

На правах рукописи

АННЕНКОВА Елена Игоревна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ ПРИ
БЕСПЛОДИИ, АССОЦИИРОВАННОМ С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ
КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2020 год

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор

Радзинский Виктор Евсеевич

Официальные оппоненты:

Калинина Елена Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова;

Унаниян Ара Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета;

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2020 года, в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.048.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Известно, что эндометриоз поражает от 6 до 10% женщин репродуктивного возраста, а среди женщин с бесплодием встречается у 25-50% популяции (Куземенская М.Л., 2016; Brink Laursen J. et al., 2017; Bulun S.E. et al. 2019; Ferrero S., 2019; Muzii L. et al., 2017). У 44% женщин, страдающих эндометриозом, выявляются эндометриоидные кисты яичников (ЭКЯ), которые часто сочетаются с трубным бесплодием (Зулумян Т.Н., 2017; Li X. et al., 2017; Evans M.B., Decherney A.H., 2017). ЭКЯ является наиболее частым проявлением генитального эндометриоза и представляет собой доброкачественное, эстроген-зависимое образование яичника у женщин репродуктивного возраста (Дубровина С.О. и др., 2017; Han S. et al., 2018; Di Nisio V. et al., 2019). Частота встречаемости эндометриоза среди всех пациенток, прибегших к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), составляет в среднем 20-35%, из которых на долю ЭКЯ приходится около 30-40%; ведение таких пациенток – сложная и актуальная, но нерешенная в мире задача (Вандеева Е.Н., 2017; Леваненко А.А., 2018; Woцjenah J. et al., 2017). В настоящее время одним из дискуссионных вопросов остается необходимость хирургического лечения ЭКЯ у пациенток с бесплодием. По данным ряда исследований, хирургическое вмешательство может привести к повреждению ткани яичника и снижению овариального резерва (Дубинская Е.Д., 2017; Коган Е.А., 2017). С другой стороны, оперативное лечение ЭКЯ не оказывает значимого влияния на частоту наступления беременности после использования методов ВРТ (Owczarek D. et al., 2018). Тем не менее, отказ от хирургического вмешательства может привести к разрыву кисты, затрудненному доступу к созревающим фолликулам при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО), инфицированию и дальнейшему прогрессированию эндометриоза (Давыдов А.И., 2017; Saridogan E. et al., 2017). В связи с этим сегодня перед гинекологами стоят как минимум три важные задачи: уточнить показания, обеспечить минимальную травматичность хирургических вмешательств на яичниках и оценить их функциональное состояние в послеоперационном периоде.

Степень разработанности темы исследования

Сегодня возможная терапия бесплодия, ассоциированного с ЭКЯ, включает выжидательную тактику, хирургическое удаление кисты и применение ВРТ. До настоящего времени не доказано, что наличие ЭКЯ напрямую связано с высоким риском бесплодия. В доступной литературе практически отсутствуют сведения о результатах крупных РКИ по сравнительной оценке эффективности оперативного лечения ЭКЯ и выжидательной тактики у пациенток с бесплодием и ЭКЯ, планирующих ЭКО. Нет четких данных о том, что хирургическое удаление ЭКЯ оказывает

негативное влияние на овариальный резерв: наряду с его снижением после хирургического лечения показано и частичное восстановление характеристик после выполненной операции. Отсутствует единство взглядов на «идеальный» метод хирургического лечения: полное удаление с иссечением капсулы кисты или дренирование и последующая абляция капсулы кисты. Все это обуславливает необходимость проведения исследований, направленных на совершенствование выбора лечебной тактики при эндометриодных кистах у женщин, страдающих бесплодием.

Вышеизложенное определило **цель проводимого исследования**: улучшить исходы лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриодными кистами яичников.

Задачи исследования

1. Определить роль эндометриодных кист яичников в снижении или потере фертильности, выявить факторы риска, усугубляющие роль эндометриодных кист яичников в бесплодии.

2. Провести анализ результатов гистологических исследований после первичного и повторного хирургического лечения эндометриодных кист яичников и оценить частоту соответствий гистологических заключений исходному диагнозу.

3. Определить частоту сочетания односторонних эндометриодных кист яичников и возрастного фактора со степенью тяжести наружного генитального эндометриоза.

4. Проанализировать репродуктивные исходы у пациенток молодого и старшего репродуктивного возраста с односторонними эндометриодными кистами яичников.

5. Сравнить эффективность ВРТ у пациенток с односторонними эндометриозами в зависимости от возраста и размеров кист.

6. Определить частоту наступления хирургической менопаузы после оперативного лечения эндометриодных кист яичников.

Научная новизна исследования

В рамках проведенного исследования дана сравнительная оценка клинической эффективности различных лечебно-диагностических подходов к ведению пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриодными кистами яичников. Получены новые данные о клинической эффективности хирургического метода в лечении инфертильности у данного контингента пациенток. Предложен разработанный на основании результатов исследования алгоритм ведения женщин с эндометриодными кистами яичников, разработана программа принятия врачебных решений, позволяющая автоматизировать выбор тактики ведения пациенток с ЭКЯ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Продемонстрировано, что выбор тактики ведения пациенток с бесплодием и эндометриомами должен быть индивидуальным и включать анамнестические данные, оценку факторов бесплодия, целесообразности выполнения оперативного вмешательства. Выполнен поиск факторов риска развития бесплодия у женщин с эндометриомами, охарактеризована прогностическая значимость анамнестических, клинических, инструментальных и лабораторных характеристик в отношении вероятности наступления беременности при различных подходах к лечению infertility. Определены клинические детерминанты, усугубляющие роль эндометриоидных кист яичников в бесплодии.

На основании результатов исследования предложена тактика ведения пациенток с бесплодием и эндометриоидными кистами яичников.

Методология и методы исследования

Настоящая работа была выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в 2016–2019 годах.

Был проведен ретроспективный анализ результатов обследования 100 пациенток, оперированных по поводу эндометриом яичников, и проспективно – оценка эффективности различных подходов к ведению 289 пациенток с бесплодием и ЭКЯ.

