

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ХАБИБУЛЛИНА РЕГИНА НУРИТДИНОВНА

**ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО
ВОЗРАСТА С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ В
УСЛОВИЯХ ЖЕНСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ**

14.01.01 - акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Сахаутдинова Индира Венеровна

Уфа - 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Современные методы оценки функционального состояния яичников и подходы к лечению эндометриозных кист яичников (обзор литературы)	11
1.1 Эндометриозные кисты яичников. Эпидемиология, этиология и патогенез	11
1.2 Неинвазивные методы диагностики эндометриозных кист яичников	17
1.3. Влияние эндометриозных кист на состояние овариального резерва яичников	18
1.4. Методы оценки овариального резерва яичников при эндометриозных кистах	20
1.4.1. Методы оценки гормонального статуса пациенток с эндометриозными кистами яичников	20
1.4.2. Методы визуальной оценки состояния овариального резерва пациенток с эндометриозными кистами яичников	22
1.5. Современные подходы к терапии эндометриозных образований яичников. Оценка эффективности, частоты рецидивирования	26
1.5.1. Хирургическое лечение эндометриозных кист яичников	26
1.5.2. Комбинированное лечение эндометриозных кист яичников	31
1.5.3. Гормональное лечение эндометриозных кист яичников	33
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	36
2.1. Методы исследования	37
2.2. Статистическая обработка данных	41
ГЛАВА 3. Клиническая характеристика	42
ГЛАВА 4. Результаты лечения пациенток репродуктивного возраста с эндометриозными кистами яичников (результаты собственных клинических исследований)	47

4.1. Результаты консервативного лечения и комплексная оценка овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников до 3 см	47
4.1.1 Оценка влияния консервативного лечения на клинические проявления	48
4.1.2. Комплексная оценка овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников до 3 см	50
4.2. Результаты комбинированного лечения и комплексная оценка овариального резерва и пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников более 3 см	65
4.2.1. Оценка влияния комбинированного лечения на клинические проявления	67
4.2.2 Комплексная оценка овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников более 3 см	68
ГЛАВА 5. Влияние консервативного и комбинированного методов лечения на восстановление фертильности у женщин с эндометриоидными кистами яичников	81
ГЛАВА 6. Обсуждение полученных результатов	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	115
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	119
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	122

ВВЕДЕНИЕ

Проблема эндометриоза приобретает социальное и демографическое значение, ввиду существенного влияния на репродуктивную функцию женщин [98]. На сегодняшний день эндометриоз относится к наиболее распространенным гинекологическим заболеваниям [99], причем эндометриоз яичников встречается чаще других форм наружного генитального эндометриоза. Большинство авторов считает, что частота колеблется в пределах 10% у женщин репродуктивного и в ближайшие годы может повыситься до 64% [26, 111, 115]. Во всем мире насчитывается около 760 млн больных эндометриозом.

Коэффициент фертильности (соотношение числа рождений в репродуктивном возрасте), у здоровых женщин равен 0,15 – 0,20, однако у больных эндометриозом его значения варьируют от 0,02 до 0,1 [114]. По данным некоторых авторов эндометриоз яичников выявляется у большинства пациенток с бесплодием (Герасимов А.М. и соавт., 2016, Сонова М.М. и соавт., 2015). Существенное значение имеет своевременная диагностика, так как изменения репродуктивной системы у пациенток с ЭКЯ определяются нарушениями в фолликулярном аппарате яичников и гипоталамо-гипофизарной системе [61], что приводит к преждевременному снижению овариального резерва (Герасимов А.М. и соавт., 2016).

Большинством клинических протоколов рекомендовано оперативное удаление ЭКЯ при размерах более 3 см, в связи с риском малигнизации [117, 163, 187], с целью улучшения результатов экстракорпорального оплодотворения и тем, что эндометриомы спонтанно не регрессируют [72, 90]. Тем не менее, после хирургического лечения у женщин отмечается высокая частота рецидивирования: в 15% наблюдений - через год после операции, у каждой четвертой - через 4 года, 36% - через 5 лет и у каждой второй через 7 лет [37, 95].

Существуют три основных направления в лечении: хирургическое, гормональное, комбинированное. «Золотым стандартом» лечения пациентов с эндометриозом яичников является лапароскопия [94]. Хирургическая тактика при эндометриоидных кистах яичника (ЭКЯ) в общем является общепринятой при любой доброкачественной опухоли яичника. При этом необходимо придерживаться правил оперативного лечения с применением щадящих воздействий на овариальную ткань (удаление только патологических участков) для максимального сохранения гонад. Объем операции должен преследовать цель максимальное удаление морфологического субстрата эндометриоза при максимальном сохранении функции органа и снижение риска развития рецидивов. Сохранение фертильности является самым важным при ведении женщин репродуктивного возраста.

Каждая хирургическая операция сопровождается разрушением тканей и клеток в очаге поражения, патологическим белковым катаболизмом, который приводит к развитию токсических состояний [32], что приводит к уменьшению овариального резерва [222]. Хирургическое вмешательство приводит к серьезным нейро-сосудистым изменениям в яичниках и потере большинства антральных фолликулов [10, 20]. Британские исследователи произвели систематический поиск когортных исследований, которые посвящены результатам оперативного лечения эндометриом, их данные показали уменьшение АМГ (антимюллеровский гормон) в сыворотке крови после хирургического лечения (уровень АМГ составил 1,52 нг/мл (95% доверительный интервал от – 1,04 до 2,0)). Результаты исследования доказывают негативное влияние оперативного лечения при эндометриоидных кистах яичника на овариальный резерв у пациенток репродуктивного возраста [47, 170].

По мнению некоторых исследователей консервативное ведение пациенток при размерах эндометриоидных кист до 3 см позволяет сохранить овариальный резерв и фертильность женщины.

Впервые на Европейском конгрессе по эндометриозу в 2012 г., который проходил в Сиене, было декларировано, что ЭКЯ до 3 см в диаметре не подлежат

хирургическому лечению и можно дать возможность пациентке реализовать свою репродуктивную функцию под контролем врача [99]. Считается, что продолжительное применение диеногеста приводит к регрессу эндометриoidных поражений, создавая состояние гипоэстрогении в пределах терапевтического «окна» за счет прогестагенного влияния [7, 50, 51].

Кроме того известно, что диеногесты успешно купирует боль, связанную с эндометриозом (диеногест подавляет экспрессию фактора роста нервов, который является ключевым медиатором генерации боли, связанной с эндометриозом [31]), включая предменструальную боль, дисменорею, диспареунию и диффузную тазовую боль по сравнению с плацебо [65, 119] (Герасимов А.М. и соавт., 2013, Сонова М.М. и соавт., 2013).

Важным аспектом является усовершенствование диагностики с поиском новых предикторов эффективности проводимой терапии, выработка единой долгосрочной тактики ведения пациенток с нереализованной репродуктивной функцией с ЭКЯ малых размеров (до 3 см в диаметре) [4, 76], в условиях женской консультации.

Цель исследования. Совершенствование тактики ведения и улучшения результатов лечения женщин репродуктивного возраста с эндометриoidными кистами яичников менее 3 см в условиях женской консультации.

Задачи исследования

1. Оценить функциональное состояние яичников у женщин с ЭКЯ на основании УЗ-критериев и биохимических маркёров овариального резерва.
2. Выявить предикторы эффективности лечения на основании полученных данных ультразвукового исследования и доплерометрии сосудов яичника.
3. Оценить эффективность различных протоколов лечения женщин с ЭКЯ на выраженность клинических проявлений, функциональное состояние яичников и восстановление фертильной функции.
4. На основании полученных данных разработать и внедрить алгоритм ведения женщин с ЭКЯ и бесплодием в условиях женской консультации.

Научная новизна. Впервые определены предикторы эффективности проводимой терапии на основании анализа ультразвукового исследования и доплерометрии сосудов яичника у пациенток репродуктивного возраста с ЭКЯ.

Представлена сравнительная оценка функционального состояния пораженного эндометриозом и контралатерального яичников до и после применения гормонального и комбинированного лечения.

Изучена взаимосвязь функциональной активности пораженного эндометриозом яичника в зависимости от размеров, формы и структуры ЭКЯ.

Впервые оптимизирован алгоритм ведения женщин репродуктивного возраста с ЭКЯ с учетом результатов анкетирования (ВАШ) и комплексной оценки состояния овариального резерва в условиях женской консультации.

Практическая ценность. Внедрение в амбулаторно-поликлиническую практику алгоритма диагностики и лечения ЭКЯ у женщин репродуктивного периода позволило конкретизировать критерии при выработке персональной тактики ведения пациентки, повысить частоту наступления беременностей и снизить частоту рецидивов ЭКЯ.

Полученные данные имеют большую практическую ценность и могут быть использованы практическими врачами акушерами–гинекологами амбулаторного звена, что поможет улучшить результаты лечения.

Методология и методы исследования. В соответствии с поставленными целями и задачами нами были обследованы и пролечены 164 пациентки репродуктивного возраста с эндометриоидными образованиями яичников за период с 2013 по 2016 гг.

В зависимости от индивидуально подобранной тактики лечения пациентки были распределены на две группы. В I группу вошла 71 пациентка с эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ) размерами до 3 см, которым согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям назначался препарат диеногест в дозе 2 мг (эмпирическое лечение). Данный препарат официально зарегистрирован в РФ для лечения эндометриоза. Во II группу вошли 93 пациентки с ЭКЯ размерами более 3 см, которым было

проведено комбинированное двухэтапное лечение. Основными показаниями к проведению лечебно-диагностической лапароскопии были: выраженный болевой синдром, наличие ЭКЯ по данным осмотра и УЗИ органов малого таза более 3 см., а также бесплодие в сочетании с поздним репродуктивным возрастом, женщины старше 35 лет.

В работе использовались комплекс общеклинических, гормональных, эхографических и гистологических методов исследования.

Апробация работы. Наиболее значимые результаты работы доложены и обсуждены на республиканской научно-практической конференции «Здоровье женщины-здоровье нации» с образовательным семинаром «Инновации в акушерстве и гинекологии с позицией доказательной медицины» (Уфа, 2017); на международной научно-практической конференции «Новшества в медицине и фармакологии» (Тюмень, 2016); XV Всемирном конгрессе по репродукции человека (Берлин, 2015); IV Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: Казанские чтения» (Казань, 2014); международной научно-практической конференции «Проблемы современной медицины: актуальные вопросы» (Красноярск, 2014); общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2014).

Степень достоверности

Достоверность результатов выполненного исследования подтверждается репрезентативной численностью групп клинических наблюдений, использованием при выполнении исследования новых технологий оказания диагностической помощи пациентам, а также применением современных методов статистической обработки полученных данных.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практическую работу врачей женских консультаций ГБУЗ ГKB № 21, ГБУЗ Поликлиники № 50, в педагогический процесс студентов, ординаторов, аспирантов, курсантов ИПО БГМУ, на кафедре акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту:

- 1.Эндометриоидные кисты яичников приводят к снижению функциональной активности как пораженного, так и контралатерального яичника, при двухстороннем поражении эти изменения имеют более выраженный характер.
- 2.Выявление при УЗИ таких признаков ЭКЯ как неправильная форма образования, двойной контур кисты, включений повышенной эхогенности, следует расценивать, как показание к комбинированному лечению не зависимо от диаметра ЭКЯ.
- 3.Применение диеногеста в виде монотерапии у женщин с ЭКЯ до 3 см в диаметре и отсутствием УЗ-признаков «давности» патологического процесса и у женщин с ЭКЯ более 3 см в составе сочетанной терапии является высокоэффективным для купирования клинических проявлений и восстановления фертильной функции.

Публикация результатов исследований. Материалы по теме диссертации опубликованы в 9 научных работах, в том числе в 5 статьях ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией.

Личный вклад автора в проведенное исследование. Содержащиеся в работе данные получены при личном участии автора на всех этапах работы: анализ литературы, планирование и выполнение собственно исследовательской работы, оформление публикаций. Сбор данных и их статистическая обработка полностью выполнены автором. Автором составлены практические рекомендации и сформулированы выводы на основании результатов проведенного исследования.

Связь с планом научных исследований. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета лечебного факультета ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России «19» декабря 2013 года, протокол № 11 и связана с планом научно-исследовательской работы университета.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего в себя 245 источника, из которых 123 принадлежат отечественным и 122 – зарубежным авторам. Работа иллюстрирована 22 таблицами, 38 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЯИЧНИКОВ ПРИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТАХ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1.Эндометриоидные кисты яичников. Эпидемиология, этиология и патогенез

По данным исследований фонда по эндометриозу (World Population Projection Tables by Country and Group (2010)) 176 млн. женщин репродуктивного возраста больны эндометриозом. Эндометриоидные кисты яичников, как и эндометриоз в целом – пролиферативное эстроген-зависимое заболевание со сложными и изменчивыми симптомами. Эндометриоз поражает любые этнические и социальные группы, что доказано многочисленными исследованиями [114, 115]. Примерно 1,3 из 1000 женщин в возрасте от 15 до 44 лет в США ежегодно госпитализируют с эндометриозом и отслеживается четкая тенденция к омоложению данного заболевания. По данным Международной Ассоциации Эндометриоза первые признаки эндометриоза манифестируют в возрасте 15,9 лет. Экономические затраты на лечение больных увеличились на 61% за последние 10 лет [2].

Частота эндометриоза у афро-американских женщин ниже, а у женщин азиатского происхождения выше, чем у жительниц США, женщин европейского происхождения [232].

За период с 1999 по 2009 год прирост заболеваемости эндометриозом в России составил 72,9% (1999 год – 218 на 100 000 женского населения, 2009 год - 377) (Росстат, 2010) [82]. Согласно мнению ряда исследователей, высокая частота в структуре гинекологической патологии в России, во многом связана с тем, что более чем в половине случаев при постановке диагноза «хронический аднексит» в действительности имеет место эндометриоидное поражение придатков матки [106]. Наиболее часто встречающаяся форма наружного генитального

эндометриоза - эндометриоидное поражение яичников [66, 77, 29]. Согласно данным X. Liu et al. (2007) частота его колеблется от 17 до 44% и может достигать 55% [75, 204]. ЭКЯ представляют одну из наиболее сложных задач в гинекологии, что связано с высокой частотой возникновения рецидивов эндометриом после хирургического лечения (через один-два года составляет 15–21%, в течение двух – пяти лет – 12–30%, спустя пять лет – 36–47%, а через пять – семь лет – 50–55% [59]), а так же негативным влиянием на овариальный резерв, что приводит к нарушению репродуктивной функции женщины и бесплодию. По мнению ряда ученых, односторонние эндометриоидные образования могут выявляться до 85% наблюдений, и от 15% до 28% колеблется частота двусторонних ЭКЯ [101]. ЭКЯ относятся к наиболее частой локализации при эндометриозе и прочно занимают третье место среди патологий женской репродуктивной системы [7, 70, 39, 83]. После операций, выполненных по поводу доброкачественных опухолей яичников диагноз эндометриоидная киста яичников (ЭКЯ) устанавливается в 10-35% наблюдений [80, 113]. Среди женщин репродуктивного периода эндометриоидное поражение яичников подтверждается у 5-10%, у женщин с бесплодием частота может доходить до 50% [113].

Прогнозируемое снижение рождаемости заставляет прилагать усилия для достижения улучшения фертильности [33]. Современная женщина социально-активная, в связи с этим, планирование беременности откладывается на более поздний репродуктивный период, когда происходит естественное снижение овариального резерва и присоединяются акушерско-гинекологические заболевания [78].

Этиопатогенез эндометриоза не определен, вероятно, заболевание связано с многими факторами, в том числе экологического и генетического характера. Преимущественно заболеваемость женщин репродуктивного возраста, по мнению некоторых исследователей, связана с повышенным уровнем эстрогенов в организме. По мнению ряда ученых, перенесённые заболевания, в том числе вирусные и воспалительные, факторы окружающей среды, имеют значение в развитии эндометриоза яичников [53]. Чаще эндометриоз выявляется у женщин

(примерно на 50%), у которых в анамнезе имеются перенесенные хронические и острые воспалительные заболевания органов малого таза. Патологическая наследственность активно влияет на возникновение эндометриоза яичников. По сравнению с общепопуляционной частотой в 6-10 раз возрастает риск развития у дочерей и сестёр пациенток, страдающих эндометриозом [45].

Чаще эндометриоз встречается у женщин с короткими менструальными циклами, ранним наступлением менархе, с обильными или длительными менструациями. По заключениям P.R. Koninckx (2016) существует связь между развитием эндометриоза яичников и неблагоприятными экологическими условиями. Женщины, которые перенесли острые или хронические стрессовые, особенно психотравмирующие ситуации, так же в группе риска по развитию эндометриоза яичников [121]. У 34% пациенток ЭКЯ встречается с сочетанием эндометриоза яичников с миомой матки и гиперпластическими процессами [4]. У 40% больных с эндометриозом яичников встречаются сопутствующие экстрагенитальные заболевания, такие как ожирение, болезни пищеварительного тракта, заболевания щитовидной железы, доброкачественные гиперпластические процессы молочных желез [113]. У каждой второй больной выявлялся аденомиоз с эндометриоидными кистами [14, 212]. Спорным остается вопрос о влиянии беременности на клинические проявления эндометриоза и активность эндометриоидных очагов [49]. В работе P. Vercellini et al. (2012) показана значительно более высокая частота невынашивания беременности у женщин с эндометриодными кистами яичников [210]. В другом исследовании сообщилось об уменьшении частоты невынашивания беременности с 63 % после лапароскопического лечения эндометриоза [49]. Интересно, что, частота невынашивания значительно снизилась после медикаментозного лечения в данном исследовании. В зарубежной литературе 60-х годов описываются несколько случаев редукции клинических проявлений эндометриоза на фоне беременности. Данное исследование основывалось на описании клинических случаев, но трудность заключается в ограниченных возможностях исследований при беременности [172]. Согласно результатам этой работы, эндометриоидные

кисты диагностируются с частотой 16 % и авторы отметили увеличение встречаемости этой патологии за последние 6 лет наблюдения до 39 % из всех выявляемых опухолей яичников при беременности. Ретроспективное исследование 2010 года, которое изучало частоту эндометриоза яичников при беременности, обнаружило, что этот показатель увеличился почти в четыре раза за последние 12 лет, и является самой частой опухолью яичников во время беременности [125, 210]. Кроме этого выявлено, что размер кист растет при беременности почти в каждом четвертом случае, что связано с децидуализацией или геморрагическими изменениями эктопического эндометрия. Эндометриома увеличиваясь в объеме во время беременности представляет опасность для последующего формирования абсцесса или разрыва кисты [125, 210]. По мнению Л.В. Адамян, С.А. Гаспарян (2004), P.R. Koninckx (2016), беременность не оказывает положительного воздействия на течение эндометриоза яичников.

Патогенез ЭКЯ остается до конца неясным, несмотря на многочисленные исследования [153]. Согласно P.E. Hughesdon (1957) большинство эндометриоидных кист формируется в результате инвагинации коры яичника вследствие накопления продуктов менструальноподобной реакции эндометриодных имплантов, расположенных на поверхности яичника в сращениях с брюшиной. В оригинальной статье J.A. Sampson (1921) говорится, что перфорация так называемой эндометриоидной кисты ведет к распространению очагов эндометриоза по брюшине. В статье P.E. Hughesdon (1957), напротив, указывается на то, что эндометриоидные гетеротопии и сращения не следствие, а причина формирования эндометриом. Эти данные подтверждены более поздними исследованиями I.A. Brosens et al. (1994). В настоящее время наибольший интерес представляет теория метаплазии целомического эпителия вследствие инвагинации эпителия брюшины. По данным Donnez и соавт. в 33% случаях обнаруживаются вторичные инвагинации эндометриоидных кист, формирующие глубокий эндометриоз яичников, что представляет собой растяжение стенки кисты яичника [155]. Так обнаружены инвагинация мезотелия в тканях яичника плода и взрослого человека [155],

которые под влиянием неизвестных до настоящего времени факторов способны трансформироваться в эндометриомы яичника.

Патогенез эндометриоидных кист до настоящего времени остается основной точкой многочисленных исследований. Современные исследования в области эндометриоза, показали, что в эндометриоидных очагах содержатся специфические эстрогенные и прогестероновые рецепторы, которые отличаются от рецепторов неизмененного эндометрия. Исследования показали, что двусторонние эндометриоидные кисты могут возникать и развиваться из разных клонов [166].

Изучение вопросов гистогенеза эндометриоидных кист яичников позволяет патогенетически подойти к лечению женщин с данной патологией. Эндометриоидным кистам яичников свойственен гистологический полиморфизм. Исследователи считают, что структура эндометриоза яичника не является копией строения эндометрия и проявляет определенную независимость. Это выражается в том, что реакция на периодические гормональные изменения могут не совпадать с маточными как в эпителии, так и строме. Морфологически эндометриоидные кисты так же довольно разнообразны. Некоторые исследователи считают, что образование эндометриоидных кист происходит из эндометриоидных гетеротопий, которые, в ответ на воздействие гормонов, выделяют во время менструации кровь [11, 88, 24, 124, 165], что способствует формированию сначала тонкостенных и толстостенных кист. Ряд авторов считает, что причиной образования эндометриоидных кист являются кровоизлияния в желтые тела, строму яичника, фиброзно-атрезизирующие фолликулы, характерные для воспалительных процессов [27, 171]. Выделяют первичные и вторичные ЭКЯ. Первичные эндометриоидные кисты изначально развиваются из очага в яичнике и клиническая картина проявляется чаще бесплодием, дисменореей, диспареунией, тазовой болью, спаечным процессом в полости малого таза. Вторичные эндометриоидные кисты развиваются на фоне кистозных образований яичников и характеризуются отсутствием нарушения менструальной и репродуктивной функций, спаечный процесс в полости малого таза и болевой синдром выражены

слабее.

В современной литературе встречается данные о возможности малигнизации ЭКЯ [102]. Y.O. Tanaka et al. (2010) указывали, что риск озлакачивания эндометриом увеличивается при больших размерах (в диаметре более 10 см) с наличием плотного пристеночного компонента диаметром более 3-х см и одностороннем расположении кисты.

Большое количество научных исследований как отечественных, так и зарубежных посвящено изучению особенностей клинической картины эндометриоза яичников [4, 5, 141, 163]. На диспареунию предъявляют жалобы от 23 до 54% пациенток [14], дисменорея и хронические тазовые боли встречаются у 40-60% женщин с ЭКЯ [69].

Работы, посвященные описанию клинической картины эндометриоза яичников, в зависимости от гистологического варианта, привлекают внимание и представляют интерес учёных. Различают кистозный и железисто-кистозный варианты морфологического строения ЭКЯ. При железисто-кистозном варианте эндометриоза яичников, с учётом гистологического варианта, оценка клинического состояния свидетельствует о наличии болевого синдрома, тогда как минимальные клинические проявления или бессимптомное течение характерны для кистозного варианта строения эндометриоидного образования.

В.А. Печеникова, Р.А. Акопян (2012 год) выделяют «классический», клинически выраженный эндометриоз яичников, и «бессимптомный» (эндометриоидные кисты диаметром свыше 40 - 50 мм, которым предшествовали ретенционные образования яичника) [103, 100]. Они находят нужным сопоставлять структурные особенности стромальных и эпителиальных компонентов с особенностями васкуляризации.

Нарушения репродуктивной системы у пациенток с ЭКЯ как на уровне центральных, так и периферических звеньев фолликулярного аппарата яичника установлены многими учёными [41]. В литературных источниках имеются сообщения, которые указывают на связь эндометриоза с высоким числом прерывания беременности и обычным невынашиванием, которое колеблется от 10

до 50%, согласно данным В.П. Баскакова (2002). Л.В. Адамян и соавт. (1998) был выявлен эндометриоз яичников у пациенток с бесплодием от 46 до 80%.

1.2 Неинвазивные методы диагностики эндометриоидных кист яичников

По мнению многих ученых единственным доказательным методом диагностики эндометриоза является гистологическое подтверждение. Суммируя данные современной литературы можно также верифицировать эндометриоидные кисты яичников, не прибегая к инвазивным способам диагностики. Ведущим и наиболее распространенным, неинвазивным методом верификации эндометриоидных кист яичников является ультразвуковое исследование органов малого таза. Его точность составляет по данным В.Н. Демидова 94%, Г.М.Савельевой 72,9 %, А.Н. Стрижакова 92,2%. Чувствительность метода по данным А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина составляет 75%, J.L.Alcazar и соавт., 88,9%, F. Ubaldi и соавт., 90,0%, A.Kurjk, S.Kupesic 99%. Специфичность ультразвукового метода по данным А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина составляет 75 %, J.L.Alcazar и соавт., 91%, F. Ubaldi и соавт., 96,7%, A.Kurjk, S.Kupesic 99,6%.

Согласно обобщенным данным современной литературы основными ультразвуковыми признаками эндометриоидной кисты считаются следующие:

- неравномерно утолщенная капсула стенки кисты, двойной контур кисты;
- гомогенная мелкодисперсная эхогенная несмещаемая взвесь (в 80% наблюдениях), анэхогенные (10%), с гиперэхогенными включениями в структуре кисты (4%);
- отсутствие кровотока по периферии кисты при обследовании в режиме ЦДК;
- отсутствие изменений размеров при динамическом наблюдении;
- расположение кисты позади матки, сбоку от нее, несмещаемость, фиксация в малом тазу.

1.3 Влияние эндометриoidных кист яичников на состояние овариального резерва

В настоящее время оценка овариального резерва является, по мнению многих авторов, наиболее важной задачей в гинекологии [34, 20]. Благодаря работам учёных последних лет стали более понятными представления о репродуктивной функции женщины и сформировано понятие «овариальный резерв» [91]. Овариальный резерв – это функциональное состояние репродуктивной системы, которая обеспечивает рост, созревание ооцита в доминантной фолликуле, созревание полноценного фолликула, овуляцию и оплодотворение полноценной яйцеклетки [91], а также адекватный ответ на овариальную стимуляцию.

Следует отличать понятие «овариальный резерв» от фолликулярного запаса, включающего в себя число фолликулов и не отражающего их функционального состояния [52]. Овариальный резерв отражает количество фолликулов в яичниках (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патофизиологических факторов [52]. Термин «тотальный овариальный резерв» (ТОР) используется в наше время N. Gleicher et al. (2011). ТОР включает в себя и фолликулогенез (формирование и функционирование доминантного фолликула и желтого тела) и фолликулярный запас (количество ооцитов в яичнике), определяет общую вероятность наступления беременности, его состояние определяется генетическими факторами, в зависимости от фолликулярного пула [98].

В настоящее время нет достоверных данных, позволяющих понимать, что ведет к большему снижению числа фолликулов: непосредственное влияние эндометриомы или хирургическая травма после оперативного лечения. Было доказано, что яичники, содержащие эндометриому, имеют меньшее число антральных фолликулов (АФ) и худшую васкуляризацию по сравнению с другими доброкачественными кистами яичников [202]. Разрастание ткани кисты влечет за собой атрофию коркового слоя яичника и нарушение васкуляризации, а,

следовательно, уменьшение числа АФ. В исследовании K.L. Schmidt et al. (2003) показано, что в яичнике, пораженном эндометриомой, плотность распределения фолликулов в корковом слое значительно ниже, чем в противоположном яичнике без эндометриомы. В «здоровом» яичнике этот показатель варьировался в значительной степени среди исследуемых пациенток, однако при сравнении с поражённым яичником всегда был значительно выше. Гистологические изменения в корковом слое яичника, такие как потеря корковой стромы и фиброз, положительно коррелировали со снижением плотности распределения фолликулов. Плотность расположения фолликулов неспецифичный показатель и уменьшается с возрастом женщины [143]. В исследованиях M. Kitajima (2014) и F. Maneschi (1993), несмотря на то, что снижение плотности распределения фолликулов неточный предиктор снижения овариального резерва, подтверждено снижение овариального резерва в яичнике, пораженном эндометриомой. Размер кисты также может коррелировать с длительностью и выраженностью воспаления воздействующего на здоровую ткань яичника [13, 46]. Результаты данного исследования могут говорить о схожем механизме, имеющем место при наличии эндометриомы. В основу объяснения механизмов снижения овариального резерва при эндометриозе легла теория «выгорания» (burnout theory) M. Kitajima et al. (2014). Однако потеря овариального резерва может происходить и при небольшом размере эндометриомы. Оксидативный стресс может явиться причиной истощения яичников, помимо местной воспалительной реакции и апоптоза и некроза примордиальных фолликулов [220]. M.M. Dolmans et al. (2007) в исследованиях по ксенотрансплантации ткани яичника человека обнаружили быстрое снижение числа примордиальных фолликулов и ускоренную активацию роста фолликулов, как следствие гипоксического стресса и недостатка васкуляризации [233].

1.4 Методы оценки овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников

Репродуктивный потенциал конкретной женщины можно определить с помощью комплексной оценки данных параметров. Определить оптимальную тактику ведения больных, оценить адекватность того или иного метода лечения, прогнозировать фертильную перспективность женщин позволит комплексный анализ показателей функционального состояния яичников при эндометриозе [3]. Согласно современным представлениям выделяют биохимические маркеры (определение ФСГ, ЛГ, эстрадиола, ингибина В, антимюллеровского гормона (АМГ)) и ультразвуковые (число антральных фолликулов (АФ), объем яичников, показатели внутрияичникового кровотока), которые определяют на 2 и 3 день менструального цикла.

1.4.1 Методы оценки гормонального статуса

В оценку овариального резерва входит определение гормонального профиля. Ранее проведенные исследования не выявили достоверных отличий в концентрации ЛГ, эстрадиола, ингибина В, ФСГ при эндометриозе яичников, в сравнении с контрольной группой [140]. У большинства пациенток (89%) с эндометриозом различной степени тяжести были установлены неизменённые показатели гормонов [124, 127].

По данным Л.В. Адамян и соавт. (1979) у некоторых пациенток на протяжении первой и второй фазы менструального цикла были выявлены дополнительные выбросы ЛГ и ФСГ, величина которых превышала овуляторный пик. Кроме этого, у больных эндометриозом была выявлена относительная и абсолютная гиперэстрогения. Работы V. Gayet et al. (2012) показали высокий уровень ФСГ у пациенток с эндометриозом, страдающие бесплодием. В исследованиях Т.В. Клинышковой и соавт. (2013) были выявлены повышенные концентрации эстрадиола в два раза в раннюю фолликулиновую фазу цикла по

сравнению с здоровыми женщинами. В секрции прогестерона были выявлены изменения: в первую фазу цикла его концентрация превышала таковые показатели в контрольной группе, а уровень прогестерона увеличивался до значений, характерных для овуляторного менструального цикла [110]. Различными учёными были выявлены изменения продукции прогестерона и ЛГ при эндометриозе яичников [183].

