

На правах рукописи

Дутов Александр Александрович

**ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ ЯИЧНИКОВ
И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЕГО ИЗМЕНЕНИЙ ПОСЛЕ
ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.01 — Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Дубинская Екатерина Дмитриевна

Официальные оппоненты:

профессор кафедры акушерства, гинекологии

и перинатологии Института клинической медицины

имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО

Первый МГМУ им. Сеченова Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор

Давыдов

Александр Ильгизирович

профессор кафедры акушерства и гинекологии

факультета фундаментальной медицины МГУ им. Ломоносова,

доктор медицинских наук, профессор

Панина

Ольга Борисовна

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

Защита диссертации состоится «01» марта 2022 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ РУДН – <http://dissovet.rudn.ru/>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.017

кандидат медицинских наук, доцент

Лебедева

Марина Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Согласно современным представлениям, около 176 млн. женщин репродуктивного возраста в мире страдают эндометриозом, из них у 17 – 44% диагностируют эндометриоз яичников (ЭЯ) [N80.1] (Давыдов А.И. и соавт., 2019; Адамян Л.В. и соавт., 2020; Nedegaard H. et al., 2019; Yland J et al., 2020). Более точно характер этой болезни отражает МКБ-11, в которой она дефинируется как «Глубокий эндометриоз яичников» [GA10.3] (Whitaker L. et al., 2019).

Известно, что ЭЯ более негативно влияет на состояние овариального резерва (ОР) в сравнении с другими доброкачественными новообразованиями яичников (дермоидные кисты, цистаденомы). Вместе с тем удаление эндометриом создает ятрогенные предпосылки к снижению ОР (Turksuoglu I. et al., 2018; Yilmaz H.B. et al., 2019). ЭЯ может воздействовать на окружающую здоровую ткань яичника посредством различных веществ, присутствующих в содержимом кисты: двухвалентное железо (Fe^{2+}), реактивные формы кислорода, оксид азота, матриксные металлопротеиназы, урокиназный активатор плазминогена и ряд других (Бурлев В.А. и соавт., 2019; Kitajima M. et al., 2018). С одной стороны, очевидно травмирующее действие цистэктомии на ОР, с другой – четко не обозначен баланс между пользой для репродуктивной системы и риском малигнизации образования (Давыдов А.И. и соавт., 2019; Оразов М.Р. и соавт., 2019; Saavalainen L. et al., 2018).

Антимюллеров гормон (АМГ) общепризнан биомаркером «золотого стандарта» для оценки ОР (Grisendi V. et al., 2019; Bedenk J. et al., 2020). В ряде исследований показано, что наличие даже односторонней эндометриомы снижает овариальный ответ при стимуляции суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (Hong S. V. et al., 2017; Somigliana E. et al., 2018). Однако, стратификация пациенток с ЭЯ с точки зрения изменений ОР после оперативного лечения представляет сложную задачу ввиду парности яичников как органа, их асимметрии, различных размеров эндометриом и исходных показателей ОР, отсутствия унифицированной щадящей хирургической техники (Дубинская Е.Д. и соавт., 2018; Гаспаров А.С. и соавт., 2018). Окончательного понимания патофизиологических механизмов влияния ЭЯ на ОР в настоящее время нет. Не изучены такие взаимосвязи между размерами кисты, гистологическим строением и состоянием ОР.

В отечественной и зарубежной литературе недостаточно обобщены данные о функциональном состоянии яичников (ОР, интраовариальный кровоток) в зависимости от характеристик эндометриом (локализация, строение капсулы), о механизмах воздействия ЭЯ на ОР. Не разработан персонифицированный менеджмент пациенток с ЭЯ, а также отсутствует возможность эффективного прогноза влияния хирургического лечения ЭЯ на ОР и

репродуктивный потенциал в целом. В доступной литературе отсутствуют работы, посвященные изучению характеристик содержимого ЭЯ на системном и локальном уровне в корреляции с ОР, гистологическими характеристиками капсулы кисты, лапароскопическими и ультразвуковыми особенностями яичникового образования.

Степень разработанности темы. Несмотря на обилие разноплановых исследований по проблематике ЭЯ, стратегия ведения пациенток до настоящего времени остается нерешенной задачей (Хамошина М.Б. и соавт., 2020; Оразов М.Р. и соавт., 2020; Forster R. et al., 2019; Yland J. et al., 2020). Остаются дискуссионными роль и место хирургических методов лечения ЭЯ. «Золотым стандартом» диагностики ЭЯ в клинической практике бесспорно признана лапароскопия с последующей морфологической верификацией (Адамян Л.В. и соавт., 2020; Falcone T. et al., 2018). В то же время не существует однозначного решения о целесообразности цистэктомии при размерах кист до 3 см. Согласно Глобальному консенсусу по современному ведению эндометриоза (2013), лапароскопическую экцизию следует проводить при ЭЯ размером более 4 см в диаметре. Однако, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава РФ (2020), оперативное лечение лапароскопическим доступом является преимущественным для диагностики и лечения впервые выявленного ЭЯ с целью верификации диагноза. При этом не указаны размеры ЭЯ, подлежащих хирургическому лечению. Предлагаются различные методики удаления ЭЯ (экцизия, абляция, деструкция), использование разных видов энергии (Давыдов А.И. и соавт., 2019; Радзинский В.Е. и соавт., 2019; Alammari R. et al., 2017).

Отсутствие четких критериев прогноза риска снижения ОР после хирургического лечения, а также невозможность персонализации лечения на основании клинических, инструментальных и лабораторных исследований в рамках современной концепции тактики ведения пациенток с ЭЯ определило актуальность и выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования: оценить состояние овариального резерва при эндометриозе яичников и разработать критерии прогнозирования его изменений после оперативного лечения.

Для достижения поставленной цели были сформулированы **задачи исследования:**

1. Выявить клиничко-anamнестические факторы риска низкого овариального резерва, оценить качество жизни и сексуальную функцию у пациенток с эндометриозом яичников.
2. Определить ультразвуковые, лапароскопические и морфологические критерии риска верификации низкого овариального резерва при эндометриозе яичников до и после оперативного лечения.
3. Исследовать уровни маркеров оксидативного стресса и воспаления (лактатдегидрогеназа, интерлейкин-6, интерлейкин-8, двухвалентное железо) при

эндометриозе яичников и их патогенетическую взаимосвязь со снижением овариального резерва.

4. Разработать балльную шкалу прогнозирования изменений овариального резерва после цистэктомии у пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом яичников.

5. Разработать персонафицированный алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом яичников с учетом прогнозирования изменений овариального резерва после цистэктомии и оценить его эффективность.

Научная новизна. Разработана научная идея, существенно обогащающая концепцию персонафикации тактики ведения пациенток с ЭЯ в репродуктивном возрасте. Доказана взаимосвязь между локализацией эндометриомы, доплерометрическими характеристиками овариальной ткани и показателями ОР. Существенно расширены представления о гистологических особенностях строения капсулы эндометриоидных кист. Установлена корреляция между типом эндометриомы и состоянием ОР.