Согласно заданным критериям в исследование были включены пациентки репродуктивного возраста 18-45 лет. В исследование не включали пациенток с аномалиями развития внутренних половых органов, миомой матки крупных размеров или с деформацией полости матки, образованиями яичников иной этиологии, а также любыми отклонениями в соматическом статусе и/или психоневрологическими заболеваниями, ограничивающими применение ВРТ, хирургическое вмешательство и/или существенно повышающими риск осложнений беременности и родов.

При исходном обследовании больных были использованы стандартные клинико-диагностические методы, включающие опрос, объективное гинекологическое и терапевтическое обследование. В ходе исследования проводилось лечение пациенток с применением хирургических методов и/или ВРТ, а также оценка исходов лечения с анализом частоты наступления беременности. В ходе хирургического лечения придерживались тактики мобилизации яичников из спаечных сращений, опорожнения и промывания полости ЭКЯ с последующей бережной энуклеацией капсулы кисты и

прецизионной биполярной коагуляцией сосудов при кровотечении из ложа, удалением очагов эндометриоза. Основным методом ВРТ в настоящем исследовании было ЭКО, использовался стандартный протокол в соответствии с действующими методическими рекомендациями.

Полученные данные были обработаны с использованием методов медико-биологической статистики.

Положения, выносимые на защиту:

1. У женщин молодого возраста с односторонними эндометриоидными кистами яичников небольших размеров частота наступления спонтанной беременности одинакова как после оперативного лечения, так и без него. У женщин старшего репродуктивного возраста целесообразно рекомендовать хирургическое лечение с целью купирования болевого синдрома и/или подготовки к ЭКО.

2. У женщин с бесплодием и рецидивирующими эндометриоидными кистами яичников небольших размеров при отсутствии выраженного болевого синдрома целесообразно применение ЭКО ввиду низкой вероятности малигнизации эндометриом.

3. У женщин молодого репродуктивного возраста односторонние эндометриоидные кисты яичников размерами до 4 см чаще сочетаются с наружным генитальным эндометриозом легкой степени тяжести и не влияют на последующий репродуктивный прогноз, тогда как кисты более 4 см и односторонние эндометриоидные кисты яичников у женщин старшего репродуктивного возраста независимо от размеров чаще сочетаются с наружным генитальным эндометриозом тяжелой степени и/или трубно-перитонеальным бесплодием.

4. У пациенток старшего репродуктивного возраста с односторонними эндометриомами размерами более 4 см частота наступления беременности после ЭКО ниже по сравнению с пациентками молодого репродуктивного возраста. У женщин с множественными эндометриоидными кистами яичников повторное хирургическое лечение приводит к хирургической менопаузе в 25% наблюдений.

Личный вклад автора в проведении исследования

Личный вклад автора состоит в выборе направления исследования, постановке задач, сборе анамнестических данных, самостоятельном проведении всех исследований, динамическом клиническом обследовании и лечении, а также в анализе эффективности проводимого лечения. Автором разработан и внедрен в клиническую практику комплексный подход к ведению пациенток с эндометриомами яичников, освоены использованные в работе методы исследования, выполнена статистическая обработка и анализ полученных данных. Лично автором были подготовлены к публикации

8 печатных работ по теме диссертации, из них 4 – в изданиях, рекомендуемых перечнем ВАК РФ.

Степень достоверности и апробация работы

Статистический анализ данных выполняли с помощью программы Statsoft STATISTICA 10. Исходный материал систематизировали в табличном формате в программе Microsoft Excel 2016. С учетом непараметрического распределения ряда показателей и значительной разницы дисперсий непрерывные количественные параметры представлялись в виде медианы с межквартильным интервалом. Нормальность распределения оценивалась с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Для качественных показателей были рассчитаны частоты встречаемости признаков в процентах от численности групп. Оценка различий между группами по количественным показателям проводилась с помощью попарных межгрупповых сравнений с применением рангового непараметрического критерия Манна-Уитни. Множественные межгрупповые сравнения частотных показателей выполнялись с применением критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера для попарных сравнений. Исследовали ассоциации между количественными и качественными показателями путем определения ранговых непараметрических коэффициентов корреляции Спирмена. Достоверность множественных и попарных межгрупповых различий подтверждалась при недостижении p порогового уровня статистической значимости нулевой гипотезы 0,05.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН 11 июня 2019 года, протокол №17.

Внедрение в практическое здравоохранение

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу Негосударственное частное учреждение здравоохранения «Научный клинический центр открытого акционерного общества «Российские железные дороги», филиала №2 Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России», Государственное бюджетное учреждение здравоохранение города Москвы «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК Минобрнауки РФ, издано одно

учебное пособие.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке, изложена на 111 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Текст работы иллюстрирован 32 таблицами и 6 рисунками. Библиография включает 154 библиографических источника, в том числе 59 отечественных и 95 иностранных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

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

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

В исследование были отобраны пациентки, отвечавшие следующим критериям включения: возраст от 18 до 45 лет, отсутствие беременности в течение 1 года регулярной половой жизни, наличие ЭКЯ в качестве основной причины бесплодия (N97.8 Другие формы женского бесплодия), согласие на проведение хирургического вмешательства и/или процедур, предусмотренных протоколами ВРТ, фертильная спермограмма полового партнера, информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись возраст моложе 18 лет, перименопауза, основная причина бесплодия, не ассоциированная с эндометриозом, отсутствие ЭКЯ по данным инструментальных методов визуализации, тяжелые аномалии развития внут-

ренных половых органов, миома матки крупных размеров или с деформацией полости матки, образования яичников иной этиологии, острые гнойно-воспалительные процессы любой этиологии и локализации, ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис, вирусные гепатиты, отклонения в соматическом статусе и/или психоневрологические заболевания, ограничивающие применение ВРТ и проведение планируемого хирургического вмешательства, а также отказ от проведения вышеуказанных процедур.