Многие исследователи, в наше время, признают высокую значимость определения АМГ в оценке состояния овариального резерва и репродуктивного потенциала женщин и считают его «генетическим паспортом женщин» [60]. Исследования последних лет направлены на поиск более точных маркеров, которые могут оценить индивидуальные особенности репродуктивной системы женщины и определить биологический возраст яичников. В последнее время уделяется пристальное внимание определению АМГ, синтезируемого клетками гранулезы [91]. У молодых женщин спустя три года после первого исследования зафиксировано снижение уровня АМГ, хотя за этот промежуток времени концентрация ФСГ и ингибина В не менялись. Уровень АМГ в большей степени отражает количество АФ, в сравнении с другими гормональными маркерами овариального резерва, включая эстрадиол, ФСГ и ингибин В. В ранних АФ секреция ингибина В регулирует уровень ФСГ во время фолликулярной фазы менструального цикла. Таким образом, концентрация ингибина В зависит не только от числа активных клеток гранулезы, но и от уровня ФСГ. Однако в меньшей степени подвержена экспрессия АМГ воздействию со стороны ФСГ, чем ингибина В. Вероятно, это потому что АМГ синтезируется не только с АФ, но и с первичными и с преантральными фолликулами, не подвергающимися влиянию [81].

Между прочим, установлена более строгая корреляция АМГ с количеством малых АФ, а это свидетельствует о том, что именно малые АФ определяют функциональный резерв яичника. За переход покоящихся примордиальных фолликулов в фазу активного роста, за выбор чувствительных к ФСГ фолликулов на ранней антральной стадии и доминантного фолликула явно несёт

ответственность АМГ [213]. Значения гормонов коррелируют также и возрастом пациентки, размером яичников, уровнем ФСГ, а не только с количеством АФ – это подтвердили исследования и отечественных учёных [56].

Относительно уровня АМГ у пациенток с эндометриоидными образованиями яичников мнения учёных различны [26, 117]. В концентрации АМГ при эндометриозе яичников начальной стадии, в сравнении с контрольной группой, $p=0,61$, достоверной разницы не выявились. По данным V. Gayet et al., (2012) у большинства пациенток с эндометриозом яичников значения АМГ не отличались от группы сравнения. По данным других исследований у пациенток с эндометриозом яичников различной степени распространения был выявлен более низкий уровень АМГ по сравнению с группой трубно-перитонеального фактора бесплодия [64, 67, 17]. По данным С. Ergun et al. (2010), W. Hirokawa et al. (2011) значения АМГ не коррелировали с диаметром образований, тяжестью заболевания и моно – или билатеральным расположением. Y. Hwu et al. (2011) получили достоверно низкие значения АМГ при двусторонних эндометриоидных образованиях, в сравнении с односторонними.

Следовательно, о функциональном состоянии яичников в целом помогает судить определение маркеров овариального резерва, но невозможна изолированная оценка, каждого яичника отдельно. В наше время в определении функционального состояния яичников уделяется особое место ультразвуковому исследованию (УЗИ) – современному дополнительному методу диагностики.

1.4.2 Методы визуальной оценки состояния овариального резерва яичников

Применение современных высокочастотных трансвагинальных датчиков позволяет определить основные ультразвуковые параметры овариального резерва: количество АФ, их величину и расположение, показатели интраовариального кровотока, объем яичников. Оценка функционального состояния яичников при ЭКЯ возможна с использованием УЗИ [56, 227]. Многими учеными описана

специфичность и чувствительность трансвагинального 2D-УЗИ, установлено, что варьирует от 82 до 89%, от 89% до 99,1% [27, 104].

По данным С. Syrop et al. (1995) более значимым маркером овариального резерва является нарушение функционального состояния яичников при снижении его объёма менее 3 см³, чем биохимические показатели. W. Wallace et al. (2010) указывали на корреляционную зависимость объёма яичников с числом АФ, косвенно отражающих количество примордиальных фолликулов, что согласовывалось с данными гистологического исследования. О.В. Курбатская (2003) установила нарушения фолликулогенеза при объёме яичника от 2 до 5 см³.

Работы, которые посвящены оценке ультразвуковых параметров овариального резерва при наличии эндометриoidных образований, редки и их результаты противоречивы [56]. В исследованиях выполнялась оценка общего объёма яичника, включая эндометриoidное образование, а объём здоровой ткани определялся способом вычитания из общего значения объёма эндометриoidного образования, подсчёт антральных фолликулов (АФ) выполнялся в визуализируемой неизменной части яичника, прилежащей к эндометриoidному образованию [52]. С помощью УЗИ, в наше время, выполняется подсчет АФ диаметром 2-10 мм [104], они, по сведениям многих исследователей, коррелируют с числом примордиальных фолликулов, а также позволяют определять овариальный резерв [52]. Согласно заключению С. Syrop (1995) наличие в яичнике менее 5 АФ свидетельствует о значительном снижении овариального резерва. У пациенток с эндометриозом яичника в сравнении с группой с трубно-перитонеальным фактором бесплодия N. Lemos et al. (2008) при анализе количества АФ не выявили достоверной разницы, $p > 0,05$, хотя большим диаметром отличались фолликулы. Средние значения количества АФ у пациенток с ЭКЯ в циклах ЭКО составили $11 \pm 5,3$ и значительно не отличались от контрольной группы $13,5 \pm 5,0$ – это отмечено в работе V. Gayet et al. (2012). А по данным D. Tsolakidis et al. (2010) среднее число АФ в пораженном эндометриозом яичнике составило $2,0 \pm 1$, что достоверно ниже, чем в общей популяции, кстати, с этим согласны и некоторые другие авторы [157, 181].

Важное значение в отношении оценки функционального состояния яичников при эндометриоме принадлежит оценке фолликулогенеза, визуализации доминантного фолликула, определению овуляторной функции жёлтого тела [202]. У пациенток с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием при эндоскопическом обследовании, ещё в прошлом столетии, Н.И. Волковым (1996) была обнаружена стигма овуляции у 19,2% больных, а в контрольной группе (женщины с перитонеальной формой бесплодия) – у 91,3 %. У 70 пациенток с монолатеральными эндометриоидными образованиями проводили оценку частоты овуляции L. Benaglia et al. (2010). Овуляция встречалась у 31% наблюдаемых (в поражённом яичнике) и достоверно не отличалась в зависимости от размера образования: до 3 см в 34% наблюдений, более 3 см в 36 %. Были проведены исследования Т. Horikawa et al. (2008), 28 пациенткам с монолатеральным эндометриозом яичника при величине образований менее 4 см, частота овуляции составила $41,0\% \pm 8,0\%$, а при диаметре ЭКЯ более или равной 4 см овуляторные циклы были установлены в $26,8\% \pm 10,9\%$, но разница была статистически недостоверной, $p=0,197$. На значительное снижение частоты овуляции с увеличением количества эндометриоидных образований обратили внимание L. Benaglia et al. (2010). Признаки овуляции при наличии одной ЭКЯ установлены у 35% исследуемых, а при наличии двух и более ЭКЯ - у 19%. Овуляторные циклы в поражённом яичнике были в два раза реже, в сравнении с интактным яичником, это подтверждается отрицательным влиянием ЭКЯ на функциональную активность яичника, которое проявляется в нарушении физиологических механизмов возникновения овуляции. Другими учёными тоже получены подобные данные [83].

Связь эндометриоза и синдрома лютеинизации неовулирующего фолликула (СЛНФ) подчёркивали многие исследователи [52]. У пациенток со сниженным овариальным резервом страдает поздняя стадия созревания фолликулогенеза, невзирая на доминантный фолликул, который появляется раньше, тем не менее его величина меньше, чем в контрольной группе, - это отражено в работе Д.А. Сафроновой и соавт. (2011). При эндометриозе СЛНФ встречается в 35%

наблюдений, по исследованиям Y. Mio et al. (1992). При увеличении тяжести эндометриоза происходит возрастание частоты СЛНФ, она варьировала от 15 до 49%, на это указывали J. Donnez et al. ещё в 1983г.

К аналогическому выводу пришли и другие авторы: замедление роста доминантного фолликула при эндометриозе яичника может способствовать нарушению стероидогенеза [85] и повышению содержания гранулёзных клеток в состоянии апоптоза, и это соответствует начальной стадии атрезии фолликула. Однако, наоборот А. Mohamed et al. (2010) не выявили более высокую частоту СЛНФ у пациенток с ЭКЯ (4-х% не превышал СЛНФ у больных с эндометриозом яичников).

Допплерография является дополнительным методом изучения параметров овариального резерва. Для развития, дифференцировки фолликулов имеет важное значение адекватное кровоснабжение яичника, что определяет качество ооцитов и развивающихся из них эмбрионов. Интраовариальный кровоток определялся с помощью 2D-УЗИ, с применением ЦДК или энергетической доплерометрии многие годы. К факторам риска снижения овариального резерва относятся: низкая ПСС (менее 10 см/с) и высокие ПИ, ИР- это по данным как отечественных, так и зарубежных [93, 197]. Ещё в 1996 году зависимость между интраовариальным кровотоком и овариальным резервом впервые была установлена J. Zaidi et al. выполнялось исследование основных доплерометрических критериев таких, как: пиковая систолическая скорость (ПСС) кровотока в сосудах стромы яичника, пульсационный индекс (ПИ) и индекс резистентности (ИР) перифолликулярных сосудов яичников. А в 1997 году С. Tomas et al. была установлена корреляция между показателями интраовариального кровотока и количеством АФ. Средние значения ПИ и ИР в яичнике с эндометриоидным образованием составили $2,35 \pm 0,19$ и $0,87 \pm 0,02$, согласно исследованиям G. Pados et al. (2010). Между прочим, наоборот, у пациенток со сниженным и нормальным овариальным резервом значимых изменений в показателях интраовариального кровотока, выполненного с помощью 2D-УЗИ, не выявлено.

Следовательно, при эндометриозе на дооперационном этапе комплексная

оценка функционального состояния яичников возможна при сочетании ультразвуковых и биохимических маркеров овариального резерва, это позволит, учитывая полученные результаты, определить дальнейшую тактику ведения пациенток с эндометриоидными образованиями яичников.

1.5 Современные подходы к терапии эндометриоидных образований яичников. Оценка эффективности, частоты рецидивирования

В современной гинекологии одна из важных задач – лечение эндометриоза яичников. Несмотря на имеющиеся различия в гистогенезе ЭКЯ, патогенетически обоснованными методами лечения считаются хирургическое, гормональное и комбинированное. В сочетании хирургического метода и гормономодулирующей терапии состоит современный подход в лечении эндометриоза яичников [15, 25, 130]. По сведениям большинства исследователей, от адекватного хирургического воздействия в первую очередь зависит успех лечения [16, 135]. Имеется значительное количество исследований по этой проблеме, однако отношение к тактике ведения пациенток репродуктивного возраста с ЭКЯ в амбулаторных условиях неравнозначно.

1.5.1 Хирургическое лечение эндометриоидных кист яичников

В современной медицине основной тактикой ведения ЭКЯ у женщин репродуктивного возраста является хирургический метод. Методы хирургического лечения (ультразвуковая, лапароскопическая аспирация содержимого ЭКЯ; аспирация с последующим введением склерозирующего препарата, дренирование и коагуляция внутренней поверхности стенки образования, лапароскопическая овариэктомия, аднексэктомия, кистэктомии) эндометриоидных кист широко освещены в современных литературных источниках [39, 131, 214].

В современной медицине у женщин репродуктивного возраста особое внимание уделяется соблюдению принципов хирургии, которая позволяет максимально сохранить неизменённую часть яичника [109]. Некоторые учёные выступают в поддержку лапароскопической пункции эндометриоидных образований, особенно при рецидиве ЭКЯ или двусторонней локализации, так как это связано с отсутствием выраженных травматических морфофункциональных изменений со стороны неизменной ткани яичника [89, 136], но данный метод ассоциируется с неполным удалением эндометриоидного образования [93, 105] и более частыми рецидивами ЭКЯ. По данным других исследователей после кистэктомии необходимость в выполнении повторных оперативных вмешательств по поводу рецидива ЭКЯ значительно снижается [190]. М.А. Bruhat et al. (1991) и Н. Reich et al. (1996) при эндометриоидных образованиях больших размеров рассматривали выполнение лапароскопической кистэктомии, как профилактику рецидивирования ЭКЯ [124, 127, 132, 138], при этом в ряде исследований показано значительное снижение овариального резерва после этой методики [140] и при применении ВРТ результаты оказались наихудшими [139, 158, 161, 162].

Лапароскопическому доступу отдаётся предпочтение так как, данный метод позволяет использовать высокую разрешающую способность оптики, что дает визуализировать очаги эндометриоза в труднодоступных местах, имеется возможность наиболее полного удаления патологического очага эндометриоза в пределах здоровой ткани, значительно более короткий восстановительный послеоперационный период [44, 107, 137].

Исследования А.А. Соломатиной и соавт. (2015) привлекают особое внимание: более значительное снижение овариального резерва произошло у пациенток, которые были оперированы в связи с ЭКЯ, в отличие от других доброкачественных образований яичников, отмечены после резекции яичников, в сравнении с кистэктомией, наиболее выраженные изменения функционального состояния яичников. Снижение овариального резерва до 50% после лапароскопического удаления ЭКЯ отмечено Е. Somigliana et al. (2012).

Аналогичного мнения о типе и влиянии проводимого хирургического вмешательства на репродуктивную функцию придерживаются и другие учёные [174, 177, 239].

Причиной снижения овариального резерва и функциональной активности яичников является удаление здоровой ткани яичника вместе с эндометриоидным образованием, что подтверждают исследования [63]. Т. Nachisuga et al. (2002) обратили внимание на наличие удалённой ткани яичника вместе со стенкой образования в 49% наблюдений. Здоровая ткань яичника обнаруживалась до 97% исследуемого материала и толщина удалённой ткани была прямопропорциональна диаметру образований, $p=0,015$ - это подмечено в исследовании Н. Roman et al. (2010). Наличие фолликулов в удалённой ткани яичников подтверждено в работе [181]. Удаленная ткань яичника имела нормальную морфологическую структуру в 19% наблюдений [185]. Л.Ф. Курило и соавт. (2006), И.Ю. Шуляк (2009), L. Muzii et al. (2002) указывали на выраженные нарушения фолликулогенеза при анализе гистологических препаратов, удалённых вследствие кистэктомии, при наличии эндометриоза яичников. Нарушение интраовариального кровотока, возникающее вследствие развития локального воспаления и применения электрокоагуляции с целью гемостаза, которая часто приводит к необратимым структурным изменениям ткани, свертыванию белка, – это одна из причин изменения овариального резерва [189]. При локализации ЭКЯ вблизи ворот яичника, при вылушивании часто возникает повышенная кровоточивость тканей и необходимость использования дополнительной коагуляции [191], а это приводит к наибольшим морфофункциональным изменениям в яичнике, что подчёркивается результатами исследований А.А. Соломатиной и соавт. (2015).

В отношении преимущества использования различных видов хирургических энергий с целью остановки кровотечения данные значительно разнятся [164]. Биполярная электрохирургия отличается локальностью воздействия, а это позволяет границы деструкции контролировать. Несомненно, вследствие более высокого риска повреждения тканей монополярная хирургия признана наиболее

поражающий технологией [193]. Сообщения, имеющиеся в литературных источниках, указывают на более низкую проникающую способность ультразвукового скальпеля, в сравнении с монополярной и биполярной коагуляцией, составляющей 0,9 см, 2,1 см и 1,3 см. соответственно [194]. Применение CO₂ – лазера оказывает наиболее бережное воздействие на ткань яичника [196]. Биполярная коагуляция, в отличие от плазменной энергии и CO₂ – лазера, имеет более выраженное отрицательное влияние на состояние яичников – это тоже подтверждают Н. Roman et al. (2011).

По поводу использования плазменной энергии также имеются сообщения [25]. Полученные исследования трактуют о наиболее щадящем воздействии аргоноплазменной коагуляции на ткань яичника, в отличие от биполярной – это выявили М.Ф. Дофман и соавт. (2013). Систему Plasma-Jet отличает и полная деструкция эндометриоидной выстилки ЭКЯ, а не только минимальное повреждающее воздействие на ткань яичника, - так считают А.И. Давыдов и соавт. (2012). На преимущество использования шовной техники с целью гемостаза указывают некоторые учёные [203], но необходимость использования дополнительного электрохирургического воздействия возникает часто.

Остается злободневной проблемой в отношении тактики ведения пациенток с ЭКЯ небольших размеров при отсутствии клинических симптомов, которая является сложной задачей для многих клиницистов. Выполнять дренирование, санирование и коагуляцию или вапоризацию стенки кисты после тщательной ревизии для эндометриоидных образований диаметром менее 3 см, свыше или равной 3 см – выполнять полное удаление стенки кисты вследствие необходимости получения гистологического заключения для исключения малигнизации, - это рекомендует с 2008 года Европейская ассоциация репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) [168]. Аналогичного мнения придерживаются и другие учёные [179].

Осуществлять двухэтапное лечение: частичное удаление стенки образования и гормональную терапию на протяжении 3 месяцев с последующим оперативным вмешательством, если возникают технические сложности. При

наличии болевого синдрома и бесплодия при любых размерах, в отсутствии клинических проявлений при диаметре свыше 3 см, считают необходимым оперировать ЭКЯ М. Busacca и M. Vignali (2009). Между прочим, наоборот, выполнять тщательный адгезиолизис и удаление эндометриоидной кисты, независимо от размеров образования, рекомендуют учёные Л.В. Адамян и соавт. (2006), А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина (2002). И вопрос ведения пациенток с эндометриоидными образованиями яичников до применения ВРТ остаётся спорным. Часто у женщин, которые проходили лечение вследствие бесплодия, в анамнезе нередко имеют место перенесенные оперативные вмешательства из-за эндометриоза яичников [198]. Достоверной разницы исходов ВРТ у пациенток с кистэктомией в анамнезе вследствие эндометриоидных образований яичников не выявили и указывают на целесообразность удаления ЭКЯ исследователи Р. Veretta et al. (1998) и M. Canis et al. (2003).

На преимущество сочетанной техники вылушивания и СО₂-лазерной вапоризации трудно удаляемых при кистэктомии участков ЭКЯ и расположенных вблизи ворот яичника обратили внимание ряд учёных [201]. Следовательно, учитывая выше изложенное, достичь согласия в отношении выбора одной из описанных техник оперативного вмешательства при эндометриозе яичников довольно сложно.

Однако наблюдаются худшие результаты ВРТ у пациенток, которые перенесли кистэктомию в анамнезе: отмечается снижение чувствительности к стимуляции, уменьшение количества доминантных фолликулов и полученных яйцеклеток, - это подтверждают большинство авторов [199]. Установлено более выраженное снижение овариального резерва, в связи с увеличением размера ЭКЯ. Снижение является статистически достоверным и при размерах образования менее или равной 3 см, в том числе. Уменьшение овариального резерва обусловлено ранее выполненной лапароскопической кистэктомией эндометриоидного образования [200]. Вследствие чего специалисты, которые занимаются проблемой бесплодия, не видят необходимости в удалении эндометриоидной кисты до выполнения процедуры ЭКО, прежде всего для

эндометриоидных кист в диаметре менее 3 см [71].

Следовательно, причины рецидивирования не известными остаются до сих пор [22], и поэтому необходимо помнить постановку задач лечения эндометриоза, сформулированную в 2008 году в обзоре практического комитета американского общества репродуктивной медицины: «Эндометриоз следует рассматривать как длительно текущее заболевание, требующее планового лечения в течение всей жизни, цель которого – добиться максимально эффективного использования медикаментозной терапии и избежать повторных операций» [60, 128].

Пациенткам с рецидивом эндометриоза яичников уделяется пристальное внимание, так как существуют литературные источники, которые указывают на выраженные нарушения функции яичников, на снижение овариального резерва после повторных оперативных вмешательств, выполненных в связи с эндометриоидными образованиями [18]. Через 4 года с момента хирургического лечения необходимость повторной госпитализации для оперативного лечения составляет 27 % [205], причём более, чем у половины больных, выполняется повторное вмешательство, кроме того, впоследствии требуется три (а то и больше) операции каждой третьей из них [237].

1.5.2 Комбинированное лечение эндометриоидных кист яичников

Комбинированное лечение при ЭКЯ в наше время включает в себя использование гормональных препаратов с противорецидивной целью как до, так и после хирургического лечения. Относительно предоперационной гормональной терапии ЭКЯ в литературных источниках имеются противоречивые данные [6]. Предоперационная подготовка гормональными препаратами прогестинами или а-ГнРг, используется с целью облегчения клинических симптомов, приводят к уменьшению размеров эндометриоидных кист на 50–60%, что облегчает проведение лапароскопической операции [39].

Зарубежные исследователи имели неоднозначное отношение к гормональной терапии ещё в прошлом столетии и считают нецелесообразным проведение

гормональной терапии в качестве предоперационной подготовки при наличии ЭКЯ, учитывая высокую стоимость и отсутствие достоверных преимуществ этой терапии [25]. Применение а-ГнРГ перед оперативным лечением снижает рецидивирование ЭКЯ – это согласно наблюдениям J. Donnez et al. (2010).

Относительно роли послеоперационного медикаментозного лечения с целью профилактики существуют противоречивые данные. Рецидив эндометриoidных образований яичников после хирургического лечения гораздо чаще выявляется у пациенток, которые впоследствии не получали гормональную терапию, – так считают большинство учёных как отечественных, так и зарубежных [219], достоверная разница, однако, наоборот, не установлена другими учеными [240].

Лечение больных эндометриозом яичников должно быть строго индивидуальным и определяться следующими параметрами: возрастом пациентки, локализацией и распространенностью патологического процесса, выраженностью клинической картины заболевания, длительностью течения заболевания, отношением к беременности, состоянием преморбидного фона – таково мнение многих авторов [211]. Послеоперационную гормональную терапию после удаления ЭКЯ предлагают проводить И.С. Сидорова и А.Л. Унанян (2011) на основании изучения и индивидуального прогнозирования рецидивирования образований. С учетом вида, дозы и длительности применения гормонального препарата определяется и характер, и длительность гормональной терапии [58, 92, 25, 28, 216]. На целесообразность выбора характера гормональной терапии в послеоперационном периоде, в зависимости от морфологического строения эндометриoidного образования, наличием или отсутствием кровотока в кисте при доплерометрии обратила внимание А.В. Пашкова (2004). После операции при железисто-кистозном варианте рекомендует назначение терапии (а-ГнРг или прогестины - Неместран); целесообразно применение эстроген-гестагенных препаратов, при кистозном типе кисты с кровотоком в стенке; гормональная терапия не показана при аваскулярных кистах. В зависимости от морфологического варианта образования и уровня СА-125 крови должна определяться продолжительность лечения – это мнение А.В. Пашковой (2004).

Вследствие наличия большого количества побочных эффектов в наше время антигонадотропины и антигестагены применяются редко, а предпочтение отдается нескольким группам препаратов: прогестинам, КОК, а-ГнРГ.

1.5.3 Гормональное лечение эндометриoidных кист яичников

Медикаментозное (гормональное) лечение при небольших размерах эндометриoidных кист позволяет сохранить овариальный и фолликулярный резерв и, как следствие, фертильность женщины [182]. В качестве терапии эндометриоза используют несколько пероральных прогестинов: медроксипрогестерон ацетат (Депопровера), дидрогестерон (Дюфастон), диеногест (Визанна) [123]. Препарат “Визанна”, содержащий 2 мг диеногеста по эффективности не уступает даназолу и а-ГнРГ, согласно данным М. Cosson (2002), и это аналогично результатам недавно проведённых исследований Р. McCormack et al. (2010), значительно выше его безопасность и толерантность, вместе с тем диеногест не приводит к изменению плотности костной ткани, а это позволяет в течение длительного времени проводить лечение [174].

Гормональное лечение приводит к регрессу эндометриoidных поражений, создавая состояние гипоестрогении или доминирования прогестагенного влияния [209]. На первом Европейском конгрессе по эндометриозу в 2012 г. в Сиене было отмечено, что не подлежат хирургическому лечению ЭКЯ до 3 см в диаметре и с ними можно допускать беременность [99]. В последнее время на российском рынке зарегистрирован новый препарат для лечения эндометриоза, содержащий 2 мг диеногеста.

Диеногест является производным 19-нортестостерона, официально зарегистрирован в РФ, основным показанием является лечение эндометриоза. Препарат представляет собой пероральный прогестаген четвертого поколения, обладающий антиандрогенным действием, высокой селективностью и

аффинностью к прогестероновым рецепторам, что в сочетании с высокой биодоступностью (90%) позволяет использовать его в низких дозах. Это, в свою очередь, минимизирует риск развития нежелательных лекарственных реакций, чему способствует отсутствие глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности. Препарат умеренно снижает уровень эстрогенов в яичниках. Диеногест не вызывает гиперферментемию, не повышает свертываемость крови, не влияет на липидный профиль и минеральную плотность костной ткани. Многочисленными клиническими исследованиями показано, что данный препарат успешно купирует боль, связанную с эндометриозом (диеногест подавляет экспрессию фактора роста нервов, который является ключевым медиатором генерации боли, связанной с эндометриозом [31]), включая дисменорею, предменструальную боль, диспареунию и диффузную тазовую боль по сравнению с плацебо [69, 217].

Достоверных отличий в эффективности различных препаратов из группы КОК не было установлено вследствие недавнего исследования А. Mohamed et al. (2010), и поэтому предпочтение какому – либо из них учёные не отдают. В Рекомендациях по гормональной контрацепции, выработанной в ходе 36-ой рабочей встречи «Цюрихского дискуссионного клуба» в 2006 году были также рассмотрены преимущества непрерывного режима использования КОК при эндометриозе [1]. Безусловно, по рекомендациям ведущих гинекологических обществ КОК являются препаратом выбора при лечении эндометриоза [2, 1]. По мнению экспертов NICE не все КОК в Великобритании одобрены для лечения эндометриоза (Endometriosis: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 6 September 2017 nice.org.uk/guidance/ng73). К применению агонистов гонадотропного релизинг-гормона (а-ГнРГ), которые в настоящее время считаются одними из эффективных гормональных препаратов в лечении эндометриозных образований, возрастает интерес с 90 – х годов [68, 92]. Депонированным формам а-ГнРГ (Золадекс, Диферелин, Бусерелин-депо, Люкрин - депо, Декапептил - депо) отдаётся наибольшее предпочтение [118]. С целью

профилактики раннего рецидива после удаления эндометриоидных кист считали целесообразным назначать а-ГнРГ в течение 6 мес. в непрерывном режиме. Однако количество инъекций а-ГнРГ в течение 3-х или 6-ти мес. не влияет на частоту рецидивирования ЭКЯ после хирургического лечения – к такому выводу пришли D. Lee et al. (2010). На повышение эффективности хирургического лечения эндометриоза яичников при терапии а-ГнРГ на 25% обратили внимание Л.В. Адамян и соавт. (2002). Самую высокую эффективность лечения, составляющую 94%, имеют а-ГнРГ. Преимущество а-ГнРГ перед терапией КОК подтверждают Н.Н. Рухляда и соавт. (2012), а также необходимость назначения а-ГнРГ после нерадикального хирургического лечения ЭКЯ, особенно при двустороннем поражении яичников, тяжелом инфильтративном эндометриозе и эндометриоидных образованиях более 7 см в диаметре [169]. Однако на продолжительность лечения накладывает определённые ограничения выраженность побочных эффектов. При приеме а-ГнРГ рекомендуют проводить Add-back-терапию с началом курса лечения не менее 6 мес., с целью уменьшения тяжести побочных эффектов.

К изучению проблемы оптимальной тактики ведения пациенток с ЭКЯ до и более 30 мм для сохранения репродуктивного здоровья интерес не проходит, именно об этом свидетельствует обзор представленной литературы. При наличии эндометриоидных образований яичников изучение овариального резерва имеет важное значение, как в научном, так и в практическом отношении. Эффективные, патогенетически обоснованные подходы к лечению эндометриоза яичников помогут выработать дальнейшие планы для сохранения репродуктивного потенциала женщин.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными целями и задачами нами были обследованы и пролечены 164 пациентки репродуктивного возраста с эндометриоидными образованиями яичников за период с 2013 по 2016 гг. Диссертационная работа выполнялась на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ (зав. кафедрой, д.м.н. Сахаутдинова И.В.), Клиника ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, ГБУЗ РБ ГKB №21 г. Уфы, ГБУЗ РБ поликлиника № 50 г. Уфы, ГБУЗ РБ ГKB №3 г. Уфы.

В зависимости от индивидуально подобранной тактики лечения пациентки были распределены на две группы. В I группу вошла 71 пациентка с эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ) размерами до 3 см, которым согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям назначался препарат Диенгест в дозе 2 мг (эмпирическое лечение). Данный препарат официально зарегистрирован в РФ для лечения эндометриоза и представляет собой пероральный прогестаген четвертого поколения, обладающий высокой селективностью к прогестероновым рецепторам, коротким периодом полувыведения (9–11 часов), высокой биодоступностью (90%), отсутствием негативных метаболических и сосудистых эффектов.

Во II группу вошли 93 пациентки с ЭКЯ размерами более 3 см, которым было проведено комбинированное двухэтапное лечение. Основными показаниями к проведению лечебно-диагностической лапароскопии были: выраженный болевой синдром, наличие ЭКЯ по данным осмотра и УЗИ органов малого таза более 3 см., а также бесплодие в сочетании с поздним репродуктивным возрастом, женщины старше 35 лет.

На первом этапе выполнялась лечебно-диагностическая лапароскопия с гистологической верификацией диагноза. В соответствии с рекомендациями ведения бпациенток с бесплодием во время лечебно-диагностической лапароскопии проводилась оценка состояния полости матки путем гистероскопии с биопсией эндометрия, с целью выявления проходимости маточных труб

выполнялась хромогидросальпингоскопия. На втором этапе в послеоперационном периоде, с целью профилактики рецидивов эндометриоза, в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по ведению пациенток с эндометриозом, всем пациенткам назначалась медикаментозная терапия диеногестом сроком от 6 до 12 месяцев.

