medical therapy for preventing recurrent endometriosis after conservative surgery: a cost-effectiveness analysis/ B. Wu, Z. Yang, R.G. Tobe, Y. Wang // *BJOG.* – 2018. - №125 (4). – P.469-477.
254. Xiong, W. Estradiol promotes cells invasion by activating β -catenin signaling pathway in endometriosis / W. Xiong, L. Zhang, L. Yu, W. Xie, Y. Man, H. Liu, Y. Liu // *Reproduction.* - 2015. - №150 (6). – P. 507-16.

255. Ye, Xu-ping. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMüllerian hormone level and ovarian reserve / Ye Xu-ping // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2015. – Vol.212. - Issue 1. – P.53.
256. Younis, J.S. Undetectable basal ovarian stromal blood flow in infertile women is related to low ovarian reserve/ J.S. Younis, S. Haddad, M. Matilsky, O. Radin, M. Ben-Ami // Gynecol Endocrinol. – 2007. - №23 (5). – P.284-9.
257. Yuan, L. COX-2 overexpression in ovarian endometriomas is associated with higher risk of recurrence / L. Yuan // FertilSteril. – 2009. - №91. – P.1303–6.
258. Yu, H.T. Bilaterality of ovarian endometriomas does not affect the outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in infertile women after laparoscopic cystectomy / H.T. Yu, H.Y. Huang, H.J. Tseng, C.J. Wang, C.L. Lee, Y.K. Soong // Biomed J. – 2017. - №40 (5). – P.295-299.
259. Yun B.H. The prognostic value of individual adhesion scores from the revised American Fertility Society classification system for recurrent endometriosis / B.H. Yun, Y.E. Jeon, S.J. Chon, J.H. Park, S.K. Seo, S. Cho // Yonsei Med J. - 2015. - №56. – P.1079-86.
260. Zhu J. Chronological age vs biological age: a retrospective analysis on age-specific serum anti-Müllerian hormone levels for 3280 females in reproductive center clinic / J. Zhu, T. Li, W. Xing, H. Lin, J. Ou // Gynecol Endocrinol. – 2018. - № 19. - P.1-5. doi: 10.1080/09513590.2018.