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

На первом этапе исследования был проведен ретроспективный анализ данных обследования и результатов гистологического исследования 100 пациенток, оперированных по поводу эндометриом яичников. Средний возраст пациенток составил 31 год (21-43 лет), при этом репродуктивный исход после проведенного оперативного лечения не отслеживался. С учетом хирургического лечения ЭКЯ в анамнезе и размеров кист пациентки были распределены в 4 группы (рисунок 1):

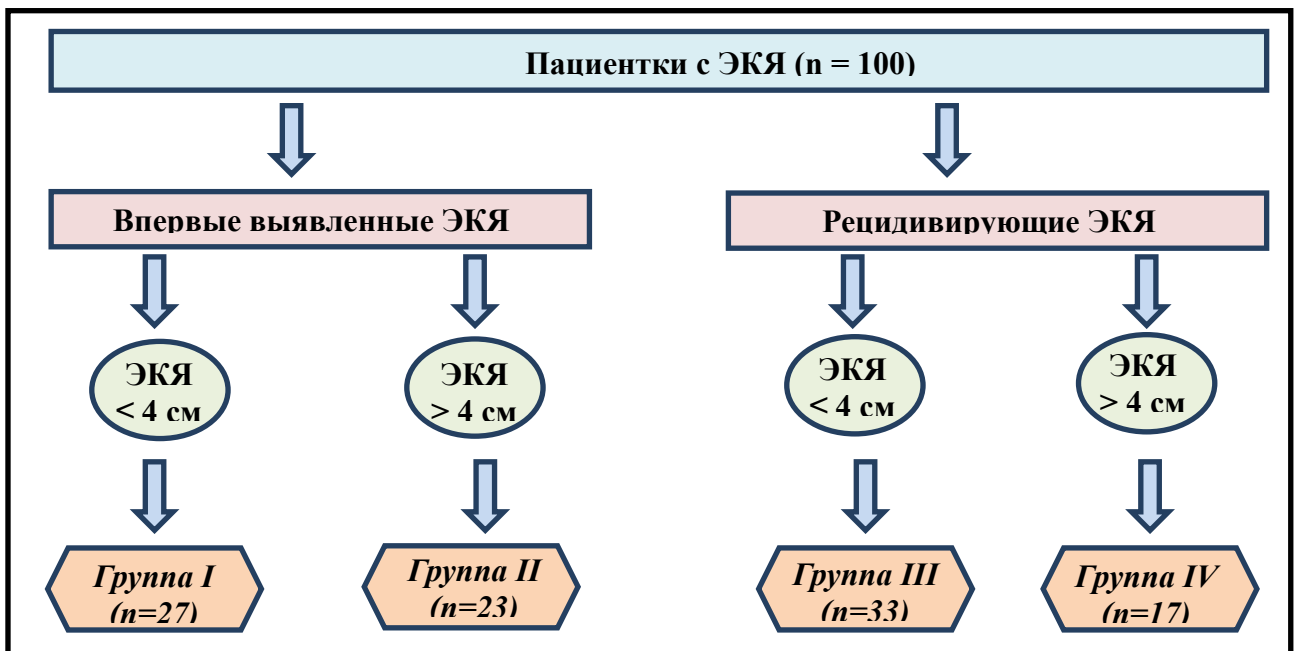


Рисунок 1 – распределение пациенток с ЭКЯ при ретроспективном анализе данных.

На втором этапе был проведен проспективный анализ данных обследования и исходов лечения 289 пациенток с бесплодием и ЭКЯ. С учетом количества, хирургического лечения ЭКЯ в анамнезе, возраста пациентки были распределены следующим образом:

- группа 1 – 97 пациенток с односторонними впервые выявленными ЭКЯ в возрасте до 35 лет;
- группа 2 – 100 пациенток с односторонними впервые выявленными ЭКЯ в возрасте 35 лет и старше;

- группа 3 – 92 пациентки со множественными рецидивирующими ЭКЯ.

Учитывая размеры кист, группы 1 и 2 были разделены на подгруппы α и β, а группа 3 – с учетом возраста пациенток (рисунок 2).

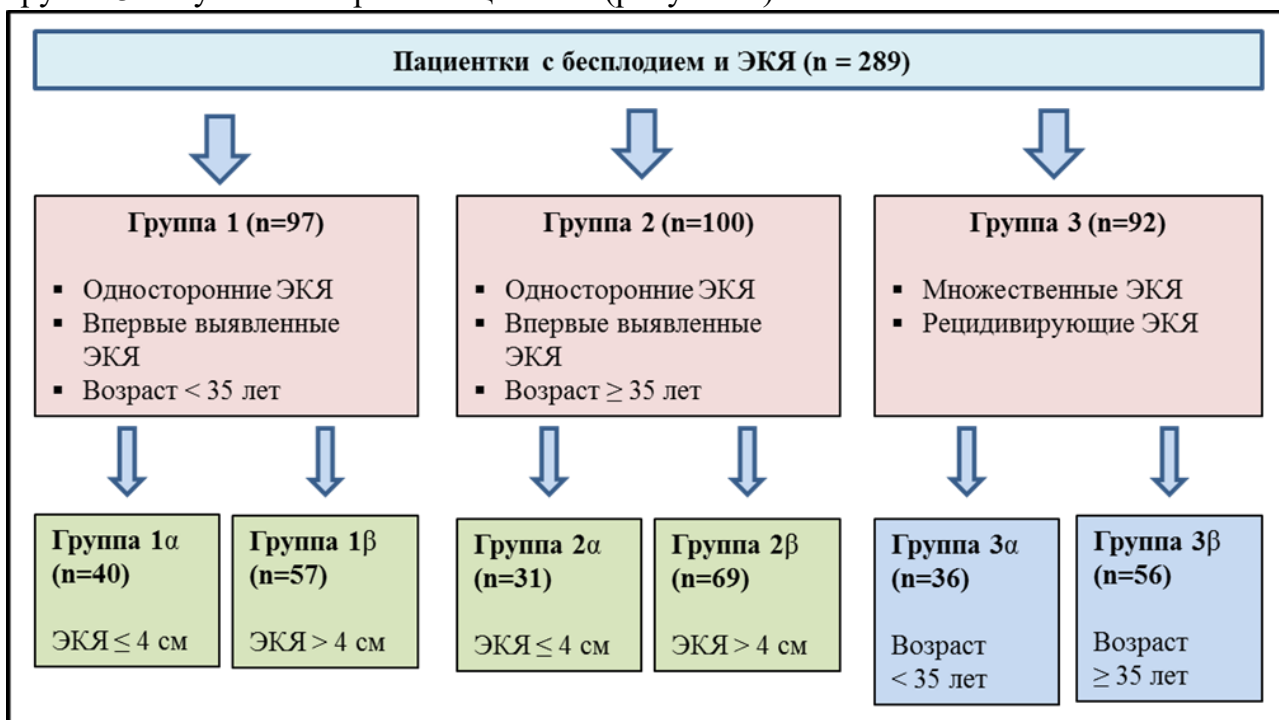


Рисунок 2 – распределение пациенток с бесплодием и ЭКЯ при проспективном анализе данных.