Критериями включения в исследование явились: репродуктивный возраст, эндометриоидные кисты яичников, подтвержденные УЗВ исследованием, (размерами до 3 см вошли I группу и более 3 см - во II группу), клинические проявления наружного генитального эндометриоза: нарушение менструального цикла (мено - и метроррагии), боли в нижних отделах живота и поясничной области различной интенсивности, диспареуния, эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Женщины, включенные в наше исследование, имели заключение уролога своего мужа о нормоспермии и нормозооспермии по результатам спермограммы.

Критерии исключения из исследования – отсутствие эндометриоза яичников, наличие сочетанных факторов бесплодия (трубно-перитонеальный, маточный, мужской), отказ пациентки от участия в исследовании.

3.1 Методы исследования

После подробного изучения анамнеза всем пациенткам было проведено клиническое обследование, которое включало в себя: общий осмотр, оценку состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, мочевыделительной и пищеварительной систем, пальпацию молочных желез. Гинекологический статус оценивался на основании осмотра наружных половых органов, влагалища и шейки матки с помощью зеркал, бимануального влагалищного исследования.

Лабораторные методы диагностики выполнялись согласно общепринятым стандартам исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, определение группы крови и резус-фактора, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, анализ крови на RW, ВИЧ, Hbs-Ag. Обязательным было проведение ЭКГ и

флюорографии органов грудной клетки, микроскопии влагалищного мазка и мазков на онкоцитологию.

В работе были использованы специальные методы исследования: УЗИ органов малого таза (на 5–7 день от начала менструации), выполненного в режимах 2D с использованием аппаратов «Medison SonoAceX8» (Корея), «Fucuda-Denshi» (Япония), относящихся к системе контактного сканирования, с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков с частотой 3,5 и 5,0 МГц. Трансвагинальное УЗИ является самым доступным и лучшим методом визуализации. Ультразвуковые эндокавитальные методы исследования считаются наиболее оптимальными, общедоступными, информативными в алгоритме обследования больных с разными формами яичниковых образований. Наиболее типичными эхографическими признаками ЭКЯ являются следующие: расположение кисты сзади и сбоку от матки, наличие средней и повышенной эхогенности, не смещаемой мелкодисперсной взвеси, двойной контур образования [35]. Некоторые авторы приводят ультразвуковое описание поверхностного поражения яичников эндометриозом, при котором эндометриоидные гетеротопии локализуются по наружной поверхности яичника на овариальной капсуле в виде эхопозитивного включения округлой, овальной или глыбчатой формы, с ровными и четкими контурами или с короткими одиночными тяжами [79]. Структура однородная. Эхоплотность высокая или очень высокая. Контур яичника деформируется за счет частичного погружения ее в овариальную ткань в области эндометриоидной гетеротопии, но она всегда четко отграничена от яичника несколько утолщенной и уплотненной, на уровне поражения, капсулой. При отсутствии фиброзных изменений в ткани эндометриоидной гетеротопии или вокруг нее (низкая эхоплотность патологического включения) визуализация очага поражения практически невозможна. Эхография в сочетании с цветным доплеровским картированием и доплерометрией – это неинвазивный метод, который достаточно информативный, что дает возможность динамического наблюдения за физиологическими и патологическими процессами, происходящими в

эндометрии, яичниках и в матке. Во время исследования определяли: положение, размеры, структуру матки, состояние эндометрия, эндоцервикса, объем пораженного и коллатерального яичников, а так же изучали структуру и эхогенность пораженного яичника, подсчитывали количество АФ и их величину, измеряли показатели интраовариального кровотока, размеры и количество эндометриоидных кист. Объем яичников рассчитывался по формуле уплощенного эллипса (длина-ширина-толщина*0,523). Так же во время исследования мы обращали особое внимание на эхогенность и неоднородность стромы пораженного яичника. У 27,4% (45) пациенток строма между фолликулами была однородной, у 72,6% (119) неоднородной. У 24,4% (40) пациенток эхогенность стромы яичника была сопоставима с нормальным миометрием, у 4,9% (8) пациенток эхогенность ниже, и у большинства 70,7%(116) эхогенность была выше, чем в миометрии.

С помощью эндокавитального ЦДК в масштабе реального времени проводилась оценка гемодинамики в маточных сосудах и интраовариального кровотока в области ворот, стромальный и перифолликулярный, а так же в стенке эндометриоидной кисты. Для расчета индекса резистентности, ПИ, пиковой систолической скорости использовались средние значения, полученные при автоматическом измерении кривых скоростей кровотока зафиксированных на мониторе в виде 3-6 последовательных сердечных циклов.

Для лучшей визуализации цветовых локусов размер «окна» уменьшался до максимально возможных размеров. Во время исследования применялся частотный фильтр для удаления доплеровского сдвига, обусловленного пульсацией стенок сосудов.

В наших исследованиях ультразвуковое заключение о наличии ЭКЯ устанавливался в тех наблюдениях, когда визуализировались следующие эхопризнаки: однокамерное образование округлой или овальной формы; неравномерно утолщенная стенка от 1,0-6,0 мм; пристеночные гиперэхогенные включения однородной структуры диаметром 5-10 мм; содержимое гипо-изо-гиперэхогенное с несмещаемой мелкодисперсной взвесью; при ЦДК - единичные

сосуды в стенке с ИР 0,5-0,6; отсутствие изменений эхоструктуры при динамическом наблюдении в разные фазы менструального цикла.

Все пациентки проходили УЗИ до и после лечения в сроки через 1,3,6,12 месяцев, по окончании которого мы сравнивали полученные результаты между первой и второй группами.

Динамический контроль эффективности проведенного лечения осуществляли при динамическом обследовании пациенток в консультативной поликлинике, в сроки через 1,3,6,12 и далее 1 раз в полгода. В указанные сроки пациентки проходили клинико-лабораторное обследование, которое включало гинекологический осмотр, определение гормонального статуса, УЗИ с использованием ЦДК. Оценка выраженности тазовой боли, дисменореи, диспареунии проводилась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли. Отдаленные результаты проведенного лечения оценивали на основании данных о восстановлении репродуктивной функции, динамики клинических проявлений, частоты рецидива.

В диагностически сложных случаях использовалась магниторезонансная томография (МРТ) на аппарате экспертного класса TOSHIBA «Vantage Titan» 1,5 Тсл.

Лапароскопия и гистероскопия выполнялась по показаниям на аппаратах фирмы «KARL-STORZ»(Германия) с последующим выскабливанием полости матки и цервикального канала с последующим гистологическим исследованием полученных соскобов.

Кольпоскопию проводили с помощью кольпоскопа «OLIMPUS OCS-500» (Япония) с видеоприставкой «NDS EndoVue».

Из специальных лабораторных методов исследования проводились: исследование уровня АМГ — в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа до и после лечения в сроки через 1,3,6,12 месяцев. Для определения уровня АМГ использовалась тест-система «Вектор-БЕСТ» (Россия). Полученные результаты сопоставлялись с референсными значениями гормонов для женщин репродуктивного возраста в фолликулярную фазу менструального цикла: АМГ -

1,00–10,60 нг/мл (независимо от возраста). Проводилось исследование концентрации онкомаркеров СА 125, тест-система «Вектор-Бест СА 125» (Россия), полученные данные сопоставлялись с референсными значениями СА 125–0,0–35,0 МЕ/мл.

Перед оперативным вмешательством все пациентки подписывали информированное добровольное согласие.

С целью верификации клинического диагноза все макропрепараты (капсула кисты яичника), удаленные во время лапароскопической операции были отправлены на гистологическое исследование, по показаниям проводилось иммуногистохимическое исследование операционного материала.

При динамическом наблюдении пациенток из обеих групп в сроке через 1,3,6,12 месяцев после консервативного и комбинированного лечения оценивали жалобы, характер репродуктивной функции.

3.2 Статистическая обработка данных

Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационной статистики, пакета программ Statistica 8.0. Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро-Вилка. При нормальности распределения признака оценку значимости различий проводили с использованием t-критерия Стьюдента, достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Для описания групп использованы медиана и межквартильный интервал (интервал между 25- и 75-м процентилями). Дисперсионный анализ проводили с помощью H-критерия Краскела-Уоллиса, для множественных сравнений использован Q-критерий Дана. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

При указании в тексте на увеличение или уменьшение того или иного показателя имеются в виду статистически достоверные различия.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

У всех пациенток были проанализированы жалобы основного заболевания, история его развития и течения.

Возраст женщин колебался от 19 до 45 лет. Средний возраст составил $32,3 \pm 5,3$ лет ($M \pm SE$), в I группе $32,8 \pm 6,1$ года, во II группе – $32,0 \pm 4,7$ лет.

В большинстве случаев возраст, при котором диагностировались ЭКЯ в обеих группах составил 26-35 лет.

Социально-гигиеническая характеристика включала в себя: изучение распространенности вредных привычек (алкоголь и табакокурение), удовлетворенность в браке, наличие физических и эмоциональных стрессовых ситуаций, несоблюдение режима труда и отдыха, форма проведения досуга. В ходе исследования выяснилось, что 34,4 % женщин репродуктивного возраста эпизодически принимали алкоголь. Табакокурение эпизодически отмечали 49,1% женщин, постоянно курили 29,3%. Удовлетворенность в браке высказали 52,4%. Стрессовые ситуации испытывали 41,1% женщин. Пассивный досуг предпочитали 62,3% женщин. Среди наблюдаемых нами женщин большинство (43,4%) явились коренными жителями города. Уровень образования имеет не последнее значение в реализации репродуктивной функции у женщин. В нашем исследовании 65,2% (107) пациенток имели высшее образование, среднее специальное имели 34,8%(57).

У всех женщин был тщательно изучен анамнез, включавший в себя: перенесенные и хронические экстрагенитальные, гинекологические заболевания, перенесенные оперативные вмешательства. При изучении специфических функций женского организма особое внимание уделялось таким функциям, как менструальная, половая и репродуктивная.

Изучение особенностей менструальной функции установило, что средний возраст менархе составил $13,3 \pm 1,2$ лет. При этом возраст менархе с 8 -12 лет отмечен у 30,5% (50 женщин) обследованных женщин, с 15-16 лет – у 15,2% (25

женщин). У большинства обследованных женщин возраст менархе составил 13-14 лет – 54,3% (89 женщин).

Продолжительность менструального цикла у большинства больных 67,7%(111 женщин) находилась в пределах 25-29 дней. Удлиненный цикл (более 30 дней) отмечен в 25,0% (41 женщина), укороченный (менее 24 дней) – в 7,3%(12 женщин) наблюдений (табл.1)

У 75,0% (123) женщин менструация длилась до пяти дней, у 25,0% (41) пациенток длительность менструального кровотечения была более пяти дней, жалобы на обильные менструации предъявляли 21,3% (35) больных, а у 36,0% (59) – менструации сопровождались болями различной интенсивности.

Нарушения менструальной функции в анамнезе в виде дисменореи отмечалась у 29,9% (49), аномальные маточные кровотечения у 24,8% (41) женщин, обильных менструальных кровотечений наблюдались у 21,3% (35) пациенток. На длительные и обильные менструации жаловались 24,4% (40) женщин, олигоменорея была у 6,1% (10), аменорея в анамнезе наблюдалась у 5,5% (9).

При анализе полученных данных достоверных различий по основным параметрам менструального цикла в исследуемых группах не выявлено.

Таблица 1 - Продолжительность менструального цикла

Продолжительность цикла (в днях)	Количество больных n=164				Итого n=164	
	1 группа n=71		2 группа n=93			
	абс. ч	в %	абс. ч	в %	абс. ч	в %
25-29 дней	47	66,2	64	68,8	111	67,7
Более 30 дней	18	25,4	23	24,7	41	25,0
Менее 24 дней	6	8,5	6	6,5	12	7,3

У пациенток в I группе основными были жалобы на мажущие кровянистые выделения до и после менструации 54,9% (39) и 22,6% (37) пациенток соответственно, на дисменорею у 21,1%(15) пациенток, диспареунию у 12,7% (9) пациенток, боли не связанные с менструацией и половой жизнью у 87,3% (62)

пациенток.

Во II группе наиболее частыми были жалобы диспареунию 70,2% (65) пациенток. Второй по частоте была жалоба на мажущие кровянистые выделения до и после менструации 69,9% (65) и 50,5% (47) пациенток соответственно. Боли не связанные с менструацией и половой жизнью отмечались у 34,4% (32) пациенток, дисменорея у 20,4% (19) пациенток II группы.

Таким образом, превалирующей у пациенток I группы была жалоба на нарушение менструального цикла, мажущие кровянистые выделения, боль не связанные с менструацией и половой жизнью, а у пациенток второй группы у большинства пациенток на диспареунию.

Таблица 2 - Основные жалобы пациенток

Продолжительность цикла (в днях)	Общее количество пациенток n=164				p
	1 группа n=71		2 группа n=93		
	абс.ч.	в %	абс.ч.	в %	
Скудные кровянистые выделения до менструации	39	54,9	65	69,9	p=0,054
Мажущие кровянистые выделения после менструации	37	22,6	47	50,5	p=0,001
Дисменорея	15	21,1	19	20,4	p=0,932
Диспареуния	9	12,7	65	70,2	p=0,001
Боли, не связанные с менструацией и половой жизнью	62	87,3	32	34,4	p=0,001

Помимо выше перечисленных жалоб, большинство женщин беспокоило отсутствие наступления беременности при регулярной половой жизни в течение одного года и более. Анализ изучения репродуктивной функции показал: одна и более беременность в анамнезе была у 59,8% (98) из обследованных женщин обеих групп. Так у пациенток обеих группы у 73,2 % (120) женщин преобладало первичное бесплодие, а вторичное у 26,8% (44) женщин. Роды в анамнезе были у

57,9% (95) женщин, аборт – у 19,5%(32), у 27,4%(45) пациенток беременность закончилась самопроизвольным прерыванием в сроки 5-12 недель гестации. Операции по поводу внематочной беременности перенесли 7,3% (12) больных.

У 95,1% (156) пациенток проводилось стационарное и/или амбулаторное обследование и лечение по поводу острых или хронических тазовых болей не уточненного генеза. Среди перенесенных гинекологических заболеваний наиболее часто встречались воспалительные заболевания органов малого таза у 60,4% (99). На втором месте по частоте встречаемости были доброкачественные образования яичников 24,4% (40). У пациенток второй группы в 1,4 раза чаще встречались воспалительные заболевания органов малого таза и в 2,6 раза чаще доброкачественные образования яичников. Заболевания шейки матки в анамнезе были отмечены у 15,2% (25) пациенток.

Раздельное диагностическое выскабливание по поводу гиперпластических процессов эндометрия было у 37,2% (61) женщин.

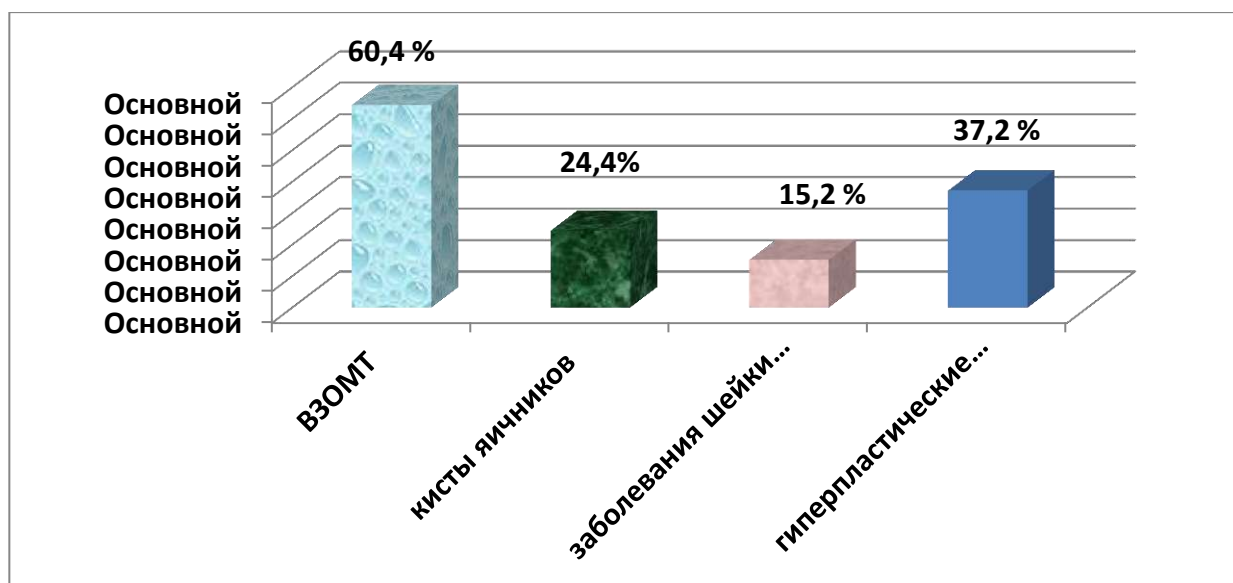


Рисунок 1 - Перенесенные гинекологические заболевания пациенток

Оперативные вмешательства на придатках матки по поводу доброкачественных образований яичников в анамнезе перенесли 6,7% (11) пациенток, миомэктомия была выполнена у 3 (1,8%) пациенток.

Наиболее частыми перенесенными экстрагенитальными заболеваниями, выявленными при сборе анамнеза, были болезни органов дыхания у 26,8%,

органов пищеварения - 23,2%, болезни системы кровообращения- 21,3 %, мочевыделительной системы-13,4 %, эндокринной системы, нарушения питания и обмена веществ-11,0%, костно-мышечной системы-4,3 % (табл.3).

Таблица 3 - Структура перенесенных экстрагенитальных заболеваний

№ п/п	Заболевания	Количество больных n=164	
		абс. ч.	в %
1	Болезни органов дыхания	44	26,8
2	Болезни органов пищеварения	38	23,2
3	Болезни системы кровообращения	35	21,3
4	Болезни мочеполовой системы	22	13,4
5	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	18	11,0
6	Болезни костно-мышечной системы	7	4,3

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ

4.1. Результаты консервативного лечения и комплексная оценка овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников до 3 см

Эндокавитальное УЗИ - доступный и неинвазивный метод оценки состояния яичников. Всем пациенткам до начала лечения проводилось эндокавитальное УЗИ с определением размеров и объема обоих яичников, расположения, структуры, диаметра, объема ЭКЯ, функционального состояния яичников (изучение фолликулогенеза, гемодинамики интраовариального кровотока, подсчет антральных фолликулов, их расположение и величина).

I группу составила 71 пациентка репродуктивного возраста с первичными и рецидивирующими ЭКЯ, подтвержденными УЗ-исследованием, диаметром до 3 см, с клиническими проявлениями наружного генитального эндометриоза (нарушение менструального цикла (мено - и метроррагии), боли в нижних отделах живота и поясничной области различной интенсивности, диспареуния, эндометриоз-ассоциированное бесплодие).

Согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям, эти пациентки получили консервативное гормональное лечение. С этой целью был назначен препарат диеногест в дозе 2 мг сроком от 6 до 12 месяцев.

По локализации ЭКЯ пациентки I группы распределялись следующим образом: у 39 (54,9%) пациенток I группы ЭКЯ локализовались в левом яичнике, у 19 (26,8%) – в правом яичнике, а у 13 (18,3%) – ЭКЯ обнаружены в обоих яичниках, то есть преобладала левосторонняя локализация кист (рис. 2).

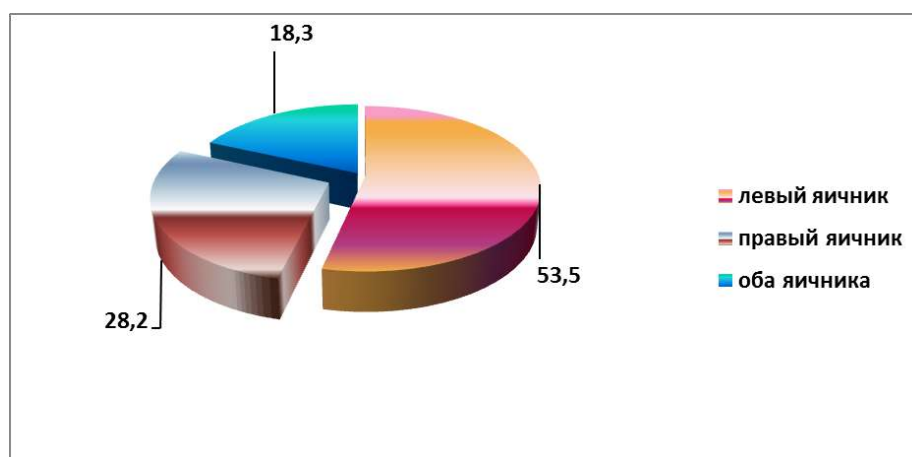


Рисунок 2 - Локализация эндометриоидных кист у женщин I группы, в %

Двойной контур кисты обнаруживался у 21,1% (15) пациенток I группы. У всех пациенток I группы ЭКЯ были с мелкодисперсной взвесью. Эхо-признак наличия единичных и/или множественных включений повышенной эхогенности, также как и двойной контур ЭКЯ, свидетельствует о давности процесса и подтверждается литературными данными. Они были обнаружены у 63,4% пациенток I группы. Округлая форма встречалась у 84,5% (60) пациенток I группы, а овальная – у 15,5% (11).

В ходе клинического наблюдения было обнаружено, что у пациенток I группы, несмотря на небольшие размеры ЭКЯ (до 3 см в диаметре), при наличии эхографических признаков (двойной контур и наличия единичных и/или множественных включений повышенной эхогенности) эффективность консервативного лечения была снижена, что характеризовалось отсутствием динамики уменьшения ЭКЯ и восстановления фертильной функции. В связи с чем, у этих пациенток через полгода была пересмотрена дальнейшая тактика лечения в пользу комбинированного.

4.1.1 Оценка влияния консервативного лечения на клинические проявления

Оценка эффективности лечения у пациенток I группы с локализацией ЭКЯ в левом яичнике выявила статистически значимое снижение тазовой боли и дисменореи - в 3 раза по сравнению с исходными ($p < 0,00001$), а диспареунии - в 4 раза ($p < 0,00001$) (табл. 4).

Таблица 4 – Динамика выраженности тазовой боли, дисменореи и диспареунии (по ВАШ) у пациенток I группы при расположении ЭКЯ в левом яичнике

Показатель	До лечения	После лечения(12 мес)
Тазовая боль	5,50 [4,0 – 7,0]	2,0 [1,0 – 2,0] $p < 0,00001$
Дисменорея	5,50 [4,0 – 6,0]	2,0 [1,0 – 2,0] $p < 0,00001$
Диспареуния	4,0 [3,0 – 5,0]	1,0 [1,0 – 2,0] $p < 0,00001$

p – отличие от исходного уровня

Лечение диеногестом обеспечило у пациенток I группы с локализацией ЭКЯ в правом яичнике снижение на 60% тазовой боли, дисменореи и диспареунии (табл. 5).

Таблица 5 – Динамика выраженности тазовой боли, дисменореи и диспареунии у пациенток I группы при расположении ЭКЯ в правом яичнике

Показатель	До лечения	После лечения
Тазовая боль	5,0 [4,0 – 6,0]	2,0 [1,0 – 2,0] $p = 0,00002$
Дисменорея	5,0 [4,0 – 6,0]	2,0 [2,0 – 2,0] $p = 0,00270$
Диспареуния	5,0 [4,0 – 6,0]	2,0 [1,0 – 3,0] $p = 0,00001$

p – отличие от исходного уровня

Следует подчеркнуть, что при двухстороннем поражении яичников у пациенток I группы наблюдалось наибольшее снижение выраженности тазовой боли - в 6 раз по сравнению с исходной (табл. 6). Дисменорея и диспареуния уменьшились в среднем на 60% (табл. 6).

Таблица 6 – Динамика выраженности тазовой боли, дисменореи и диспареунии у пациенток I группы при расположении ЭКЯ в обоих яичниках

Показатель	До лечения	После лечения
Тазовая боль	6,0 [5,0 – 8,5,0]	1,0 [1,0 – 1,0] $p = 0,00005$
Дисменорея	5,5 [5,0 – 6,0]	2,0 [2,0 – 2,0] $p = 0,00395$
Диспареуния	5,0 [4,0 – 7,0]	2,0 [1,0 – 2,0] $p = 0,00049$

p – отличие от исходного уровня

4.1.2 Комплексная оценка овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников до 3 см

Ультразвуковая оценка стромы пораженного яичника с оценкой эхогенности показала, что у это 50,7% (36) пациенток эхогенность стромы яичника была сопоставима с нормальным миометрием, у 45,1% (32) пациенток эхогенность была выше, чем в миометрии, у 4,2% (3) пациенток - ниже.

Таблица 7 - Размеры эндометриоидных кист у пациенток I группы

Локализация ЭКЯ		Диаметр ЭКЯ, мм	Толщина стенки ЭКЯ, мм
Левый яичник		21,70 [17,0 – 24,70]	2,0 [1,70 – 2,70]
Правый яичник		22,0 [15,30 – 23,30]	1,9 [1,50 – 2,10]
Двухсторонние кисты	левый яичник	22,30 [14,70 – 23,0]	2,15 [1,35 – 2,45]
	правый яичник	16,30 [14,0 – 19,0]	1,5 [1,40 – 1,70]

У пациенток I группы при локализации ЭКЯ в левом яичнике в ходе лечения была выявлена следующая динамика размеров кисты: через 3 месяца диаметр ЭКЯ уменьшился почти на 50% ($p=0,000003$), через 6 месяцев – на 40% ($p<<0,00001$), а через 12 месяцев – на 70% ($p<<0,00001$) по сравнению с исходными размерами ЭКЯ (до лечения) (рис. 3).

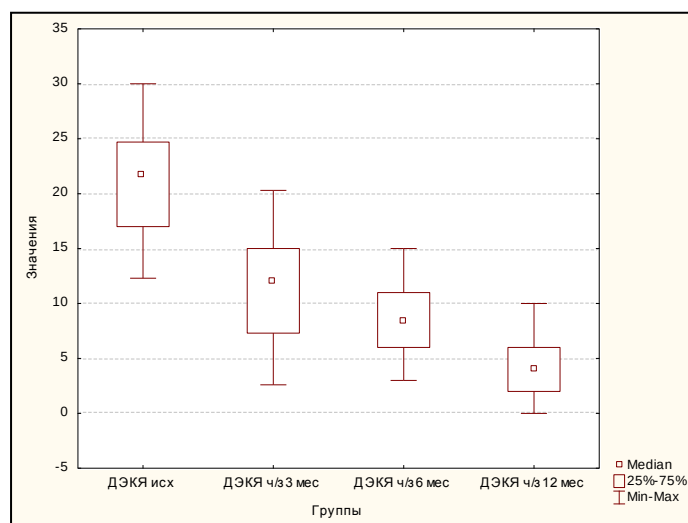


Рисунок 3 - Динамика размеров эндометриоидных кист у пациенток I группы при локализации эндометриоидной кисты в левом яичнике

У пациенток I группы было выявлено нарушение интраовариального кровотока, что проявилось отсутствием снижения индекса резистентности во вторую фазу менструального цикла (рис 4).

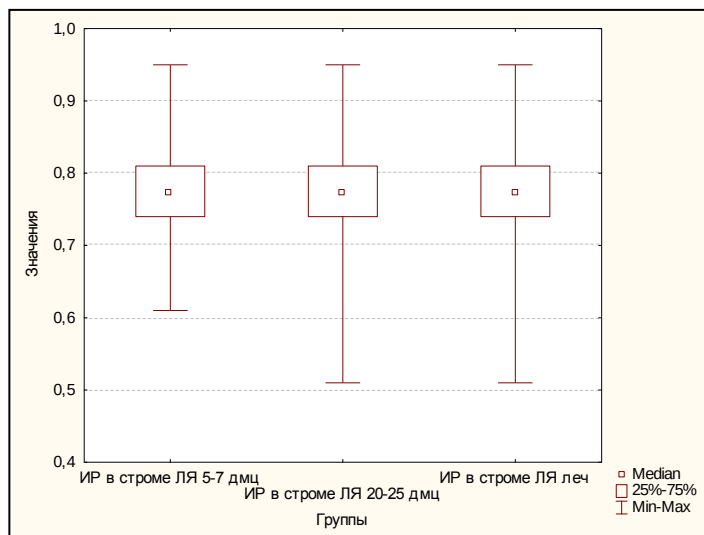


Рисунок 4 – Индекс резистентности в строме яичника в разные фазы менструального цикла у пациенток I группы при локализации эндометриоидной кисты в левом яичнике

Изучение гемодинамики при локализации ЭКЯ в левом яичнике по результатам лечения не выявило изменения ИР в маточной артерии ($p=0,4068$), воротах яичника ($p=0,7592$), строме яичника ($p=0,7546$) и стенке кисты яичника ($p=0,7483$) (рис. 5А, Б, В, Г).

При локализации ЭКЯ в левом яичнике число АФ в контрлатеральном яичнике до лечения составило 8,0 [7,0 – 9,0] фолликулов в одном эхосрезе, а в пораженном - 4,0 [3,0 – 5,0] фолликула.

Через 3 месяца число АФ в контрлатеральном яичнике не отличалось от исходного, в то время как через 6 ($p<<0,00001$) и 12 ($p=0,000005$) месяцев было выявлено их уменьшение почти на 40% и 25% соответственно (рис. 6А).

Почти аналогичная картина наблюдалась при изучении числа АФ в пораженном левом яичнике. Однако, через 6 месяцев было выявлено снижение числа АФ на 25% ($p=0,0196$), а через 12 месяцев – на 50% ($p<<0,00001$) (рис. 6Б).

