

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет»
Направление «Медицина»
Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии

Допускается к защите
Заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии
_____ Ниаури Д.А.
(Подпись)
«__» _____ 20__ г

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

**НА ТЕМУ: Роль хирургического лечения инфильтративных форм
наружного генитального эндометриоза в восстановлении
фертильности.**

Выполнила студентка 605 группы
Фролова Елизавета Сергеевна
Научный руководитель:
к.м.н. Молотков Арсений Сергеевич

Санкт-Петербург
2020 год

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1. Наружный генитальный эндометриоз. Классификация и современные представления о патогенезе	8
1.2. Влияние эндометриоза на фертильность.....	12
1.3. Инфильтративные формы НГЭ.....	18
1.4. Оперативное лечение инфильтративного эндометриоза.....	21
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	26
2.1 Краткая характеристика исследуемых больных	26
2.2. Статистический анализ.....	30
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
3.1. Общая клиническая характеристика исследуемых женщин	30
3.2. Оценка показателей женщин с проведенным ЭКО	41
3.3. Сравнение показателей женщин с применением ВРТ и женщин с самостоятельной беременностью.....	44
3.4. Обсуждение результатов	47
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	49
ВЫВОДЫ	50
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	51

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ОР – относительный риск

аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг гормон

АМГ – антимюллеров гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦОГ – циклооксигеназа

AFS – American Fertility Society (Американское общество фертильности)

r-AFS classification – revised American Fertility Society classification
(пересмотренная классификация американского общества фертильности)

ENZIaN– классификации глубоких форм эндометриоза

BCL-2 – apoptosis regulator Bcl-2 (регулятор апоптоза Bcl-2)

TNF – tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)

IL-1, -6, -8, -15 – interleukin-1, -6, -8, -15 (интерлейкины -1, -6, -8, -15)

VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

LF-score – least-function (оставшиеся функции)

RANTES – regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
(хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации)

ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology
(Европейское общество репродукции человека и эмбриологии)

CA - 125 – cancer antigen 125 (антиген 125, онкомаркер рака яичника)

HE4 – human epididymis protein 4 (человеческий эпидидимальный протеин 4)

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения на 2010 год диагноз наружного генитального эндометриоза поставлен более 176 миллионам женщинам репродуктивного возраста, то есть каждая десятая женщина в мире страдает от данного заболевания [1]. Таким образом НГЭ встречается у женщин чаще, чем сахарный диабет 1 и 2 типа или бронхиальная астма [2, 3]. Данный патологический процесс встречается у женщин в любом возрасте независимо от этнической расы и социально-экономического уровня. Во всем мире эндометриоз занимает пятое место среди самых распространенных гинекологических заболеваний [4]. В России по сравнению с 2000 годом заболеваемость эндометриозом за 10 лет выросла на 72,9% [5]. Эндометриоз поражает органы не только репродуктивной системы, но и такие как мочевой пузырь, кишечник, диафрагма и другие [50]. Инфильтративная форма является одной из наиболее тяжелых проявлений заболевания и по данным различных авторов встречается у 5-37% больных [6, 62].

Одной из основных жалоб при наружном генитальном эндометриозе является бесплодие, которое по статистике на 2018 год встречается у 40% пациенток, при этом ежегодно наблюдается увеличение частоты бесплодия на фоне данного заболевания до 10% [5,7]. Таким образом, выбор наиболее эффективной тактики лечения НГЭ является важным моментом для повышения таких демографических показателей как рождаемость и плодovitость. Также от выбора лечения зависит время достижения поставленного результата, наступления беременности, что важно для пациенток, приближающихся к исчерпанию своего овариального резерва.

разбить на 2 предложения

Ранее приоритет лечения экстрагенитального эндометриоза отдавался хирургическому методу, однако с 2013 года на первое место вышло консервативное лечение длительностью 6 месяцев и более, и в случае его неэффективности переход к хирургическому методу [5]. Несмотря на этот

пересмотр взглядов на тактику лечения НГЭ, хирургический метод остается одним из основных методов лечения данного заболевания. Помимо этого, лапароскопия, наиболее часто применяемый метод оперативного вмешательства на настоящий момент, является самым достоверным способом подтверждения диагноза эндометриоза [8]. Существует мнение, что проведение хирургического лечения эндометриоза с иссечением эндометриоидных очагов и инфильтратов повышает шансы на наступление беременности, в том числе при применении вспомогательных репродуктивных технологий, таких как ЭКО и ИКСИ(9). Опровержение или подтверждение данного факта в процессе исследований может повлиять на выбор тактики ведения пациентки, длительность и стоимость лечения при отказе от ВРТ.

Несмотря на столь высокую частоту встречаемости заболевания и его влияние на репродуктивную функцию женщины, до сих пор не существует единого мнения по поводу тактики ведения пациентки с наружным генитальным эндометриозом [9]. На настоящий момент не было опубликовано исследований, доказывающих или опровергающих необходимость проведения хирургического лечения НГЭ для повышения шансов наступления беременности, что показывает нам необходимость изучить более подробно влияние оперативного вмешательства на наступление беременности, учитывая при этом аспекты данного заболевания, в первую очередь такие как форма и стадия.

Таким образом, целью работы является установить роль хирургического лечения инфильтративных форм наружного генитального эндометриоза в восстановлении фертильности и определить наиболее подходящую тактику лечения пациента с бесплодием и инфильтративной формой НГЭ.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Охарактеризовать особенности течения инфильтративных форм эндометриоза;

2. Оценить влияние инфильтративных форм НГЭ на фертильность;
3. Оценить влияние хирургического лечения на наступление беременности у пациенток с бесплодием;
4. Оценить эффективность ВРТ у пациенток с инфильтративными формами эндометриоза в зависимости от проведенного лечения.
5. Сравнить вероятность наступления беременности при обращении к вспомогательным репродуктивным технологиям и вероятность наступления самостоятельной беременности после оперативного лечения;

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Наружный генитальный эндометриоз. Классификация и современные представления о патогенезе

Эндометриоз — это мультифакторное заболевание, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [10]. В течение менструального цикла эндометриозидные очаги подвергаются циклическим изменениям как и нормальный эндометрий. У пациенток репродуктивного возраста заболевание выявляется примерно в 10% случаев. Эндометриоз может поражать органы, локализующиеся рядом с маткой, такие как яичники, маточные трубы, мочевой пузырь, брюшину и прямую кишку, так и удаленные, как диафрагма и почки [11].

Первое описание эндометриоза датируется около 1600 г. до н. э., где в египетском папирусе описывались изменения характерные для данного заболевания. Первым человеком, подробно описавшим эндометриоз в виде «шоколадных кист» и очагов эндометриозидной ткани был австрийский патологоанатом Карл Рокитанский в 1860 году, и лишь спустя 30 лет, в 1892 году, был предложен термин «эндометриоз» британским гинекологом Уильямом Блэр-Беллом [12].

Эндометриоз в зависимости от локализации очагов разделяется на экстрагенитальный и генитальный. Экстрагенитальный эндометриоз поражает органы вне половой системы (диафрагма, печень, почки и др.) и составляет 5-7% всех случаев эндометриоза. Генитальный эндометриоз подразделяется на внутренний (аденомиоз), когда патологический процесс протекает в миометрии, и наружный (поражение органов и тканей вне матки). Наиболее частым формой НГЭ является эндометриоз яичников [12].

За последние полвека было предложено большое количество классификаций эндометриоза, однако едино принятой классификации заболевания на настоящий момент не существует. Сложность создания единой

классификации объясняется тем, что эндометриоз является одним из наиболее гетерогенных заболеваний [13]. Наиболее используемой на настоящий момент является классификация Американского общества по репродуктивной медицине (American Society for Reproductive Medicine) [14]. Первый её вариант был представлен в 1979 году как классификация Американского общества фертильности (AFS) и учитывала подсчет размеров эндометриоидных гетеротопий и их количество. Однако она не учитывала локализацию очагов и степень их инвазии в ткани, в связи с чем в 1985 году была модернизирована. Новая версия данной классификации остается основной классификацией по сей день.

Классификация r-AFS учитывает размеры, количество и локализацию очагов, степень облитерации позадиматочного пространства и наличие спаечного процесса, связанного с эндометриозом. По наличию и выраженности вышеперечисленных явлений выставляются баллы, по сумме которых определяется стадия заболевания:

стадия I — от 1 до 5 баллов;

стадия II — от 6 до 15 баллов;

стадия III — от 16 до 40 баллов;

стадия IV — более 40 баллов;

Данная классификация проста в использовании и хорошо дает представление и распространении процесса врачу-гинекологу, который ведет пациентку амбулаторно, однако она не учитывает, затронуты ли ретроперитонеальные структуры и глубокий инфильтративный эндометриоз.

Свои варианты классификаций были предложены и отечественными исследователями А. Н. Стрижаковым, Л.В. Адамян и А.И. Ищенко, но они не получили широкого распространения в практике [15,16].

В последние годы растет количество женщин с инфильтративными формами наружного генитального эндометриоза, что приводит к необходимости

разработки классификации инфильтративного эндометриоза [13]. Как в случае с НГЭ было предложено несколько вариантов классификаций инфильтративных форм, среди которых наибольшее распространение получила ENZIAN, предложенная F. Tuttlies в 2011 году [17,18]. Данная классификация учитывает локализацию и глубину инвазии в ткани инфильтрата, наличие инфильтрации в смежные органы и нарушение их функции. Преимущество данной классификации состоит в топографическом изображении очага, что позволяет составить более точный план оперативного вмешательства.

Несмотря на то, что изучением эндометриоза углубленно занимаются уже много десятилетий, не существует единой патогенетической теории, которая бы полностью объясняла происхождение очагов. Было выдвинуто более 10 различных теорий, из которых наибольшее внимание отдается 4 теориям: имплантационной, эмбриональной, целомической метаплазии и неоплазии [21,31,33].

Главенствующей теорией является имплантационная теория, предложенная в 1927 году J. Sampson. Теория предполагает наличие ретроградного заброса фрагментов эндометриоидной ткани через фаллопиевы трубы во время менструаций и имплантацию жизнеспособных клеток эндометрия в ткани малого таза с дальнейшей адгезией, инвазией и васкуляризацией очага [21].

Согласно эмбриональной теории развитие эндометриоидных очагов происходит из остатков мюллеровых протоков [31].

Теория целомической метаплазии предполагает развития эндометриоидных гетеротопий из плюрипотентных клеток мезотелия брюшины в результате метаплазии целомической мембраны. На возможность метаплазии указывает описанный факт существования переходных гистологических форм от мезотелия к очагам эндометриоза яичников, выявляемых при световой микроскопии [33].