В ходе исследования проводилось комплексное обследование и лечение пациенток с применением хирургических методов и/или ВРТ и оценка исходов ведения. В качестве основного исхода лечения рассматривали факт наступления беременности. Хирургическое лечение ЭКЯ осуществлялось с применением лапароскопического доступа и в соответствии с принципом максимального сохранения ткани яичника. Основным методом ВРТ в настоящем исследовании было ЭКО. При проведении ЭКО в соответствии с действующими методическими рекомендациями использовался стандартный протокол, включающий индукцию суперовуляции, пункцию фолликулов и получение ооцитов, инсеминацию ооцитов и культивирование эмбрионов, перенос эмбрионов в полость матки с последующей поддержкой лютеиновой фазы и диагностику беременности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных ретроспективного исследования показал, что соответствие результатов гистологического исследования диагнозу ЭКЯ было отмечено в среднем в 92% случаев первично оперированных кист (92,6% в группе I и 91,3% в группе II), то-

гда как при повторно оперированных рецидивирующих ЭКЯ данный показатель составил в среднем 99% (96,9% и 100% в группах III и IV соответственно) (таблица 1). У абсолютного числа пациенток (100%) всех четырех групп не было выявлено злокачественных новообразований яичников. Показатели онкомаркеров СА 125, СА 19-9, HE и индекса ROMA у большинства пациенток находились в пределах референсных значений и статистически значимо не различались.

Таблица 1 – Результаты гистологического исследования удаленных кист

Гистологические признаки	Группы							
	I (n=27)		II (n=23)		III (n=33)		IV (n=17)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Эндометриоз	25	92,6	21	91,3	32	96,9	17	100
Лютеиновая киста с кровоизлиянием	2	7,4	2	8,7	1	3,1	-	-
Малигнизация	-	-	-	-	-	-	-	-

Анализ сочетания ЭКЯ с наружным генитальным эндометриозом различной степени тяжести показал, что изолированная киста наблюдалась одинаково редко у 2 пациенток II и III групп (соответственно 8,7 и 6,1 %), в группе I – у 5 пациенток (18,5%), тогда как в группе IV не отмечалась (таблица 2). НГЭ III-IV степени тяжести был выявлен у большинства пациенток группы IV (более 70%), а также более чем у 30% женщин II и III групп. При этом у женщин I группы превалировал НГЭ I-II степени тяжести.

Таблица 2 – Сочетание ЭКЯ с НГЭ различной степени тяжести

Клинический диагноз	Группы							
	I (n=27)		II (n=23)		III (n=33)		IV (n=17)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
НГЭ III-IV степени	3	11,1	7	30,4	13	39,4	12	70,6*
НГЭ I-II степени	19	70,4	14	60,9	18	54,5	5	29,4*
Изолированная ЭКЯ	5	18,5	2	8,7	2	6,1	-	-

Примечание: * – различия статистически значимы (по критерию χ^2) относительно показателя группы I.

Результаты проспективного анализа данных обследования 289 женщин с бесплодием и ЭКЯ показали, что пациентки с множественными рецидивирующими кистами были статистически значимо старше ($p < 0,05$) по сравнению с пациентками с

односторонними впервые выявленными кистами. Более чем у половины обследованных женщин всех групп был выявлен отягощенный по эндометриозу семейный анамнез.

Установлено, что у пациенток всех трех групп отмечался болевой синдром на фоне менструаций, при этом проявления тазовой боли были более выраженными в группах пациенток старшего репродуктивного возраста и с эндометриомами больших размеров.

Результаты УЗИ свидетельствовали, что более чем в 60% случаев ЭКЯ располагались в левом яичнике.

Оценка размеров ЭКЯ показала, что количество кист диаметром менее 1 см статистически значимо не различалось в группах пациенток (таблица 3). Кисты диаметром от 1 до 3 см у пациенток группы 3 встречались статистически значимо чаще, чем в группах 1 и 2 (соответственно $p=0,024$ и $0,016$). При этом частота выявления крупных ЭКЯ размерами более 4 см в группе 3 была значительно ниже ($p<0,001$ для обоих сравнений), чем в группах 1 и 2.

Таблица 3 – Размеры ЭКЯ у обследованных пациенток

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

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

Мы также проанализировали особенности расположения рецидивирующих ЭКЯ (рисунок 3).

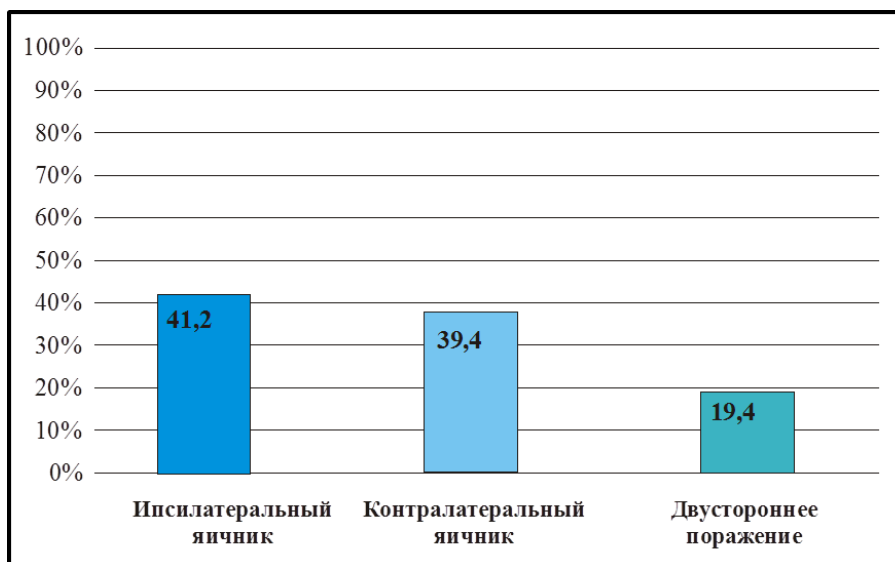


Рисунок 3 – особенности расположения рецидивирующих ЭКЯ.