Предложен термин «молекулярно-биохимические маркеры токсичности», характеризующий особенности содержимого эндометриом и их влияние на ОР, введены понятия «магистральная» и «краевая» локализация кисты. Получены приоритетные данные о патогенетической роли оксидативного стресса и воспаления в снижении ОР при ЭЯ. Выявлена взаимосвязь между качеством жизни, сексуальной функцией и состоянием ОР у пациенток репродуктивного возраста с ЭЯ.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Концептуально обоснована целесообразность стратификации пациенток репродуктивного возраста с ЭЯ с учетом клинических и ультразвуковых особенностей эндометриом, а также в зависимости от уровней «молекулярно-биохимических маркеров токсичности» на системном и локальном уровнях. Разработаны и научно обоснованы балльная шкала прогнозирования изменений овариального резерва после цистэктомии у пациенток репродуктивного возраста с ЭЯ, а также оригинальная методика цистэктомии при ЭЯ, сочетающая в себе технологию «striping» и аблации, что позволяет минимизировать повреждение яичниковой ткани.

Практическому здравоохранению предложена эффективная авторская модификация рутинного алгоритма ведения пациенток, позволяющая прогнозировать и минимизировать персональный риск снижения ОР после удаления эндометриом.

Методология и методы исследования. Настоящее когортное проспективное сравнительное исследование выполнено в период 2015–2019 гг. на базе ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (гл. врач – к.м.н. Д.Н. Проценко) и Университетской клиники репродукции и оперативной гинекологии «Я Здорова» (гл. врач – М.В. Радькова), клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН

(зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский), в рамках основного направления научно-исследовательской деятельности «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712). Исследование одобрено Комитетом по Этике Медицинского института РУДН (протокол № 27 от 18 марта 2021г.).

В исследование были включены 238 женщин с морфологически верифицированным ЭЯ (N80.1), обратившиеся с жалобами на болевой синдром различной степени интенсивности. В зависимости от состояния ОР, оцененного в соответствии со стандартными критериями («Болонские критерии») Европейского общества репродукции человека и эмбриологии в 2011г. (Ferraretti A. et al., 2011), пациенток стратифицировали на две группы: основную – с низким ОР (n=154) и группу сравнения – с нормальным ОР (n=84). Критериями включения в исследование послужили: возраст 20 – 35 лет, тазовые боли различной интенсивности, эндометриомы более 3 см в диаметре (верифицированные гистологически), отсутствие в анамнезе указания на использование гормональных препаратов в течение последних 3 месяцев и более, регулярный менструальный цикл, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения явились: оперативные вмешательства на яичниках в анамнезе, беременность, наличие эндокринных заболеваний, наличие острых воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), рак яичника.

Группу контроля составили 30 женщин, которым была выполнена лапароскопия по поводу трубно-перитонеального бесплодия, исключившая наличие наружного генитального эндометриоза (НГЭ). Критериями включения в контрольную группу считали: возраст 20 – 35 лет, отсутствие беременности более 12 месяцев при регулярной половой жизни без контрацепции, регулярный менструальный цикл, отсутствие НГЭ при лапароскопии, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения послужили: оперативные вмешательства на яичниках в анамнезе, наличие эндокринных заболеваний, наличие острых ВЗОМТ, доброкачественные и злокачественные образования яичников, низкий ОР, мужской фактор бесплодия.

Все пациентки были обследованы в соответствии с Приказом Минздрава России от 12 ноября 2012г. № 572н и Клиническими рекомендациями МЗ РФ «Эндометриоз» (2016).

Клинико–лабораторные исследования крови и мочи проводили на анализаторах фирмы Beckman Coulter (США) и Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (США). Уровни АМГ, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Е₂) оценивали на 2-3 дни менструального цикла в сыворотке крови на автоматическом иммунохимическом анализаторе (UniCel DxI 800, США).

Эхографические исследования на аппарате экспертного класса Voluson E6 GE Healthcare, обеспечивающем трехмерную реконструкцию, с использованием конвексных мультисекторных эндовагинальных трансдюсеров частотой 3,6-8,8 МГц, с углом обзора 121-180° в режиме реального времени по стандартной методике, проводил один специалист (врач УЗД – Н.С. Пятых). С помощью прикладной программы VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) до операции определяли объем яичниковой ткани, прилежащей к образованию и объем интактного яичника в ручном режиме (Manual). После выполнения расчетов объема яичника в программе визуализации VOCAL™ на экран выводили автоматически рассчитанную гистограмму трехмерного изображения (Color Angio) с показателями кровотока – индексом васкуляризации (VI) и индексом кровотока (FI). Особое внимание при проведении УЗИ обращали на локализацию кисты в яичнике относительно магистральных сосудов (a. ovarica и ramus ovaricus a. uterinae). Если полюс образования располагался более 5 мм от зоны магистральных сосудов яичника, такую локализацию расценивали как «краевое» расположение. Если киста располагалась на расстоянии менее 5 мм от зоны магистральных сосудов яичника, такую локализацию кисты классифицировали как «магистральную».

Интенсивность тазовых болей оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), представляющей собой 10 сантиметровую прямую линию, на которой пациентка отмечала интенсивность боли, от "0" (отсутствие боли) до "10" (самая сильная боль). Пациенток просили поставить точку там, где, как она чувствует, располагается её боль. Полученный результат в см округляли до целого числа, где 1 см соответствовал 1 баллу: 1 – 3 балла – боль слабой интенсивности; 4 – 6 баллов – умеренной; 7 – 8 баллов – выраженной; 9 – 10 баллов – нестерпимая.

Для оценки качества жизни применяли опросник WHOQOL-BREF (The brief version of World Health Organization Quality of Life), сокращенную версию опросника ВОЗ (2004) WHOQOL-100 (World Health Organization Quality of Life) [Electronic resource]. Для изучения сексуальной функции использовали опросник FSFI (Female Index Sexual Function) (Rosen R. et al., 2000). Индекс меньше 26,5 свидетельствовал о наличии сексуальной дисфункции.

Всем пациенткам была выполнена цистэктомия (удаление эндометриомы) в 1 фазу менструального цикла, лапароскопическим доступом в пределах здоровой ткани яичника, с использованием эндовидеохирургической системы Karl Storz (ФРГ) по разработанной запатентованной оригинальной методике, сочетающей в себе технологии «striping» и абляции. Для выполнения всех этапов операции использовали три манипуляционных троакара 5 мм, что позволяло обеспечить адекватную визуализацию сосудов ложа кисты и осуществлять своевременную ирригацию операционного поля в требуемом режиме. Разработанная технология выполнения цистэктомии предусматривала:

1. адгезиолизис и восстановление нормальной анатомии яичника;
2. вскрытие капсулы кисты с помощью ножниц без использования какой-либо энергии в месте, наиболее удаленном от мезовариума;
3. тщательную ирригацию и аспирацию содержимого кисты;
4. отделение капсулы кисты от коркового слоя яичника с помощью бережных контртракций без использования какой-либо энергии («striping»);
5. прекращение тракции при достижении зоны плотного прикрепления капсулы (основание) и после аргоноплазменной коагуляции капсулы в зоне прикрепления – ее отсечение от яичника с помощью ножниц (абляция);
6. «точечный» гемостаз с помощью высокочастотной аргоноплазменной коагуляции [аппарат «ФОТЕК ЕА 142» производственного объединения «Фотек» (г. Екатеринбург, Россия) в режиме «СПРЕЙ» (36-40 Вт с экспозицией от 2 до 4 секунд) для «мягкой» плавной аргоноплазменной коагуляции на глубину от 0,1 мм].