Неопластическая теория утверждает, что эндометриоз является неопластическим процессом с потенциалом злокачественной трансформации,

что доказывается резистентностью к апоптозу, активным и устойчивым неоангиогенезом, наличием аномалий ДНК и отсутствием ответа на антипролиферативные сигналы [38].

В процессе исследований было выявлено, что наследственность играет важную роль в возникновении эндометриoidных очагов, что доказывается наличием изменений регуляции антиапоптотического гена BCL-2 у женщин с эндометриозом, что дает клеткам эндометриоза способность выживать в брюшной полости, когда в норме они должны подвергаться апоптозу [19].

У женщин с эндометриозом выявляется увеличение количества и функциональной активности перитонеальных макрофагов в перитонеальной жидкости, которые наряду с клетками эндометриoidных гетеротопий, активно продуцируют различные цитокины (TNF α , IL-1, -6, -8, -15, VEGF) [23]. Эти цитокины, в свою очередь, способствуют ангиогенезу и участвуют в регуляции активности матриксных металлопротеиназ, которые стимулируют инвазии эндометриoidных клеток из-за деградации внеклеточного матрикса, а также активации неоангиогенеза [20].

Одним из наиболее важных в патогенезе эндометриоза является изменение синтеза эстрогенов, которые ответственны за пролиферацию, чем объясняется их способность активировать синтез гетеротопий [43]. Перитонеальная жидкость женщин с эктопическими очагами эндометрия характеризуется повышенным содержанием эстрогенов, а в крови может обнаруживаться относительная или абсолютная гиперэстрогения. Ряд исследований показали, что в гетеротопиях и в эутопическом эндометрии у женщин с наружным генитальным эндометриозом обнаруживается повышенный уровень активности ароматазы – ключевого фермента синтеза эстрогенов [28].

1.2 Влияние эндометриоза на фертильность

Основными жалобами женщин при наличии эндометриоза являются боли при менструациях, половом контакте и хронические тазовые боли. Женщины могут отмечать кровянистые выделения до и после менструаций, увеличение длительности и обильности менструальных кровотечений, нарушение цикла [10].

Согласно данным различных источников у 46-50% женщин с эндометриозом наблюдается бесплодие, как первичное, так и вторичное [40]. Для оценки вероятности наступления беременности у женщины с эндометриозом в 2009 году был предложен индекс фертильности при эндометриозе. Расчет этого показателя включает в себя данные хирургического заключения после лапароскопии, данные анамнеза и другие параметры оценки по AFS-классификации. Для расчета наименьшей функции (LF-score) необходимо выбрать наименьший балл в каждой из колонок и сложить их. В случае отсутствия одного из яичников, для расчета LF-score необходимо удвоить выбранный наименьший балл из другой колонки (таблицы 1 и 2) [46].

Таблица 1. Определение минимальной сохраненной функции по заключению хирурга.

Оценка	Описание		Слева	Справа
4	= нормальная	Фаллопиева труба	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	= легкая степень дисфункции	Фимбрии	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	= умеренная дисфункция	Яичник	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	= тяжелая дисфункция			
0	= отсутствие органа/потеря функции			

Наименьшая оценка функции (Least Function score, LF) + =

Таблица 2. Расчет индекса фертильности при эндометриозе.

Анамнестические данные			Данные хирургического вмешательства		
Фактор	Определение	Баллы	Фактор	Определение	Баллы
Возраст	≤ 35 лет	2	LF-оценка 	От 7 до 8	3
	От 36 до 39 лет	1		От 4 до 6	2
	≥ 40 лет	0		От 1 до 3	0
Длительность периода бесплодия	≤ 3 лет	2	AFS-классификация Оценка эндометриоза	Менее 16	1
	Более 3 лет	0		≥ 16	0
Предыдущие беременности	Наличие	1	AFS-классификация Полная оценка	Менее 71	1
	Отсутствие	0		≥ 71	0
Итог анамнестических данных: 			Итог операционных данных: 		

Индекс фертильности =  + 

Связь эндометриоза с бесплодием давно известна и хорошо демонстрируется в данных различных исследований. По результатам метаанализов на 1-2 стадии частота оплодотворения достоверно снижается (относительный риск (OR)=0,093). При тяжелом эндометриозе, 3-4 стадии, наблюдается более выраженное снижение частоты имплантации (OR=0,79) и частоты клинической беременности (OR=0,79) [46].

Исследователи до сих пор не могут описать единый механизм влияния эндометриоза на бесплодие, однако хорошо известны механизмы, происходящие в различных анатомических структурах, которые достоверно снижают фертильность у женщин при эндометриозе.

Яичники. При эндометриозе в яичниках образуются эндометриоидные кисты, или эндометриомы, которые уменьшают количество функциональной яичниковой ткани, замещая её патологической тканью, тем самым снижая овариальный резерв женщины. Помимо этого овариальный резерв при эндометриозе снижается в результате проведения хирургического лечения данного заболевания. Имеются гипотезы, что эндометриоз ухудшает качество ооцитов, однако этот момент до сих пор остается до конца не изученным [54].

Брюшина. Воспаление брюшины при эндометриозе является не только ответом организма на наличие эндометриоидных очагов, но и фактором, провоцирующим эктопическую пролиферацию и рост эндометриоидной ткани, таким образом образуя порочный круг [49]. В перитонеальной жидкости при эндометриозе вследствие воспалительных изменений происходят такие процессы, как:

- пролиферация, активация и фагоцитарная дисфункция макрофагов;
- секреция провоспалительных факторов и факторов ангиогенеза;
- увеличение количества НК-клеток и Т-лимфоцитов
- нарушение функций выше названных клеток, включающее снижение цитотоксической активности;

Сперматозоиды. Напрямую на свойства сперматозоидов влияют IL-1 и IL-6 и фактор некроза опухолей, служа причиной нарушений ДНК сперматозоидов за счет наличия активных радикалов кислорода и апоптоза.

Перитонеальная жидкость. В перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом повышается фактор, снижающий миграцию макрофагов, который также снижает подвижность сперматозоидов. В дополнение к этому, фактор, ингибирующий миграцию, ФНО- α и окислительный стресс ограничивают капацитацию сперматозоидов [52].

Перитонеальная жидкость женщин, страдающих эндометриозом, препятствует взаимодействию сперматозоида с ооцитом, снижая соединительные свойства сперматозоида с прозрачной перегородкой ооцита вследствие воздействия ФНО- α , интерлейкина-1, ингибирующего миграцию фактора, а также RANTES цитокинов.

Окислительный стресс ингибирует акросомальную реакцию и слияние сперматозоида с ооцитом.

Повышенная продукция эмбриотоксических цитокинов и простагландинов в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом влияет на ооциты и будущий эмбрион. TNF ингибирует дробление двухклеточного эмбриона и нарушает имплантацию [49].

Фаллопиевы трубы. В связи со спаечным процессом, вызванным в результате воспалительного компонента эндометриоза, имеет место трубно-перитонеальный фактор и нарушение моторики маточных труб. Данные спайки могут повреждать яйцеклетку, что может приводить к бесплодию.

Как показывают исследования, изменения эндометрия у женщин с эндометриозом не зависят от уровня циркулирующих в крови гормонов, от концентрации эстрадиола и прогестерона (концентрация которых в большинстве случаев является нормальной). В самом эндометрии, наоборот, происходят обратные изменения концентрации этих гормонов: связанная с воспалительными изменениями, локальная продукция эстрадиола и явная устойчивость к воздействию прогестерона.

Известно, что во время менструаций в матке продуцируются простагландины (ПГ) E2 и F2a. При эндометриозе отмечается нарушенная продукция ПГ в эндометрии. Активация ЦОГ-2 и ПГ E2 проходит под воздействием интерлейкина-1 и других цитокинов, продуцируемых макрофагами [28, 49].

Ключевым моментом у женщин с эндометриозом является активация фактора 1 стероидогенеза. Фактор транскрипции увеличивает активность простагландина E2, стимулирующего выработку CYP19A1 посредством повышения активности промотора 2A типа CYP19A1. Этот процесс способствует локальной продукции эстрадиола, что, возможно, нарушает перистальтическую активность миометрия. Локальная продукция эстрадиола может служить причиной локальной резистентности к прогестерону.

При эндометриозе в эутопическом эндометрии резко повышено количество макрофагов и дендритных клеток. Эти клетки являются первичным источником цитокинов - интерлейкинов-6, -8, -10, трансформирующего фактора роста и ФНО- α , что инициирует активацию ЦОГ-2 и продукцию нейротрофического фактора, такого, как фактор роста нервов и нейротрофического фактора головного мозга. У женщин с эндометриозом нейротрофический фактор головного мозга является причиной развития чувствительности α -адренергических и холинергических волокон в функциональных очагах эндометрия. Подобный процесс наблюдается в брюшине и в глубоких инфильтративных очагах

В течение менструального цикла рецепторы к прогестерону развиваются в фолликулярную фазу под действием эстрадиола. Этот процесс необходим для антипролиферативного и стимулирующего дифференцировку воздействия прогестерона на эндометриоидные железы и строму в течение лютеиновой фазы. Ситуация у женщин с эндометриозом выходит за рамки данного процесса. У них отмечается резистентность ко всем биохимическим эффектам прогестерона, что может быть результатом изменений в изоформах рецепторов к прогестерону.

Ко всему вышесказанному, стоит также упомянуть, что при эндометриозе имеется латентный дефицит железа в связи с обильными менструациями и

аномальными маточными кровотечениями, что также негативно сказывается на фертильности.

Метаанализ британских ученых университета Оксфорд, которые изучали влияние эндометриоза на процессы во время беременности в зависимости от стадии заболевания, показали, что эндометриоз 1-2 стадии препятствует процессам ранней имплантации, в то время как тяжелое течение, то есть 3-4 стадии, влияет на все этапы репродукции. Так же они установили, что при наличии эндометриоза часто наблюдаются акушерские осложнения, приводящие к родоразрешению в более ранние сроки либо путем кесарева сечения [27].

1.3 Инфильтративные формы НГЭ

Понятие «глубокий инфильтративный эндометриоз» является патоморфологической характеристикой эндометриоза и относится к очагам, прорастающим в глубину на 5 мм и более от поверхности пораженной ткани [11]. Диагноз инфильтративной формы эндометриоза ставится только по результатам патолого-анатомического исследования операционного материала, взятого во время оперативного вмешательства.

Считается, что глубокий инфильтративный эндометриоз и эндометриоидные кисты яичников представляют собой конечные и наиболее тяжелые стадии развития эндометриоза [17]. Наиболее типичными локализациями глубокого инфильтративного эндометриоза являются крестцово-маточные связки, стенка влагалища, брюшина прямокишечно-маточного углубления и стенка прямой кишки. Эндометриоидные гетеротопии инфильтративной формы характеризуются широкой распространенностью и множественностью. В процессе исследований было установлено, что степень распространенности процесса зависит от локализации первичного очага [10, 33].