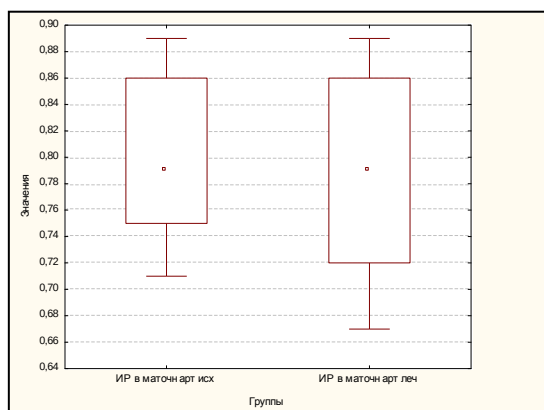
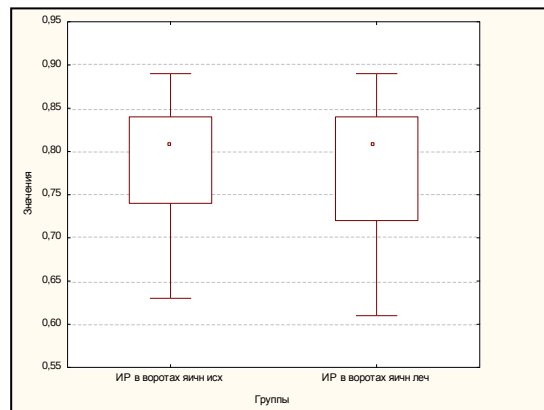
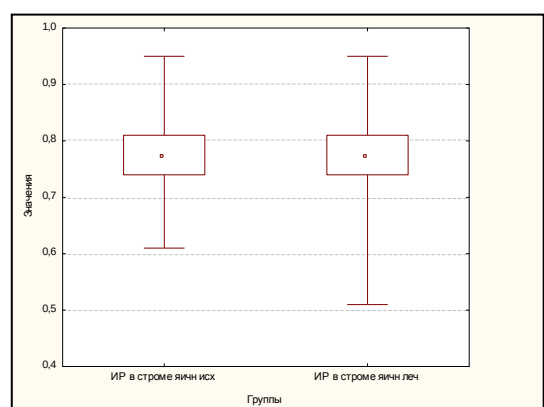
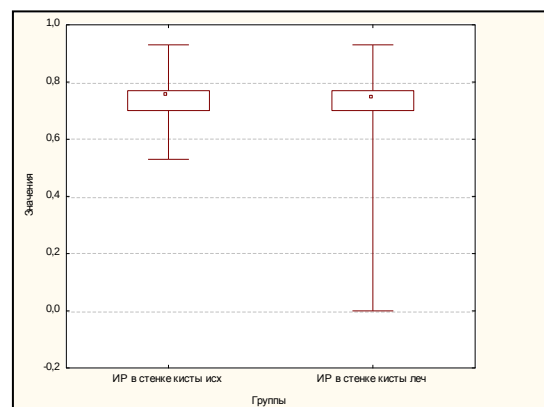
А**Б****В****Г**

Рисунок 5 – Индекс резистентности в маточной артерии (А), воротах яичника (Б), строме яичника (В) и стенке кисты яичника (Г) у пациенток I группы при локализации эндометриоидной кисты в левом яичнике

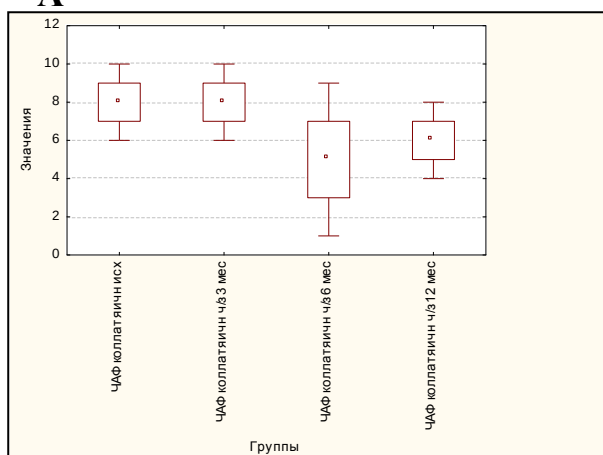
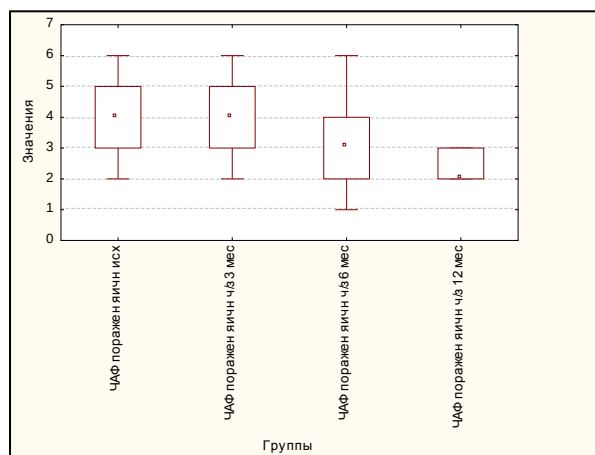
А**Б**

Рисунок 6 – Число антральных фолликулов в коллатеральном (А) и пораженном (Б) яичнике через 3, 6 и 12 месяцев у пациенток I группы при локализации эндометриоидной кисты в левом яичнике

С целью определения овариального резерва определяли уровень АМГ в сыворотке крови до лечения и через 3, 6 и 12 месяцев после лечения.

У пациенток I группы с локализацией ЭКЯ в левом яичнике за все время наблюдения не было выявлено статистически значимого снижения уровня АМГ (табл. 8).

Таблица 8 – Динамика уровня антимюллера гормона у пациенток I группы при расположении эндометриоидной кисты в левом яичнике

Сроки определения	АМГ, нг/мл	Р
Исходный уровень	3,15 [2,10 – 3,80]	
3 месяца	2,60 [1,89 – 3,30]	$p_1=1,0000$
6 месяцев	2,37 [1,20 – 2,90]	$p_1=0,1284$ $p_2=1,0000$
12 месяцев	2,33 [1,67 – 3,01]	$p_1=0,3522$ $p_2=1,0000$ $p_3=1,0000$

p_1 – отличие от исходного уровня, p_2 – отличие от уровня АМГ на 3 мес, p_3 – отличие от уровня АМГ на 6 мес

Полученные данные динамики АМГ в процессе лечения пациенток I группы с локализацией ЭКЯ в левом яичнике свидетельствуют о сохранности овариального резерва. Это подтверждается данными о наступлении беременности у 6 (15,4%) пациенток из этой группы (39 пациенток) к 12 месяцу наблюдения.

Исследование концентрации специфического онкомаркера яичников СА-125 у этой группы пациенток выявило статистически значимое его снижение к окончанию срока наблюдения – до 76,67% (рис. 6). Исходно уровень СА-125 составил 30,0 [27,0 – 33,0], а после лечения – 23,0 [21,0 – 26,0] ($p=0,000001$) (рис. 7).

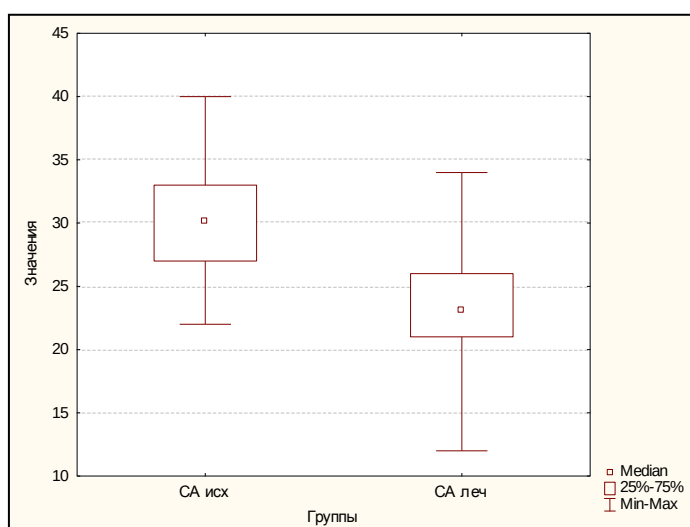


Рисунок 7 – Динамика уровня онкомаркера СА-125 у пациенток I группы при расположении эндометриоидной кисты в левом яичнике

При локализации ЭКЯ в правом яичнике у пациенток I группы на фоне терапии Диеногестом было выявлено уменьшение диаметра ЭКЯ более, чем на 40% ($p=0,00289$) уже через 3 месяца, почти на 60% ($p=0,000019$) - через 6 месяцев и почти на 80% ($p<0,00001$) – через 12 месяцев (рис. 8).

У пациенток I группы с локализацией ЭКЯ в правом яичнике, так же, как и при расположении ЭКЯ в левом яичнике, наблюдалось нарушение интраовариального кровотока, о чем свидетельствовало отсутствие снижения индекса резистентности во вторую фазу менструального цикла (рисунок 9).

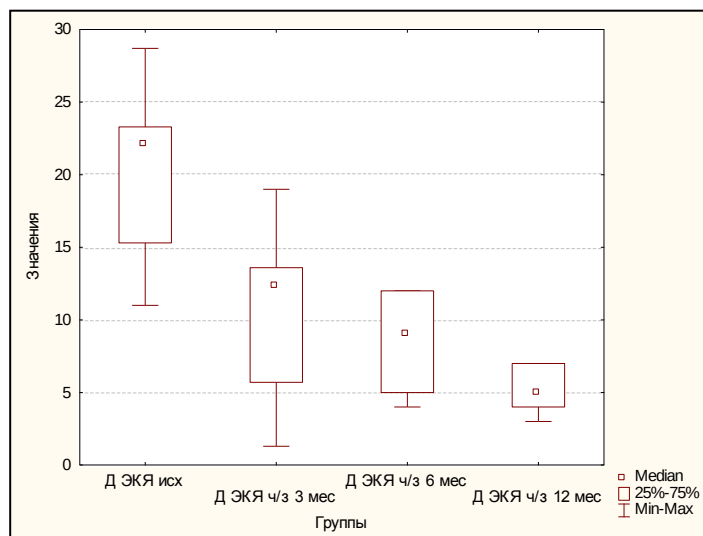


Рисунок 8 - Динамика размеров эндометриоидных кист у женщин I группы при локализации эндометриоидной кисты в правом яичнике

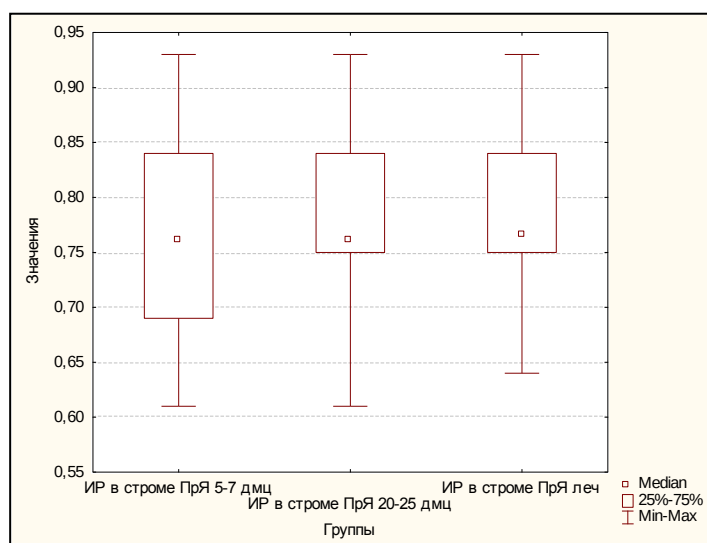


Рисунок 9 – Индекс резистентности в строме яичника в разные фазы менструального цикла у пациенток I группы при локализации эндометриоидной кисты в левом яичнике

Так же изучение гемодинамики у пациенток с локализацией ЭКЯ в правом яичнике не выявило изменений ИР в результате лечения в маточной артерии ($p=0,9118$), воротах яичника ($p=0,6376$), строме яичника ($p=0,7845$) и стенке кисты яичника ($p=0,7844$) (рисунок 10 А, Б, В, Г).

У пациенток с ЭКЯ в правом яичнике до лечения число АФ в контрлатеральном яичнике было в 2 раза больше, чем в пораженном яичнике и составило 9,5 [9,0 – 10,0] и 4,0 [3,0 – 5,0] соответственно (рисунок 11 А, Б).

Число АФ в контрлатеральном яичнике в условиях гормонотерапии через 3 ($p=1,0000$) и 6 месяцев ($p=0,5256$) не отличалось от исходного, в то время как через 12 месяцев число АФ снизилось более, чем на 30% от исходного ($p_1=0,00004$) (рисунок 11 А).

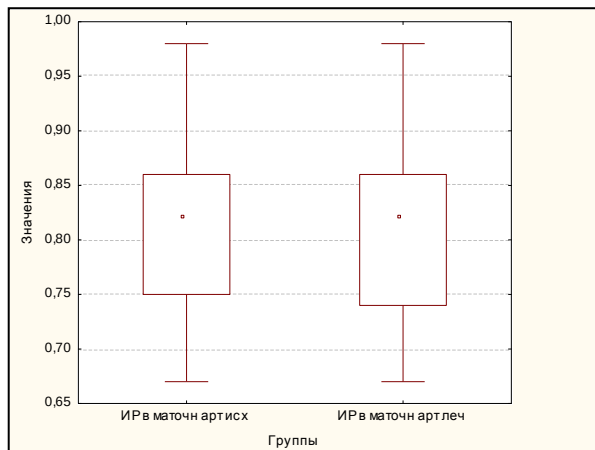
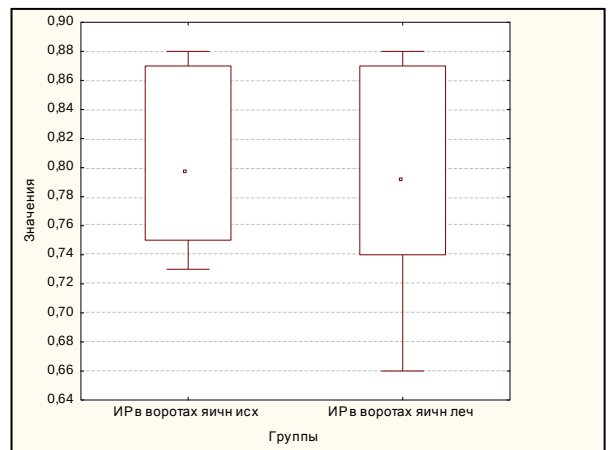
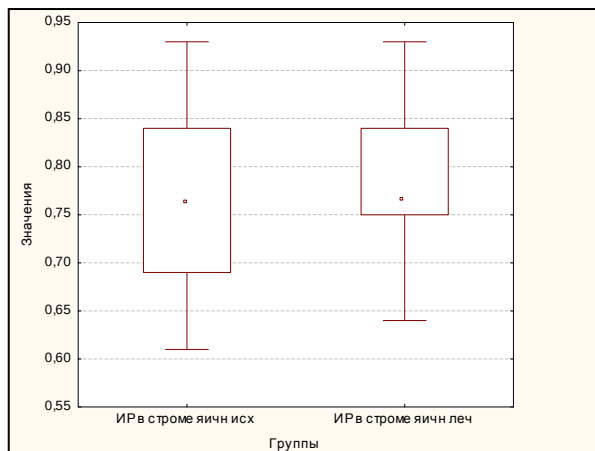
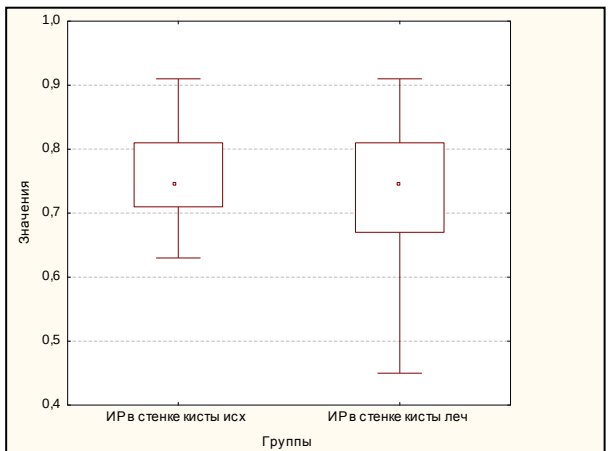
А**Б****В****Г**

Рисунок 10 – Индекс резистентности в маточной артерии (А), воротах яичника (Б), строме яичника (В) и стенке кисты яичника (Г) у пациенток I группы при локализации эндометриоидной кисты в правом яичнике

В пораженном яичнике число АФ через 3 месяца также не отличалось от исходного, через 6 месяцев наблюдалось небольшое, статистически незначимое, снижение АФ на 25% ($p=0,4664$), а через 12 месяцев - достоверное уменьшение числа АФ - на 50% от исходного ($p=0,00001$) (рисунок 11 Б).

Определение АМГ у пациенток I группы с локализацией ЭКЯ в правом яичнике, так же, как и при локализации в левом яичнике, не выявило статистически значимого снижения уровня АМГ во все сроки наблюдения (табл. 8). Через 3 месяца уровень АМГ составил 88,57% от исходного ($p=1,0000$), через 6 месяцев – 85,43% ($p=0,6269$), а через 12 месяцев – 74,29% ($p=0,0988$) (таблица 8).

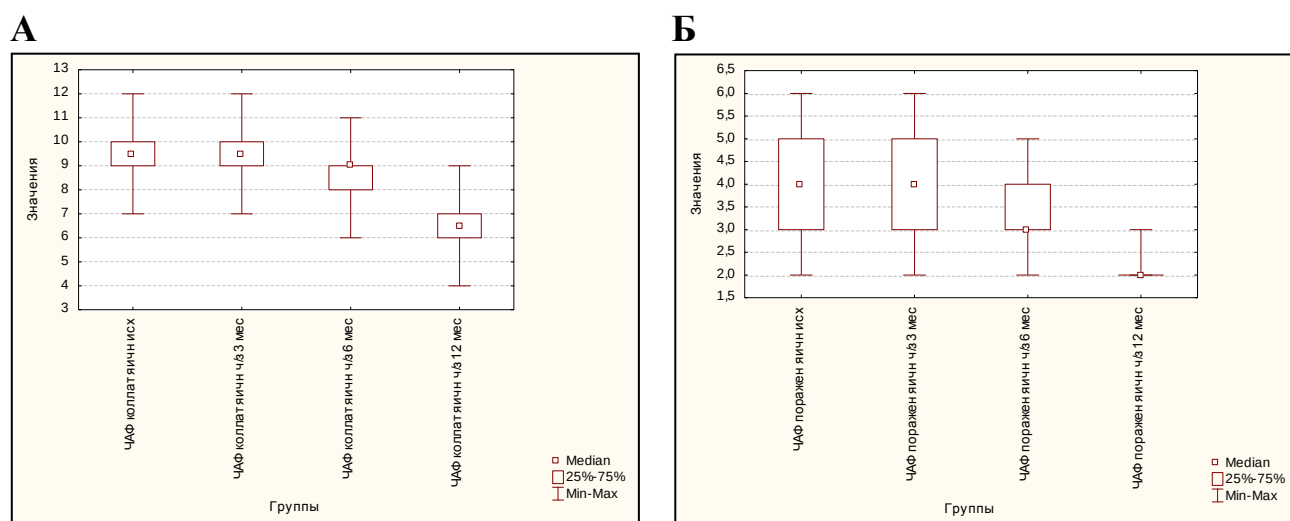


Рисунок 11 – Число антральных фолликулов в коллатеральном (А) и пораженном (Б) яичнике через 3, 6 и 12 месяцев у пациенток I группы при расположении эндометриоидной кисты в правом яичнике

Таблица 9 – Динамика уровня антимюллера гормона у пациенток I группы при расположении эндометриоидной кисты в правом яичнике

Сроки определения	АМГ, нг/мл	Р
Исходный уровень	3,50 [1,30 – 4,0]	
3 месяца	3,10 [1,20 – 3,60]	$p_1=1,0000$
6 месяцев	2,99 [1,10 – 3,37]	$p_1=0,6269$ $p_2=1,0000$
12 месяцев	2,60 [0,90 – 2,98]	$p_1=0,0989$ $p_2=0,8995$ $p_3=1,0000$

p_1 – отличие от исходного уровня, p_2 – отличие от уровня АМГ на 3 мес, p_3 – отличие от уровня АМГ на 6 мес

Полученные данные динамики уровня АМГ у пациенток I группы с локализацией ЭКЯ в правом яичнике свидетельствуют о сохранности овариального резерва. Беременность наступила у 5,3% (1) пациенток данной группы (19 пациенток).

Так же, как и у пациенток с расположением ЭКЯ в левом яичнике, при локализации ЭКЯ в правом яичнике наблюдалось статистически значимое снижение уровня СА-125: с 29,50 [29,0 – 32,0] до 24,0 [21,0 – 26,0] ($p=0,00019$), то есть на 20% от исходного (рисунок 12).

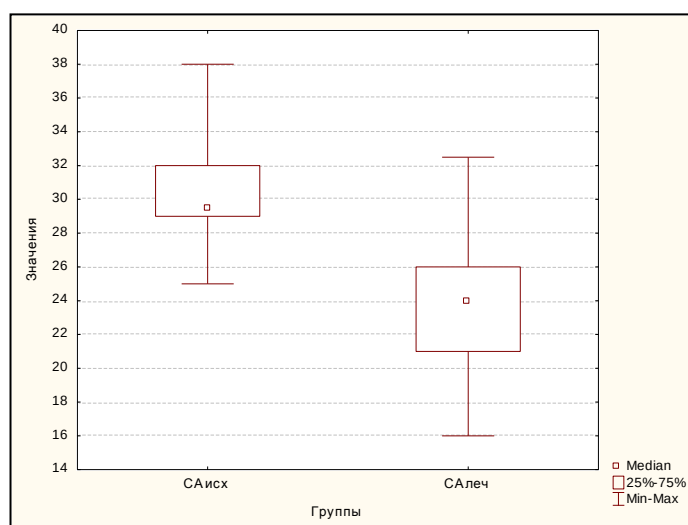


Рисунок 12 – Динамика уровня онкомаркера СА-125 у пациенток I группы при расположении эндометриоидной кисты в правом яичнике

У пациенток I группы с локализацией ЭКЯ в обоих яичниках также наблюдалось значительное, статистически достоверное уменьшение диаметра ЭКЯ как в левом, так и в правом яичнике через 3 месяца – в среднем на 50% от исходного, а через 12 месяцев – более, чем на 60% от исходного (рисунок 13).

Так, в левом яичнике при двухстороннем поражении через 3 месяца диаметр ЭКЯ составил 53,81% от исходного ($p=0,0037$), через 6 месяцев – 44,84% ($p=0,0022$), а через 12 месяцев – 35,97% ($p=0,0001$) (рис. 13 А). Аналогично в правом яичнике диаметр ЭКЯ через 3 месяца составил 34,97% от исходного ($p=0,0002$), через 6 месяцев – 55,21% ($p=0,0005$), а через 12 месяцев – 39,88% ($p=0,0011$) (рисунок 13 Б).

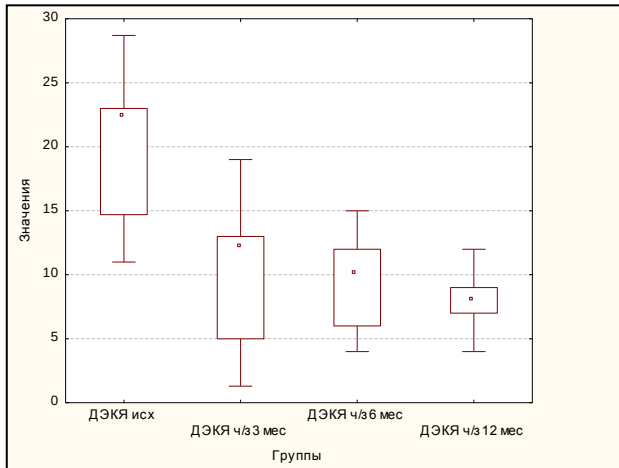
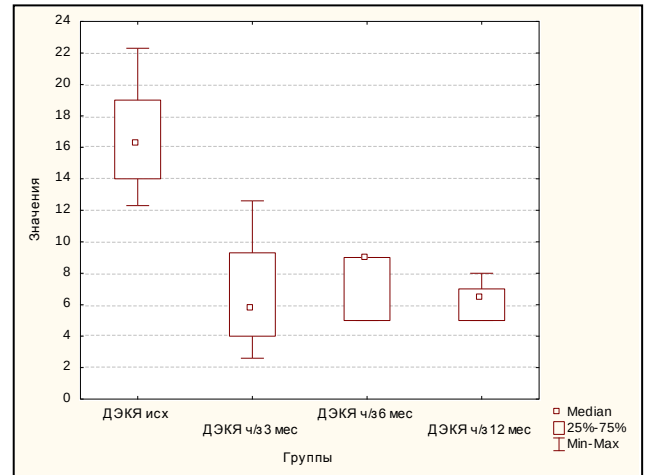
А**Б**

Рисунок 13 - Динамика размеров эндометриоидных кист в левом (А) и правом (Б) яичниках у женщин I группы при двухстороннем поражении яичников

Так же, как при одностороннем поражении яичников, у пациенток с двухсторонним поражением, наблюдалось нарушение интраовариального кровотока, о чем свидетельствовало отсутствие снижения индекса резистентности в разные фазы менструального цикла (рисунок 14 А, Б).

При изучении гемодинамики и в левом, и в правом яичниках не было выявлено также статистически значимых изменений ИР в маточной артерии, воротах яичника, строме и стенке кисты яичника (таблица 10).

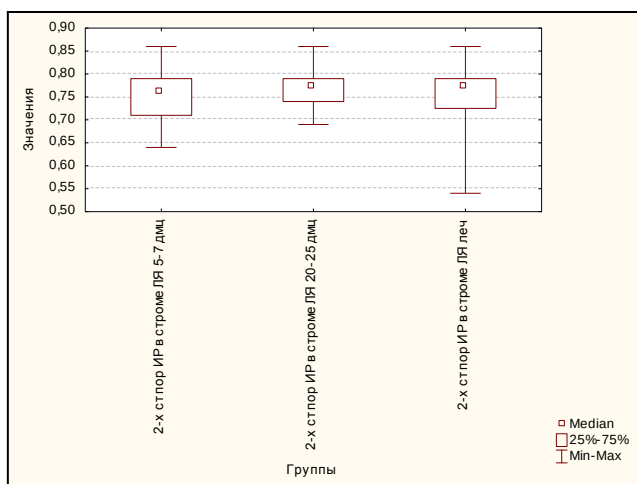
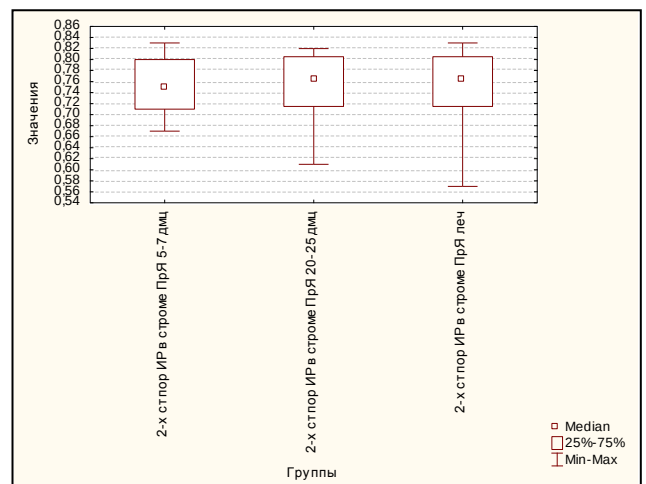
А**Б**

Рисунок 14 – Индекс резистентности в строме левого (А) и правого (Б) яичника в разные фазы менструального цикла у женщин I группы при двухстороннем поражении яичников

Таблица 10 – Индекс резистентности в маточной артерии, воротах яичника, строме и стенке кисты в левом и правом яичнике у пациенток I группы при двухстороннем поражении яичников

Показатель	Левый яичник		Правый яичник	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Маточная артерия	0,8 [0,76 – 0,83]	0,76 [0,76 – 0,83] p=0,5383	0,79 [0,74 – 0,82]	0,76 [0,70 – 0,81] p=0,3014
Ворота яичника	0,78 [0,76 – 0,82]	0,77 [0,74 – 0,81] p=0,5139	0,77 [0,73 – 0,83]	0,76 [0,74 – 0,83] p=0,9309
Строма яичника	0,76 [0,71 – 0,79]	0,77 [0,73 – 0,79] p=0,8066	0,75 [0,71 – 0,80]	0,77 [0,72 – 0,81] p=0,9134
Стенка кисты яичника	0,74 [0,69 – 0,76]	0,74 [0,69 – 0,76] p=1,0000	0,72 [0,64 – 0,79]	0,74 [0,64 – 0,81] p=0,5239

Определение числа АФ в левом и правом яичниках при двухстороннем поражении выявило через 12 месяцев незначительное, но статистически достоверное, их снижение: в левом яичнике – на 25% (p=0,0442), а в правом – на 40% (p=0,0123) от исходного (рис. 15А, Б). Полученные данные могут свидетельствовать о значимом снижении овариального резерва у женщин с ЭКЯ при двухстороннем поражении яичников даже при диаметре ЭКЯ до 3 см.

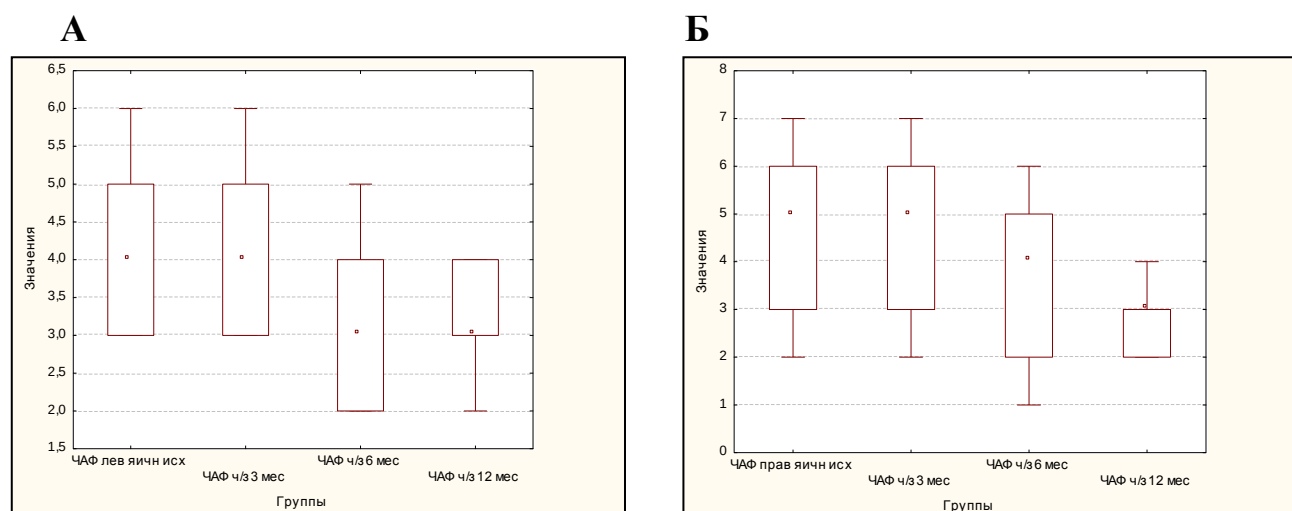


Рисунок 15 – Число антральных фолликулов в левом (А) и правом (Б) яичниках через 3, 6 и 12 месяцев у женщин I группы при двухстороннем поражении яичников

При анализе уровня АМГ в процессе лечения у женщин I группы с двухсторонним поражением яичников было выявлено статистически достоверное

его снижение через 6 и 12 месяцев соответственно до 78% и 72% соответственно (таблица 11). Беременность наступила у 15,4% (2) пациенток этой группы (13 пациенток).