При лапароскопии субъективно определяли плотность прикрепления капсулы кисты (легко/трудноотделяемая), степень распространенности НГЭ по классификации AFS (American Society for Reproductive Medicine, 1979) и степень распространенности спаечного процесса (Hulka J.F. et al., 1978).

Морфологическое исследование проводили с использованием комплекта оборудования компании «Leica» (Великобритания). Полученный гистологический материал сразу подвергали фиксации в 10% нейтральном формалине. Далее образцы ткани после проводки в гистологическом комплексе STC 120 (Microm, ФРГ) заливали в парафин. Срезы получали на санном микротоме HM430 (Microm, ФРГ) и окрашивали раствором гематоксилина (приготовленного по методу Бемера) и 1-2% эозином. Исследования выполняли на базе патологоанатомического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Буянова ДЗМ» (зав. отделением – Н.В. Петренко) и Московской международной лаборатории патоморфологии «Де Жени» («LABORATOIRES DE GENIE») (зав. патоморфологическим отделением – к.м.н. В.В. Лучинин).

После лапароскопии и морфологического исследования пациентки были стратифицированы в зависимости от типа ЭЯ. Для этого использовали классификацию, предложенную Rebekka C. Falik (2017), выделяя два типа эндометриом. К 1 типу относили кисты с трудноотделяемой при цистэктомии капсулой и обнаружением в ней более 50% эндометриоидной ткани при морфологическом исследовании. Ко 2 типу – кисты с легкоотделяемой капсулой, в которой гистологически обнаруживали менее 50% эндометриоидной ткани.

Для оценки возможного негативного влияния содержимого эндометриомы на овариальный резерв, объективной оценки «токсичности» эндометриом определяли содержание лактатдегидрогеназы (ЛДГ), цитокинов [интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8)], двухвалентного железа (Fe^{2+}) на системном (сыворотка крови) и локальном (перитонеальная жидкость) уровнях. Сыворотку крови получали путем центрифугирования венозной крови в течение 20 минут со скоростью вращения 3500 оборотов в мин. Образцы перитонеальной жидкости, взятые при лапароскопии, также центрифугировали в течение 20 мин. со скоростью вращения 3500 оборотов в мин. Использовали лабораторную центрифугу Elmi SM-6MT.02 (Латвия). Уровни ЛДГ и Fe^{2+} в сыворотке крови и перитонеальной жидкости определяли на полностью автоматизированном биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU 5800 (Beckman Coulter AU 5800, США). Достоверную проверку проб гарантировали датчиком сгустка и системой предотвращения аварий анализатора. Содержание цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови и перитонеальной жидкости определяли на полностью автоматизированной аналитической системе Immulite 2000 XPI (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США), твердофазным пробирочным методом с высокой аналитической чувствительностью. Исследования выполняли на базе клинично-диагностической лаборатории «БИОН», г. Москва (зав. лабораторией – М.А. Климкова).

В послеоперационном периоде не ранее чем через 3 месяца была проведена динамическая оценка уровня АМГ. Снижение уровня АМГ более, чем на 50% классифицировали как неблагоприятный исход. При снижении АМГ менее, чем на 50% считали, что цистэктомия в данном случае не оказала выраженного влияния на ОР.

Положения, выносимые на защиту:

1. Для пациенток с низким овариальным резервом и эндометриозом яичников характерны: дисменорея (95,4%, ОШ = 4,76), диспареуния (78,6%, ОШ = 2,89), эмоциональная лабильность (74,7%, ОШ = 4,85), депрессия (63,6%, ОШ = 4,43), астенический тип телосложения (63,6%, ОШ = 1,94), а также наличие воспалительных заболеваний органов малого таза (54,5%, ОШ = 2,34) и двух и более выкидышей (31,8%, ОШ = 2,11) в анамнезе. Это сопровождается снижением ($p < 0,05$) качества жизни в доменах физического, психологического здоровья и социальных отношений, а также сексуальной функции ($p < 0,05$) в таких ее составляющих, как боль, влечение и возбуждение.

2. При размерах эндометриом 3-5 см овариальный резерв может быть как низким, так и нормальным. Низкий овариальный резерв высоко ($r > 0,7$) коррелирует с размерами образования (один из трех диаметров – более 5 см), «магистральной» локализацией, двусторонним поражением яичников, снижением интраовариального кровотока (более, чем в

1,5 раза), наличием эндометриоза тазовой брюшины средней и тяжелой стадии, а также гистологической верификацией более 50% эндометриоидной ткани в капсуле кисты.

3. Ведущее значение в патогенезе снижения овариального резерва при эндометриозе яичников имеет степень выраженности оксидативного стресса и воспаления, определяющая «токсичность» эндометриом. Эту взаимосвязь доказывает значимое ($r > 0,7$) повышение при эндометриозе яичников и низком овариальном резерве концентрации «молекулярно-биохимических маркеров токсичности»: лактатдегидрогеназы, интерлейкина-6, интерлейкина-8 и двухвалентного железа на системном (сыворотка крови) и локальном (перитонеальная жидкость) уровнях.

4. Балльная шкала прогнозирования изменений овариального резерва после цистэктомии у пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом яичников, включающая комплексную оценку клинических и молекулярно-биохимических предикторов, позволяет прогнозировать риск снижения овариального резерва после цистэктомии с точностью до 90%. Внедрение в практику алгоритма с ее использованием и применением разработанной щадящей методики хирургического лечения позволяет результативно персонифицировать тактику ведения женщин изучаемой когорты и сохранить овариальный резерв после цистэктомии у 84,6% у пациенток с исходно низким риском его снижения и у 56,5% – при исходно высоком риске.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Статистическую обработку массива данных проводили на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel, SPSS Statistics v.18 for Windows (США). Использовали параметрические (t - критерий Стьюдента для нормально распределенных показателей) и непараметрические методы прикладной математической статистики (U - критерий Манна–Уитни, Уилкоксона, Колмогорова–Смирнова). Нормальность распределения в группах оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка (W–тест). Для количественных показателей рассчитывали среднее значение (M), стандартное отклонение (δ), ошибку среднего (m), медиану (Me), 95% доверительный интервал (ДИ) и интерквартильный размах ($Q_1 - Q_3$). Для выявления различий между качественными показателями использовали метод χ^2 с поправкой Йетса, а также точный критерий Фишера для малых выборок. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости). Связь между изучаемыми параметрами определяли с помощью корреляционного анализа (коэффициенты Пирсона (r) и Спирмена (R)) с последующим установлением его значимости по критерию t. При этом считали умеренной зависимость при коэффициенте корреляции от 0,3 до 0,7, сильной – при его значении более 0,7.

Для определения значимости показателей в качестве прогностического фактора применяли ROC-анализ с построением ROC-кривых и вычислением площади под кривой (AUC). Если площадь под ROC-кривой составляла 0,9–1,0, то диагностическую ценность признака признавали очень высокой, если площадь была равна 0,5–0,6, то считали неудовлетворительной. Для моделирования факторов, связанных со снижением ОР, применяли метод линейной регрессии.