Клиническая картина и жалобы при инфильтративных формах не отличаются от жалоб при других формах эндометриоза, но могут приобретать постоянный характер. Большинство женщин жалуются на дисменорею и бесплодие. Характер болей (дисменорея, диспареуния, хронические тазовые боли) зависят от локализации гетеротопического очага. В отличие от аденомиоза и экстрагенитального эндометриоза, мы можем заподозрить инфильтративный наружный генитальный эндометриоз во время визуального обследования влагалища и шейки матки, обнаружив темно-синие «глазки» в верхней трети задней стенки влагалища, повышенную кровоточивость слизистой или отклонение шейки матки с напряженными крестцово-маточными связками [10,33,52].

При инфильтративной форме наблюдается выраженный воспалительно-инфильтративный процесс в области очага, что приводит к инфильтрации и образованию спаек на более поздних стадиях [52].

Широкая распространенность процесса, характерная для инфильтративных форм, усложняет течение хирургического лечения, так как лишь полная деструкция очагов эндометриоза позволяет добиться высокой эффективности лечения. Главной классификацией инфильтрирующего эндометриоза, от которой будет зависеть объем оперативного вмешательства, является классификация, предложенная в 2003 году С. Charpon (таблица 3)[53].

Таблица 3. Классификация глубокого инфильтративного эндометриоза и стандартные объемы выполняемых оперативных вмешательств(Charpon et al., 2003)

Классификация	Объем операции
А: Передний глубокий эндометриоз	
А1: Поражение мочевого пузыря	Лапароскопическая частичная цистэктомия
Р: Задний глубокий эндометриоз	
Р1: Поражение крестцово-маточных связок	Лапароскопическая резекция крестцово-маточных связок
Р2: Поражение влагалища	Лапароскопическая резекция+трансвагинальная деструкция эндометриоидных гетеротопий, инфильтрирующих верхнюю треть задней стенки влагалища
Р3: Поражение кишечника	
Р3а: Очаговое поражение кишечника	
• Без инфильтративного процесса по влагалище (V-)	Лапароскопическая резекция или лапаротомия
• С инфильтративным процессом по влагалище (V+)	Лапароскопическая резекция+трансвагинальная деструкция эндометриоидных гетеротопий или лапаротомия
Р3б: Множественное поражение кишечника	Лапаротомия. Резекция кишки.

По данным Roman H. и соавторов после хирургического лечения у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза и бесплодием частота наступления спонтанной беременности составляет 53%, что демонстрирует влияние гетеротопических эндометриоидных очагов на фертильность.

Согласно данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), рекомендуется использовать ВРТ для лечения бесплодия после операции по поводу эндометриоза, поскольку кумулятивная частота рецидивов эндометриоза не увеличивается после стимуляции яичников [55]. Однако данные рекомендации относятся только к легким формам, и порядок обращения к проведению оперативного лечения и ВРТ при инфильтративных формах пока только находится в состоянии изучения.

Существует мнение о том, что хирургическое лечение перед протоколом ВРТ не улучшает репродуктивные результаты, а использование ВРТ является «первой линией» у пациенток с бесплодием, за исключением случаев, протекающих с тяжелым болевым синдромом [49]. Тем временем ряд авторов считают, что хирургическое лечение является обязательным и может оказаться более эффективным в преодолении бесплодия, ассоциированного с тяжелыми формами эндометриоза [18, 56].

1.4 Оперативное лечение инфильтративного эндометриоза

До недавних времен оперативное вмешательство считалось единственным методом лечения любых форм эндометриоза. На сегодняшний момент широко изучается вопрос консервативного лечения с применением аГнРГ и проведения ВРТ без оперативного вмешательства, однако хирургическое лечение всё равно остается основной тактикой лечения пациенток для борьбы с болями и бесплодием при тяжелых формах эндометриоза [34,55].

Золотым стандартом лечения считается лапароскопия, так как она позволяет добиться адекватного доступа не только к органам малого таза, но и в забрюшинные пространства, где часто локализуются очаги инфильтративного эндометриоза [48].

В лечении тяжелых форм эндометриоза при лапароскопии используется один оптический троакар диаметром 10мм и три рабочих троакара диаметром 5 мм.

Хирургическая техника удаления инфильтративных форм эндометриоза лапароскопическим доступом состоит из нескольких последовательных этапов и классически включает в себя следующее:

1. ревизия органов брюшной полости и полости малого таза;
2. мобилизация сигмовидной кишки, адгезиолизис;
3. лифтинг яичников (придатков);
4. диссекция параректальных пространств и ректовагинальной перегородки;
5. иссечение эндометриоидного инфильтрата;
6. тест на герметичность кишки (проба Michelin);
7. коагуляция/иссечение других очагов эндометриоза;
8. санация, гемостаз брюшной полости и полости малого таза, дренирование или использование противоспаечных барьеров в полости малого таза [57,34].

Так как локализация гетеротопических эндометриоидных очагов, клиническая картина и репродуктивные планы пациенток различаются, план лечения каждой женщины должен быть составлен строго индивидуально.

Оперативное вмешательство должно быть проведено запланировано, чтобы максимально подробно изучить локализацию очагов и представлять объем хирургического вмешательства. Оно должно осуществляться в фолликулярную фазу менструального цикла во избежание реимплантации эндометриоидных гетеротопий при ретроградной менструации и диссеминации процесса [33, 58]. Операции по поводу инфильтративного эндометриоза технически сложны, травматичны и сопровождаются повышенным риском развития осложнений, требуют существенного опыта хирурга и использование мульти-дисциплинарного подхода (гинеколог, хирург, уролог). Лечение пациенток с данной формой эндометриоза должно осуществляться в специализированных стационарах [42, 57]

Актуальным является вопрос о влиянии хирургического лечения женщин с бесплодием, ассоциированным с тяжелыми формами эндометриоза, на их фертильность. По данным Американского общества репродуктивной медицины, инфертильным женщинам с тяжелыми формами эндометриоза рекомендуется приоритетно рассматривать оперативное лечение вместо выжидательной тактики для увеличения частоты спонтанной беременности (Vercellini et al. 2006 г.) [27, 44]. Также при диагностике инфильтративных форм эндометриоза во время лапароскопии, рекомендуется хирургическое удаление эндометриоидных инфильтратов, поскольку это эффективно снижает болевой синдром, так называемая тактика «видеть и лечить» [39].

В рекомендациях Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) были описаны результаты когортных исследований, где отмечались более высокие показатели частоты наступления беременности при проведении ЭКО у пациенток с эндометриозом, которым было проведено хирургическое лечение, по сравнению с женщинами, которым не проводилась

операция. Другое когортное исследование не выявило положительного эффекта хирургического лечения перед проведением программ ВРТ у женщин с инфильтративными формами эндометриоза [60]. Таким образом, по данным ESHRE, нет литературных доказательств для рекомендации инфертильным женщинам с тяжелыми формами эндометриоза удаления глубоких узлов эндометриоза перед программами ВРТ, чтобы улучшить репродуктивные результаты.

На сегодняшний момент выбор наиболее эффективного алгоритма ведения пациенток с тяжелыми формами эндометриоза и бесплодием до сих пор остается открытым вопросом.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Краткая характеристика исследуемых больных

Было проведено ретроспективное когортное исследование 87 историй болезни женщин, которым была сделана операция по поводу инфильтративных форм НГЭ в гинекологическом отделении с операционным блоком в ФГБНУ «НИИ АГиР им Д.О. Отта». Критериями включения в исследование являлись: возраст пациенток от 18 до 48 лет, проведение плановой лапароскопии с иссечением эндометриoidных очагов, наличие инфильтративной формы наружного генитального эндометриоза, подтверждённая при помощи гистологического исследования операционного материала. Критерии исключения: наличие в анамнезе тяжелых соматических заболеваний и наличие других причин бесплодия (отсутствие/непроходимость маточных труб и другие). В зависимости от стадии заболевания помимо лапароскопии с иссечением эндометриoidных очагов женщинам проводились адгезиолизис, коагуляция поверхностных очагов эндометриоза и цистоовариэктомия.

Все женщины были разделены на 2 группы:

1. Женщины, обратившиеся для преодоления бесплодия в центры ВРТ после проведения оперативного лечения НГЭ;
2. Женщины, планирующие беременность после операции в естественном цикле;

В первую группу были включены 31 женщина, 22 из которых обратились в отделение ВРТ ФГБНУ «НИИ АГиР им Д.О. Отта». Во вторую группу вошло 56 женщин.

У всех пациенток оценивались следующие показатели:

1. Количество баллов и стадия инфильтративной формы наружного генитального эндометриоза по классификации r-AFS (14) (таблица 4);

Таблица 4. Пересмотренная классификация эндометриоза Американского общества фертильности 1985 года

Revised American Fertility society classification of endometriosis (1985)

Поражение и локализация			Детализация поражения, баллы		
			< 1 см	1–3 см	> 3 см
Брюшина	поверхностный		1	2	4
	глубокий		2	4	6
Яичники	правый	поверхностный	1	2	4
		глубокий	4	16	20
	левый	поверхностный	1	2	4
		глубокий	4	16	20
Облитерация позадииматочного пространства			Частичная		Полная
			4		40
Спайки			< ¹ / ₃ запаяно	¹ / ₃ – ² / ₃ запаяно	> ² / ₃ запаяно
Яичники	правый	пленчатые	1	2	4
		плотные	4	8	16
	левый	пленчатые	1	2	4
		плотные	4	8	16
Трубы	правая	пленчатые	1	2	4
		плотные	4*	8*	16
	левая	пленчатые	1	2	4
		плотные	4*	8*	16

Примечание: * полностью запаянный фимбриальный отдел трубы оценивать как 16 баллов. Стадия I — 1–5, стадия II — 6–15, стадия III — 16–40, стадия IV — >40

2. Наибольший размер самого крупного очага наружного генитального эндометриоза;
3. Локализация эндометриоидных инфильтратов;
4. Количество яичников, имеющих эндометриоидные кисты;
5. Длительность заболевания и его течение;
6. Наличие бесплодия у пациентки и его длительность;
7. Наличие в анамнезе неудачных попыток вспомогательных репродуктивных технологий и их количество;

8. Наличие и степень выраженности сопутствующей спаечной болезни;
9. Наличие аборт в анамнезе, их вид (искусственный, самопроизвольный) и количество;
10. Жалобы на дисменорею, диспареунию, кровянистые выделения вне цикла;
11. Наличие и выраженность по баллам хронических тазовых болей;
12. Наличие отягощенного акушерского анамнеза;
13. Длительность приема КОК;

У женщин, продолживших наблюдаться в НИИ АГиР им Д.О. Отта после оперативного лечения НГЭ и обратившихся в отделение ВРТ (группа ВРТ), были дополнительно изучены медицинские карты и оценены следующие критерии:

1. Метод вспомогательной репродуктивной технологии (ЭКО, ЭКО+ИКСИ);
2. Доза примененных рекомбинантных гонадотропинов при проведении ВРТ;
3. Количество подсаженных эмбрионов;
4. частота зарегистрированных беременностей ;

Среди 65 женщин, которые более не наблюдались после операции в НИИ АГиР им Д. О. Отта (группа наблюдения), был проведен телефонный опрос с целью оценки следующих показателей:

1. Наступление беременности у планирующих её пациенток;
2. Факт обращения в центры вспомогательных репродуктивных технологий;
3. Изменения жалоб после операции, беспокоящих до её проведения;
4. Наличие рецидива НГЭ;

5. Выявление других гинекологических заболеваний в послеоперационном периоде;

6. Прием гормональных препаратов;

Из 65 женщин согласились на телефонный опрос и дали ответы на поставленные вопросы 48 женщин.