В 41,2% наблюдений был отмечен рецидив эндометриомы в ранее оперированном яичнике, в 39,4% случаев наблюдался рецидив эндометриоза с формированием кисты в контралатеральном яичнике, и в 19,4% наблюдений кисты возникали в обоих яичниках.

Была проведена оценка концентраций АМГ при первичном обследовании пациенток всех трех групп, а также в динамике после оперативного вмешательства (таблица 4).

Таблица 4 – Динамика концентрации АМГ (нг/мл), Me (Q25; Q75)

Сроки оценки	Группы		
	1 (n=97)	2 (n=100)	3 (n=92)
До операции	2,04 (1,72-2,20)	1,25* (0,52-1,98)	0,96*# (0,74-1,19)
После операции	1,90 (1,62-2,02)	0,98* (0,44-1,52)	0,41*# (0,32-0,99)

Примечание: * – различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим показателем в группе 1;

– различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по критерию Манна-Уитни) по сравнению с соответствующим показателем в группе 2.

У пациенток группы 2 уровни АМГ были ниже, по сравнению с группой 1, как до, так и после хирургического лечения, при этом были отмечены статистически значимые различия ($p < 0,001$). У пациенток группы 3 концентрации АМГ по сравнению с показателями в группах 1 и 2 были значимо ниже как до, так и после операции (соответственно $p = 0,018$ и $0,09$).

Оценка лабораторных и инструментальных характеристик овариального резер-

ва в послеоперационном периоде у пациенток с множественными рецидивирующими эндометриомами показала снижение овариального резерва, при этом почти у четверти оперированных показатели овариального резерва были снижены значительно: наблюдалось снижение уровней АМГ, ФСГ и ЧАФ, свидетельствующее о снижении овариального резерва. Значения этих показателей соответствовали менопаузе (рисунок 4).

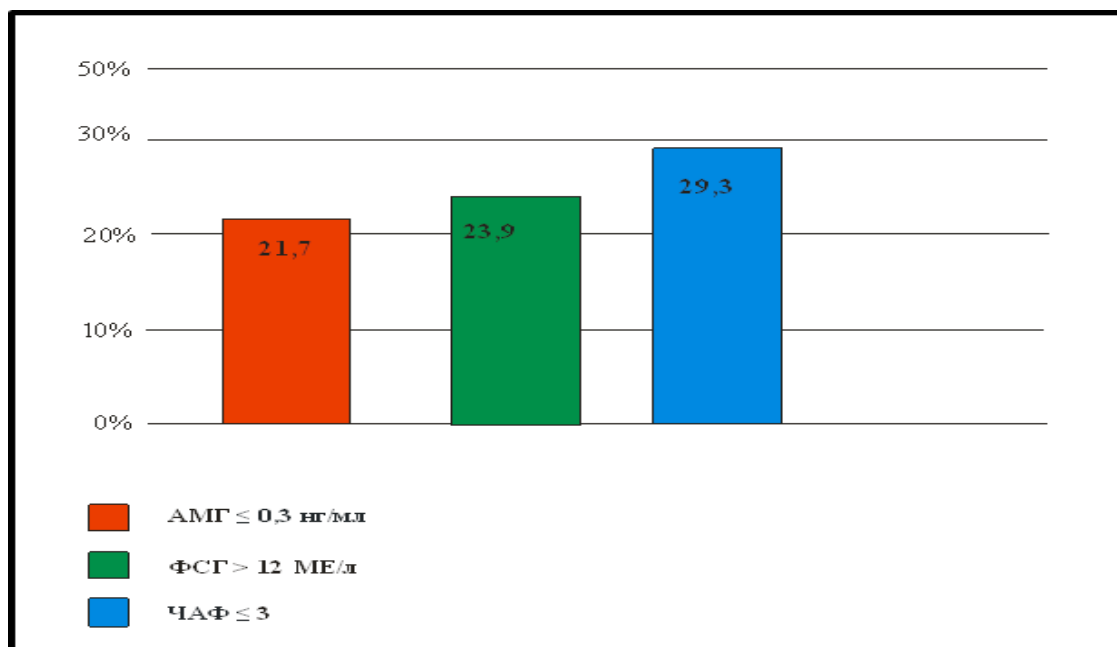


Рисунок 4 – характеристики овариального резерва у пациенток группы 3.

При анализе уровней СА 125, СА 19-9, НЕ 4 и индекса ROMA значительного повышения концентраций онкомаркеров во всех трех группах отмечено не было. Полученные данные согласуются с результатами ретроспективного исследования.

Нами также были проанализированы соответствия результатов гистологических исследований полученного во время операций материала диагнозу ЭКЯ. Соответствие было отмечено в среднем в 92% случаев впервые выявленных и первично оперированных односторонних кист (91,8% в группе пациенток молодого репродуктивного возраста и 92% в группе женщин старшего репродуктивного возраста), тогда как в группе множественных и рецидивирующих эндометриом данный показатель составил 98,9%. У абсолютного числа пациенток (100%) всех трех групп не было выявлено случаев злокачественных новообразований яичников или малигнизации эндометриом яичников. Полученные данные в полной мере соответствовали аналогичным результатам ретроспективного исследования и позволили заключить, что в случае рецидивирующих ЭКЯ гистологический диагноз подтверждается почти в 100% наблюдений.

Следующий этап исследования был посвящен анализу особенностей и исходов хирургического лечения. На этапе предоперационного обследования у 13 пациенток

(32,5%) группы 1а без выраженного болевого синдрома беременность наступила самостоятельно, и хирургическое лечение не проводилось (рисунок 5).



Рисунок 5 – частота спонтанного наступления беременности у пациенток на этапе обследования.

При изучении особенностей выполнения различных объемов хирургического лечения с использованием лапароскопического доступа было выявлено, что абсолютному большинству пациенток всех групп выполнялось вылушивание кисты, при этом во второй группе несколько реже, достоверных различий при этом отмечено не было ($p > 0,05$) (таблица 5).