Таблица 11 – Динамика уровня антимюллера гормона у пациенток I группы при двухстороннем поражении яичников

Сроки определения	АМГ, нг/мл	Р
Исходный уровень	2,50 [2,30 – 3,30]	
3 месяца	2,10 [2,05 – 2,40]	$p_1=0,3103$
6 месяцев	1,95 [1,65 – 2,35]	$p_1=0,0177$ $p_2=1,0000$
12 месяцев	1,80 [1,25 – 2,15]	$p_1=0,0004$ $p_2=0,2777$ $p_3=1,0000$

p_1 – отличие от исходного уровня, p_2 – отличие от уровня АМГ на 3 мес, p_3 – отличие от уровня АМГ на 6 мес

У пациенток I группы с двухсторонним поражением яичников в результате проведенного лечения, так же, как и при одностороннем поражении левого или правого яичника, было отмечено снижение уровня СА-125 на 25% от исходного: с 35,0 [32,0 – 41,0] до 26,0 [25,0 – 32,0] ($p=0,0018$) (рисунок 16).

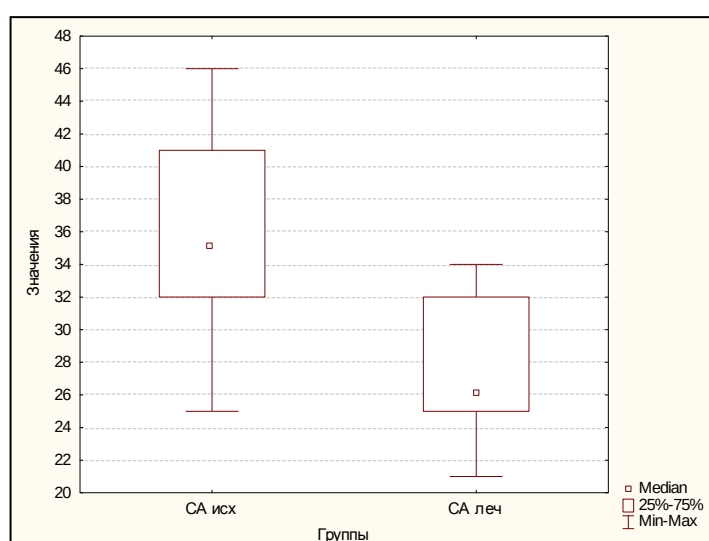


Рисунок 16 – Динамика уровня онкомаркера СА-125 у пациенток I группы при двухстороннем поражении яичников

Таким образом, в результате проведенного лечения у пациенток I группы, получивших консервативное лечение Диеногестом (в дозе 2 мг), выявлено уменьшение диаметра ЭКЯ при одностороннем поражении яичников: через 3 месяца – на 45% ($p < 0,00001$) от исходного, через 6 месяцев – почти на 60% ($p < 0,00001$), а через 12 месяцев – более, чем на 70% ($p < 0,00001$) (рис.17 А). При двухстороннем поражении яичников у пациенток I группы диаметр ЭКЯ в процессе лечения уменьшился через 3 месяца на 50% ($p < 0,00001$) и сохранялся на этом уровне к 6 месяцу ($p = 0,000002$), а через 12 месяцев – на 60% ($p < 0,00001$) (рис.17 Б). То есть большее уменьшение диаметра ЭКЯ отмечено при одностороннем поражении яичников.

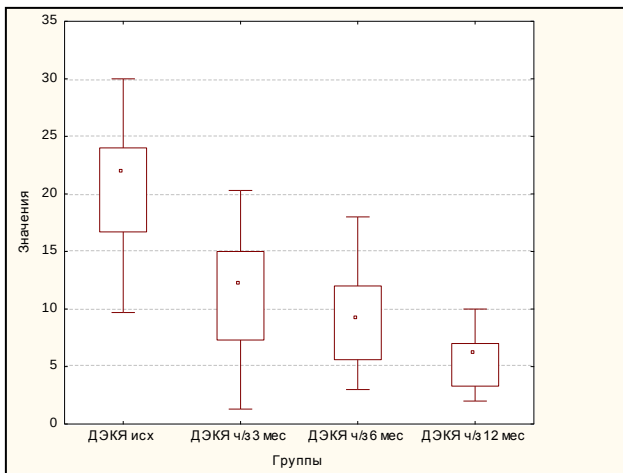
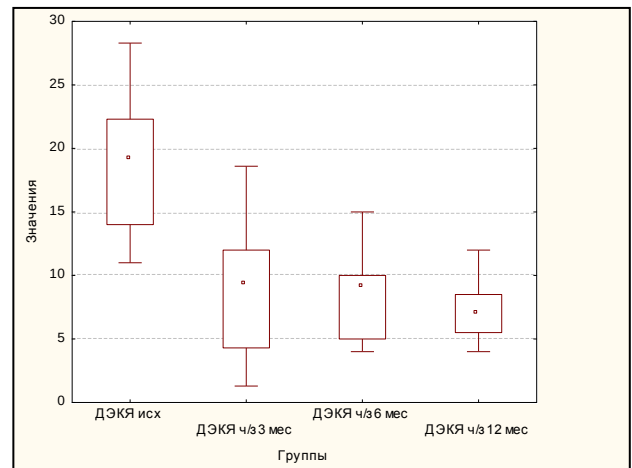
А**Б**

Рисунок 17 - Динамика размеров эндометриоидных кист у пациенток I группы при локализации эндометриоидной кисты в одном из яичников (А) и при двухстороннем поражении яичников (Б)

При односторонней локализации ЭКЯ наблюдалось уменьшение числа антральных фолликулов в коллатеральном яичнике к 6 месяцу на 25% от исходного ($p < 0,00001$) и сохранялось на этом уровне к 12 месяцу (рис. 18 А). В пораженном яичнике выявлено снижение числа АФ также на 25% ($p = 0,0028$) от исходного к 6 месяцу, а к 12 месяцу число АФ уменьшилось на 50% ($p < 0,00001$) от исходного, что было статистически значимо меньше, чем на 6 месяцев ($p = 0,00005$) (рисунок 18 Б).

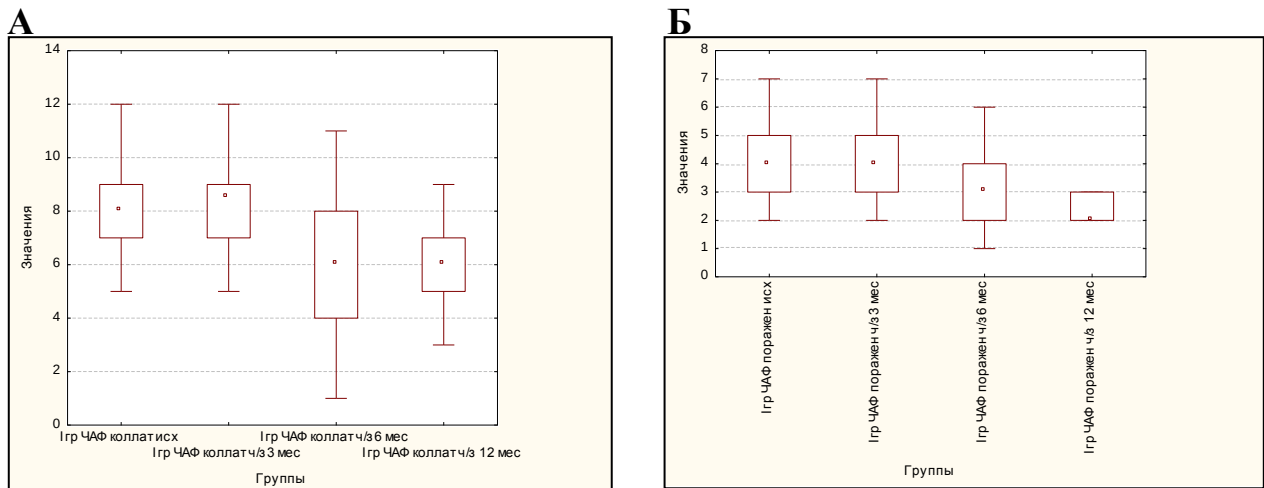


Рисунок 18 – Число антральных фолликулов в коллатеральном (А) и пораженном (Б) яичнике через 3, 6 и 12 месяцев у пациенток I группы при односторонней локализации эндометриоидной кисты

При двухстороннем поражении число антральных фолликулов уменьшилось к 6 месяцу на 25% от исходного и сохранялось на этом уровне к 12 месяцу ($p=0,0046$) наблюдения (рисунок 19).

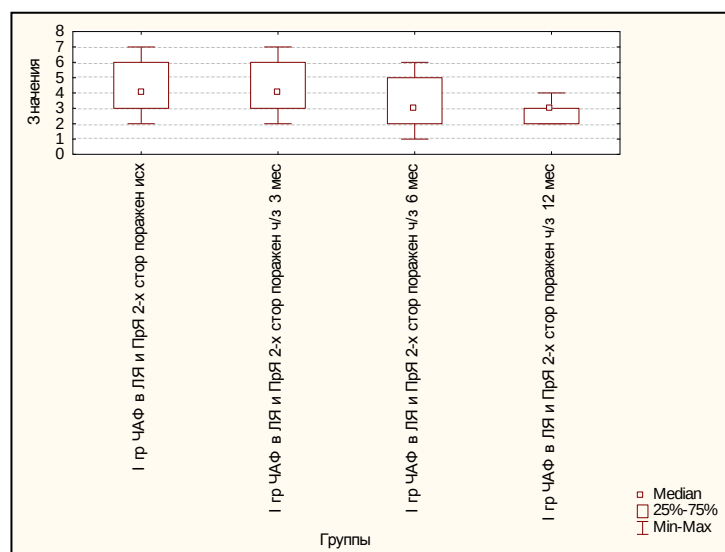


Рисунок 19 – Число антральных фолликулов в яичниках через 3, 6 и 12 месяцев у пациенток I группы при двухстороннем поражении яичников

Оценка гормонального состояния выявила у пациенток I группы снижение уровня АМГ на 25% ($p=0,0087$) от исходного к 6 месяцу и более, чем на 30% - к 12 месяцу ($p=0,0038$) (таблица 12).

Таблица 12 – Динамика уровня антимюллера гормона у пациенток I группы

Сроки определения	АМГ, нг/мл	Р
Исходный уровень	3,15 [2,10 – 3,80]	
3 месяца	2,58 [1,90 – 3,30]	$p_1=0,5627$
6 месяцев	2,37 [1,40 – 3,0]	$p_1=0,0087$ $p_2=0,7906$
12 месяцев	2,15 [1,56 – 2,90]	$p_1=0,0038$ $p_2=0,4907$ $p_3=1,0000$

p_1 – отличие от исходного уровня, p_2 – отличие от уровня АМГ на 3 мес, p_3 – отличие от уровня АМГ на 6 мес

В результате проведенного лечения у пациенток I группы беременность наступила: при одностороннем поражении левого яичника – у 15,4% пациенток (у 6 из 39 пациенток), при одностороннем поражении правого яичника – у 5,3% пациенток (у 1 из 19 пациенток), а при двухсторонней локализации ЭКЯ – у 15,4% женщин (у 2 из 13 пациенток) (рисунок 20).

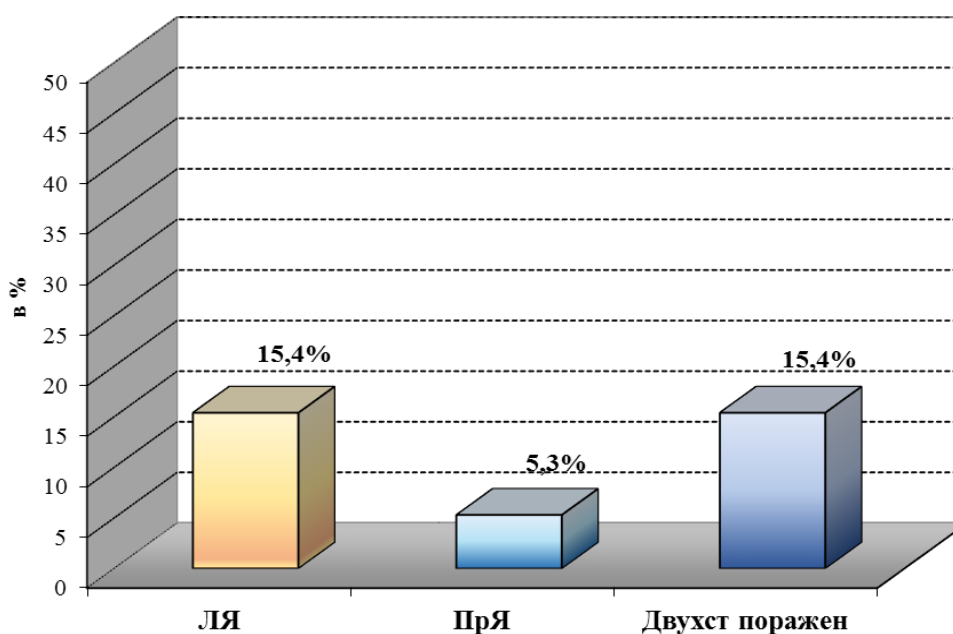


Рисунок 20 – Наступление беременности у пациенток I группы в результате проведенного лечения

У всех пациенток I группы, независимо от локализации ЭКЯ, установлено снижение онкомаркера СА-125 на 25% от исходного ($p < 0,00001$), что является не только благоприятным прогностическим признаком, но и свидетельствует о положительном ответе на проводимую терапию (рисунок 21).

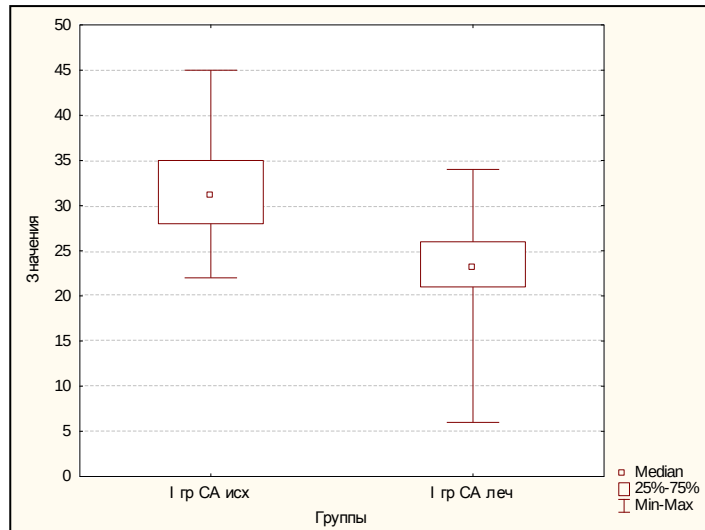


Рисунок 21 – Динамика уровня онкомаркера СА-125 у пациенток I группы

Также у пациенток I группы отмечено выраженное улучшение клинического состояния, о чем свидетельствует уменьшение тазовой боли на 60% при одностороннем поражении яичников и на 80% - при двухстороннем поражении, дисменореи - в среднем на 60% (независимо от локализации ЭКЯ), диспареунии – на 75% при левостороннем расположении ЭКЯ и на 60% - при правостороннем и двухстороннем поражении яичников (рисунок 22).

Полученные результаты свидетельствуют о повышении качества жизни данной группы пациенток.

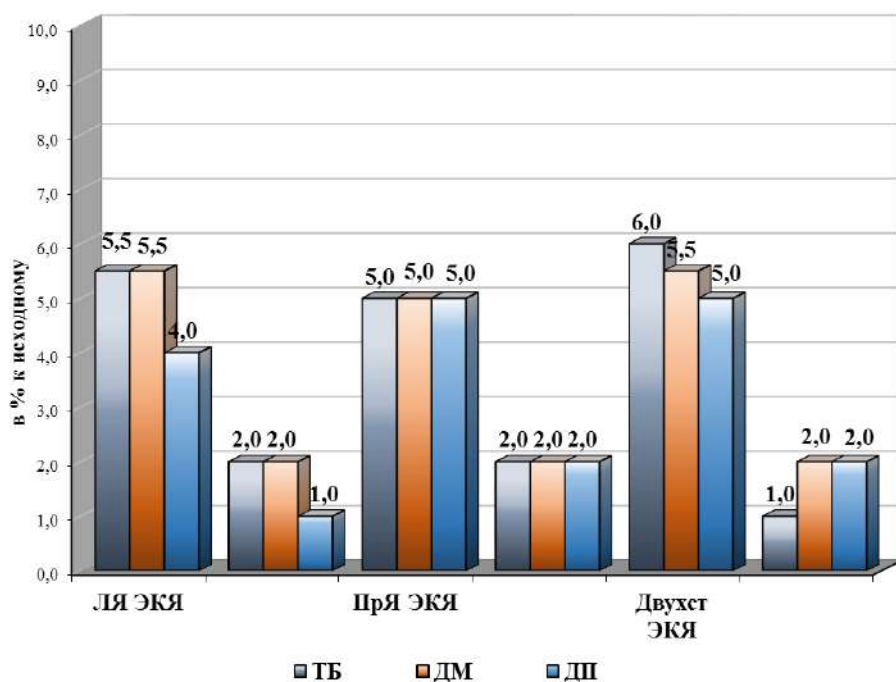


Рисунок 22 – Оценка эффективности лечения диеногестом в дозе 2 мг у пациенток I группы по снижению интенсивности тазовой боли, дисменореи и диспареунии

4.2 Результаты комбинированного лечения пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников

Во II группу вошли 93 пациентки репродуктивного возраста с первичными и рецидивирующими ЭКЯ, диаметром более 3 см, подтвержденными УЗ-исследованием, и с клиническими проявлениями наружного генитального эндометриоза. Этим пациенткам было проведено комбинированное двухэтапное лечение.

На первом этапе выполнялась лечебно-диагностическая лапароскопия, основными показаниями к проведению которой были: наличие ЭКЯ по данным осмотра и УЗИ органов малого таза диаметром более 3 см, выраженный болевой синдром и бесплодие в сочетании с поздним репродуктивным возрастом женщины (старше 35 лет). Во время лечебно-диагностической лапароскопии проводилась гистологическая верификация диагноза, оценивалось состояние полости матки (путем гистероскопии с биопсией эндометрия) и проходимость маточных труб (выполнялась хромопроба).

На втором этапе, то есть в послеоперационном периоде, с целью профилактики рецидивов эндометриоза, согласно международным и отечественным рекомендациям, всем пациенткам на 4 сутки после оперативного лечения была назначена гормонотерапия диеногестом в дозе 2 мг сроком от 6 до 12 месяцев.

По локализации ЭКЯ пациентки II группы распределялись следующим образом: у 44,1% (41) пациенток ЭКЯ располагалась в левом яичнике, у 30,1% (28) - в правом яичнике, а двухсторонняя локализация - у 25,8% (24), то есть, как и в I группе, преобладала левосторонняя локализация кист (рисунок 23).

Размеры ЭКЯ у пациенток II группы представлены в таблице 14. У всех пациенток II группы, как и I группы, ЭКЯ были с мелкодисперсной взвесью. Двойной контур кисты в 2,5 раза чаще обнаруживался у пациенток II группы. У 83,9% пациенток II группы были выявлены единичные и/или множественные включения повышенной эхогенности, что в сочетании с двойным контуром ЭКЯ

свидетельствует о давности процесса и согласуется с данными других авторов [62].

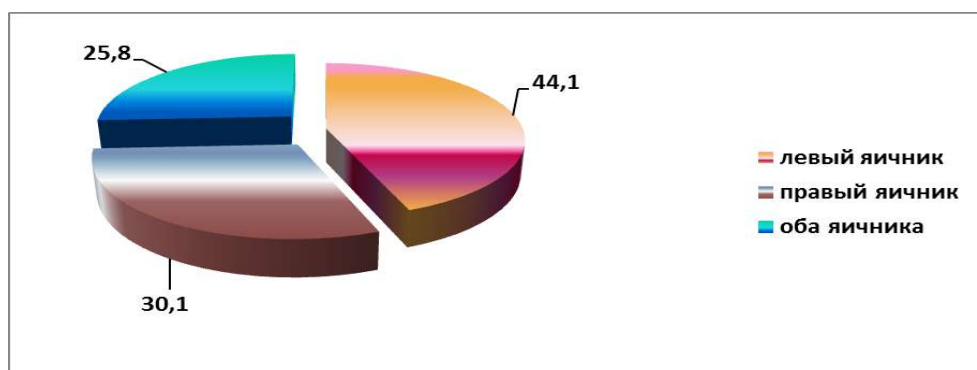


Рисунок 23 – Локализация эндометриоидных кист у женщин II группы, в %

У 95,7% (89) пациенток II группы наблюдалась овальная форма эндометриоидной кисты, что объясняется большими размерами образования и перерастянутыми стенками кисты.

Таблица 13 - Размеры эндометриоидных кист у пациенток II группы

Локализация ЭКЯ		Диаметр ЭКЯ, мм	Толщина стенки ЭКЯ, мм
Левый яичник		35,85 [32,85 – 45,15]	3,60 [3,30 – 3,90]
Правый яичник		38,0 [34,30 – 43,30]	2,50 [1,70 – 2,90]
Двухсторонние кисты	левый яичник	36,70 [33,0– 38,70]	1,90 [1,40 – 2,30]
	правый яичник	38,30 [32,30 – 48,0]	2,10 [1,70 – 2,70]

При ультразвуковой оценке стромы пораженного яичника и его эхогенности выявлено, что только у 34,4% (32) пациенток II группы эхогенность стромы была сопоставима с эхогенностью неизмененного миометрия, а у 65,6% (61) пациенток строма была повышенной эхогенности, что может свидетельствовать о более выраженных патологических изменениях в яичниках и согласуется с тяжестью клинического течения заболевания, нарушений репродуктивной функции, а также длительностью заболевания и бесплодия у этих пациенток.

4.2.1. Оценка влияния комбинированного лечения на клинические проявления

Об эффективности проводимой терапии у пациенток II группы с поражением левого яичника свидетельствует значительное улучшение клинического состояния. Так, установлено уменьшение выраженности тазовой боли в 3 раза, дисменореи – в 2,3 раза, а диспареунии – в 5 раз по сравнению с исходной (таблица 14).

Таблица 14 – Динамика выраженности тазовой боли, дисменореи и диспареунии у пациенток II группы при расположении эндометриоидной кисты в левом яичнике

Показатель	До лечения	После лечения
Тазовая боль	6,0 [5,0 – 8,0]	2,0 [1,0 – 2,0] $p < 0,00001$
Дисменорея	2,0 [2,0 – 7,0]	2,0 [2,0 – 2,0] $p = 0,00059$
Диспареуния	5,0 [3,0 – 7,0]	1,0 [1,0 – 2,0] $p < 0,00001$

p – отличие от исходного уровня

Оценка клинического состояния пациенток II группы с локализацией ЭКЯ в правом яичнике по результатам комбинированной терапии выявила уменьшение тазовой боли в 5 раз, дисменореи – в 1,5 раза, а диспареунии – в 4 раза по сравнению с исходной (таблица 15).

Таблица 15 – Динамика выраженности тазовой боли, дисменореи и диспареунии (по ВАШ) у пациенток II группы при расположении эндометриоидной кисты в правом яичнике

Показатель	До лечения	После лечения
Тазовая боль	5,0 [4,0 – 6,0]	1,0 [1,0 – 2,0] $p < 0,00001$
Дисменорея	3,0 [2,0 – 6,0]	2,0 [1,0 – 3,0] $p = 0,0048$
Диспареуния	7,5 [4,0 – 8,5,0]	2,0 [1,0 – 2,0] $p < 0,00001$

p – отличие от исходного уровня

При оценке клинического состояния пациенток II группы с двухсторонним поражением яичников по результатам проведенного лечения было отмечено уменьшение тазовой боли в 5 раз, дисменореи – в 2,5 раза, а диспареунии – в 3,4 раза по сравнению с исходными показателями (таблица 16).

Таблица 16 – Динамика выраженности тазовой боли, дисменореи и диспареунии (по ВАШ) у пациенток II группы при двухстороннем поражении яичников

Показатель	До лечения	После лечения
Тазовая боль	5,0 [4,0 – 7,0]	1,0 [1,0 – 2,0] $p < 0,00001$
Дисменорея	5,0 [4,0 – 6,0]	2,0 [1,0 – 2,0] $p = 0,000003$
Диспареуния	7,0 [4,5 – 7,5]	2,0 [1,0 – 3,0] $p < 0,00001$

p – отличие от исходного уровня

4.2.2. Комплексная оценка овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников более 3 см

У пациенток II группы при локализации ЭКЯ в левом яичнике отмечено нарушение овариального кровотока – отсутствие динамики ИР в разные фазы менструального цикла: на 5 – 7 день цикла ИР составил 0,82 [0,67 ± 0,87], на 20 – 25 день – 0,87 [0,84 ± 0,89] ($p = 0,05114$), однако к окончанию лечения ИР статистически значимо снизился – до 0,72 [0,57 ± 0,77] ($p = 0,0025$) (рисунок 24).

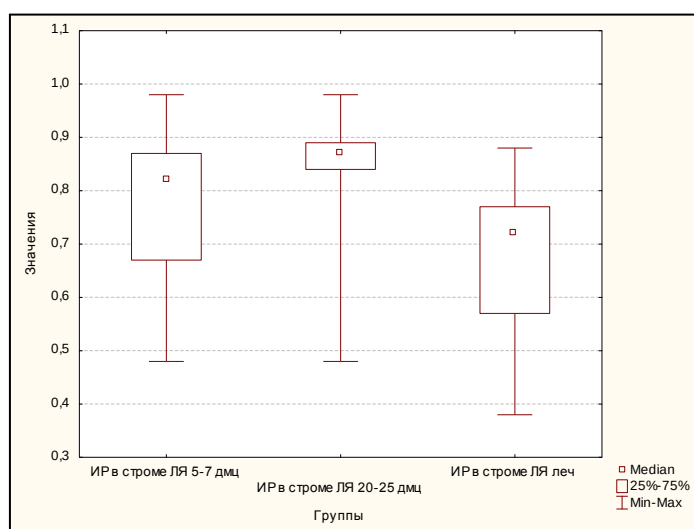


Рисунок 24 – Индекс резистентности в строме яичника в разные фазы менструального цикла у пациенток I группы при локализации эндометриоидной кисты в левом яичнике

К окончанию лечения было выявлено достоверное снижение ИР в маточной артерии ($p=0,000003$) и воротах яичника ($p=0,000001$) (рисунок 25 А,Б).

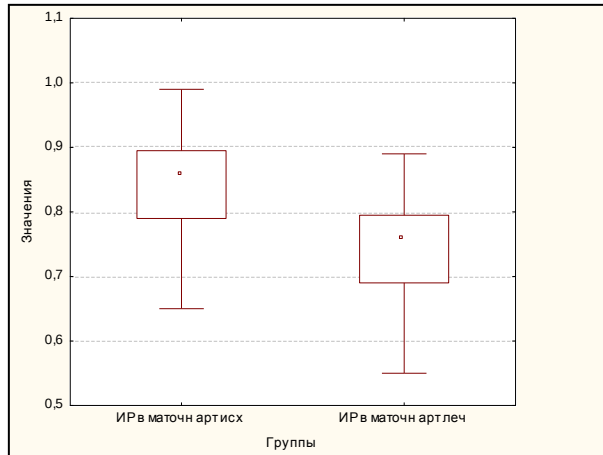
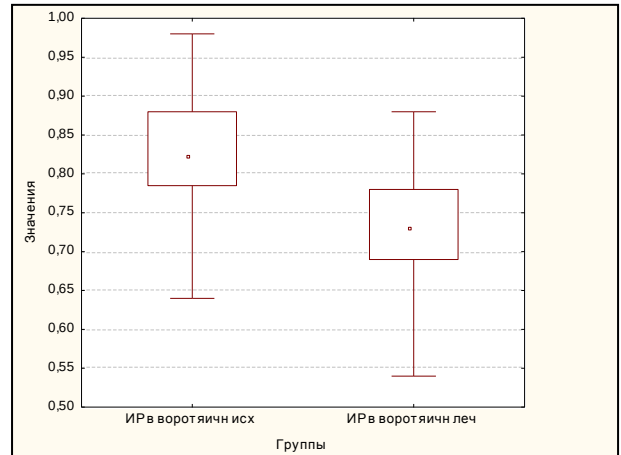
А**Б**

Рисунок 25 – Индекс резистентности в маточной артерии (А) и воротах (Б) яичника у пациенток II группы при локализации эндометриоидной кисты в левом яичнике

Число АФ в контрлатеральном яичнике при локализации ЭКЯ в левом яичнике до лечения составило 7,0 [5,0 – 8,0] фолликулов в одном эхосрезе, а в пораженном - 2,0 [2,0 – 3,0] фолликула.

После лечения число АФ в контрлатеральном яичнике, как и в пораженном яичнике, статистически достоверно снизилось: в коллатеральном яичнике – на 30% ($p=0,000071$), в пораженном яичнике – на 50% ($p<<0,00001$) (рисунок 26 А, Б).

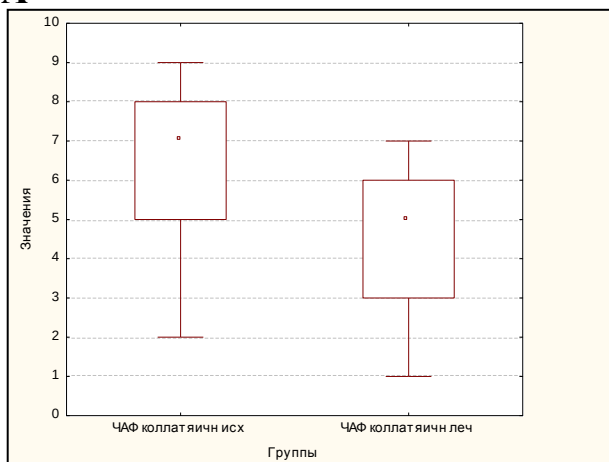
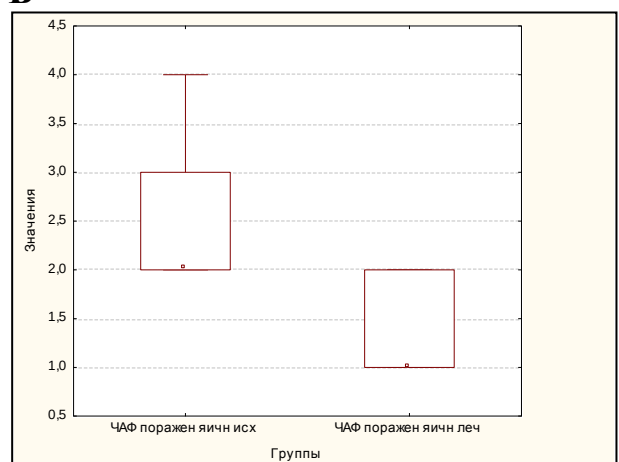
А**Б**

Рисунок 26 – Число антральных фолликулов в контрлатеральном (А) и пораженном (Б) яичнике у пациенток II группы при локализации эндометриоидной кисты в левом яичнике

Для оценки овариального резерва у всех пациенток до лечения и через 3, 6 и 12 месяцев после лечения определяли уровень АМГ.