2.2. Статистический анализ

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019.

Для составления таблиц сопряженности и их апостериорного анализа использовалась программа SPSS. Для составления корреляционных матриц и графика возраста использовалась программа Jamovi [22]. Для построения остальных графиков использовалась программа GraphPad Prism .

Для проверки количественных признаков на нормальность использовался критерий Шапиро-Уилка. В таблицах сопряжения при анализе качественных данных использовались следующие критерии:

1. Критерий Хи-квадрат для определения значимости различий качественных признаков между не связанными выборками;
7. Критерий Мак-Немара для определения значимости различий качественных признаков между связанными выборками;
8. В четырехпольных таблицах сопряжения при анализе независимых выборок сила связи определялась по V критерию Крамера и отношению шансов (Odds ratio, OR);

Для post-hoc анализа таблиц сопряжения больше четырёхпольных использовался подход множественной регрессии на основе анализа остатков, предложенный Beasley T. et al. в 1995, модифицированный Garcia-Pelez M.A. et al. в 2003 году.

Для анализа количественных признаков использовались:

1. Параметрический t-критерий Уэлча для попарных сравнений несвязанных выборок по количественным признакам с нормальным распределением;

9. Непараметрический критерий Манна-Уитни для попарных сравнений несвязанных выборок по количественным признакам с ненормальным распределением;
10. Для сравнения между 3 и более группами использовался тест Краскела-Уоллиса по ненормально распределённым показателям;
11. Для post-hoc анализа при множественных сравнениях по ненормально распределённым количественным признакам использовался тест Dwass-Steel-Critchlow-Fligner (DSCF test);

Все полученные количественные данные были проверены на соответствие нормальному распределению. Результат проверки при помощи критерия Шапиро-Уилка показал, что все данные распределены нормально, кроме длительности бесплодия и возраста менархе и величины уровня СА-125.

Глава 3. Результаты и обсуждение

3.1. Общая клиническая характеристика исследуемых женщин

В таблице 1 представлена клинико-анамнестическая характеристика всех женщин, включенных в исследование.

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых женщин

	M ± m	95%ДИ	Me	Q1-Q3	Критерий Шапиро-Уилка
	Среднее ± ст. откл	Доверительный интервал	Медиана	Межквартильный размах	Нормальность распределения
	<i>Описательная статистика для нормальных выборок</i>		<i>Описательная статистика для ненормальных выборок</i>		
Возраст, лет	33,21 ± 6,02	31,92-34,49	33,0	29,0-38,0	0,710 (нормальное)
Давность диагноза, лет	2,66 ± 2,08	-2,50-7,84	2,00	1,00-5,50	0,463 (нормальное)
Баллы НГЭ	28,33 ± 14,57	-7,86-64,53	22,00	4,75-42,25	0,263 (нормальное)
Максимальный размер очага, мм	30,00 ± 10,00	5,15-54,84	30,00	10,0-30,0	1,0 (нормальное)
Длительность бесплодия, лет	2,00 ± 3,46	-6,61-10,60	0,00	0,00-3,00	< 0,001 (ненормальное)
Возраст менархе, лет	13,66 ± 4,04	3,62-23,71	16,00	12,00-14,00	< 0,001 (ненормальное)
СА-125, ед/мл	62,51 ± 10,83	35,59-89,41	68,5	34,11-68,88	0,042 (ненормальное)
АМГ, нг/мл	2,37 ± 1,76	-1,98-6,73	1,73	1,07-3,76	0,383 (нормальное)

НЕ-4 пмоль/л	49,16 ± 25,19	-13,41-111,75	38,1	30,03-60,46	0,255 (нормальное)
ФСГ, мМе/мл	6,45 ± 1,43	2,89-10,00	6,76	6,62-9,53	0,639 (нормальное)
Приём КОКов, мес	11,67 ± 7,37	-6,64-29,97	9,00	0,00-6,00	0,391 (нормальное)

Возраст женщин составил в среднем $33,21 \pm 6,02$ лет (от 19 до 50 лет). Средняя давность постановки диагноза составила $2,66 \pm 2,08$ лет при средней сумме баллов НГЭ $28,33 \pm 14,57$ (от 1 до 114 баллов). Длительность бесплодия у женщин наблюдалась от 1 года до 15 лет. Столь высокий разброс полученных данных не даёт нам возможность учитывать эту характеристику в исследовании. Средний уровень антимюллерового гормона (АМГ) составил $2,37 \pm 1,76$ нг/мл, уровень НЕ4 — $49,16 \pm 25,19$ рМ и уровень ФСГ — $6,45 \pm 1,43$ мМе/мл. Среди 87 исследуемых женщин 40 принимали КОКи. Средняя длительность их приема составила $11,67 \pm 7,37$ мес (от 1 до 36 мес).

Таблица 2. Распределение всех женщин по стадии НГЭ

Стадия	Общая выборка		
	Абс. число	%	95%ДИ
I стадия	19	21,8	14,0-32,7
II стадия	11	12,6	6,6-22,0
III стадия	30	34,5	25,2-46,4
IV стадия	25	28,7	20,0-40,3

В совокупности обследованных женщин, наибольшую часть составили пациентки с НГЭ III и IV стадий (63,2 %). 21,8 % составили женщины с I стадией. Наименьшая часть женщин имели II стадию НГЭ (12,6 %). Средняя

длина наибольшего эндометриоидного очага составила $30,00 \pm 10,00$ мм (от 3 до 80 мм) (Табл. 2).

Таблица 3. Средний возраст женщин на разных стадиях НГЭ

Стадия	Абс число	М ± m	Р
1	19	$34,3 \pm 7,96$	0,228
2	11	$33,9 \pm 3,27$	
3	30	$31,5 \pm 6,01$	
4	25	$33,9 \pm 5,29$	

Связи между возрастом пациентки и стадией НГЭ установлено не было. Тяжелые стадии эндометриоза могут встречаться у женщин любого возраста (Табл. 3).

Таблица 4. Сравнение характеристик в зависимости от стадии НГЭ

Показатель	Стадия эндометриоза								р	V Крамера
	1 стадия		2 стадия		3 стадия		4 стадия			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%		
Регулярные менструации	13/19	68,4	9/11	81,8	23/30	76,7	18/25	72,0	0,844	0,098
Диспареуния	3/19	15,8	4/11	36,4	10/30	33,3	5/25	20,0	0,398	0,187
Беременность ≥ 1 в анамнезе	11/19	57,9	4/11	36,4	12/30	40,0	8/25	32,0	0,364	0,194
Неудачная ВРТ ≥ 1 в анамнезе	4/19	21,1	2/11	18,2	5/29	17,2	6/25	24,2	0,937	0,0705
Роды ≥ 1 в анамнезе	6/19	31,6	3/11	27,3	10/30	33,3	5/25	20,0	0,722	0,125

Иск аборт ≥ 1 в анамнезе	8/19	42,1	4/11	36,4	5/30	16,7	4/25	16,0	0,114	0,265
Хирургические вмешательства на матке	8/19	42,1	4/11	36,4	8/30	26,7	10/24	41,7	0,619	0,146
Кровянистые выделения	2/19	10,5	4/11	36,4	2/30	6,7	4/25	16,0	0,105	0,269

Таблица 5. Локализация очагов НГЭ

Показатель	Стадия эндометриоза								p	V Крамера
	1 стадия		2 стадия		3 стадия		4 стадия			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%		
наличие очага в позадиматочном пространстве	9/19	50,0	4/11	36,4	15/30	50,0	19/25	76,0	0,09	0,278
Крестцово-маточная связка	9/19	50,0	9/11	81,8	20/30	66,7	19/25	76,0	0,222	0,229
Широкая связка матки	0/19	0	3/11	27,3	10/30	33,3	8/25	32,0	0,05	0,305
Брюшина	6/19	33,3	4/11	36,4	11/30	36,7	13/25	52,0	0,569	0,155

Жалобы на диспареунию встречаются у женщин, начиная со II стадии, в 2 раза чаще, чем у женщин с I стадией (33,3-36,4 % и 15,8 % соответственно).

Тем тяжелее стадия эндометриоза, тем меньше женщин имели в анамнезе хотя бы одну беременность. Для сравнения, при I стадии 57,9 % женщин были беременны хотя бы раз, при II и III стадиях — 36,4 и 40,0 %

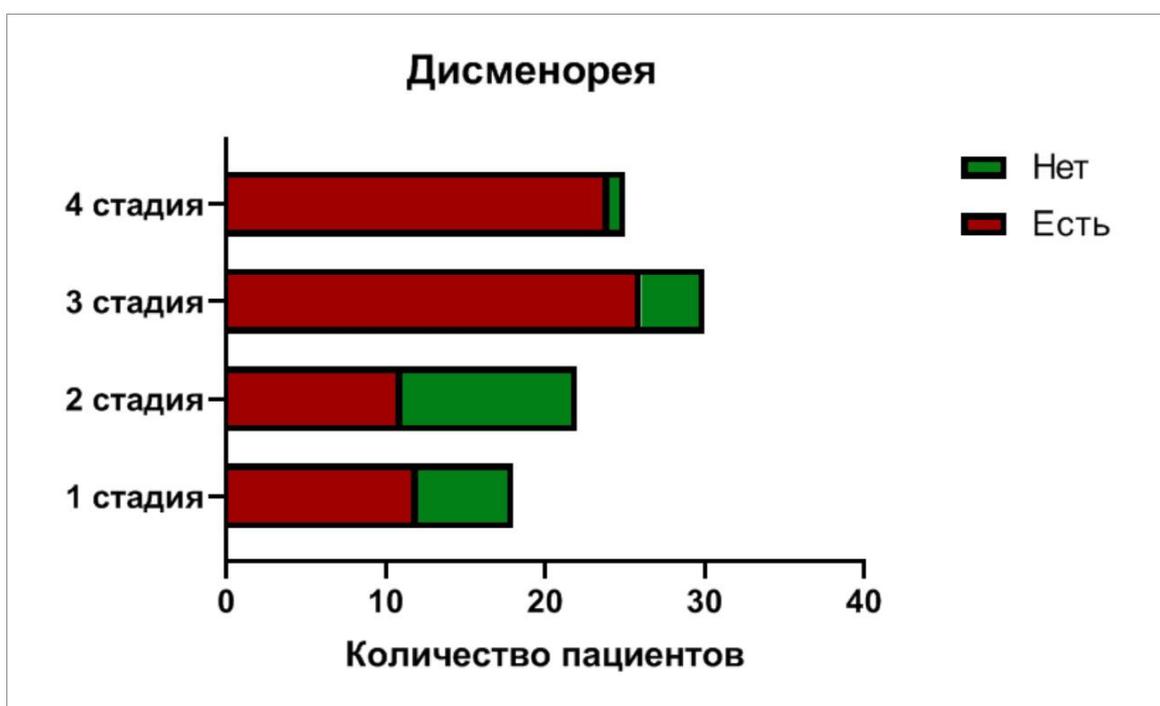
соответственно и лишь 32,0 % женщин с IV стадией смогли забеременеть в течение жизни (Табл. 4).