Таблица 5 – Особенности хирургического лечения пациенток с ЭКЯ

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

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

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

Был также проведен анализ сочетания эндометриом яичников с эндометриозом различной степени тяжести (таблица 6). Отмечено, что изолированная ЭКЯ без сочетания с иными формами НГЭ выявлялась одинаково редко во всех трех группах. НГЭ III-IV степени тяжести значительно чаще встречался у пациенток с односторонними эндометриомами старшего репродуктивного возраста (61,3% при небольших ЭКЯ и 71,1% при кистах более 4 см) и множественных и рецидивирующих кистах (58,7 %). НГЭ I-II степени тяжести чаще отмечался у пациенток молодого возраста со впервые выявленными небольшими односторонними ЭКЯ (77,5%). Полученные данные в полной мере совпадали с результатами ретроспективного анализа.

Таблица 6 – Сочетание ЭКЯ с НГЭ различной степени тяжести

Клинический диагноз	Группы									
	1 (n=97)				2 (n=100)				3 (n=92)	
	1а (n=40)		1б (n=57)		2а (n=31)		2б (n=69)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
НГЭ III-IV степени	6	15	18	31,6	19	61,3	49	71,1	54	58,7
НГЭ I-II степени	31	77,5	37	64,9	12	38,7	20	28,9	34	37,0
Изолированная ЭКЯ	3	7,5	2	3,5	-	-	-	-	4	4,3

Оценка частоты спонтанного наступления беременности после хирургического лечения показала, что в группе 1 с небольшими кистами беременность после хирургического лечения наступила спонтанно у 9 (33,3%) пациенток, при этом следует отметить, что данный показатель не отличался от частоты наступления беременности на этапе предоперационного обследования (рисунок 6). При размерах кист более 4 см и при отсутствии выраженного трубно-перитонеального фактора беременность наступила у 15 человек (26,3%).

В группе 2 частота наступления спонтанной беременности после хирургического лечения была значительно ниже по сравнению с 1 группой и составила 9,7% (3 пациентки) и 5,6% (4 пациентки) при кистах до 4 см и более 4 см соответственно.

В группе 3 спонтанного наступления беременности после хирургического лечения отмечено не было. Учитывая характеристики овариального резерва в послеоперационном периоде, пациенткам данной группы было показано проведение процедуры ЭКО без выжидательной тактики.

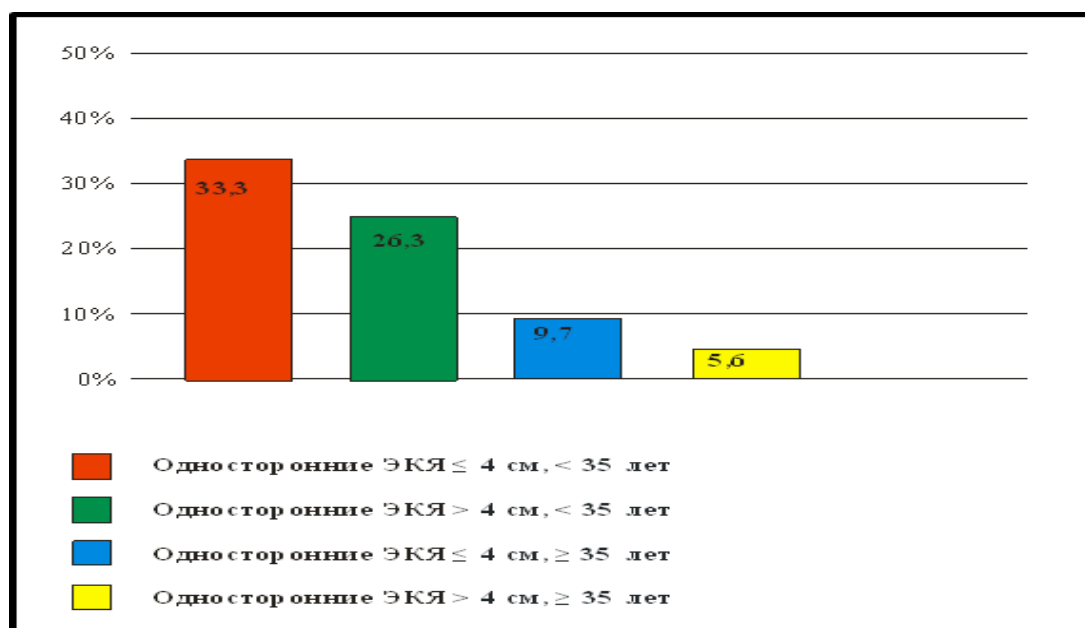


Рисунок 6 – частота спонтанного наступления беременности после хирургического лечения.

На следующем этапе работы был проведен анализ исходов применения ВРТ (ЭКО) после хирургического лечения у пациенток всех трех групп (рисунок 7). В результате ЭКО беременность наступила у 8 (44,4%) пациенток 1 группы с ЭКЯ небольших размеров, тогда как при размерах кист более 4 см беременность была диагностирована у 16 человек (38,1%).