Основные положения и результаты работы доложены, обсуждены и одобрены на: IX, X, XI, XIV Общероссийских научно-практических семинарах «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2016; 2018; 2020); XXVII Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» и Симпозиуме РАРЧ/IFFS (Санкт-Петербург, 2017); XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно – поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2018). Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН 24 марта 2021 г., протокол № 14.

Участие автора в сборе первичного материала и его обработке - более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 90%. Автором лично получены все научные результаты и сформулированы положения диссертации.

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, в котором сформулированы выводы и практические рекомендации, списка литературы и приложений. Работа содержит 21 рисунок и 28 таблиц. Список литературы включает 207 источников, из них 33 – на русском и 174 – на иностранных языках.

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 19 печатных работах, 7 из них опубликованы в изданиях, рецензируемых ВАК РФ, 5 – в изданиях, цитируемых в базе Scopus. Получен патент на изобретение № 2750276 «Способ цистэктомии при эндометриозе яичников и бесплодии у женщин репродуктивного возраста» № 2750276 (зарегистрирован в Госреестре РФ 25 июня 2021г.)

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. Проведенный анализ показал, что средний возраст пациенток обследованных групп значимо ($p > 0,05$) не различался: основная группа – $28,4 \pm 2,8$ года, группа сравнения – $27,9 \pm 3,1$ лет, контрольная группа – $27,3 \pm 3,2$ года.

Установлено, что для пациенток с ЭЯ и низким ОР характерен астенический тип телосложения (63,6%, ОШ = 1,94; 95% ДИ: 0,93–4,74), который наблюдался у них в 2,2 раза

чаще, чем у пациенток с нормальным ОР (28,6%, $p < 0,05$) и в 2,5 раза чаще, чем у женщин контрольной группы (26,6%, $p < 0,05$).

Согласно полученным данным, дисменорея (95,5%, ОШ = 4,76; 95% ДИ: 2,01–11,59) и диспареуния (78,6%, ОШ = 2,89; 95% ДИ: 0,91–7,34) у пациенток с ЭЯ и низким ОР также отмечались значимо чаще в сравнении с пациентками с нормальным ОР (соответственно 66,7% и 46,4%, $p < 0,001$) и контрольной группой (соответственно 26,7% и 23,3%, $p < 0,001$). В тоже время у пациенток с ЭЯ и низким ОР зафиксировано статистически значимо более высокая встречаемость депрессии (63,6%, ОШ = 4,43; 95% ДИ: 2,45–7,61) в сравнении с группой с нормальным ОР (32,1%, $p < 0,05$) и группой контроля (3,3%, $p < 0,05$). Подобные изменения были выявлены и в отношении эмоциональной лабильности – 74,7% при ЭЯ и низком ОР (ОШ = 4,85; 95% ДИ: 1,92–8,31), 34,5% – при ЭЯ и нормальном ОР ($p < 0,05$), 10% – в группе контроля ($p < 0,05$). При оценке интенсивности ТБ по шкале ВАШ средний показатель у пациенток с ЭЯ и низким ОР составил $7,5 \pm 1,41$ баллов, у пациенток с ЭЯ и нормальным ОР – $5,5 \pm 1,32$ баллов ($p < 0,05$).

Проведенный анализ показал, что у пациенток с ЭЯ и низким ОР в анамнезе достоверно чаще имели место ВЗОМТ (54,5%, ОШ = 2,34; 95% ДИ: 1,2–5,14) в сравнении с пациентками с ЭЯ и нормальным ОР (25%, $p < 0,05$). Кроме того, у них чаще регистрировали два и более самопроизвольных аборта, 31,8% (ОШ = 2,11; 95% ДИ: 1,01–4,32) против 15,5% у пациенток с ЭЯ и нормальным ОР ($p < 0,05$) и 3,3% – в контрольной группе ($p < 0,01$).

В ходе оценки уровней АМГ, ФСГ и эстрадиола (E_2) в сыворотке крови, установлено, что их средний уровень составил: у пациенток с ЭЯ и низким ОР соответственно $1,4 \pm 0,5$ нг/мл, $14,7 \pm 2,19$ МЕ/л и $80,3 \pm 12$ пг/мл; у пациенток с ЭЯ и нормальным ОР – $3,2 \pm 0,6$ нг/мл, $7,5 \pm 1,21$ МЕ/л и $104,5 \pm 19,3$ пг/мл ($p < 0,05$); в контрольной группе – $4,2 \pm 1,1$ нг/мл, $6,2 \pm 2,5$ МЕ/л и $108,4 \pm 17,1$ пг/мл ($p < 0,05$).

Общий средний балл качества жизни, согласно опроснику WHOQOL-BREF, у пациенток с низким ОР оказался в 1,5 раза ниже в сравнении с пациентками с нормальным ОР и контрольной группой (соответственно $45,22 \pm 9,7$ балла против $69,36 \pm 11,23$ и $78,71 \pm 11,2$, $p < 0,05$). Самые низкие баллы у пациенток с ЭЯ и низким ОР были зафиксированы в областях физического домена – $38,71 \pm 16,1$ против $72,2 \pm 14,3$ у пациенток с нормальным ОР и $79,22 \pm 13,4$ в группе контроля ($p < 0,05$), что, по-видимому, было связано с неудовлетворенностью женщин своим здоровьем, плохим самочувствием и астенизацией. Все это, в свою очередь, опосредованно влияло и на показатели психологического домена (соответственно $41,82$ балла $\pm 17,6$ против $65,4 \pm 13,5$ и $74,9 \pm 12,6$, $p < 0,05$), что выразилось в снижении самооценки, нарушении восприятия различной информации в быту и на работе, а также в психологической лабильности. В меньшей степени, в сравнении с психологическим и

физическим здоровьем, страдала сфера социальных отношений, в которых преобладали нарушения, связанные с личными отношениями в семье и на работе, расстройства в сексуальной сфере. Вместе с тем исследование качества жизни (WHOQOL-BREF) не выявило различий по всем исследуемым доменам между пациентками с ЭЯ и нормальным ОР и пациентками контрольной группы ($p>0,05$).

Анализ полученных данных (Таблица 1) показал, что такие показатели сексуальной функции, как влечение и возбуждение у пациенток с ЭЯ и низким ОР были почти в 2 раза снижены в сравнении с пациентками с нормальным ОР и в 3 раза – в сравнении с группой контроля (соответственно $2,3 \pm 0,061$ балла против $5,5 \pm 0,058$ и $6,4 \pm 0,046$; соответственно $2,1 \pm 0,092$ балла против $5,8 \pm 0,085$ и $7,1 \pm 0,055$, $p<0,05$). Такой показатель, как боль у пациенток с ЭЯ и низким ОР оказался более, чем в 2 раза выше в сравнении с пациентками с нормальным ОР и группой контроля (соответственно $4,5 \pm 0,041$ балла против $2,2 \pm 0,044$ и $1,2 \pm 0,064$, $p<0,05$).