Примерно 1/5 часть женщин из каждой группы по стадии эндометриоза обращалась в отделения ВРТ, и ЭКО всех данных пациенток было неэффективным. При этом процент женщин, у которых до проведения операции наступила самостоятельная беременность, хотя при I стадии наибольший (31,6 %) и минимален при IV (20,0 %), различается незначительно.

Связь между количеством оперативных вмешательств на органах репродуктивной системы и тяжестью НГЭ не наблюдалась.

Явно выраженными параметрами, имеющими связь со стадией НГЭ, являлись жалобы на дисменорею, частота возникновения эндометриоидных кист яичника и количество пораженных яичников, частота наличия позадишеечного инфильтрата и осложнение в виде спаечной болезни.

Таблица 6. Распределение пациенток с дисменореей по стадиям

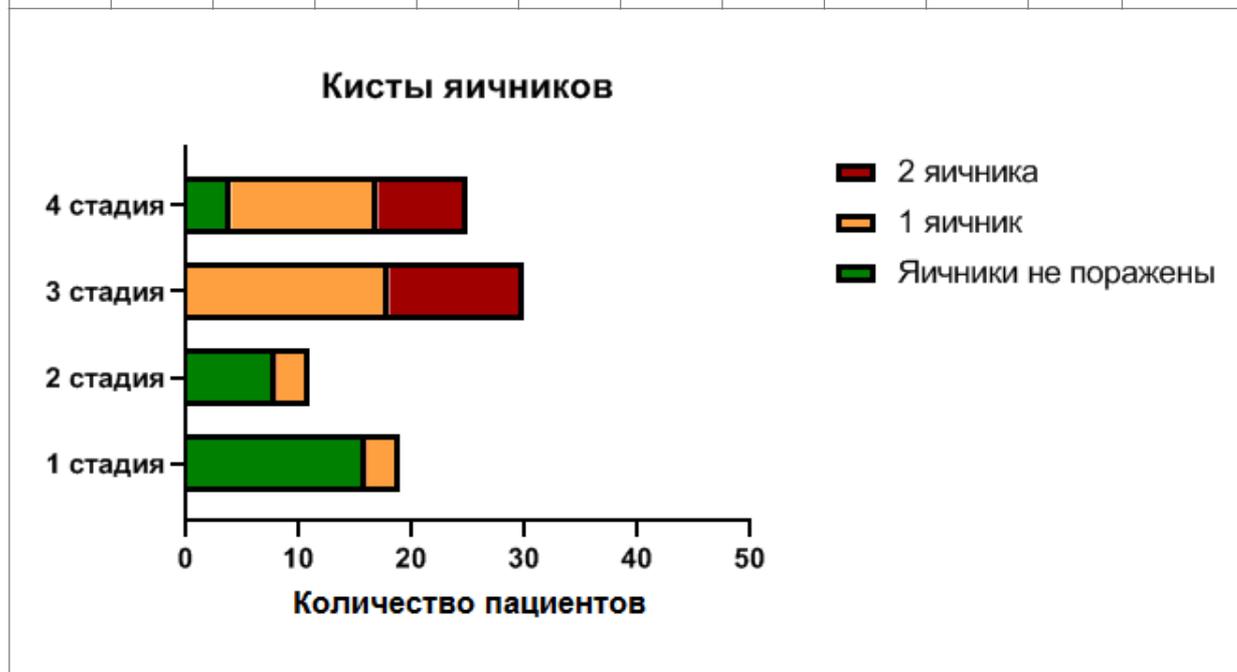


Показатель	Стадия эндометриоза								p	V Крамера
	1 стадия		2 стадия		3 стадия		4 стадия			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%		
Дисменорея	12/19	63,2	7/11	63,6	26/30	86,7	24/25	96,0	0,007*	0,376

Как следует из таблицы 5 и иллюстрирующего её графика чем выше стадия НГЭ, тем больше женщин отмечает болезненные менструации. При IV стадии 96,0 % пациенток имели данную жалобу.

Таблица 7. Частота кистозного поражения яичников на разных стадиях НГЭ

Показатель		Стадия эндометриоза								p	V Крамера
		1 стадия		2 стадия		3 стадия		4 стадия			
		Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%		
Киста яичника	Нет	16/19	84,2	8/11	72,7	0/30	0	4/25	16,0	<0,001*	0,543
	1	3/19	15,8	3/11	27,3	18/30	60,0	13/25	52,0		
	2	0/19	0	0/11	0	12/30	40,0	8/25	32,0		



Согласно полученным результатам, наличие эндометриоидной кисты яичника

утяжеляет стадию НГЭ. Двустороннее поражение яичников отягощает заболевание до III или IV стадии. При I стадии лишь у 3 из 19 женщин (15,8%) была выявлена киста яичника, при II стадии данная патология выявлялась почти в 2 раза чаще (27,3%). При IV стадии у 84,0% процентов пациенток наблюдалась киста хотя бы одного яичника (Табл. 7)

Таблица 8. Частота возникновения позадишеечного инфильтрата на разных стадиях НГЭ

Показатель	Стадия эндометриоза								p	V Крамера
	1 стадия		2 стадия		3 стадия		4 стадия			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%		
Позадишеечный инфильтрат	6/19	33,3	5/11	45,5	9/30	30,0	19/25	76,0	0,004*	0,398

Наличие позадишеечного инфильтрата

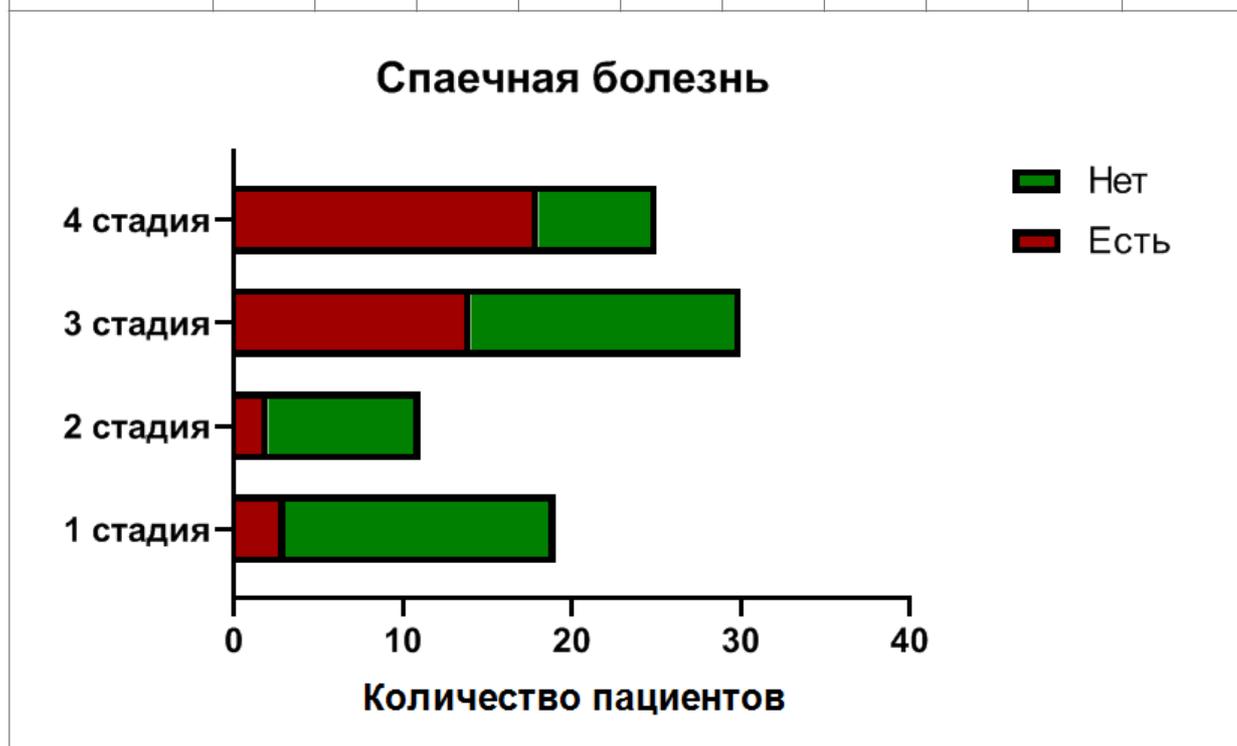
Стадия	Есть (красный)	Нет (зеленый)
1 стадия	6	13
2 стадия	5	6
3 стадия	9	21
4 стадия	19	26

Количество пациентов

Частота наличия позадишеечного инфильтрата тем характернее, чем тяжелее стадия НГЭ, однако может наблюдаться на любой стадии заболевания. При I стадии инфильтрат данной локализации встречается у 33,3% женщин, при IV стадии же более чем в 2 раза чаще (76,0%) (Табл. 8).