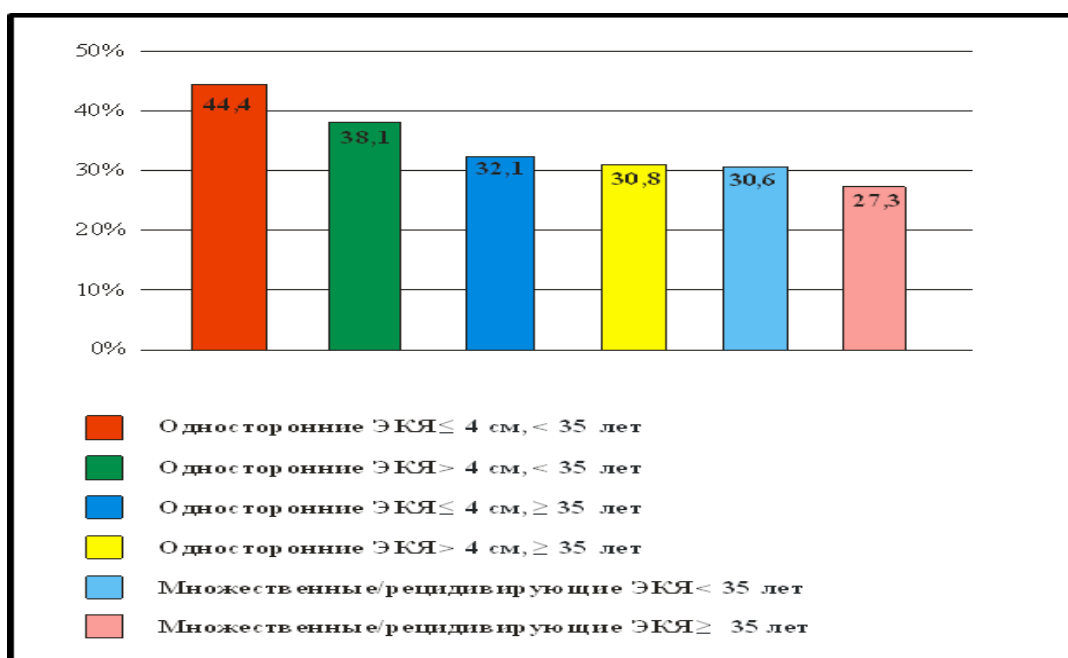


Рисунок 7 – Частота наступления беременности после ЭКО.

В группе 2 беременность после ЭКО наступила в среднем в 32% наблюдений: у 9 (32,1%) пациенток с кистами до 4 см и у 20 (30,8%) женщин с кистами более 4 см.

В группе 3 беременность после ЭКО наступила у 11 (30,6%) женщин молодого репродуктивного возраста и 9 (27,3%) женщин старшего репродуктивного возраста.

На этапе исследования факторов, влияющих на результат лечения бесплодия, ассоциированного с ЭКЯ, было показано, что наличие дисменореи у пациентки статистически значимо сильно коррелировало с увеличением сроков наступления спонтанной беременности, значение соответствующего коэффициента корреляции составило 0,648 ($p < 0,05$). Семейный анамнез эндометриоза был достоверно связан отрицательной корреляционной связью средней силы с наступлением беременности ($r = -0,362$, $p < 0,05$).

Вылущивание капсулы кисты и иссечение инфильтрата в ходе лапароскопического вмешательства являлись благоприятными прогностическими факторами в отношении наступления спонтанной беременности после лапароскопии (соответственно $r = 0,611$ и $0,368$, $p < 0,05$). Кроме того, вылущивание кисты в ходе лапароскопии было статистически значимо отрицательно связано со сроком наступления спонтанной беременности после вмешательства, то есть при использовании этого метода лечения, беременность наступала в более короткий срок ($r = -0,319$, $p < 0,05$). Возможно, полученные результаты можно объяснить тем, что больший опыт хирурга, выполняющего операцию, позволяет аккуратнее вылущивать кисту без разрывов и повреждения собственной ткани яичника, что, в свою очередь, приводит к лучшим результатам хирургического лечения.

Коагуляция тканей яичника, как и резекция яичника в ходе лапароскопии были отрицательно связаны с наступлением беременности после хирургического лечения — соответствующие значения коэффициентов корреляции составили $-0,650$ и $-0,306$, соответственно ($p < 0,05$). Повторная лапароскопия была ассоциирована с увеличением сроков наступления спонтанной беременности после вмешательства ($r = 0,319$, $p < 0,05$).

Данные, полученные на предыдущих этапах нашего исследования, позволили нам предложить алгоритм ведения пациенток с бесплодием у женщин с ЭКЯ (рисунок 8). После выявления ЭКЯ по результатам УЗИ для выбора дальнейшей тактики лечения следует принять во внимание следующие характеристики: возраст, размеры кист, расположение кист, наличие и выраженность болевого синдрома, сочетание с иными формами наружного генитального эндометриоза и степенью их тяжести, характеристики овариального резерва, хирургическое лечение в анамнезе, в том числе по поводу ЭКЯ.

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

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

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

Для обеспечения удобства использования разработанного алгоритма нами была разработана программа принятия врачебных решений в ходе ведения женщин с бесплодием и эндометриомами, использование которой позволило автоматизировать выбор тактики ведения пациенток с ЭКЯ.