Таблица 1 – Распределение пациенток по индексу сексуальности, n (%)

Группы	Индекс FSFI, баллы					
	<26,5		26,6-30,0		30,0-36,0	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пациентки с ЭЯ и низким овариальным резервом (n=154)	81* ^v	52,6* ^v	55 * ^v	35,7* ^v	18 * ^v	11,7* ^v
Пациентки с ЭЯ и нормальным овариальным резервом (n=84)	7	8,3	59	70,2	18	21,4
Группа контроля (n=30)	2	6,7	21	70	7	23,3

Примечание – * различия достоверны между основной группой и группой сравнения ($p<0,05$)
^v различия достоверны между основной группой и группой контроля ($p<0,05$)

В ходе исследования установлено, что сексуальная дисфункция (количество баллов меньше 26,5) имела место у каждой второй пациентки с ЭЯ и низким ОР.

При оценке размеров и локализации ЭЯ в ассоциации с ОР и типом эндометриомы выявлено, что средний диаметр образования яичника в группе с низким ОР составил $7,3 \pm 1,8$ см, в группе с нормальным ОР – $3,9 \pm 1,1$ см ($p<0,05$). Проведенный анализ показал, что у пациенток группы с низким ОР в сравнении с группой с нормальным ОР практически в 1,5 раза чаще верифицировали один из трех размеров эндометриомы более 5 см (40,9% против 26,2%, $p<0,05$). Выявлена сильная корреляционная связь между наличием одного из трех размеров более 5 см и снижением уровня АМГ ($r = -0,89$). Вместе с тем установлено, что при

диаметре эндометриом 3-5 см отсутствует четкая корреляция между их размерами и уровнем АМГ ($r = 0,295$). Двустороннее поражение яичников практически вдвое чаще имело место в группе пациенток с ЭЯ и низким ОР, нежели в группе с нормальным ОР (59,7% против 27,4%, $p < 0,05$), при этом данный показатель существенно коррелировал со снижением ОР ($r = -0,62$).

Интересно, что в группе пациенток с низким ОР у 87% женщин была выявлена «магистральная» локализация эндометриом, а в группе с нормальным ОР в 78,6% наблюдений было отмечено их «краевое» расположение. Локализация образования в яичнике также была связана со снижением ОР после оперативного лечения: при «магистральной» локализации было зафиксировано снижение АМГ в 2,5 раза ($r = 0,81$). На наш взгляд, эти данные можно объяснить необходимостью дополнительного гемостаза во время оперативного вмешательства.

При цистэктомии у 65,5% пациенток с ЭЯ и низким ОР возникали значительные субъективные сложности при выделении капсулы кисты (что соответствовало критериям эндометриомы 1 типа у 92,1%) в сравнении с пациентками с ЭЯ и нормальным ОР (82,1%), где выделение капсулы не вызывало практически никаких технических сложностей (соответствовало критериям эндометриомы 2 типа – у 95,2%). Размер образования более 5 см значимо коррелировал с типом эндометриомы ($r = 0,76$). Это указывает на то, что наличие эндометриомы более 5 см само по себе так же, как и выполнение оперативного вмешательства в этой группе пациенток, ведет к существенной потере фолликулярного аппарата яичника. Таким образом, анализ клинических, ультразвуковых и лапароскопических особенностей эндометриом показал, что достоверно значимыми факторами, влияющими на ОР, являются размеры образования более 5 см, двустороннее поражение яичников, «магистральная» локализация и «трудноотделяемая» капсула при цистэктомии.

В ходе анализа доплерометрических показателей кровотока в яичниковой ткани в зависимости от морфологического типа образования и состояния ОР, установлено, что для пациенток с эндометриомами 1 и 2 типа в группе с низким ОР в сравнении с пациентками с нормальным ОР и контролем характерно нарушение интраовариального кровотока. Это выражается в снижении васкуляризации и перфузии нормальной яичниковой ткани ($p < 0,05$). Так, при эндометриоме 1 типа выявлено, что в группе с ЭЯ и низким ОР VI составил $0,62 \pm 0,16\%$, FI – $18,11 \pm 2,53$, PI – $1,77 \pm 0,14$, RI – $0,72 \pm 0,05$; в группе с ЭЯ и нормальным ОР VI составил $1,12 \pm 0,13\%$, FI – $28,16 \pm 2,64$, PI – $0,88 \pm 0,07$, RI – $0,51 \pm 0,055$; в контрольной группе VI составил $1,31 \pm 0,15\%$, FI – $33,14 \pm 2,35$, PI – $0,87 \pm 0,05$, RI – $0,53 \pm 0,04$. При эндометриоме 2 типа в группе с ЭЯ и низким ОР VI составил $0,81 \pm 0,57\%$, FI – $25,7 \pm 2,53$, PI – $1,56 \pm 0,11$, RI – $0,65 \pm 0,04$; в группе с ЭЯ и нормальным ОР VI составил $1,34 \pm 0,17\%$, FI – $35,11 \pm 2,75$, PI – $0,9 \pm 0,06$, RI – $0,55 \pm 0,03$; в контрольной группе – VI составил

$1,31 \pm 0,15\%$, FI - $33,14 \pm 2,35$, PI - $0,87 \pm 0,05$, RI - $0,53 \pm 0,04$). Выявлено, что в эндометриомах 1 типа в сравнении с эндометриомами 2 типа в группе с низким ОР перфузия и васкуляризация нормальной яичниковой ткани была снижена в 1,5 раза (соответственно VI - $0,62 \pm 0,16\%$, FI - $18,11 \pm 2,53$, PI - $1,77 \pm 0,14$, RI - $0,72 \pm 0,05$ против VI - $0,81 \pm 0,57\%$, FI - $25,7 \pm 2,53$, PI - $1,56 \pm 0,11$, RI - $0,65 \pm 0,04$, $p < 0,05$). Таким образом, низкий ОР при ЭЯ высоко коррелирует со снижением овариального кровотока ($r = 0,88$).

Учитывая данные, показавшие как сниженные, так и нормальные показатели ОР при размерах эндометриом 3–5 см, было решено исследовать уровни маркеров оксидативного стресса и воспаления («молекулярно-биохимические маркеры токсичности») в сыворотке крови и перитонеальной жидкости в зависимости от состояния ОР (Таблица 2). Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациенток с ЭЯ и низким ОР показатели ЛДГ, ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови в сравнении с пациентками с нормальным ОР и контролем в 3-3,5 раза выше, а в перитонеальной жидкости – в 3 раза выше, при этом ИЛ-8 в перитонеальной жидкости повышен практически в 10 раз ($p < 0,05$).

В связи с этим, был проведен корреляционный анализ содержания АМГ сыворотки крови и показателей маркеров оксидативного стресса и воспаления в сыворотке крови и перитонеальной жидкости. Полученные данные демонстрируют наличие сильной отрицательной корреляции между показателями АМГ и Fe^{2+} ($r = -0,78$), ИЛ-6 ($r = -0,79$), а также умеренной отрицательной связи между содержанием АМГ и ЛДГ ($r = -0,55$), ИЛ-8 ($r = -0,42$) в перитонеальной жидкости. В сыворотке крови выявлена сильная отрицательная корреляция между уровнями АМГ и ИЛ-6 ($r = -0,73$) (Рисунок 1) и ЛДГ ($r = -0,75$), а также умеренная отрицательная связь между АМГ и ИЛ-8 ($r = -0,62$).