Таблица 9. Частота спаечной болезни при НГЭ

Показатель	Стадия эндометриоза								р	V Крамера
	1 стадия		2 стадия		3 стадия		4 стадия			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%		
Спаечная болезнь	3/19	15,8	2/11	18,2	14/30	46,7	18/25	72,0	<0,001*	0,45



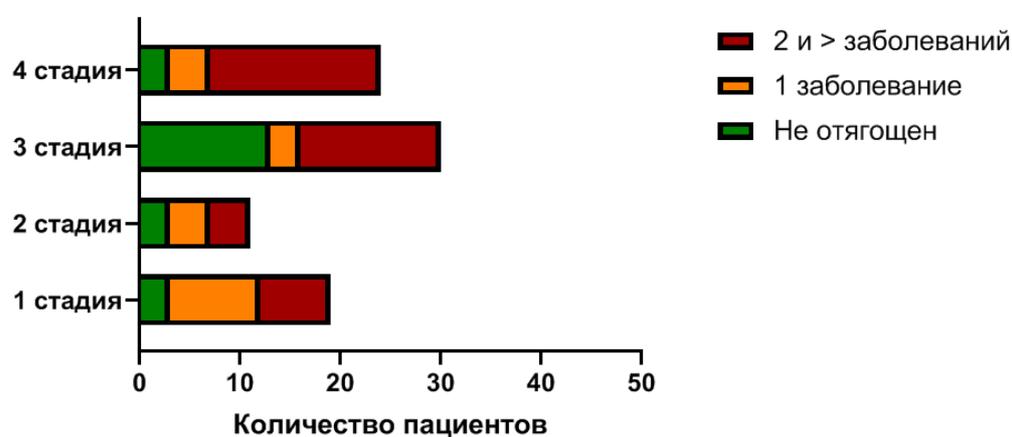
По данным исследования лучше всего выявляется корреляция наличия спаечной болезни и стадии НГЭ. При I стадии лишь у 15,8 % имеется спаечная болезнь, при II стадии уже у 18,2 % женщин, при III стадии у 46,7% и максимальное число пациенток со спаечной болезнью (72,0 %) наблюдается при IV стадии (Табл. 9).

Таблица 10. Количество гинекологических заболеваний и стадии НГЭ

Показатель	Стадия эндометриоза								р	V Крамера
	1 стадия		2 стадия		3 стадия		4 стадия			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%		

ОАГ	0 (не отягощено)	3/19	15,8	3/11	27,3	13/30	43,3	3/24	12,5	0,009*	0,320
	1 (1 заболевание)	9/19	47,4	4/11	36,4	3/30	10,0	4/24	16,7		
	2 2	7/19	36,8	4/11	36,4	14/30	46,7	17/24	70,8		

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез



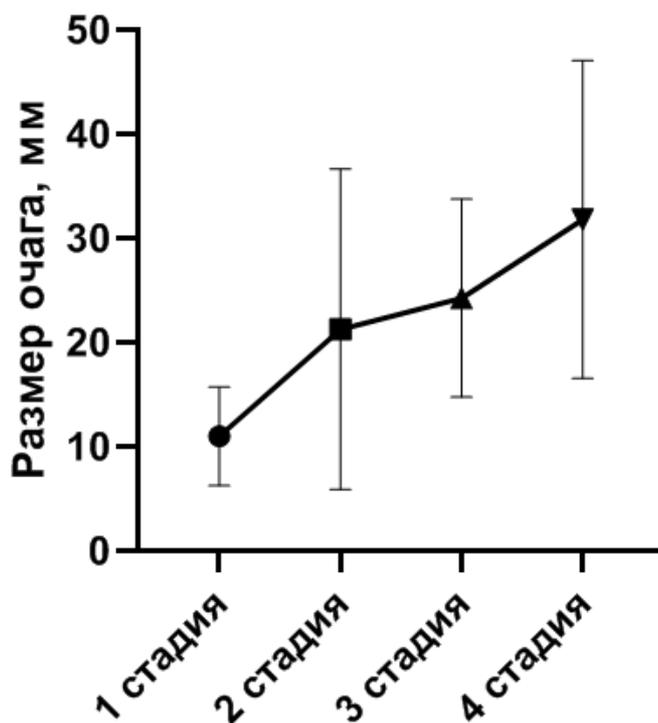
Из выше представленных таблицы и графика следует, что при наличии лишь одного или отсутствии других гинекологических заболеваний стадия НГЭ может быть любой, однако, отмечается тенденция, что чем выше стадия НГЭ, тем больше пациенток страдают помимо НГЭ двумя и более другими гинекологическими заболеваниями. При I и II стадиях у 36,4-36,8 % женщин было диагностировано несколько заболеваний репродуктивной системы, при III стадии почти у половины женщин (46,7 %) и при IV стадии у 70,8 % (Табл. 10).

Таблица 11. Средняя величина наибольшего очага на разных стадиях НГЭ

Стадия	Абс число	$M \pm m$	p
1	19	$11,0 \pm 4,73$	0,001

2	11	21,3 ± 15,39	p1-3 <0,001 p1-4 <0,001
3	30	24,3 ± 9,26	
4	25	32,5 ± 14,74	

Распределение размеров наибольшего очага в зависимости от стадии



По мере увеличения стадия НГЭ наблюдалось увеличение размеров наибольшего инфильтративного очага. При I стадии средняя длина наибольшего очага составила $11,0 \pm 4,73$ мм, при II почти в 2 раза больше — $21,3 \pm 15,39$ мм. При III стадии разница по сравнению со II стадией не такая ощутимая, однако увеличение средней длины очага всё же имеет место быть ($24,3 \pm 9,26$ мм). При IV стадии наблюдается наибольшая средняя длина очага и составляет $32,5 \pm 14,74$ мм (Табл. 11).

Уровни следующих лабораторных показателей были зафиксированы в пределах нормы: АМГ ($2,37 \pm 1,76$ нг/мл), СА-125 ($62,51 \pm 10,83$ ед/мл), НЕ-4 ($49,16 \pm 25,19$ пмоль/л) и ФСГ ($6,45 \pm 1,43$ мМе/мл).

Корреляции между длительностью бесплодия, уровнями АМГ, СА-125, НЕ-4, ФСГ, длительностью приема КОКов и возрастом менархе со стадиями НГЭ выявлено не было.

3.2. Оценка показателей женщин с проведенным ЭКО

Среди 22 двух женщин, обратившихся в отделение ВРТ ФГБНУ «НИИ АГиР им Д.О. Отта», подсадка эмбрионов была выполнена лишь 15 женщинам.

Таблица 12. Итоги ЭКО после операции по поводу НГЭ

	Абс число	Всего подсадок	%	95%ДИВ	P (H ₀ ≠ 0.5)
Прижились	6	15	40,0	16,3-67,7	0,607
Не прижились	9	15	60,0	32,3-83,7	

Преодоление бесплодия при НГЭ является сложной задачей. У 2 из 22 женщин имелись противопоказания, а 22% пациенток не имели клеток, находящихся в хорошем состоянии. Среди женщин, имевших перенос эмбрионов, у большинства (60,0%) они после проведения ЭКО не прижились, и лишь у 40 % пациенток диагностировалась беременность (Табл. 12).

При выполнении множественного корреляционного анализа на поиск независимых предикторов (количество подсаженных эмбрионов, приживаемости эмбрионов достоверных корреляций не было найдено.

Таблица 13. Характеристика группы наблюдения

		Абс число	Всего	%	95%ДИВ	P (H ₀ ≠ 0.5)
Планировала беременность	Да	36	48	75,0	58,1-84,7	0,002
	Нет	12	48	25,00	15,3-41,8	
Обращение за ВРТ	Да	10	42	23,8	12,05-39,5	<0,001
	Нет	32	42	76,2	60,55-87,9	
Наступила беременность	Да	16	32	50,0	31,87-68,1	1,0
	Нет	16	32	50,0	31,87-68,1	
Итог	Родила	7	13	53,8	25,14-80,8	1,0

беременности	Беременна в настоящий момент	6	13	46,2	19,22-74,9	1,0
Метод ВРТ	1 = ЭКО	6	11	54,5	23,38-83,3	1,0
	2 = ЭКО-ИКСИ	3	11	18,2	2,28-51,8	0,065
	3 = ИКСИ	1	11	9,1	0,23-41,3	0,012
Итог ВРТ	Не прижилось	1	10	10,0	0,253-44,5	0,021
	Прижилось	8	10	80,0	44,39-97,5	0,109
Жалобы	Остались	9	47	19,1	9,14-33,3	< 0,001
	Прошли	37	47	78,7	64,3-89,3	
	Прогрессия	1	47	2,1	-5,39-11,3	
Рецидив эндометриоза	Нет	36	47	76,6	61,9-87,7	< 0,001
	Да	11	47	23,4	12,3-38,0	
выявление гинекологических заболеваний после операции	Нет	40	46	87,0	73,7-95,1	< 0,001
	Да	6	46	13,0	4,9-26,3	

Из 48 опрошенных женщин 36 планировали беременность после проведенной им операции по поводу НГЭ. 10 из 36 пациенток, планирующих беременность, обратились в центры ВРТ, 9 из которых была произведена подсадка. У 8 из 9 женщин эмбрионы прижились с первой попытки.

Среди 26 женщин, планирующих беременность и не обратившихся в центры ВРТ, 8 женщин забеременели самостоятельно.

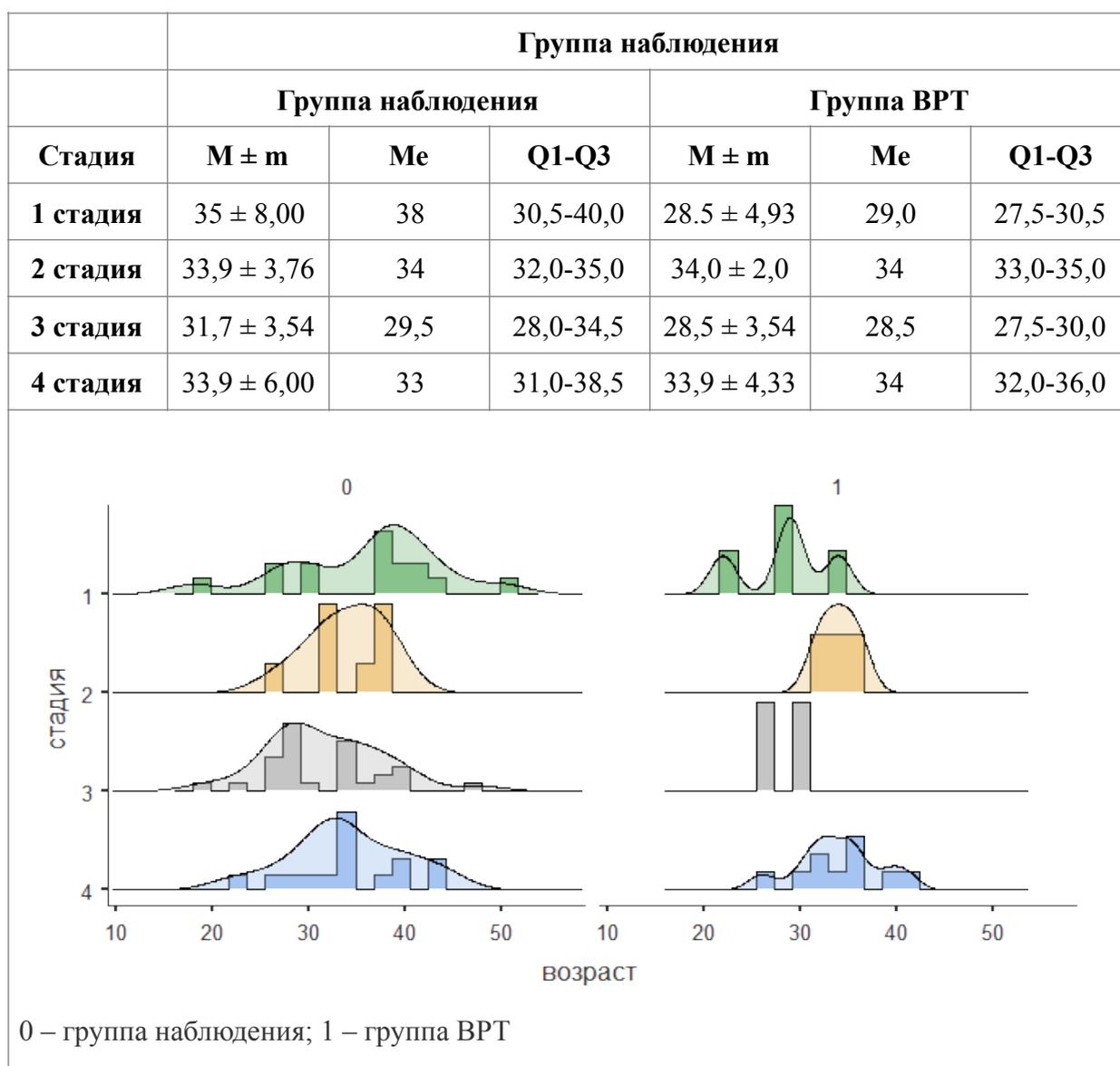
При опросе среди всех опрошенных женщин 78,8 % было отмечено, что жалобы беспокоящие их (дисменорея, диспареуния, хронические тазовые боли) полностью прошли. У 19,1 % женщин жалобы остались либо вернулись спустя пару месяцев после проведения операции. Одна пациентка отметила усиление болей (у данной пациентки был диагностирован рецидив).