У пациенток II группы с локализацией ЭКЯ в левом яичнике было выявлено существенное, статистически достоверное снижение уровня АМГ: через 3 месяца – на 30% ($p=0,00008$), через 6 месяцев – на 40% ($p<<0,00001$), а через 12 месяцев – на 50% ($p<<0,00001$) от исходного (таблица 15).

При этом показатели уровня АМГ как на 6, так и на 12 месяцы статистически значимо отличались от исходного уровня АМГ и на 3 месяца наблюдения, в то время как между показателями АМГ на 6 и 12 месяцы достоверных различий не наблюдалось (таблица 17). Полученные данные являются неблагоприятным прогностическим признаком, поскольку свидетельствуют о снижении овариального резерва у пациенток II группы при локализации ЭКЯ в левом яичнике. По результатам лечения беременность наступила у 19,5% (8) пациенток этой группы (41 пациентка).

Таблица 17 – Динамика уровня антимюллера гормона у пациенток II группы при расположении эндометриоидной кисты в левом яичнике

Сроки определения	АМГ, нг/мл	Р
Исходный уровень	2,10 [1,78 – 2,70]	
3 месяца	1,50 [1,10 – 1,90]	$p_1=0,00008$
6 месяцев	1,30 [0,85 – 1,60]	$p_1<<0,00001$ $p_2=0,3636$
12 месяцев	1,10 [0,72 – 1,30]	$p_1<<0,00001$ $p_2=0,0012$ $p_3=0,3936$

p_1 – отличие от исходного уровня, p_2 – отличие от уровня АМГ на 3 мес, p_3 – отличие от уровня АМГ на 6 мес

У этой группы пациенток установлено снижение уровня онкомаркера СА-125 почти на 60% от исходного: с 37,0 [34,0 – 41,0] до 16,0 [13,0 – 17,0] ($p<<0,00001$) (рисунок 27).

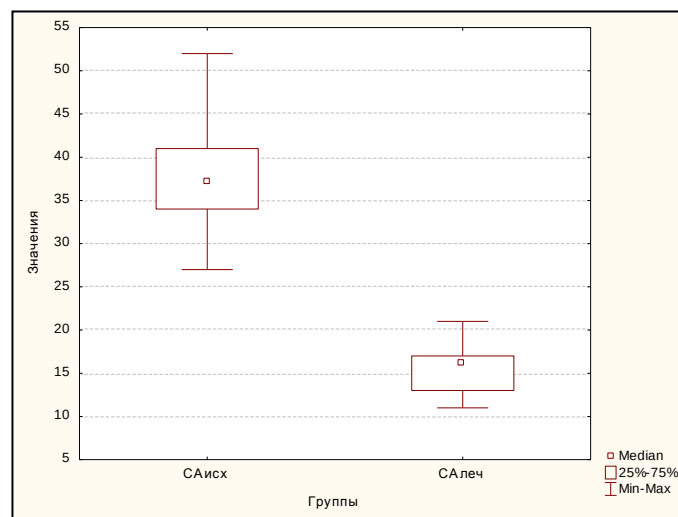


Рисунок 27 – Динамика уровня онкомаркера СА-125 у пациенток II группы при локализации эндометриоидной кисты в левом яичнике

При локализации ЭКЯ в правом яичнике, так же, как и в левом, у пациенток II группы отмечено нарушение овариального кровотока: на 5 – 7 день менструального цикла ИР составил $0,79 [0,75 \pm 0,87]$, на 20 – 25 день – $0,86 [0,76 \pm 0,89]$ ($p=0,6834$) (рисунок 28). В результате проведенного лечения ИР в строме яичника составил $0,69 [0,65 \pm 0,77]$, что достоверно ниже показателей на 5 – 7 день менструального цикла ($p=0,0012$), и на 20 – 25 день ($p=0,000006$) (рисунок 28).

У пациенток II группы с расположением ЭКЯ в правом яичнике к окончанию лечения (12 месяцев) также установлено статистически значимое снижение ИР в маточной артерии ($p=0,00009$) и воротах яичника ($p=0,000078$) (рисунок 29 А, Б).

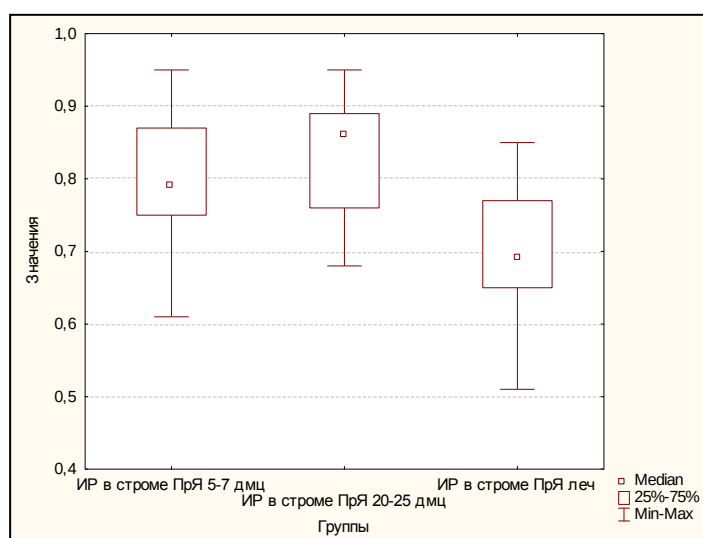


Рисунок 28 – Индекс резистентности в строме яичника в разные фазы менструального цикла у пациенток I группы при локализации эндометриоидной кисты в правом яичнике

Определение числа АФ у этой группы пациенток как в контрлатеральном, так и в пораженном яичнике, в процессе лечения выявило статистически значимое их снижение (рисунок 29). Так, в контрлатеральном яичнике число АФ уменьшилось с 7,5 [6,0 – 9,0] до 4,5 [3,0 – 6,0] ($p=0,000001$) фолликула, а в пораженном – с 4,0 [2,0 – 4,0] до 2,0 [1,0 – 2,0] ($p=0,000002$), то есть на 40% и 50% соответственно (рисунок 30 А, Б).

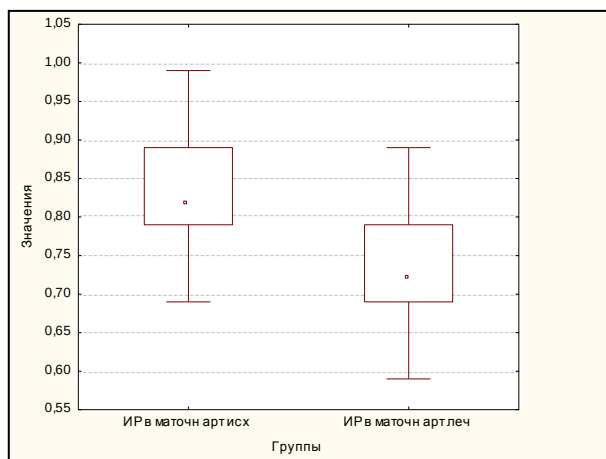
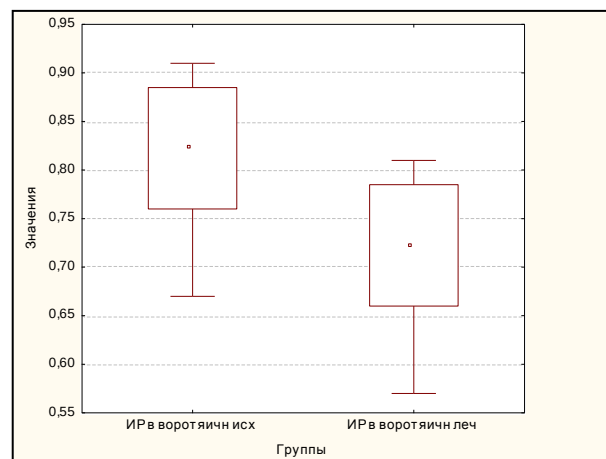
А**Б**

Рисунок 29 – Индекс резистентности в маточной артерии (А) и воротах яичника (Б) у пациенток II группы при локализации эндометриоидной кисты в правом яичнике

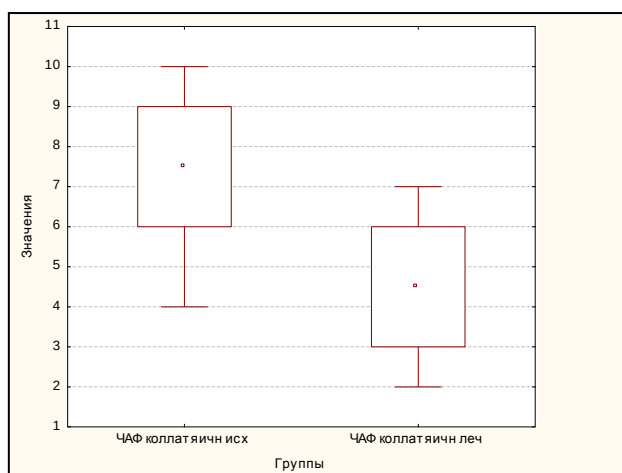
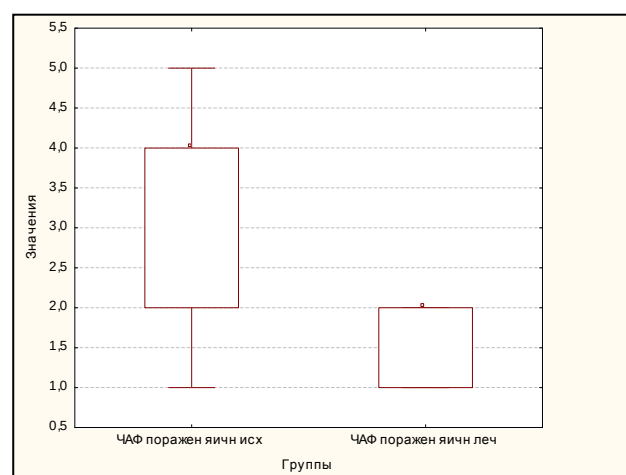
А**Б**

Рисунок 30 – Число антральных фолликулов в коллатеральном (А) и пораженном (Б) яичнике у пациенток II группы при локализации эндометриоидной кисты в правом яичнике

Изучение динамики уровня АМГ в сыворотке крови пациенток II группы с локализацией ЭКЯ в правом яичнике выявило достоверное снижение его уже через 3 месяца – более, чем на 25% от исходного ($p=0,0266$), через 6 месяцев – на 40% ($p=0,000021$), а через 12 месяцев – более, чем на 50% ($p<<0,00001$) (таблица 17). На все три срока наблюдения уровень АМГ был достоверно ниже исходного, а через 12 месяцев - достоверно ниже, чем через 3 месяца (таблица 18).

Таблица 18 – Динамика уровня антимюллера гормона у пациенток II группы при расположении эндометриоидной кисты в правом яичнике

Сроки определения	АМГ, нг/мл	Р
Исходный уровень	2,38 [1,98 – 2,90]	
3 месяца	1,85 [1,30 – 2,10]	$p_1=0,0266$
6 месяцев	1,45 [1,10 – 1,79]	$p_1=0,00002$ $p_2=0,4402$
12 месяцев	1,10 [0,90 – 1,40]	$p_1<<0,00001$ $p_2=0,0011$ $p_3=0,3077$

p_1 – отличие от исходного уровня, p_2 – отличие от уровня АМГ на 3 мес, p_3 – отличие от уровня АМГ на 6 мес

По результатам лечения беременность наступила у 32,1% (9) пациенток этой группы (28 пациенток).

При локализации у пациенток II группы ЭКЯ в правом яичнике так же, как и при расположении ЭКЯ в левом яичнике, отмечено снижение уровня СА-125 почти на 60% от исходного: с 38,0 [34,0 – 41,0] до 16,0 [13,0 – 17,50] ($p<<0,00001$) (рисунок 31).

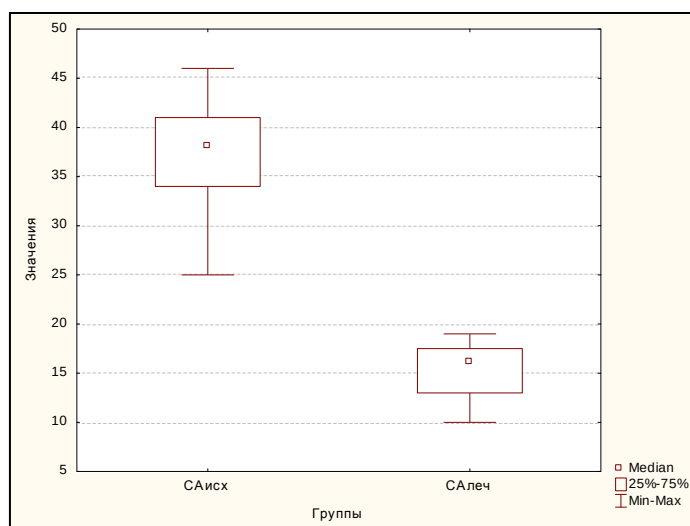


Рисунок 31 – Динамика уровня онкомаркера СА-125 у пациенток II группы при локализации эндометриoidной кисты в правом яичнике

При двухстороннем поражении яичников у пациенток II группы, как при одностороннем поражении яичников, наблюдалось нарушение овариального кровотока как в левом, так и в правом яичниках, о чем свидетельствовало отсутствие динамики ИР в строме яичников в разные фазы менструального цикла (таблица 19).

Таблица 19 – Индекс резистентности в строме левого и правого яичника у пациенток II группы при двухстороннем поражении яичников

Показатель	Левый яичник	Правый яичник
5-7 дмц	0,83 [0,75 – 0,89]	0,78 [0,72 – 0,90]
20-25 дмц	0,87 [0,84 – 0,89] $p_1=0,2302$	0,86 [0,78 – 0,90] $p_1=0,6510$
12 мес	0,73 [0,65 – 0,79] $p_1=0,0157$ $p_2=0,00002$	0,68 [0,62 – 0,80] $p_1=0,0145$ $p_2=0,0002$

p_1 – отличие от 5-7 дмц, p_2 – отличие от 20-25 дмц

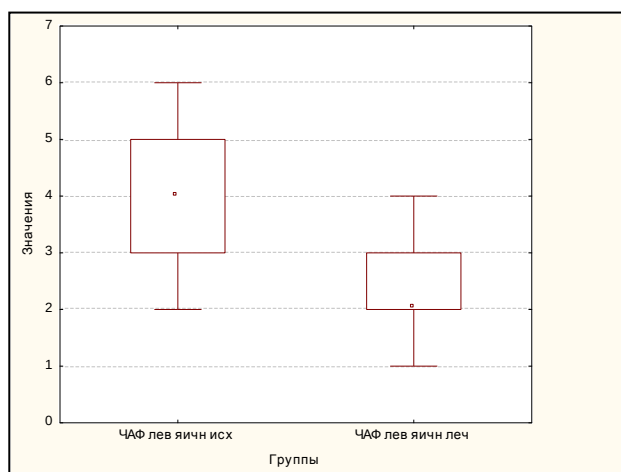
Также у пациенток этой группы было выявлено изменение гемодинамики в маточных сосудах, кровотока в области ворот и в стенке эндометриоидной кисты как в левом, так и в правом яичниках – достоверное, статистически значимое снижение ИР в указанных сосудах к окончанию лечения, что является положительным прогностическим признаком (таблица 20).

В результате проведенного лечения было обнаружено однонаправленное и практически равномерное уменьшение числа АФ как в левом, так и в правом яичниках: в левом яичнике число АФ снизилось с 4,0 [3,0 – 5,0] до 2,0 [2,0 – 3,0] ($p=0,000001$), а в правом яичнике – с 3,5 [2,0 – 6,0] до 2,0 [1,0 – 3,0] ($p=0,000083$) (рисунок 32). То есть в левом яичнике число АФ уменьшилось на 50%, а в правом яичнике – на 43% (рисунок 32).

Таблица 20 – Индекс резистентности в маточной артерии, воротах яичника и стенке кисты в левом и правом яичнике у пациенток II группы при двухстороннем поражении яичников

Показатель	Левый яичник		Правый яичник	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Маточная артерия	0,86 [0,79 – 0,94]	0,76 [0,69 – 0,84] $p=0,0009$	0,82 [0,81 – 0,91]	0,72 [0,71 – 0,81] $p=0,0004$
Ворота яичника	0,83 [0,78 – 0,86]	0,72 [0,65 – 0,76] $p=0,00003$	0,82 [0,74 – 0,87]	0,72 [0,64 – 0,75] $p=0,00007$
Стенка кисты яичника	0,78 [0,74 – 0,87]	0,68 [0,64 – 0,77] $p=0,0029$	0,79 [0,68 – 0,87]	0,69 [0,58 – 0,77] $p=0,0086$

А



Б

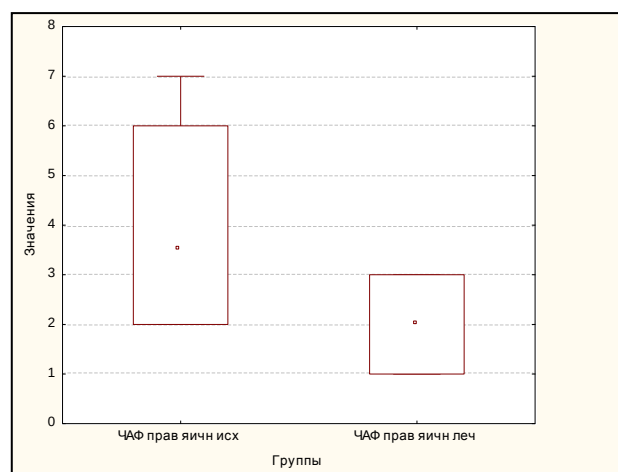


Рисунок 32 – Число антральных фолликулов в левом (А) и правом (Б) яичниках у пациенток II группы при двухстороннем поражении яичников

У пациенток II группы при двухстороннем поражении яичников наблюдалось глубокое, более выраженное по сравнению с односторонней локализацией ЭКЯ, снижение уровня АМГ: через 3 месяца – более, чем на 60% от исходного ($p=0,00003$), через 6 месяцев – почти на 70% ($p<<0,00001$), а через 12 месяцев – почти на 80% ($p<<0,00001$) (таблица 21). На все сроки наблюдения уровень АМГ был достоверно ниже исходного, снижаясь более, чем на 60% уже через 3 месяца от начала терапии (таблица 21).

Таблица 21 – Динамика уровня антимюллера гормона у пациенток II группы при двухстороннем поражении яичников

Сроки определения	АМГ, нг/мл	p
Исходный уровень	2,10 [1,56 – 2,67]	
3 месяца	0,79 [0,60 – 1,0]	$p_1=0,00003$
6 месяцев	0,69 [0,50 – 0,85]	$p_1<<0,00001$ $p_2=1,0000$
12 месяцев	0,53 [0,27 – 0,70]	$p_1<<0,00001$ $p_2=0,0758$ $p_3=1,0000$

p_1 – отличие от исходного уровня, p_2 – отличие от уровня АМГ на 3 мес, p_3 – отличие от уровня АМГ на 6 мес

По результатам лечения беременность наступила у 16,7% (4) пациенток этой группы (24 пациентки).

При двухстороннем поражении яичников во II группе так же, как при одностороннем поражении левого или правого яичника, было выявлено снижение уровня СА-125 более, чем на 60% от исходного: с 39,0 [33,0 – 42,0] до 15,0 [12,50 – 18,50] ($p<<0,00001$) (рисунок 33).

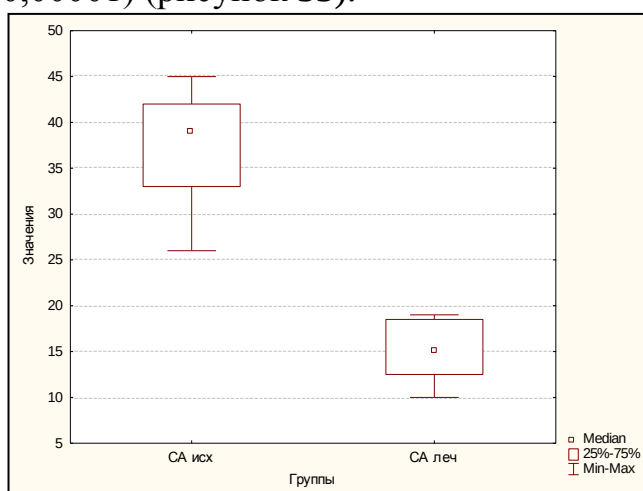


Рисунок 33 – Динамика уровня онкомаркера СА-125 у пациенток II группы при двухстороннем поражении яичников

Таким образом, в результате проведенного лечения у пациенток II группы, получивших комбинированное лечение, при локализации ЭКЯ в одном из яичников, наблюдалось уменьшение числа АФ в контрлатеральном яичнике с 7,0 [5,0 – 8,0] до 5,0 [3,0 – 6,0] ($p < 0,00001$), то есть почти на 30% от исходного, а в пораженном – с 3,0 [2,0 – 4,0] до 2,0 [1,0 – 2,0] ($p < 0,00001$), то есть почти на 30% от исходного (рисунок 34).

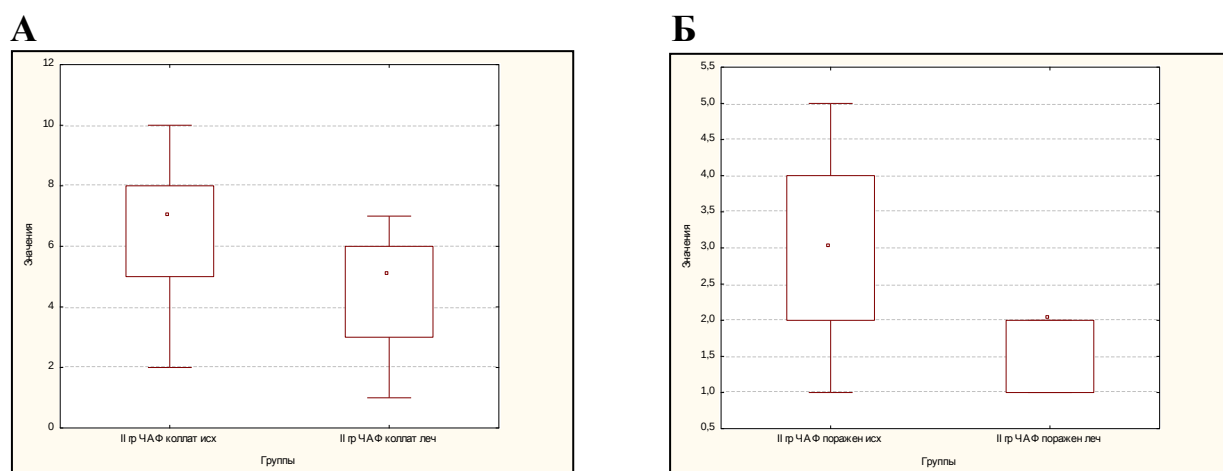


Рисунок 34 – Число антральных фолликулов в коллатеральном (А) и пораженном (Б) яичнике у пациенток II группы при односторонней локализации эндометриоидной кисты

При двухстороннем поражении яичников у пациенток II группы при исходно меньшем числе АФ, отмечено более выраженное снижение числа АФ к окончанию лечения: с 4,0 [3,0 – 5,0] до 2,0 [2,0 – 3,0] ($p < 0,00001$), то есть на 50% от исходного (рисунок 35).

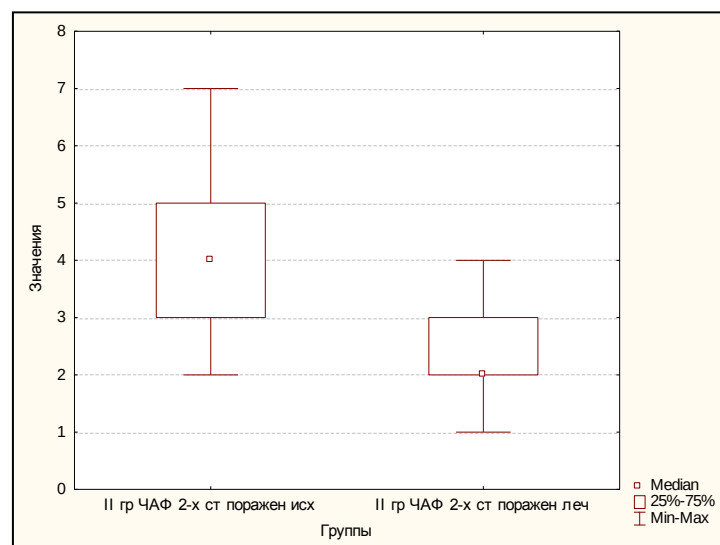


Рисунок 35 – Число антральных фолликулов в яичниках у пациенток II группы при двухстороннем поражении яичников

Определение уровня АМГ у пациенток II группы выявило его статистически значимое снижение более, чем на 40% - через 3 месяца, более, чем на 50% - через 6 месяцев и на 60% - через 12 месяцев (таблица 22).

Таблица 22 – Динамика уровня антимюллера гормона у пациенток II группы

Сроки определения	АМГ, нг/мл	Р
Исходный уровень	2,23 [1,78 – 2,80]	
3 месяца	1,30 [0,90 – 1,90]	$p_1 < 0,00001$
6 месяцев	1,10 [0,76 – 1,60]	$p_1 < 0,00001$ $p_2 = 0,1486$
12 месяцев	0,90 [0,60 – 1,23]	$p_1 < 0,00001$ $p_2 = 0,00002$ $p_3 = 0,1009$

p_1 – отличие от исходного уровня, p_2 – отличие от уровня АМГ на 3 мес, p_3 – отличие от уровня АМГ на 6 мес

У всех пациенток II группы, независимо от локализации ЭКЯ, установлено значительное снижение уровня СА-125 – на 60% от исходного (рисунок 36).

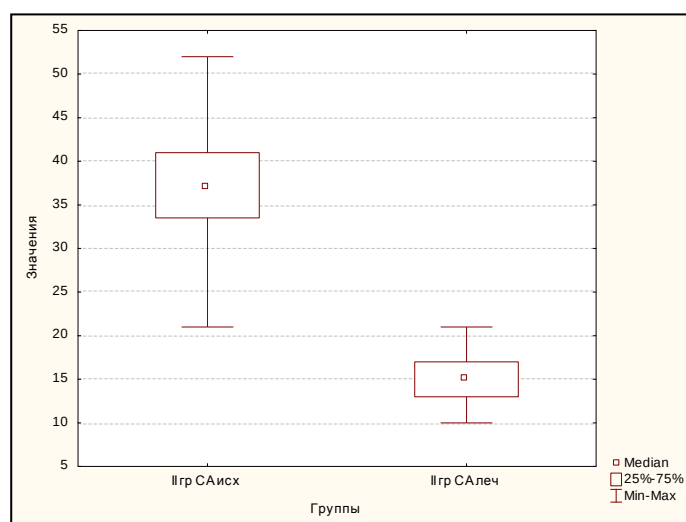


Рисунок 36 – Динамика уровня онкомаркера СА-125 у пациенток II группы

В результате проведенного лечения у пациенток II группы, получивших комбинированное лечение, беременность наступила: при одностороннем поражении левого яичника – у 19,5% пациенток (у 8 из 41 пациентки), при одностороннем поражении правого яичника – у 32,1% пациенток (у 9 из 28 пациенток), а при двухсторонней локализации ЭКЯ – у 16,7% женщин (у 4 из 24 пациенток) (рисунок 37).

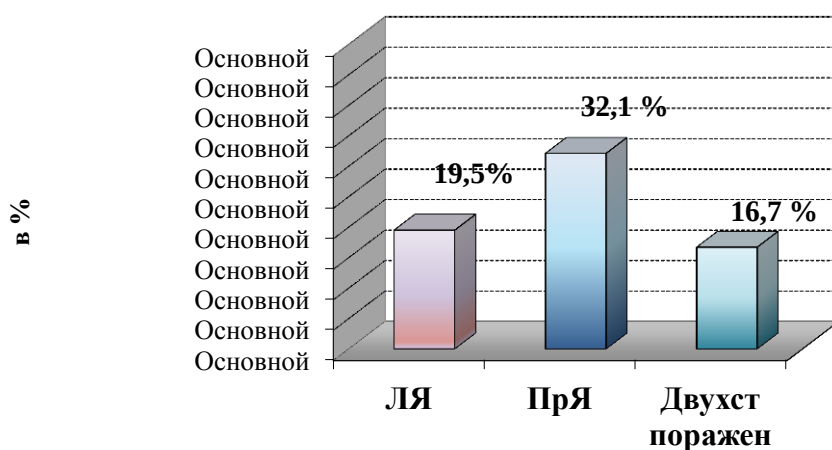


Рисунок 37 – Наступление беременности у пациенток II группы в результате проведенного лечения

По окончании лечения у пациенток II группы отмечено снижение интенсивности тазовой боли на 80% при правосторонней и двухсторонней локализации ЭКЯ и на 70% - при поражении левого яичника, дисменореи – на 60% при поражении левого или обоих яичников и на 40% - при локализации ЭКЯ в правом яичнике. Эти данные свидетельствуют о повышении качества жизни данной группы пациенток на фоне проведенного лечения.