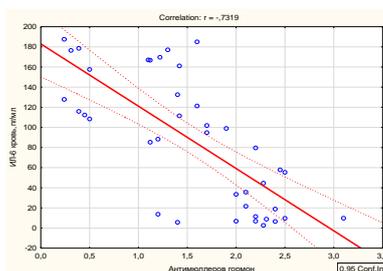


Рисунок 2 – Коррелятивная зависимость между АМГ и ИЛ-6

Таким образом, системные показатели (сыворотка крови) «молекулярно-биохимических маркеров токсичности» высоко ($r = 0,92$) коррелируют с показателями на локальном уровне (перитонеальная жидкость), что доказывает наличие сочетания оксидативного стресса и воспаления как следствия тканевого повреждения при ЭЯ, выраженность которого, по-видимому, предопределяет степень снижения ОР.

Таблица 2 – Результаты анализа содержания молекулярно-биохимических маркеров токсичности ($M \pm SD$) на системном и локальном уровнях у пациенток обследованных групп

Маркеры Группы	Fe^{2+} , мкмоль/л		ЛДГ, Ед/л		ИЛ-6, пг/мл		ИЛ-8, пг/мл		
	С	ПЖ	С	ПЖ	С	ПЖ	С	ПЖ	
Пациентки с ЭЯ и низким ОР (n = 107)	1	21±11,3	77,3±17,9	223,1±75,7	291,5±49,9	126,8±49,3	181,2±65,5	173,8±90,5	571,3±95,7
Пациентки с ЭЯ и нормальным ОР (n = 59)	2	17,7±4,9	25,9±12,6	76,5±16,6	93,9±11,4	25,6±23,1	45,5±25,3	46,4±19,2	48,2±25,2
Группа контроля (n = 30)	3	10,1±5,2	21,1±11,2	71,1±15,2	49,1±10,3	27,4±22,3	28,1±21,2	48,7±18,9	51,2±22,4
P		$p_{1-2-3} > 0,05$	$p_{1-2} = 0,044$ $p_{1-3} = 0,032$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,039$	$p_{1-2} = 0,023$ $p_{1-3} = 0,026$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,023$	$p_{1-2} = 0,039$ $p_{1-3} = 0,032$ $p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} > 0,05$

Примечание – С – сыворотка крови, ПЖ – перитонеальная жидкость

На следующем этапе исследования была предпринята попытка выделить и оценить значимые клинические, ультразвуковые и молекулярно-биохимические параметры, наличие которых позволяет прогнозировать неблагоприятный исход цистэктомии, выражающийся в снижении АМГ более, чем на 50%.

При ROC – анализе и оценке площади под кривой (показатель AUC) было выявлено, что определяющим значением точки «cut off» для ЛДГ сыворотки крови является значение 107,35 Ед/л. При его повышении вероятность снижения АМГ более чем на 50% возрастала в 10,1 раз (точность – 90,0%, чувствительность – 93,1%, специфичность – 85,7%). Для ИЛ-8 определяющее значение точки «cut off» составило 94,5 пг/мл, при его повышении вероятность снижения АМГ более чем на 50% возрастала в 6,28 раз (точность - 88,00%, чувствительность – 89,7%, специфичность – 85,7%). Определяющее значение точки «cut off» по показателю ИЛ-6 составило 82,4 пг/мл, при его повышении вероятность снижения АМГ более чем на 50% возрастала в 6,5 раз (точность – 90,0%, чувствительность – 93,1%, специфичность – 85,7%).

Проведенный статистический расчет выявил ряд зависимостей, которые удалось представить в виде балльной диагностической шкалы, позволяющей прогнозировать изменения ОР после цистэктомии (Таблица 3).

Таблица 3 – Балльная шкала прогнозирования изменений овариального резерва после цистэктомии у пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом яичников

Параметры	ОП	ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	P	Баллы
Ультразвуковые маркеры					
Один из трех размеров образования более 5 см	1,75	7,97 (3,09–20,53)	26,25 (4,96–30,43)	<0,001	2
Билатеральность	1,5	6,83 (2,63–17,96)	9,45 (3,11–11,52)	<0,001	1
Магистральная локализация кисты	1,94	10,62 (5,83–13,89)	28,12 (3,73–15,11)	<0,001	2
Молекулярно-биохимические маркеры					
АМГ <1,5 нг/мл	1,91	4,36 (1,29–4,54)	9,36 (1,49–5,84)	<0,001	3
ЛДГ(С)>107,35 Ед/л	1,64	3,92 (2,68–7,05)	12,92 (3,78–10,05)	<0,001	3
ИЛ-6(С)> 82,4 пг/мл	1,5	6,83 (3,37–11,63)	85,50 (13,01–62,03)	<0,001	2
ИЛ-8(С)>94,55 пг/мл	1,45	6,57 (3,28–8,96)	54,89 (2,97–12,32)	<0,001	2

Примечание – ОП – отношение правдоподобия, ОР – относительный риск, ОШ – отношение шансов, ЛДГ(С) – ЛДГ сыворотки крови, ИЛ-6(С) – ИЛ-6 сыворотке крови, ИЛ-8(С) – ИЛ-8 сыворотке крови

Установлено, что наиболее значимыми факторами являются ультразвуковые и молекулярно-биохимические маркеры. Максимальная оценка составила 15 баллов. При суммарном наборе 7 баллов и более прогнозируется риск повреждения ОР после цистэктомии на 50% и более (высокий риск).

Клинический пример: Пациентка М., 36 лет. Диагноз: Эндометриома правого яичника. Данные УЗИ: эндометриома правого яичника, один из трех размеров образования равен 6,0 см, магистральная локализация. Лабораторные показатели: уровень АМГ – 1,35 нг/мл, ЛДГ – 385,54 Ед/л, ИЛ-6 – 95,4 пг/мл, ИЛ-8 – 115,3 пг/мл. Сумма баллов: $2+0+2+3+3+2+2 = 14$ баллов. Заключение: Пациентка относится к группе высокого риска снижения ОР после цистэктомии.

Таким образом, для выбора персонифицированной тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с ЭЯ необходимо оценивать индивидуальный риск возможного снижения ОР после цистэктомии с учетом балльной диагностической шкалы. Разработанный алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста с ЭЯ представлен на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Алгоритм персонифицированного ведения пациенток с ЭЯ в репродуктивном возрасте

Ретроспективно, в ходе проверки эффективности предложенного алгоритма, было установлено, что при выполнении операции по разработанной оригинальной технологии и количестве баллов менее 7 (то есть при исходно низком риске), у 84,6% пациенток через 3 месяца после операции достоверных отличий показателей АМГ от исходных уровней выявлено не было ($p > 0,05$). При неблагоприятном прогнозе (исходно высокий риск) АМГ достоверно не снижался у 56,5% пациенток. Исходя из полученных данных, точность представленной модели составляет 90,0%, чувствительность – 93,1%, специфичность – 87,3%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги проведенного исследования, можно заключить, что ЭЯ оказывает негативное влияние на ОР посредством активации механизмов оксидативного стресса и воспаления («токсичность эндометриом»), что можно объективизировать при выявлении повышения концентрации «молекулярно-биохимических маркеров токсичности» (ЛДГ, ИЛ-6, ИЛ-8, Fe^{2+}) на системном и локальном уровне. При этом группа пациенток с ЭЯ существенно неоднородна по ряду клинических, ультразвуковых, биохимических и морфологических параметров.