У 11 из 48 женщин (23,4 %) был диагностирован рецидив эндометриоза
(Табл. 13)

3.3. Сравнение показателей женщин с применением ВРТ и женщин с самостоятельной беременностью

Женщины, которые обращались в центре ВРТ, и женщины, которые планировали самостоятельную беременность, совпадают по возрасту при II-IV стадиях НГЭ с разницей на 1 год. Однако в группе ВРТ большая часть (52,6 %) представлена женщинами с IV стадией эндометриоза, когда у группы наблюдения лишь 22,7 % имеют такую тяжелую стадию. Также средняя сумма баллов НГЭ среди группы ВРТ составляет $30,40 \pm 29,13$ баллов и превышает данную ($25,53 \pm 23,95$) у группы наблюдения. (Табл. 13).

Таблица 13. распределение по возрасту и стадиям

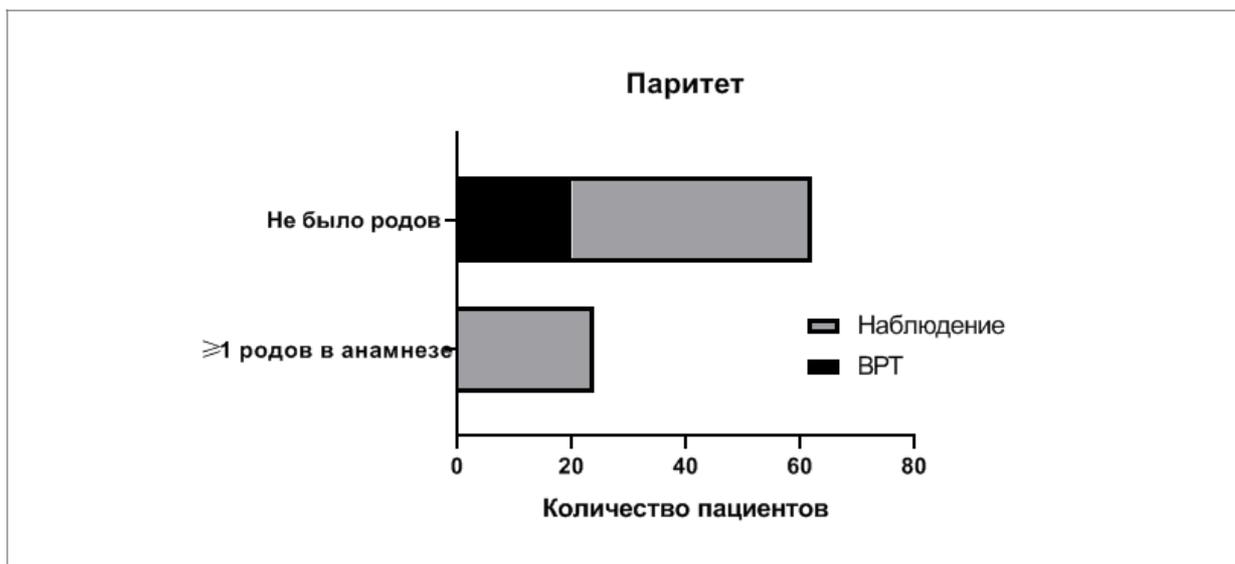


Стадия	Группа наблюдения						Хи-квадрат	Критерий корреляции V Крамера
	Группа наблюдения			Группа ВРТ				
	Абс. число	%	95%ДИ	Абс. число	%	95%ДИ	p	V
1 стадия	15	22,7	13,3-34,7	4	21,1	6,1-45,6	0,031	0,443
2 стадия	8	12,1	5,4-22,5	3	15,8	3,4-39,6		
3 стадия	28	42,4	30,3-55,2	2	10,5	1,3-33,1		
4 стадия	15	22,7	13,3-34,7	10	52,6	28,9-75,6		

По таким характеристикам, как спаечная болезнь, наличие и распространение эндометриоидных кист яичников, локализация инфильтративных очагов и жалобы на боли группы ВРТ и наблюдения идентичны.

Таблица 14. Наличие беременности у женщин до операции

Показатель	Группа наблюдения				p	OR (ОШ); 95% ДИ	Сила связи по V Крамера
	Наблюдения		ВРТ				
	Абс	%	Абс	%			
≥ 1 беременности	31/66	47,0	4/20	20,0	0,039*	0,282; 0,085-0,935	0,232



Важно указать, что среди всех пациенток, обратившихся к ВРТ, ни у одной женщины не было наличие беременности в анамнезе до проведения операции, то есть у всех женщин бесплодие было первичным. (Табл.14)

3.4. Обсуждение результатов

В ходе проведения работы было подтверждено, что инфильтративные формы НГЭ могут поражать женщин любого возраста от 18 до 50 лет, при этом в любом возрасте может наблюдаться любая стадия НГЭ. Как женщина 19 лет, так и 40 лет, может иметь с одинаковой вероятности как I, так и IV стадию эндометриоза.

Также была подтверждена связь между частотой и выраженностью дисменореи и стадией, что уже при первичном приеме может помогать врачу предполагать стадию заболевания и дальнейшую тактику обследования.

Так как корреляции с такими лабораторными показателями как уровень АМГ, уровень ФСГ, величиной HE-4 и СА-125 выявлено не было, данные лабораторные исследования не рекомендуется проводить для подтверждения диагноза эндометриоза, однако они могут быть характерны для других гинекологических заболеваний (рак яичника и др.). Так как у исследуемых пациенток выше названные показатели были в пределах нормы, можно утверждать, что причиной бесплодия у них являлся НГЭ, а не другие заболевания репродуктивной системы или гормональные сбои.

Согласно таблице 4, на любой стадии эндометриоза регулярность менструальных кровотечений наблюдается у более 2/3 женщин (от 68,4 до 81,8 %).

Очаги инфильтративных форм эндометриоза могут локализоваться в позадиматочном пространстве, поражать крестцово-маточные связки и брюшину на любой стадии, и при этом отмечается увеличение частоты поражения брюшины при увеличении тяжести НГЭ. Гетеротопические очаги на широкой связке матки не наблюдались на I стадии ни у одной из 19 пациенток, в то время как на остальных стадиях отмечались примерно у трети женщин (27,3-33,3 %).

В данной работе было показано, что для тяжелых форм НГЭ характерно поражение яичников, образование позадишеечного инфильтрата и спаечная

болезнь. Помимо этого для более тяжелых стадий характерны более крупные очаги эндометриоза. Таким образом, чем выше стадия НГЭ, тем больше объем оперативного вмешательства и затрагиваемых органов.

У женщин с более тяжелыми стадиями чаще встречаются другие заболевания репродуктивной системы, что может вносить свой вклад в фертильность. Можно предположить, что снижение фертильности на III и IV стадиях связано напрямую не только с эндометриозом, а с совокупностью гинекологических заболеваний пациентки, которые отягощают течение друг друга.

Чем тяжелее стадия НГЭ, тем меньше частота наступления беременности у данных женщин в течение всей жизни. Так как длительность заболевания и стадия никак не связаны, можно предположить, что у женщины при НГЭ происходят процессы, влияющие на беременность, задолго до появления клинических проявлений и именно эти процессы определяют тяжесть течения НГЭ позднее.

После проведения оперативного вмешательства большая часть женщин отмечала полное отсутствие болей (78,0%), что делает наличие сильных болей у пациенток показанием к операции.

После проведения хирургического лечения из 70 женщин, планирующих беременность, она наступила у 22, то есть у 31,4 %.

Среди всех женщин, которым были проведены ВРТ после проведения операции по поводу НГЭ, наступила беременность у 14 из 30 женщин, что составляет 46,7%. Среди женщин, планирующих самостоятельную беременность, она наступила лишь у 30%. Таким образом, несмотря на то, что группа ВРТ была представлена пациентками с более тяжелыми стадиями НГЭ, частота наступления беременности у них почти в 1,5 раза выше, чем у женщин, которым не применяли ВРТ.

Заключение

Наружный генитальный эндометриоз является одним из самых значимых заболеваний в гинекологии и репродуктологии. Инфильтративные формы наружного генитального эндометриоза существенно снижают фертильность женщин и качество жизни, поэтому подбор правильной тактики лечения чрезвычайно важен.

В литературе описаны различные исследования по поводу хирургического лечения эндометриоза, однако до сих пор остается спорным роль хирургического лечения на восстановление фертильности и повышение шансов женщины забеременеть с помощью ВРТ после проведенной операции.

Данные, полученные в ходе данного исследования, демонстрируют, что оперативное лечение инфильтративных форм наружного генитального эндометриоза увеличивает фертильность женщин. При этом проведение вспомогательных репродуктивных технологий после оперативного вмешательства увеличивает частоту наступления беременности почти в 2 раза. Помимо этого хирургическое лечение устраняет у большинства женщин болевой синдром, проявляющийся в виде дисменореи, диспареунии и хронических тазовых болей. Таким образом, оперативное лечение, которое является технически сложным, можно рекомендовать женщинам с инфильтративными формами НГЭ, имеющим жалобы на бесплодие и болевой синдром.