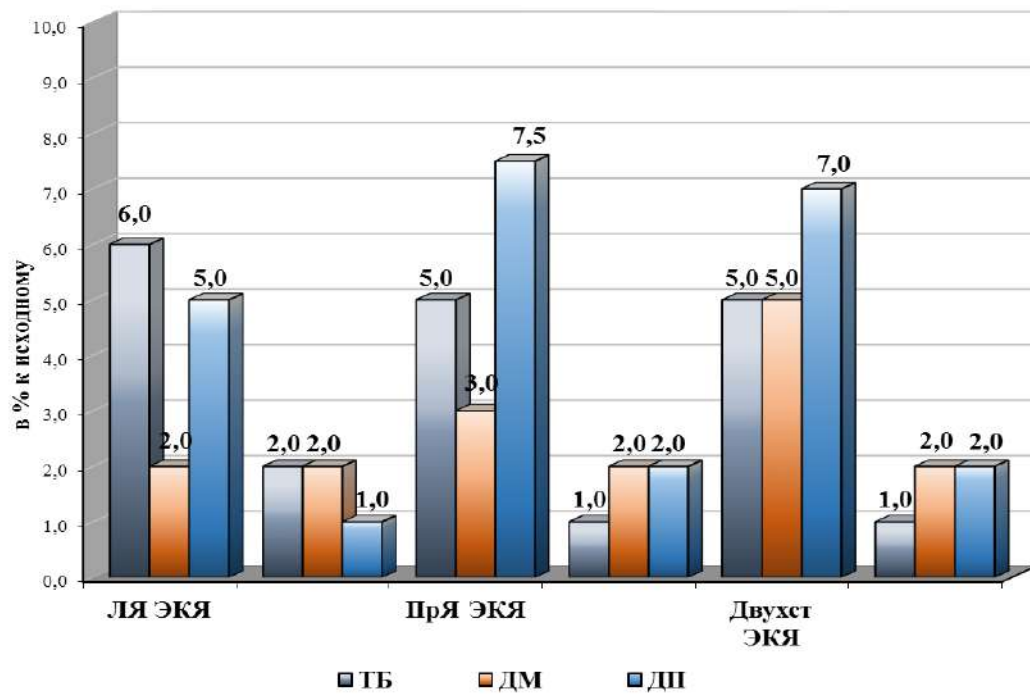
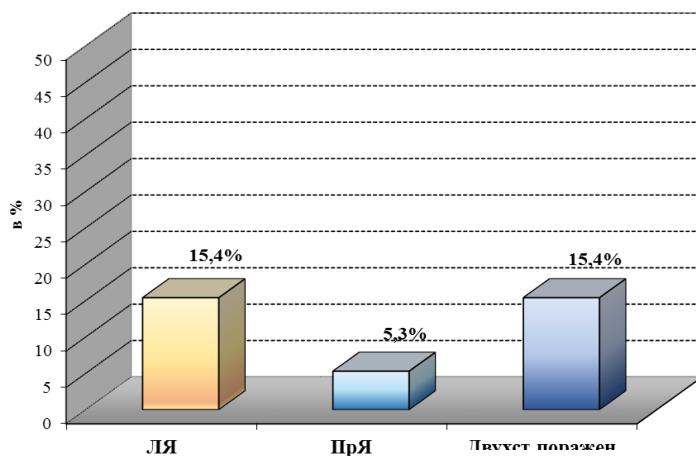


Рисунок 38 – Оценка эффективности комбинированного лечения у пациенток II группы по снижению интенсивности тазовой боли, дисменореи и диспареунии

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ КОНСЕРВАТИВНОГО И КОМБИНИРОВАННОГО МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ

В результате проведенного лечения у ряда пациенток I и II групп наступила беременность (рис. 6А, Б). В I группе беременность наступила при одностороннем поражении левого яичника – у 15,4% (у 6 из 39 пациенток), правого яичника – у 5,3% пациенток (у 1 из 19 пациенток), при двухсторонней локализации ЭКЯ – у 15,4% женщин (у 2 из 13 пациенток) (рис. 6А). Во II группе беременность наступила при одностороннем поражении левого яичника – у 19,5% (у 8 из 41 пациентки) пациенток, правого яичника – у 32,1% пациенток (у 9 из 28 пациенток), а при двухсторонней локализации ЭКЯ – у 16,7% женщин (у 4 из 24 пациенток) (рис. 6Б).

А



Б

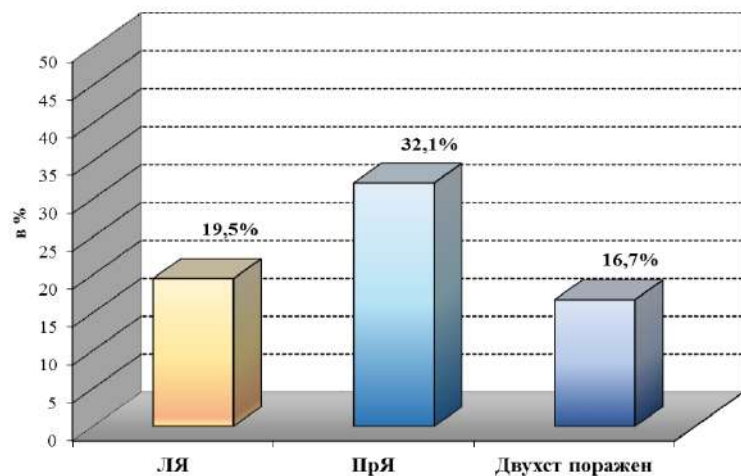


Рисунок 6 – Наступление беременности у пациенток I (А) и II (Б) группы в результате проведенного лечения

Сравнительный анализ изученных показателей у пациенток, забеременевших в период наблюдения, и пациенток, у которых не наступила беременность в указанные сроки, позволил выявить ряд особенностей.

Так, уровень АМГ к окончанию срока наблюдения у пациенток, у которых наступила беременность, был на 20% выше аналогичного показателя у сравниваемой группы пациенток (различия статистически незначимы) (табл. 1). При этом у забеременевших пациенток АМГ не снижался к 12 месяцу наблюдения по отношению к исходному

Таблица 1 – Динамика уровня антимюллера гормона у пациенток I группы.

Сроки наблюдения	Группы	АМГ у пациенток I гр, не забеременевших	Группы	АМГ у пациенток I гр, забеременевших в период наблюдения
До лечения	I	3,15 [2,10 – 3,80]	V	2,80 [1,95 – 3,70] $p_1=1,0000$
3 мес	II	2,56 [1,99 – 3,10] $p_1=1,0000$	VI	2,72 [1,56 – 3,50] $p_1=1,0000$ $p_2=1,0000$ $p_4=1,0000$ $p_5=1,0000$
6 мес	III	2,31 [1,30 – 2,90] $p_1=0,0099$ $p_2=1,0000$	VII	2,69 [1,45 – 3,44] $p_1=1,0000$ $p_3=1,0000$ $p_4=1,0000$ $p_5=1,0000$
12 мес	IV	2,10 [1,32 – 2,80] $p_1=0,0022$ $p_2=0,8966$ $p_3=1,0000$	VIII	2,71 [1,98 – 3,36] $p_1=1,0000$ $p_5=1,0000$ $p_6=1,0000$ $p_7=1,0000$

Изучение динамики размеров ЭКЯ в группе пациенток, получивших консервативное лечение, у забеременевших пациенток выявлено более быстрое уменьшение диаметра ЭКЯ по сравнению с динамикой диаметра ЭКЯ пациенток, у которых к окончанию срока наблюдения беременность не наступила, т.е. на 6 месяц наблюдения диаметр ЭКЯ у забеременевших пациенток был практически в 2 раза меньше, чем у незабеременевших в аналогичные сроки наблюдения (табл. 2).

Таблица 2 – Динамика диаметра ЭКЯ у пациенток I группы

Сроки наблюдения	Группы	Диаметр ЭКЯ у пациенток I гр, не забеременевших	Группы	Диаметр ЭКЯ у пациенток I гр, забеременевших в период наблюдения
До лечения	I	21,30 [15,70 – 23,30]	V	22,65 [20,0 – 24,30] $p_1=1,0000$
3 мес	II	11,80 [7,0 – 14,60] $p_1<<0,00001$	VI	13,30 [12,60 – 15,0] $p_1=1,0000$ $p_2=1,0000$ $p_4=0,0618$ $p_5=1,0000$
6 мес	III	9,0 [5,60– 12,0] $p_1=0,0099$ $p_2=1,0000$	VII	6,0 [5,0 – 11,0] $p_1=0,0003$ $p_3=1,0000$ $p_4=1,0000$ $p_5=0,0113$
12 мес	IV	6,0 [3,0 – 7,0] $p_1<<0,00001$ $p_2=0,00003$ $p_3=0,0419$	VIII	6,0 [4,0 – 6,60] $p_1=0,0097$ $p_5=0,0314$ $p_6=1,0000$ $p_7=1,0000$

У пациенток I группы с односторонним поражением яичников выявлено то, что у забеременевших пациенток изначально число АФ в коллатеральном яичнике было несколько большим (на 18% - различия недостоверны), через 6 месяцев превышая аналогичный показатель в группе сравнения на 25%, а через 12 месяцев – на

12,5% (рис. 1). При этом у незабеременевших пациенток снижение числа АФ в коллатеральном яичнике носило статистически достоверный характер, в то время как у забеременевших пациенток число АФ к 12 месяцу снизилось до 87,50%, и не отличалось от исходных показателей (рис. 1).

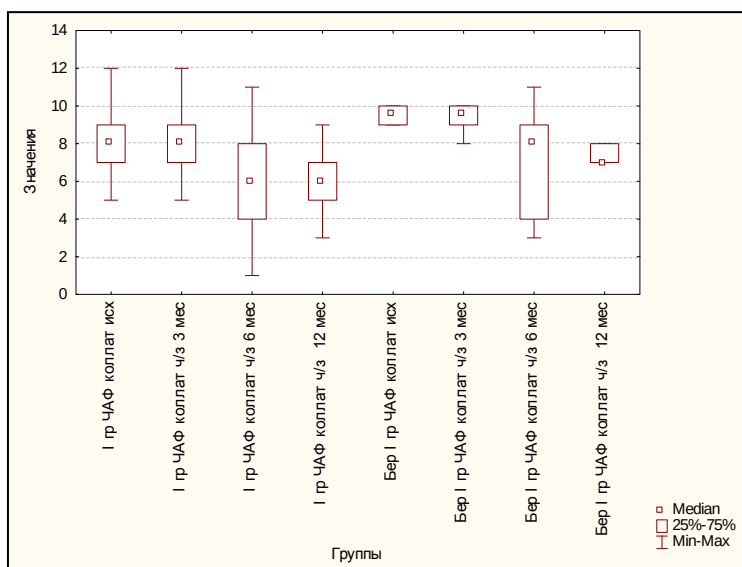


Рисунок 1 – Динамика числа антральных фолликулов в коллатеральном яичнике через 3, 6 и 12 месяцев у пациенток I группы при одностороннем поражении

Динамика числа АФ в пораженном яичнике при односторонней локализации ЭКЯ не выявила существенных различий, кроме того, что к 12 месяцу число АФ у забеременевших пациенток превышало аналогичный показатель в группе сравнения на 25%, не отличаясь достоверно от исходного количества ($p=0,9107$) (рис. 2).

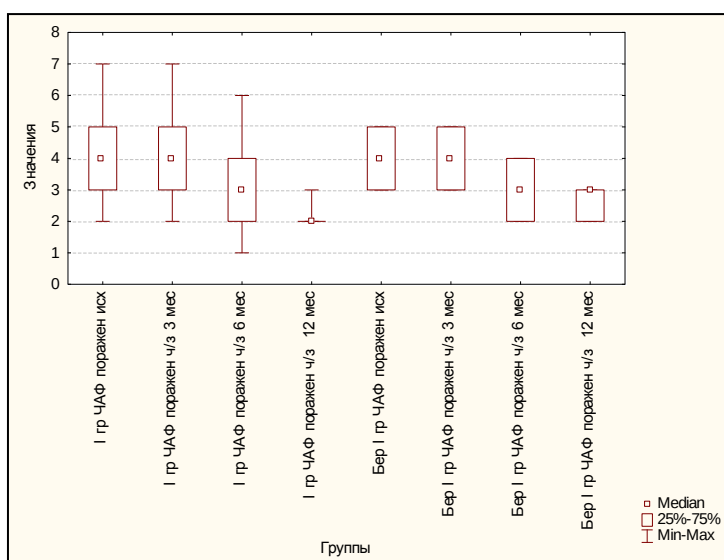


Рисунок 2 – Динамика числа антральных фолликулов в пораженном яичнике через 3, 6 и 12 месяцев у пациенток I группы при одностороннем поражении

Изучение стромального кровотока при одностороннем поражении выявило, что у пациенток, у которых наступила беременность, наблюдался лучший кровоток, о чем свидетельствовал низкий ИР в строме яичников на все сроки наблюдения (различия носили статистически достоверный характер) (рис. 3).

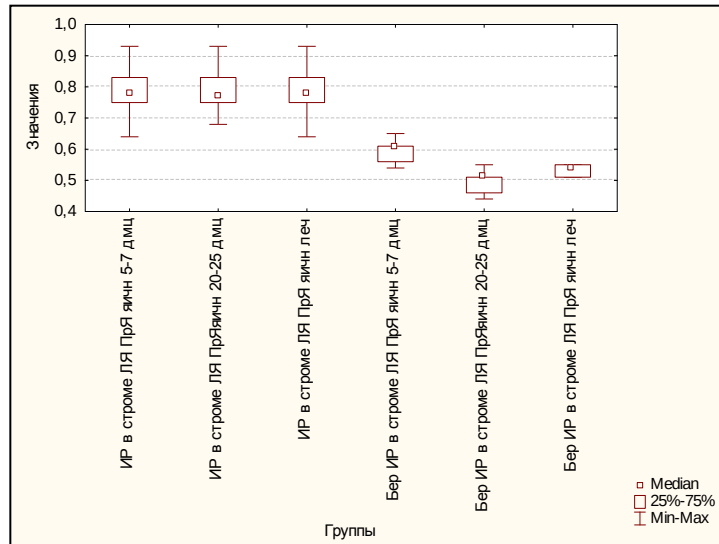
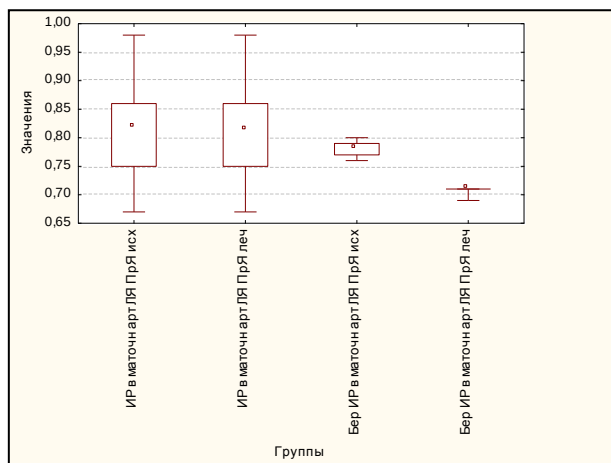


Рисунок 3 – Индекс резистентности в строме яичника в разные фазы менструального цикла у пациенток I группы при одностороннем поражении

Особо следует отметить, что у забеременевших пациенток I группы при одностороннем поражении яичников к окончанию лечения отмечалось статистически значимое снижение ИР как в маточной артерии, так и в воротах яичника, что свидетельствует о значимом улучшении овариального кровотока (рис. 4). Напротив, у пациенток, у которых беременность не наступила, аналогичные показатели не отличались от исходных, т.е. улучшения овариального кровотока не отмечалось (рис. 4).

А



Б

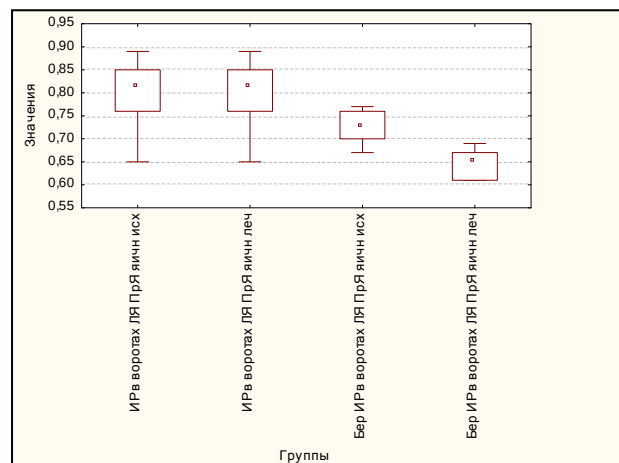


Рисунок 4 – Индекс резистентности в маточной артерии (А) и в воротах яичника (Б) у пациенток I группы при одностороннем поражении

Также у пациенток I группы при односторонней локализации ЭКЯ, у которых не наступила беременность, не наблюдалось улучшения кровотока в стенке кисты яичника, о чем свидетельствовало полное отсутствие динамики ИР (рис. 5). У забеременевших же пациенток с односторонним поражением яичников к окончанию лечения отмечено достоверное снижение ИР (почти на 40% по сравнению с аналогичным показателем в сравниваемой группе, $p=0,0040$) при исходно более низком ИР ($p=0,00054$) (рис. 5).

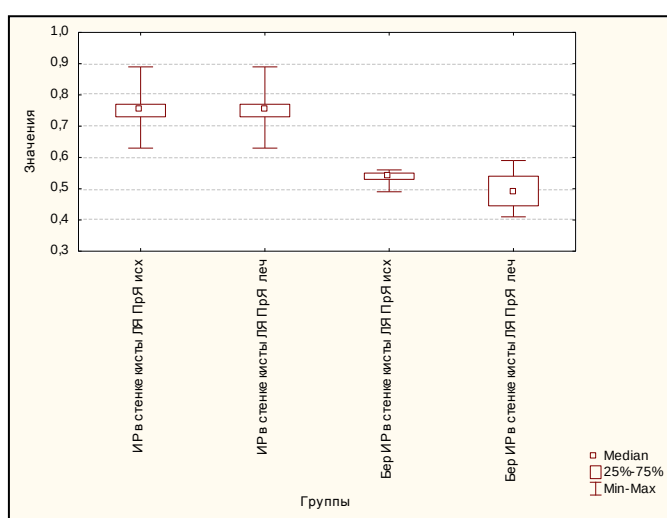


Рисунок 5 – Индекс резистентности в стенке кисты у пациенток I группы при одностороннем поражении яичников

При двухстороннем поражении яичников отмечено, что у забеременевших пациенток диаметр ЭКЯ изначально был меньше на 30% соответствующего показателя сравниваемой группы (рис. 6). Более того, на 3 и 6 месяц наблюдения у пациенток с наступившей беременностью диаметр ЭКЯ был в 2 раза меньше, чем у незабеременевших пациенток, что свидетельствует о лучшем ответе на проводимую терапию (рис. 6). К 12 месяцу у пациенток сравниваемой группы диаметр ЭКЯ снизился до 35% от исходного, в то время как у забеременевших пациенток практически не определялся ($0,01 [0,01 - 0,01]$, $p_1=0,000003$) (рис. 6).

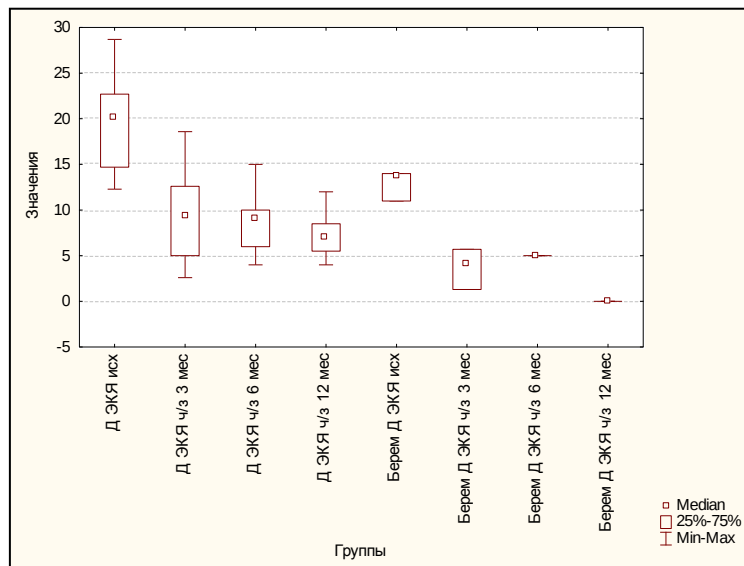


Рисунок 6 - Динамика размеров эндометриоидных кист у пациенток I группы при двухстороннем поражении яичников

У забеременевших пациенток I группы с двухсторонним ЭКЯ, на все сроки наблюдения не отмечалось достоверных отличий от аналогичного показателя женщин, не забеременевших к окончанию срока наблюдения (рис. 7). Однако важно подчеркнуть, что на 12 месяцев наблюдения количество ЧАФ у забеременевших пациенток не отличалось от исходных значений, в то время, как у незабеременевших пациенток, количество ЧАФ на 12 месяцев наблюдения достоверно снижалось по отношению к исходным показателям (рис. 7). При этом исходно количество ЧАФ у забеременевших пациенток было ниже аналогичного показателя у остальных пациенток, а к 12 месяцу показатели ЧАФ выравнивались (рис. 7).

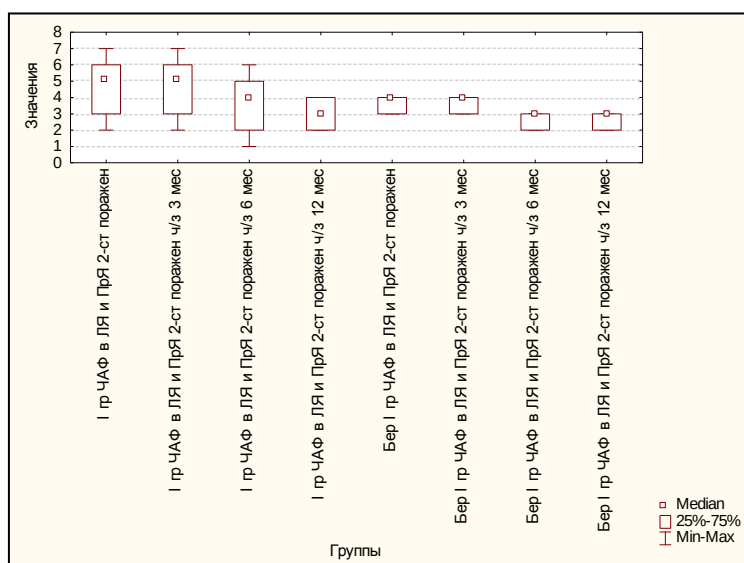


Рисунок 7 – Число антральных фолликулов в яичниках через 3, 6 и 12 месяцев у женщин I группы при двухстороннем поражении яичников

Изучение стромального кровотока в яичниках при их двухстороннем поражении выявил, что изначально у пациенток с наступившей беременностью наблюдалось лучшее кровоснабжение. Об этом свидетельствовали изначально более низкие (на 20%) показатели ИР в разные фазы менструального цикла, а к окончанию срока лечения показатели различались почти на 40% и были статистически значимыми (рис. 8).

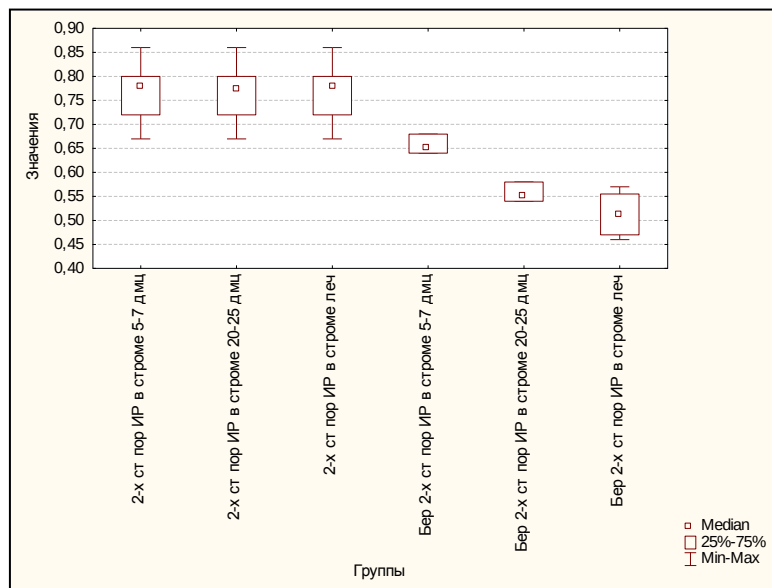


Рисунок 8 – Индекс резистентности в строме яичников в разные фазы менструального цикла у женщин I группы при двухстороннем поражении яичников

Также у пациенток, у которых не наступила беременность, о нарушении интраовариального кровотока свидетельствовало отсутствие снижения индекса резистентности в разные фазы менструального цикла в отличие от забеременевших пациенток, у которых наблюдались фазовые изменения ИР (рис. 8).

Установлено, что при двухстороннем поражении яичников, как и при одностороннем их поражении, имело место нарушение овариального кровотока в маточной артерии и воротах яичников, о чем свидетельствовали высокие показатели ИР (табл. 2).

Таблица 2 – Динамика индекса резистентности в маточной артерии и в воротах

яичников у пациенток II группы при их двухстороннем поражении

Сроки наблюдения	ИР в маточной артерии у пациенток, не забеременевших	ИР в маточной артерии у пациенток, забеременевших в период наблюдения	ИР в воротах яичника у пациенток не забеременевших	ИР в воротах яичника у пациенток, забеременевших в период наблюдения
Группы	I	III	I	III
До лечения	0,81 [0,76 – 0,83]	0,78 [0,77 – 0,80] $p_1=1,0000$ $p_2=1,0000$	0,78 [0,74 – 0,82]	0,75 [0,72 – 0,76] $p_1=1,0000$ $p_2=1,0000$
Группы	II	IV	II	IV
После лечения	0,81 [0,76 – 0,83] $p_1=1,0000$	0,70 [0,69 – 0,71] $p_1=0,2645$ $p_1=0,2645$ $p_3=0,7155$	0,78 [0,74 – 0,82] $p_1=1,0000$	0,69 [0,68 – 0,74] $p_1=0,1505$ $p_2=0,1505$ $p_3=1,0000$

Более того, к окончанию лечения у незабеременевших пациенток не наблюдалось снижения изучаемых показателей, что может свидетельствовать о плохом ответе на проводимую терапию (табл. 2). У пациенток же, у которых наступила беременность, отмечено снижение ИР на фоне проводимой терапии почти на 20% как в маточной артерии, так и воротах яичника, хотя различия и не имели статистической значимости (табл. 2).

Также у пациенток I группы при двухсторонней локализации ЭКЯ, у которых не наступила беременность, не выявлено улучшения кровотока в стенке кисты яичников, о чем свидетельствовало полное отсутствие динамики ИР (рис. 9). У пациенток же с наступившей беременностью выявлен исходно более низкий показатель ИР ($p=0,0452$) и достоверное его снижение к окончанию срока лечения ($p<<0,00001$) (рис. 9).

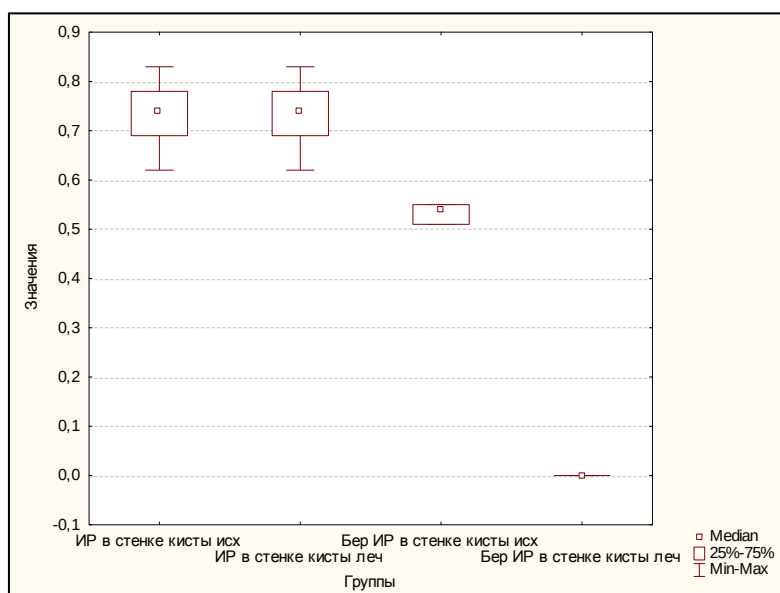


Рисунок 9 – Индекс резистентности в стенке кисты у пациенток I группы при двухстороннем поражении яичников

Сравнительный анализ изученных показателей у пациенток II группы, у которых наступила беременность за исследуемый период, и остальными пациентками II группы с соответствующей локализацией ЭКЯ, позволил выявить ряд особенностей у забеременевших пациенток.

Так, уровень АМГ у забеременевших пациенток исходно был выше на 57% аналогичного показателя у остальных пациенток этой группы и к окончанию срока лечения снизился относительно исходного уровня, оставаясь выше почти на 20 % соответствующего показателя у остальных пациенток (табл. 1).

Таблица 1 – Динамика уровня антимюллера гормона у пациенток II группы при двухстороннем поражении яичников

Сроки наблюдения	Группы	АМГ у пациенток II гр, не забеременевших	Группы	АМГ у пациенток II гр, забеременевших в период наблюдения
До лечения	I	2,05 [1,72 – 2,50]	V	3,22 [2,85 – 3,58] p1=0,7049
3 мес	II	1,23 [0,90 – 1,70] p1<<0,00001	VI	1,95 [1,15 – 2,43] p1=1,0000 p3=0,0051 p4=0,00001 p15=0,0328
6 мес	III	1,10 [0,76 – 1,40] p1=1,0000 p2=1,0000	VII	1,55 [0,85 – 2,10] p1=0,0261 p4=0,0085 p5=0,0003 p6=1,0000
12 мес	IV	0,90 [0,60 – 1,20] p1=1,0000 p3=0,0026	VIII	1,25 [0,58 – 1,65] p1=0,00005 p5=0,00001

При одностороннем расположении ЭКЯ динамика ЧАФ как в коллатеральном, так и в пораженном яичнике не выявила различий в сравниваемых группах.

Анализ показателей кровотока при одностороннем поражении яичников позволил обнаружить ряд закономерностей.

Стромальный кровоток при одностороннем поражении у забеременевших пациенток был лучше, чем у незабеременевших пациенток, о чем свидетельствует более низкий показатель индекса резистентности в соответствующие сроки. Так, у забеременевших пациенток ИР был достоверно ниже аналогичных показателей сравниваемой группы как на 5 – 7 д.м.ц (0,69 [0,58 – 0,76], p=0,00012), так и на 20 – 25 д.м.ц. (0,66 [0,48 – 0,75], p<<0,00001) (рис. 1). При этом в результате проведенного лечения у забеременевших пациенток ИР в строме яичников снизился до 65,48%, т.е. более, чем на 20% по сравнению с аналогичным показателем у незабеременевших пациенток (рис. 1).