Предложенный алгоритм и балльная диагностическая шкала позволяют персонафицировать тактику ведения и характер оперативного вмешательства за счет прогнозирования влияния цистэктомии на ОР с учетом исходных данных, что дает возможность определять вектор стратегии ведения пациенток репродуктивного возраста и улучшить исходы лечения ЭЯ.

Полученные результаты исследования позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Клинико-anamnestическими факторами риска низкого овариального резерва при эндометриозе яичников являются дисменорея (95,4%, ОШ = 4,76; 95% ДИ: 2,01–11,59), диспареуния (78,6%, ОШ = 2,89; 95% ДИ: 0,91–7,34), эмоциональная лабильность (74,7%, ОШ = 4,85; 95% ДИ: 1,92–8,31); депрессия (63,6%, ОШ = 4,43; 95% ДИ: 2,45–7,61), астенический тип телосложения (63,6%, ОШ = 1,94; 95% ДИ: 0,93–4,74), наличие в анамнезе воспалительных заболеваний органов малого таза (54,5%, ОШ = 2,34; 95% ДИ: 1,2–5,14) и двух и более выкидышей (31,8%, ОШ = 2,11; 95% ДИ: 1,01–4,32).

2. Пациенток с эндометриозом яичников и низким овариальным резервом в сравнении с пациентками с нормальным овариальным резервом и контрольной группой отличает более низкое качество жизни в доменах физического и психологического здоровья и социальных отношений ($p < 0,05$). У них в 1,5 раза чаще ($p < 0,05$), чем у женщин с нормальным овариальным резервом и группой контроля, выявляется сексуальная дисфункция, что преимущественно

обусловлено хроническими тазовыми болями ($p < 0,05$), снижением либидо ($p < 0,05$) и возбуждения ($p < 0,05$).

3. Ультразвуковыми критериями риска верификации низкого овариального резерва до оперативного лечения следует считать один из трех размеров эндометриомы более 5 см ($r = -0,89$), снижение интравариального кровотока более, чем в 1,5 раза ($r = 0,86$), расположение образования в области *a. ovarica* или *ramus ovaricus a. uterinae* - «магистральная» локализация ($r = 0,84$), билатеральность яичниковых образований ($r = 0,72$).

4. Лапароскопическими признаками, ассоциированными со снижением овариального резерва, являются эндометриоз тазовой брюшины средней и тяжелой стадии ($r = 0,84$) и трудности при отделении капсулы кисты при цистэктомии ($r = 0,79$), патоморфологическим критерием - наличие в капсуле кисты более 50% эндометриоидной ткани ($r = -0,83$). Снижение овариального резерва после удаления эндометриомы более, чем на 50% от исходного, ассоциировано с размерами образования (один из трех размеров более 5 см, $p < 0,001$), его «магистральной» локализацией ($p < 0,001$), гистологической верификацией эндометриоидной ткани более 50% в капсуле кисты ($p < 0,001$).

5. Повышение концентрации маркеров оксидативного стресса и воспаления патогенетически значимо для снижения овариального резерва у пациенток с эндометриозом яичников. Пороговыми значениями сывороточных уровней являются: для лактатдегидрогеназы – более 107,35 Ед/л, для интерлейкина-6 – более 2,4 пг/мл, для интерлейкина-8 – свыше 94,55 пг/мл. Пороговые концентрации в перитонеальной жидкости: для лактатдегидрогеназы – более 151 Ед/л, для интерлейкина-6 – более 98 пг/мл, для интерлейкина-8 – более 139,75 пг/мл, двухвалентного железа – свыше 51,76 мкмоль/л.

6. Высокие концентрации лактатдегидрогеназы, интерлейкина-6, интерлейкина-8, двухвалентного железа («молекулярно-биохимические маркеры токсичности») отрицательно коррелируют с уровнем антимюллера гормона. На системном уровне (сыворотка крови) имеет место сильная обратная связь между уровнем антимюллера гормона и концентрациями интерлейкина-8 ($r = -0,81$), лактатдегидрогеназы ($r = -0,75$), интерлейкина-6 ($r = -0,73$); на локальном уровне (перитонеальная жидкость) - между уровнем антимюллера гормона и концентрациями интерлейкина-6 ($r = -0,79$), двухвалентного железа ($r = -0,78$), лактатдегидрогеназы ($r = -0,75$), интерлейкина-8 ($r = -0,75$). При этом сывороточные уровни молекулярно-биохимических маркеров токсичности высоко коррелируют с их показателями в перитонеальной жидкости ($r = 0,92$).

7. Разработанная шкала прогнозирования изменений овариального резерва после цистэктомии у пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом яичников на основании клинических (размеры эндометриом, локализация, билатеральность) и молекулярно-

биохимических предикторов (сывороточные концентрации лактатдегидрогеназы, интерлейкина-6, интерлейкина-8) позволяет рассчитать ятрогенный риск снижения овариального резерва с точностью до 90%. При сумме баллов 7 и более при оценке по шкале прогнозирования риск снижения овариального резерва после цистэктомии с использованием оригинальной методики составляет 50% и более (чувствительность – 93,1%, специфичность – 87,3%).

8. Предложенный алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом яичников позволяет персонафицировать тактику ведения, применять запатентованную оригинальную методику цистэктомии и сохранять овариальный резерв у 84,6% женщин с исходно низким риском его снижения и у 56,5% – при исходно высоком риске.

Полученные выводы позволяют сформулировать **практические рекомендации**:

1. При обследовании пациенток с эндометриозом яичников необходимо обращать внимание на клиничко-anamnestические факторы риска верификации исходно низкого овариального резерва (астенический тип телосложения, перенесенные ВЗОМТ, наличие более двух выкидышей в анамнезе, дисменорея, диспареуния, эмоциональная лабильность, депрессия).

2. Всем пациенткам репродуктивного возраста с эндометриозом яичников необходимо оценивать состояние овариального резерва по существующим стандартным критериям. Необходимо дополнять ультразвуковое исследование оценкой доплерометрических показателей и уточнением характера локализации образования в яичнике («магистральная», «краевая»).

3. С учетом репродуктивных планов пациенток и риска негативного воздействия на овариальную ткань, целесообразно определять сывороточные концентрации лактатдегидрогеназы, интерлейкина-6, интерлейкина-8 как патогенетически значимых маркеров оксидативного стресса и воспаления, отрицательно влияющих на овариальный резерв, и оценивать их пороговые значения (ЛДГ – 107,35 Ед/л, ИЛ-8 – 94,55 пг/мл, ИЛ-6 – 82,4 пг/мл).

4. При эндометриозе яичников у женщин репродуктивного возраста рекомендовано использовать разработанную щадящую технологию цистэктомии.

5. Для выявления групп риска снижения овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом яичников целесообразно использовать разработанную балльную прогностическую шкалу. Количество баллов более 7 указывает на высокий риск ятрогенного повреждения яичниковой ткани и, как следствие, снижения овариального резерва после цистэктомии более, чем на 50%.