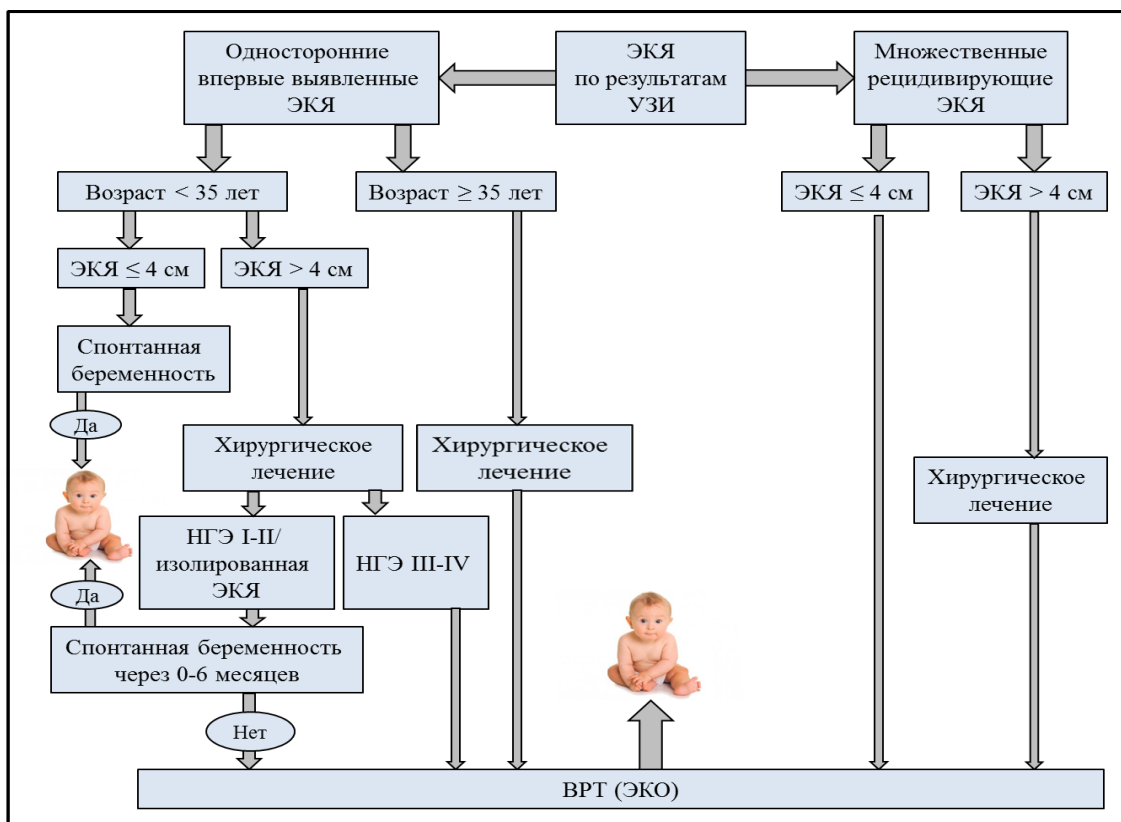


Рисунок 8 – Алгоритм прогнозирования и результативности ведения пациенток с эндометриодными кистами яичников и бесплодием.

ВЫВОДЫ

1. Сочетание эндометриом и бесплодия встречается у 45,5% пациенток в клинике бесплодия, при этом к факторам риска, усугубляющим роль эндометриоидных кист яичников в бесплодии, относятся: низкий ИМТ, раннее менархе, большие размеры кист, сочетание с иными формами эндометриоза и ранее выполненное хирургическое лечение.

2. Соответствие результатов гистологических исследований исходному диагнозу эндометриоидных кист яичника было отмечено в 92% наблюдений при первично проведенной операции и в 99% при повторной операции по поводу рецидива эндометриоза, при этом достоверных данных за малигнизацию эндометриом получено не было. Таким образом, у женщин с бесплодием и рецидивирующими эндометриоидными кистами яичников небольших размеров при отсутствии выраженного болевого синдрома целесообразно применение ЭКО ввиду низкой вероятности малигнизации эндометриом.

3. У женщин молодого репродуктивного возраста односторонние эндометриоидные кисты яичников размерами до 4 см чаще (75%) сочетаются с наружным генитальным эндометриозом легкой степени тяжести и не влияют на последующий репродуктивный прогноз, тогда как кисты более 4 см по сравнению с кистами меньших размеров чаще сочетаются с наружным генитальным эндометриозом тяжелой степени (31,6%). У женщин старшего репродуктивного возраста односторонние эндометриоидные кисты яичников независимо от размеров чаще (в 66,2%) сочетаются с наружным генитальным эндометриозом тяжелой степени и/или трубно-перитонеальным бесплодием.

4. У женщин молодого репродуктивного возраста с односторонними эндометриоидными кистами яичников небольших размеров частота наступления спонтанной беременности одинакова как после оперативного лечения, так и без него и составляет 32,4% и 33,2% соответственно; при односторонних эндометриоидных кистах размерами более 4 см при отсутствии трубно-перитонеального фактора бесплодия частота наступления беременности составляет 26,0%.

5. У пациенток молодого репродуктивного возраста с односторонними эндометриоидными кистами яичников размерами более 4 см хирургическое лечение не приводит к достоверному снижению овариального резерва, частота наступления беременности после процедуры ЭКО составляет 38,2%. У пациенток старшего репродуктивного возраста хирургическое лечение даже односторонних эндометриоидных кист яичников приводит к снижению овариального резерва и ухудшению частоты наступления беременности после ЭКО до 32%. У женщин с множественными рецидивирующими эндометриоидными кистами яичников повторное хирургическое лечение в 25% случаев приводит к хирургической менопаузе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении эндометриoidных кист яичника по результатам ультразвукового исследования для принятия дальнейших решений о тактике лечения следует учитывать такие характеристики как возраст пациенток, ранее выполненное хирургическое лечение по поводу эндометриoidных кист яичников, наличие болевого синдрома, размеры и количество кист, характеристики овариального резерва.
2. При размерах кист более 4 см и отсутствии сочетания эндометриозом с наружным генитальным эндометриозом и трубно-перитонеальным фактором бесплодия допустимо отслеживание наступления спонтанной беременности в течение 6 месяцев после хирургического лечения; в иных случаях рекомендовано проведение ЭКО. У женщин старшего репродуктивного возраста целесообразно рекомендовать хирургическое лечение с целью купирования болевого синдрома и/или подготовки к ЭКО.
3. Целесообразно применение предложенного алгоритма с целью рационального выбора тактики ведения пациенток с эндометриoidными кистами яичников и бесплодием.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Анненкова Е.И. Версии и контраверсии лечения пациенток с эндометриoidными кистами яичников и бесплодием / Е.И. Анненкова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т.6. – №3. – С. 97-104 (**Перечень ВАК РФ**).
2. Бесплодие и эндометриоз. Версии и контраверсии: учебное пособие / В.Е. Радзинский и соавт. – М.; РУДН, 2018. – 101 с.
3. Анненкова, Е.И. Анализ факторов, влияющих на восстановление фертильности при бесплодии, ассоциированном с эндометриoidными кистами яичников (тезисы) / Е.И. Анненкова // Материалы XI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». – М., 2018. – С. 29.
4. Анненкова, Е.И. Оценка эффективности лечения бесплодия у пациенток с эндометриoidными кистами яичников (тезисы) / Е.И. Анненкова, А.А. Костромина // Материалы XXXII Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – М., 2019. – С. 100-101.
5. Анненкова Е.И. Оценка эффективности восстановления фертильности при бесплодии, ассоциированном с эндометриoidными кистами яичников (тезисы) / Материалы XXIV Международной научно-практической конференции «Научный диалог: Молодой учёный». – М., 2019. – С. 25-26.

6. Анненкова Е.И. Оценка клинической эффективности лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриoidalными кистами яичников / Е.И. Анненкова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – №10. – С. 197-200 (**Перечень ВАК РФ**).

7. Анненкова Е.И. Эффективность восстановления фертильности у пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриoidalными кистами яичников / Е.И. Анненкова // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – №12. – С. 110-115 (**Перечень ВАК РФ**).

8. Анненкова Е.И. Методы улучшения исходов лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриoidalными кистами яичников / Е.И. Анненкова, В.Е. Радзинский // Доктор.Ру. – 2020. – Т.19. – №1. – С. 30-33 (**Перечень ВАК РФ**).