Выводы

- 1.** Инфильтративные формы НГЭ могут встречаться у женщин любого возраста. Тяжелые формы НГЭ характеризуются наличием эндометриоидных кист яичников, позадишеечного инфильтрата и спаечной болезнью. Из жалоб достоверно чаще встречается дисменорея.
- 2.** Инфильтративные формы НГЭ вносят существенное негативное влияние на фертильность женщин.
- 3.** Хирургическое лечение инфильтративных форм НГЭ повышает фертильность почти у трети женщин (31,4 %) и позволяет снизить болевой синдром у большинства женщин.
- 4.** При применении ВРТ после оперативного лечения почти у половины женщин (46,7%) наступает беременность.
- 5.** Применение ВРТ после оперативного лечения увеличивает шансы на наступление беременности в 1,5 раза по сравнению с вероятностью наступления самостоятельной беременности.

Список литературы

1. Бичурина А.С., Гущин В.А., Коряушкина А.В. Клинико-anamнестические особенности женщин с генитальным эндометриозом. // Журнал Акушерства и женских болезней, 2017, с.100-101.
2. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. 2010 Jun 26;375(9733):2215-22.
3. Singh A, Kishan J, Singh P. The most frequently associated signs and symptoms amongst patients reporting to hospital with asthma. Int J Contemporary Med Res. 2017;4(7):1443-6.
4. М.И. Ярмолинская. Клиника и диагностика генитального эндометриоза // Актуальные проблемы здравоохранения. - 2016. - № 5. - С. 4-21
5. Алехина А.Г., Блесманович А.Е., Петров Ю.А. Бесплодие при эндометриальной болезни // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4.
6. Адамян Л.В., Салимова Д.Ф., Кондратович Л.М. // 2015; – No21(6). – с. 90-96.
7. Rogers PA, D'Hooghe TM, Fazleabas A, et al. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop. Reprod Sci 2009;16(4):335-46.
8. Беспалова Ж.В., Волков Н.И. Эволюция методов консервативного лечения эндометриоза. // Гинекология. - №1. - 2004. - С.43-44.
9. Ruiz-Flores F.J. Is there a benefit for surgery in endometriomas-associated infertility? / F.J. Ruiz-Flores, J.A. Garsia-Velasco // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2012; – Vol. 24. – P. 136-140.
10. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор; – 2017. – с. 615.
11. Зинган Штефан. Преодоление женского бесплодия при инфильтративных формах эндометриоза: дис. канд. мед. наук.—М., 2019.—98 С.

- 12.Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Письмо Минздрава РФ от 22.11.2013 №15-4/10/2-8710
- 13.Э.К. Айламазян, М.И. Ярмолинская, А.С. Молотков. Классификация эндометриоза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 2. – С. 77–92.
- 14.American Fertility Society. Revised American Fertility Society. Classification of Endometriosis. Fertility and Sterility, 1985, vol. 43, pp. 347–350.
- 15.Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. – М.: Медицина, 1998
- 16.Ищенко А.И. Патогенез, клиника, диагностика и оперативное лечение распространенных форм генитального эндометриоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1993.
- 17.Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, et al. For the World Endometriosis Society Sao Paulo Consortium. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. Hum Reprod. 2017;32(2):315-24
- 18.Tasuku Harada. Endometriosis. Pathogenesis and Treatment. - Springer Japan, 2014 - 477 с.
- 19.Sourial S, Tempest N, Napangama D. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. International Journal of Reproductive Medicine, Volume 2014 (2014), Article ID 179515, 9 pages.
- 20.Сapobianco, A. Endometriosis, adisease of the macrophage / A. Сapobianco, P. Rovere-Querini // Frontiers in immunol. – 2013. – Vol. 4. – P. 1 – 14.
- 21.Кононов А. В. Мозговой С. И. Мозговая Е. И. Новиков Д. Г. Эндометриоз: теории происхождения // Омский научный вестник. - 2008; - №1. – С. 32-36.
- 22.The jamovi project (2019). jamovi. (Version 1.1) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.
- 23.R Core Team (2018). R: A Language and environment for statistical computing. [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org/>.

24. Beasley, T. M., & Schumacker, R. E. (1995). Multiple Regression Approach to Analyzing Contingency Tables: Post Hoc and Planned Comparison Procedures. *The Journal of Experimental Education*, 64(1), 79–93
25. García-pérez, M. A., & Núñez-antón, V. (2003). Cellwise Residual Analysis in Two-Way Contingency Tables. *Educational and Psychological Measurement*, 63(5), 825–839.
26. Баринов С.В., Новикова Е.И., Новиков Д.Г., Индутный А.В., Василенко Л.Н. Особенности перитонеальных факторов при наружном генитальном эндометриозе // *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. – 2015. - № 4. – С. 18-24.
27. Abesadze E, Sehouli J, Minim Invasive, *Gynecol*. 2019 Aug 23
28. Ярмолинская, М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии – автореф. дис. д-ра мед.наук. – СПб., 2009. – 41 с
29. Puttemans P, Gordts S, Campo R, Brosens I, Gordts S: ‘The transvaginal approach of the small endometrioma in infertile women without obvious pathology: incidence, characteristics, exploration, treatment, recurrence rate and reproductive outcome.’ Poster presented at the 11th World Congress on Endometriosis in Montpellier, 04- 07/09/2011.
30. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных, Российское общество акушеров-гинекологов, РАМН, Москва, 2013
31. Nawroth F, Rahimi G, Nawroth C, Foth D, Ludwig M, Schmidt T. Is there an association between septate uterus and endometriosis. *Human Reproduction*, 2006, vol. 21, is. 2, pp. 542-4.
32. Адамян Л.В., Салимова Д.Ф., Кондратович Л.М. // 2015; – No21(6). – с. 90-96
33. Varma R, Rollason T, Gupta JK, Maher ER. Endometriosis and the neoplastic process. *Reproduction*, 2004, vol. 127, pp. 293-304.
34. Сахаутдинова, И. В. Современные методы диагностики и лечения эндометриоза яичников, И. В. Сахаутдинова, Г. Т. Мустафина, Р. Н.

- Хабибуллина, Е. И. Яркина , Медицинский вестник Башкиростана. – 2015. –№
- 35.Pliszkiewicz M, Pliszkiewicz M, Brzuchalski MA, Siekierski BP; Pol Merkur Lekarski. Fertility outcomes following radical conservative laparoscopic endometriosis surgery in infertile patients;. 2019 Jul 29
- 36.Breteau P, Chanavaz-Lacheray I, Rubod C, Turck M, Sanguin S, Pop I, Resch B, Roman. Pregnancy rates after surgical treatment of deep infiltrating endometriosis in infertile patients with at least 2 previous IVF/ICSI failures; J Minim Invasive Gynecol. 2019 Sep 10
- 37.Abesadze E, Sehouli J, Mechsner S, Chiantera V. Possible role of the posterior compartment peritonectomy, as a part of the complex surgery, regarding recurrence rate, improvement of symptoms and fertility rate in patients with endometriosis, long term follow-up. J Minim Invasive Gynecol. 2019 Aug
- 38.Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis; Hum Reprod Update. 2019 Sep
- 39.Aliani F, Ashrafi M, Arabipoor A, Shahrokh-Tehranejad E, Jahanian Sadatmahalleh S, Akhond MR; Comparison of the symptoms and localisation of endometriosis involvement according to fertility status of endometriosis patients; J Obstet Gynaecol. 2018 May
- 40.Hudelist G, Aas-Eng MK, Birsan T, Berger F, Sevelde U, Kirchner L, Salama M, Dauser B. Pain and fertility outcomes of nerve-sparing, full-thickness disk or segmental bowel resection for deep infiltrating endometriosis-A prospective cohort study, Acta Obstet Gynecol Scand. 2018 Dec
- 41.Lier MCI, Vlek SL, Ankersmit M, van de Ven PM, Dekker JJML, Bleeker MCG, Mijatovic V, Tuynman JB.; Comparison of enhanced laparoscopic imaging techniques in endometriosis surgery: a diagnostic accuracy study.; Surg Endosc. 2019 Apr 26

42. Khazali S, Gorgin A, Mohazzab A, Kargar R, Padmehr R, Shadjoo K, Minas V.; Laparoscopic excision of deeply infiltrating endometriosis: a prospective observational study assessing perioperative complications in 244 patients; Arch Gynecol Obstet. 2019 Jun
43. Parente C., Bentes De Souza M., Bianco B., Christofolini D. The effect of hormones on endometriosis development. MinervaGinecologica, 2011, vol. 63, no. 4, pp. 375–386.
44. Laufer MR, Einarsson JJ. Surgical Management of Superficial Peritoneal Adolescent Endometriosis. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2019 Jun
45. Ferreira H, Smith AV, Wattiez A. Application of Indocyanine Green in Gynecology: Review of the Literature. Surg Technol Int. 2019 May
46. Xin Li, Cheng Zeng. Endometriosis Fertility Index for Predicting Pregnancy after Endometriosis Surgery. 2017 Aug 20; 130(16): 1932–1937.
47. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. Human Reproduction. 28 (6): 1552–68.
48. Федоров А.В, Кригер А.Г., Берелавичус С.В., Ефанов М.Г., Горин Д.С. Робот-ассистированные операции в абдоминальной хирургии. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2010. – No 1. – с. 16-19.
49. Speroff L, Glass RH, Kase NG (1999). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility (6th ed.). Lippincott Williams Wilkins.
50. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор; – 2017. – с. 615.
51. Park HJ, Kim H, Lee GH, Yoon TK, Lee WS. Could surgical management improve the IVF outcomes in infertile women with endometrioma?: a review. Obstet Gynecol Sci. 2019 Jan
52. Cecchino GN, García-Velasco JA. Endometrioma, fertility, and assisted reproductive treatments: connecting the dots. Curr Opin Obstet Gynecol. 2018 Aug
53. Гаспарян С. А. Инфильтративная форма генитального эндометриоза: патогенез, диагностика, лечение, методы реабилитации, отдаленные результаты, - Москва, 2003

54. Donnez J, García-Solares J. Ovarian endometriosis and fertility preservation: a challenge in 2018. *Minerva Ginecol.* 2018 Aug;70(4): 408-414.
55. Burney RO., Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and Sterility*, 2012, vol. 98, is. 3, pp. 511-9. (34)
56. American Fertility Society. Revised American Fertility Society. Classification of Endometriosis. *Fertility and Sterility*, 1985, vol. 43, pp. 347–350.
57. Pavlakis K., Koukoura O., Alevra Z., Pistofidis G. *BMJ Case Rep.* 2017; pii: bcr-2017-220189. doi: 10.1136/bcr-2017-220189.