6. Пациенток необходимо информировать о наличие риска снижения овариального резерва после цистэктомии (даже с использованием щадящих операционных методик) и определять персонифицированную тактику ведения с учетом их репродуктивных планов, включая своевременную консультацию репродуктолога и решение вопроса о криоконсервации биоматериала.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными по проблематике диссертации следует считать исследования, посвященные роли оксидативного стресса и воспаления при других формах эндометриоза и иных доброкачественных образованиях яичников, а также более углубленное изучение генетических детерминант, предопределяющих тот или иной вариант развития заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Эндометриоидные кисты яичников и фертильность: дискуссионные аспекты / Е.Д. Дубинская, А.А. Дутов, Н.В. Лаптева [и др.] // **Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.** – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 27-35.

2. Antioxidant defense system correlation in treatment of patients with infertility and peritoneal endometriosis / E.D. Dubinskaya, N.V. Lapteva, N.V. Dmitrieva [et al.] // **International Research Journal.** – 2016. – Vol. 9, № 51. – P. 39-42.

3. Овариальный резерв и сексуальная функция: существует ли взаимосвязь? (тезисы) / Е.Д. Дубинская, А.А. Дутов, Я.С. Лукьянова [и др.] // IX Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», тезисы. – 2016. – С. 27.

4. Качество жизни и сексуальная функция у пациенток с эндометриоидными кистами яичников / Е.Д. Дубинская, А.А. Дутов, О.Э. Барабанова [и др.] // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 24-30.

5. Овариальный резерв и эндометриоидные кисты яичников: клинические и ультразвуковые аспекты / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, А.А. Дутов [и др.] // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 24-31.

6. Овариальный резерв и эндометриоидные кисты яичников: клинко-лапароскопические параллели / Е.Д. Дубинская, А.А. Дутов, Я.С. Лукьянова [и др.] // XXVII Ежегодная Международная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», тезисы. – 2017. – С. 297-298.

7. Особенности сексуальной функции у пациенток с эндометриоидными кистами яичников / Е.Д. Дубинская, А.А. Дутов, Н.В. Лаптева [и др.] // XXVII Ежегодная

Международная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», тезисы. – 2017. – С. 296-297.

8. Отдаленные результаты лечения эндометриoidных кист яичников у пациенток с бесплодием / А.С. Гаспаров, С.Л. Вартанян, А.Э. Тер-Овакимян [и др.] // Материалы XXVII Ежегодная Международная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра», тезисы. – 2017. – С. 295-296.

9. Бесплодие и эндометриoidные кисты яичников: клиничко-лапароскопические и ультразвуковые параллели / Е.Д. Дубинская, А.А. Дутов, Н.В. Лаптева [и др.] // X Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», тезисы. – 2017. – С. 39-40.

10. Доброкачественные опухоли яичников и бесплодие: клиничко-ультразвуковые ассоциации / Е.Д. Дубинская, А.А. Дутов // Научные исследования: практическая часть: монография. – 2017. – С. 131-149.

11. «Агрессивность» цистэктомии при эндометриoidных кистах яичников / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, А.Г. Косаченко // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 5-12.

12. Овариальный резерв и эндометриoidные кисты яичников: клиничко-ультразвуковые аспекты / А.А. Дутов, Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров [и др.] // XXIV Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья», тезисы. – 2018. – С. 37-38.

13. Отдаленные результаты лечения пациенток с бесплодием и эндометриoidными кистами яичников (тезисы) / А.А. Дутов, Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров [и др.] // Материалы XI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». – 2018. – С. 39-40.

14. «Агрессивность» цистэктомии при эндометриoidных кистах яичников (тезисы) // А.А. Дутов, Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров А. С. [и др.] // XI Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», тезисы. – 2018. – С. 40-41.

15. Отдаленные результаты лечения бесплодия у пациенток с эндометриомами / Е.Д. Дубинская, А.А. Дутов // «Тенденции развития науки и образования». – 2018. – Ч.4. – С. 52-57.

16. Актуальные вопросы влияния хирургического лечения эндометриоза яичников на овариальный резерв // А.А. Дутов, Е.Д. Дубинская // Международный научно-исследовательский журнал "Евразийский Союз Ученых". – 2019. – Ч.6. – №2 (59). – С. 28-33.

17. Surgery for endometriomas within the context of infertility treatment / E.D. Dubinskaya, A.S. Gasparov, V.E. Radzinsky [et al.] // **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.** – 2019. – Vol. 241. – P. 77-81.

18. Молекулярно-биохимические факторы токсичности эндометриоидных кист и их влияние на овариальный резерв / Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, А.А. Дутов [и др.] // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2020.– Т. 19, № 1 – С. 45-51.

19. Способ цистэктомии при эндометриозе яичников и бесплодии у женщин репродуктивного возраста / Е. Д. Дубинская, А. С. Гаспаров, А. А. Дутов [и др.] // **Патент на изобретение № 2750276. Госреестр РФ.** – 2021.

**ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ ЯИЧНИКОВ И
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЕГО ИЗМЕНЕНИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

**Дутов Александр Александрович
(РОССИЯ)**

Диссертация посвящена проблеме снижения овариального резерва (ОР) при эндометриозе яичников (ЭЯ) и разработке критериев прогнозирования его изменений до и после оперативного лечения. В результате исследования расширены современные представления о патогенезе ЭЯ и влиянии эндометриом на ОР в репродуктивном возрасте. Введено понятие «молекулярно-биохимические маркеры токсичности» (ЛДГ, ИЛ-8, ИЛ-6, Fe²⁺), доказано их влияние на яичниковую ткань. Предложена оригинальная методика цистэктомии, сочетающая в себе технологию «striping» и аблации, что позволяет минимизировать повреждение ОР. Разработана шкала прогнозирования изменений ОР после цистэктомии у пациенток репродуктивного возраста с ЭЯ. Предложена эффективная модификация алгоритма их ведения, применение которого позволяет при низком риске сохранить ОР у 74,6% пациенток после операции, при высоком – у 56,5%.

**OVARIAL RESERVE IN OVARIAN ENDOMETRIOSIS AND PREDICTION OF
ITS CHANGES AFTER SURGICAL TREATMENT**

**Dutov Alexander Alexandrovich
(RUSSIA)**

The dissertation is devoted to the problem of reducing the ovarian reserve (OR) in ovarian endometriosis (OE) and the development of criteria for predicting its changes before and after surgical treatment. As a result of the study, modern ideas about the pathogenesis of ovarian endometriosis and the effect of endometriomas on the ovarian reserve (OR) at reproductive age have been expanded. The concept of “molecular biochemical markers of toxicity” (LDH, IL-8, IL-6, Fe²⁺) has been introduced, and their effect on ovarian tissue has been proven. An original cystectomy technique was proposed that combines striping and ablation technology, which minimizes damage to the OR. A scale has been developed for predicting changes in OR after cystectomy in patients of reproductive age with OE. An effective modification of the algorithm for their management has been proposed, the use of which allows, at a low risk, to maintain OR in 74.6% of patients after surgery, at a high risk – in 56.5%.