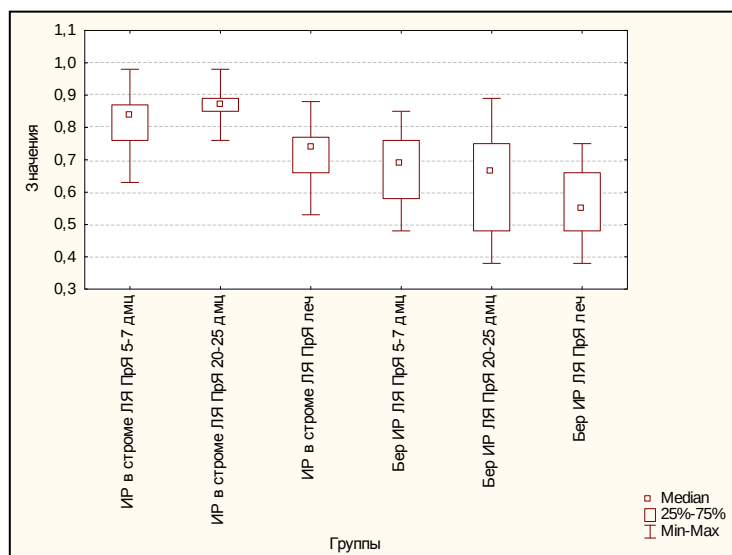


Рисунок 1 – Индекс резистентности в строме яичников в разные фазы менструального цикла у пациенток II группы при одностороннем поражении

Изучение овариального кровотока в маточной артерии и воротах яичника при их одностороннем поражении выявил, что изначально у пациенток с наступившей беременностью имело место лучшее кровоснабжение, т.е. соответствующие показатели ИР как до лечения, так и к окончанию срока лечения, были статистически значимо ниже аналогичных в сравниваемой группе (табл. 2).

Таблица 2 – Динамика индекса резистентности в маточной артерии и в воротах яичников у пациенток II группы при их одностороннем поражении

Сроки наблюдения	ИР в маточной артерии у пациенток, не забеременевших	ИР в маточной артерии у пациенток, забеременевших в период наблюдения	ИР в воротах яичника у пациенток не забеременевших	ИР в воротах яичника у пациенток, забеременевших в период наблюдения
Группы	I	III	I	III
До лечения	0,87 [0,80 – 0,92]	0,77 [0,72 – 0,79] $p_1 < 0,00001$ $p_2 = 1,0000$	0,86 [0,79 – 0,89]	0,75 [0,72 – 0,78] $p_1 = 0,00004$ $p_2 = 1,0000$
Группы	II	IV	II	IV
После лечения	0,77 [0,69 – 0,83] $p_1 < 0,00001$	0,67 [0,62 – 0,69] $p_1 < 0,00001$ $p_2 = 0,0014$	0,77 [0,71 – 0,79] $p_1 < 0,00001$	0,65 [0,62 – 0,68] $p_1 < 0,00001$ $p_2 = 0,0004$ $p_3 = 0,0281$

При расположении ЭКЯ в левом яичнике динамика ИР в строме яичника в разные сроки цикла обнаружила статистически достоверные отличия: у забеременевших пациенток ИР как на 5 – 7 д.м.ц., так и на 20 – 25 д.м.ц. и к окончанию лечения был достоверно ниже аналогичных показателей в соответствующие сроки (рис. 2А).

Динамика ИР в маточной артерии в исследуемых группах была аналогичной, при этом у забеременевших пациенток к окончанию лечения ИР в маточной артерии был на 10% ниже, чем у сравниваемой группы, хотя различия и не достигали статистической значимости (рис. 2Б).

Интересно отметить, что ИР в воротах яичника у забеременевших пациенток II группы в начале лечения соответствовал показателю ИР в воротах яичника к окончанию лечения незабеременевших пациенток (рис. 3). После лечения у забеременевших пациенток ИР в воротах яичника был ниже - более, чем на 10% аналогичного показателя у сравниваемой группы (рис. 3).

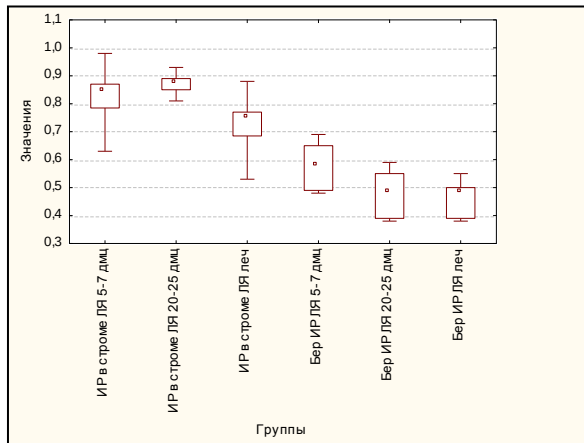
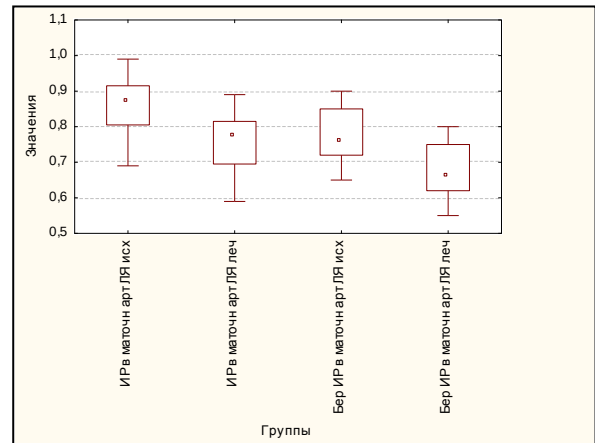
А**Б**

Рисунок 2 – Индекс резистентности в строме яичника в разные фазы менструального цикла (А) и маточной артерии у пациенток II группы при локализации эндометриоидной кисты в левом яичнике

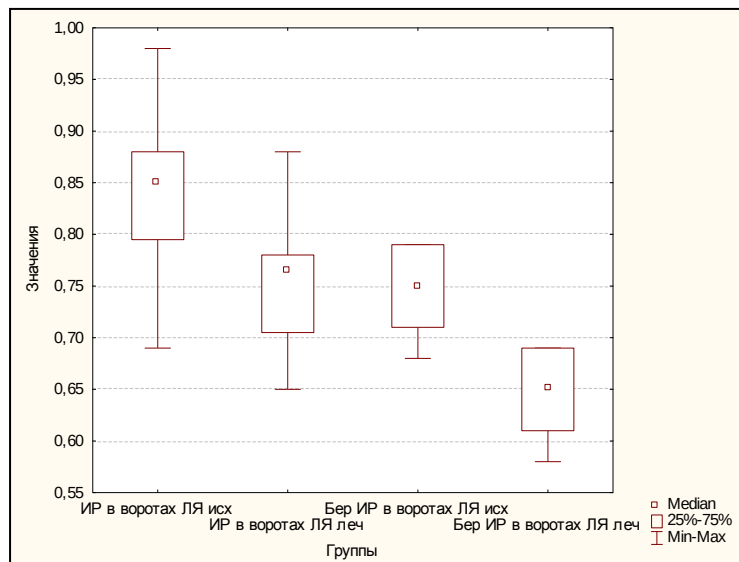


Рисунок 3 – Индекс резистентности в воротах яичника у пациенток II группы при локализации эндометриоидной кисты в левом яичнике

При правостороннем расположении ЭКЯ не наблюдалось различий в ИР в строме яичника в разные сроки цикла в сравниваемых группах пациенток.

В тоже время, ИР в маточной артерии у забеременевших пациенток как исходно, так и к окончанию лечения был достоверно ниже аналогичных показателей у незабеременевших пациенток (рис. 4А).

Аналогичная картина наблюдалась и при анализе ИР в воротах яичника у пациенток исследуемых групп (рис. 4Б).

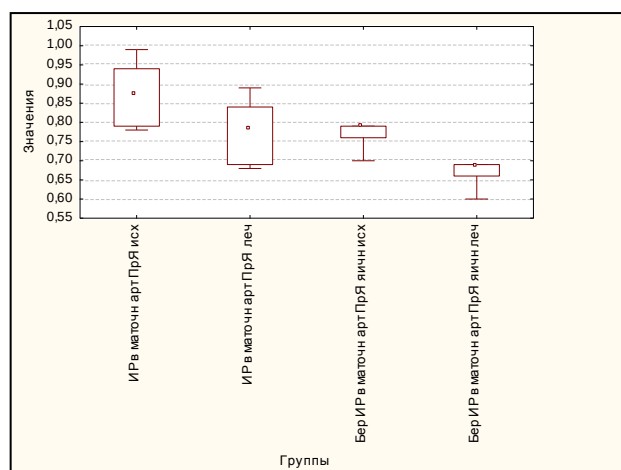
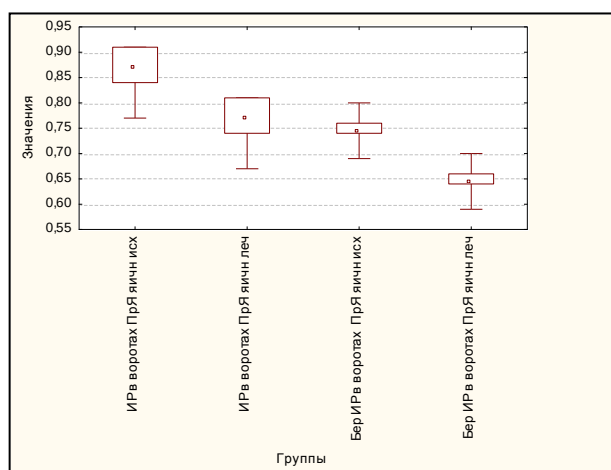
А**Б**

Рисунок 4 – Индекс резистентности в маточной артерии (А) и в воротах яичника (Б) у пациенток II группы при локализации эндометриоидной кисты в правом яичнике

При двухстороннем поражении яичников динамика ЧАФ в сравниваемых группах пациенток не выявила существенных различий.

Изучение динамики ИР в строме яичников в разные сроки цикла обнаружил статистически достоверные отличия.

Так, у забеременевших пациенток ИР как в левом яичнике, так и в правом яичнике на 5 – 7 д.м.ц., на 20 – 25 д.м.ц. и к окончанию лечения был статистически значимо ниже аналогичных показателей незабеременевших пациенток в соответствующие сроки (рис. 5А, Б).

Показатель ИР в маточной артерии левого яичника у забеременевших пациенток исходно был достоверно ниже аналогичного показателя пациенток сравниваемой группы и не отличался от ИР в маточной артерии незабеременевших пациенток к окончанию лечения (табл. 3).

В тоже время ИР в маточной артерии правого яичника при двухстороннем поражении у забеременевших пациенток не отличался как исходно, так и к окончанию лечения от аналогичных показателей у пациенток сравниваемой группы (табл. 3).

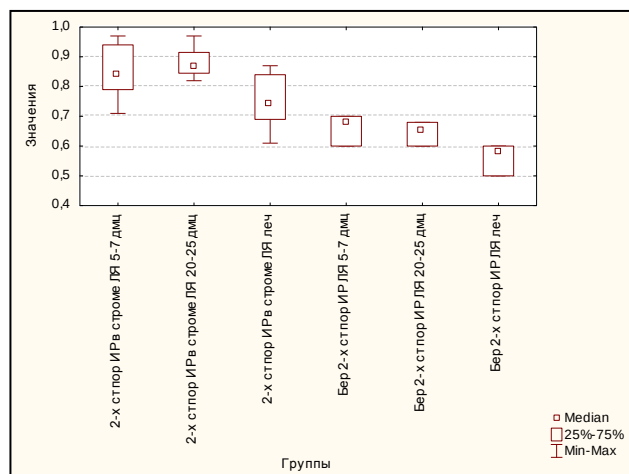
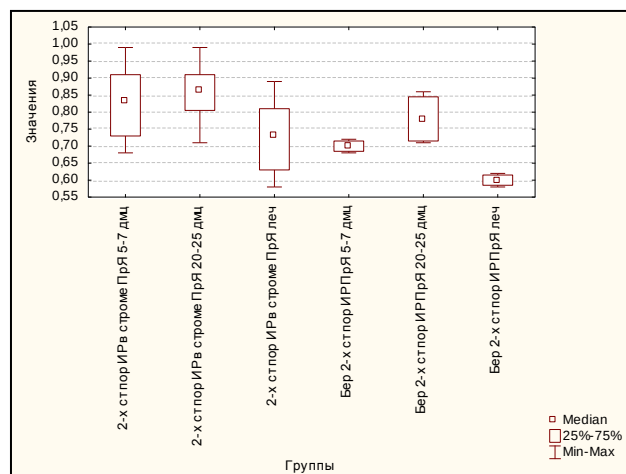
А**Б**

Рисунок 5 – Индекс резистентности в стро́ме левого (А) и правого (Б) яичников в разные фазы менструального цикла у пациенток II группы при двухстороннем поражении яичников

Таблица 3 – Динамика индекса резистентности в маточной артерии в левом и правом яичниках у пациенток II группы при двухстороннем поражении яичников

Сроки наблюдения	ИР в маточной артерии ЛЯ у пациенток, не забеременевших	ИР в маточной артерии ЛЯ у пациенток, забеременевших в период наблюдения	ИР в маточной артерии ПрЯ у пациенток, не забеременевших	ИР в маточной артерии ПрЯ у пациенток, забеременевших в период наблюдения
Группы	I	III	I	III
До лечения	0,89 [0,79 – 0,94]	0,79 [0,73 – 0,79] $p_1=0,4662$ $p_2=1,0000$	0,82 [0,81 – 0,91]	0,81 [0,75 – 0,83] $p_1=1,0000$ $p_2=1,0000$
Группы	II	IV	II	IV
После лечения	0,79 [0,69 – 0,84] $p_1=0,0074$	0,69 [0,63 – 0,69] $p_1=0,0056$ $p_2=0,6297$ $p_3=1,0000$	0,72 [0,71 – 0,81] $p_1=0,0053$	0,71 [0,65 – 0,73] $p_1=0,0372$ $p_2=1,0000$ $p_3=0,6940$

При оценке интраовариального кровотока в области ворот левого яичника выявлено, что у пациенток, у которых наступила беременность, исходный ИР соответствовал аналогичному показателю сравниваемой группы на момент окончания лечения, т.е. исходно был ниже, а к окончанию срока лечения снижался более, чем на 10% от исходного (рис. 6А).

В правом яичнике различий в динамике ИР в воротах яичника в исследуемых группах не обнаружено (рис. 6Б).

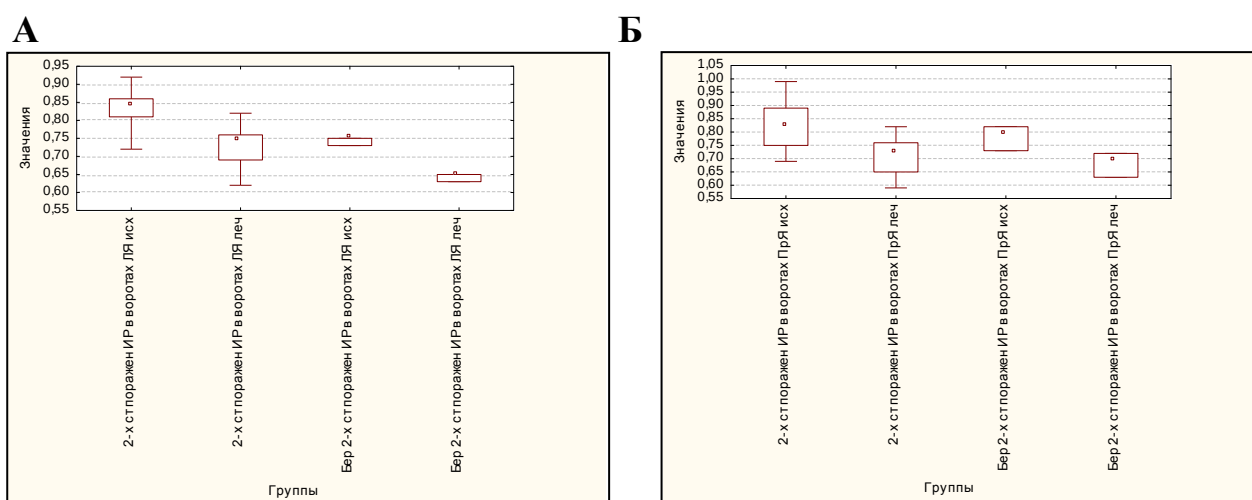


Рисунок 6 – Индекс резистентности в воротах левого (А) и правого (Б) яичников у пациенток II группы при двухстороннем поражении яичников

Анализ кровотока в стенке эндометриоидной кисты левого яичника при двухстороннем поражении выявил, что у забеременевших пациенток исходный показатель ИР в стенке кисты был более, чем на 30% (статистически достоверно) ниже аналогичного показателя у сравниваемой группы пациенток, и не отличаясь от показателя ИР в этой группе к окончанию лечения (табл. 4). У пациенток с наступившей беременностью в результате проведенного лечения ИР в стенке кисты снизился до 56,41% (табл. 4).

Овариальный кровоток в стенке кисты правого яичника в результате лечения улучшился в меньшей степени: у забеременевших пациенток изначально был почти на 20% ниже, чем у незабеременевших пациенток, а к окончанию наблюдения – снизился до 69,14%, т.е. более, чем на 10% от исходного (различия не имели статистической достоверности) (табл. 4).

Таблица 4 – Динамика индекса резистентности в стенке кисты в левом и правом яичниках у пациенток II группы при их двухстороннем поражении

Сроки наблюдения	ИР в стенке кисты ЛЯ у пациенток, не забеременевших	ИР в стенке кисты ЛЯ у пациенток, забеременевших в период наблюдения	ИР в стенке кисты ПрЯ у пациенток, не забеременевших	ИР в стенке кисты ПрЯ у пациенток, забеременевших в период наблюдения
Группы	I	III	I	III
До лечения	0,78 [0,75 – 0,87]	0,54 [0,47 – 0,61] $p_1=0,0011$ $p_2=0,2506$	0,81 [0,72 – 0,87]	0,66 [0,57 – 0,75] $p_1=0,2456$ $p_2=1,0000$
Группы	II	IV	II	IV
После лечения	0,68 [0,65 – 0,77] $p_1=0,0232$	0,44 [0,37 – 0,51] $p_1=0,00024$ $p_2=0,0962$ $p_3=1,0000$	0,71 [0,62 – 0,77] $p_1=0,0778$	0,56 [0,47 – 0,65] $p_1=0,0087$ $p_2=0,4799$ $p_3=1,0000$

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Тактика ведения пациенток репродуктивного возраста с ЭКЯ одна из актуальных гинекологических проблем. Это обусловлено высокой частотой встречаемости ЭКЯ среди женщин репродуктивного возраста (частота колеблется от 17 до 44% и может достигать 55% - по данным X. Liu et al. (2007) [5,7,36,46,57,73,204,210] нарушением репродуктивной функции и тазовыми болями более чем в половине случаев и как следствие снижения фертильности [62, 122]. В связи с этим, восстановление репродуктивной функции у больных с ЭКЯ представляет сложную задачу, которая требует поэтапной тактики ведения, включающей в себя хирургическое, медикаментозное, комбинированное лечение, а иногда и применение вспомогательных репродуктивных технологий. С учетом главного критерия-возраста многие клиницисты поддерживают проведение эмпирического лечения эндометриоза до лапароскопического подтверждения эндометриоза или вообще без такового. Оно позволяет отложить на время хирургическое лечение для реализации репродуктивных планов в течение одного года. Хирургическое лечение является инвазивным и дорогостоящим по сравнению с эмпирическими медикаментозными методами лечения, и несет риск возможных осложнений. Согласно российским клиническим рекомендациям первое оптимальное хирургическое вмешательство приносит наибольшую пользу. Медикаментозное лечение может рутинно использоваться в качестве адъювантной терапии по отношению к хирургическому лечению после операции, в качестве отдаленного курса лечения после хирургического вмешательства или может входить в разработанную долгосрочную стратегию лечения в целях профилактики рецидивов ЭКЯ [210]. Идеальная терапия эндометриоза должна отвечать следующим требованиям: купирование боли, регресс эндометриоидных поражений даже при тяжелых формах заболевания и сохранение фертильности [225]. Оперативное лечение по поводу ЭКЯ, как и при эндометриозе в целом желательно проводить один раз в жизни. Согласно европейским, американским и

российским клиническим рекомендациям по ведению пациенток с эндометриозом, выбор тактики должен определяться индивидуально, согласно клинике, анамнезу и репродуктивным планам, а так же способствовать профилактике рецидивов ЭКЯ. В качестве медикаментозной терапии в последние годы широко используется диеногест как терапия первой линии при эндометриозе [240]. Диеногест в дозировке 2 мг в сутки показал высокую эффективность в терапии симптомов эндометриоза, сравнимую с таковой у аГнРГ [164], при отсутствии характерных побочных эффектов, вызванных гипоэстрогенией. По данным современной научной литературы имеются исследования японских ученых об использовании диеногеста в терапии ЭКЯ.

Актуальность данной работы поределена тем, что на сегодняшний день необходимы четких критериев, определяющих тактику ведения пациенток репродуктивного возраста с ЭКЯ в зависимости не только от размеров и локализации кисты, а от функционального состояния яичников, числа антральных фолликулов и кровня АМГ. Нами было изучено функциональное состояние яичников на основании анализа ультразвукового и гормонального обследований пациенток с ЭКЯ до и после лечения при гормональном лечении и комбинированном лечении. Прведена оценка эффективности гормонального и комбинированного методов лечения ЭКЯ у пациенток репродуктивного возраста. Также мы сравнили частоту наступления беременности у пациенток с ЭКЯ после различных методов лечения.

У 163 пациенток с ЭКЯ до и через 3, 6, 12 месяца после медикаментозного и комбинированного (хирургическое лечение с последующим назначением противорецидивного гормонального лечения) лечения проведено исследование функционального состояния яичников, которое включало в себя изучение фолликулогенеза, гемодинамики интраовариального кровотока, производился подсчет АФ, их расположение и величина, а так же с целью определения овариального резерва использовали определение уровня АМГ в сыворотке крови на 3-й день менструального цикла. С учетом выбора метода лечения ЭКЯ, все обследованные были разделены на 2 группы: в I группу вошла 71 пациентка с

эндометриоидными кистами до 3 см, которым было проведено медикаментозное лечение диеногестом в дозе 2 мг, во II группу вошли 93 пациентки с ЭКЯ более 3 см, которым проведено комбинированное лечение.

Овариальный резерв (ОР) – этот термин, служащий для оценки функционального состояния, активно обсуждается в наше время. Он включает в себя фолликулярный запас (количество ооцитов в яичнике) и фолликулогенез (формирование и функционирование доминантного фолликула и желтого тела), определяет общую вероятность наступления беременности, в зависимости от фолликулярного пула. Возраст женщины, концентрация антимюллеровского гормона (АМГ); ультразвуковые показатели яичников: объем яичников, число антральных фолликулов (АФ), показатели интраовариального кровотока – это основные критерии оценки овариального резерва. Репродуктивный потенциал конкретной женщины помогает определить комплексная оценка данных параметров [146,180].

Относительно использования эхографии с доплерометрией в оценке состояния яичников до и после различных (гормонального и комбинированного) методов лечения ЭКЯ для оптимизации тактики ведения женщин в амбулаторных условиях имеются единичные сообщения в литературе [38, 27].

Как установлено в нашем исследовании, основными жалобами обследуемых обеих групп пациенток были: скудные кровянистые выделения до менструации у 39(54,9%) пациенток I группы и у 65(69,9%) - II группы; скудные кровянистые выделения после менструации у 37(22,6%) и у 47(50,5%) пациенток соответственно; дисменорея у 15(21,1%) и у 19(40,4%) пациенток соответственно; диспареуния у 9(12,7%) и у 65(70,2%) пациенток соответственно; боли, не связанные с менструацией и половой жизнью у 32 62(87,3%) и у 32(34,4%) пациенток. Таким образом, преобладающей у пациенток первой группы были жалобы на нарушения менструального цикла, мажущие кровянистые выделения, боль не связанные с менструацией и половой жизнью, а у пациенток второй группы у большинства пациенток на диспареунию.

Нарушения менструальной функции в виде аномальных маточных

кровотечений были у 24,8% (41) пациенток, обильные менструальные кровотечения наблюдались у 21,3% (35) пациенток. На длительные и обильные менструации жаловались 24,4% (40) женщин, олигоменорея была у 6,1% (10), аменорея в анамнезе наблюдалась у 5,5% (9).

При анализе полученных данных достоверных различий по основным параметрам менструального цикла в исследуемых группах не выявлено, что согласуется с данными литературы.

Большинство женщин беспокоило отсутствие наступления беременности при регулярной половой жизни в течение одного года и более. Анализ изучения репродуктивной функции показал: одна и более беременность в анамнезе была у 59,8% (98) из обследованных женщин обеих групп. Так у пациенток обеих группы у 73,2 % (120) женщин преобладало первичное бесплодие, а вторичное у 26,8% (44) женщин. Роды в анамнезе были у 57,9% (95) женщин, аборт – у 19,5%(32), у 27,4%(45) пациенток беременность закончилась самопроизвольным прерыванием в сроки 5-12 недель гестации. Операции по поводу внематочной беременности перенесли 7,3% (12) больных. Четкой корреляционной связи между частотой, характером предъявляемых жалоб и стадией распространения эндометриоза в разных возрастных группах выявить не удалось. Результаты проведенного нами исследования основных симптомов заболевания обследованных пациенток согласуются с данными, зарегистрированными в современных источниках литературы [7, 32, 57].

Среди перенесенных гинекологических заболеваний наиболее часто встречались воспалительные заболевания органов малого таза у 60,4% (99). На втором месте по частоте встречаемости были доброкачественные образования яичников 24,4% (40). У пациенток второй группы в 1,4 раза чаще встречались воспалительные заболевания органов малого таза и в 2,6 раза чаще доброкачественные образования яичников. Заболевания шейки матки в анамнезе были отмечены у 15,2% (25) пациенток. Раздельное диагностическое выскабливание по поводу гиперпластических процессов эндометрия было у 37,2% (61) пациенток. Оперативные вмешательства на придатках матки по поводу

доброкачественных образований яичников в анамнезе перенесли 6,7% (11) пациенток, миомэктомия была выполнена у 3 (1,8%) пациенток. Наиболее частыми перенесенными экстрагенитальными заболеваниями, выявленными при сборе анамнеза, были болезни органов дыхания у 26,8%, органов пищеварения - 23,2%, болезни системы кровообращения- 21,3 %, мочевыделительной системы- 13,4 %, эндокринной системы, нарушения питания и обмена веществ-11,0%, костно-мышечной системы-4,3%. В ходе исследования выяснилось, что 34,4 % женщин репродуктивного возраста эпизодически принимали алкоголь. Табакокурение эпизодически отмечали 49,1% женщин, постоянно курили 29,3%. Удовлетворенность в браке высказали 52,4%. Стрессовые ситуации испытывали 41,1% женщин. Пассивный досуг предпочитали 62,3% женщин. Среди наблюдаемых нами женщин большинство (43,4%) явились коренными жителями города. Наличие высокой частоты перенесенных воспалительных заболеваний у обследованных нами пациенток представляется интересным с позиций широко изучаемой в последние годы проблемы оксидативного стресса и его роли в развитии эндометриоза [7, 111].

У 53,5% (38) пациенток I группы ЭКЯ располагалась в левом яичнике, у 28,2% (20) в правом яичнике, а двусторонняя локализация наблюдалась у 18,3% (13). У пациенток II группы левосторонняя локализация была у 44,1% (41), правосторонняя у 30,1% (28), двухсторонние кисты были у 25,9 % (24). Из представленных данных видно, что в обеих группах преобладали левосторонняя локализация кист. В 2 раза чаще двухстороннее поражение яичников было выявлено у пациенток второй группы. Диаметр ЭКЯ в I группе варьировал от 9,7 до 28,3 мм, в среднем составил $20,2 \pm 4,4$ мм, $V_{cp} = 9,1$ мм³. Во II группе диаметр ЭКЯ был от 31,3 мм до 159 мм в среднем составил 41,5 мм и $V = 65,6$ мм³. При локализации эндометриоидной кисты в правом яичнике размеры образования были больше, чем в левом яичнике и при двухстороннем процессе, что возможно связано с особенностями кровоснабжения правого яичника. Что подтверждается литературными источниками. При трансвагинальном УЗИ у женщин обеих групп было выявлены следующие: внутренняя структура кисты была представлена

мелкодисперсной взвесью во всех случаях наблюдения (100%); двойной контур кисты наблюдался у 21,1% (15) женщин I группы, во II группе у 54,8% (51) женщин, единичные и/или множественных включения повышенной эхогенности визуализировались у 63,4% (45) женщин первой группы, во второй группе у 83,9% (78) женщин. У 15,5% (11) женщин первой группы при УЗИ признаками эндометриодной кисты была только мелкодисперсная взвесь.

Кровоток в стенке эндометриодной кисты определялся у 12,7 % (9) пациенток и в среднем ИР составил 0,53 в первой группы, во второй группе у 22,6 %(21) пациенток, а ИР составил 0,61. У всех пациенток обеих групп ЭКЯ были с мелкодисперсной взвеси. Двойной контур кисты в 2,5 раза чаще обнаруживался у пациенток II группы. Так же как и двойной контур ЭКЯ эхо признак наличия единичных и/или множественных включений, повышенной эхогенности свидетельствует о давности процесса и подтверждается литературными данными [86]. Они были обнаружены у 63,4% и 83,9% пациенток обеих групп соответственно. Округлая форма была наиболее характерна для большинства пациенток I группы - 84,5%. Тогда как для пациенток II группы наиболее часто выявляемой была овальная форма эндометриодной кисты у 95,7%(89) пациенток, что объясняется большими размерами образования и перерастянными стенками кисты. Соответствие эхографического и хирургического диагнозов отмечено у 93% обследованных пациенток (диагноз подтвержден морфологическим исследованием материала, полученного во время операции). Полученные данные показали, что при эндометриодной кисте нарушается кровоснабжение стромы яичника, уменьшается число АФ как в пораженном, так и в коллатеральном яичниках, что приводит к уменьшению овариального резерва. Наши данные согласуются с современными литературными источниками [4, 5].

Несомненно, изучение овуляторной функции имеет важное значение в оценке функционального состояния яичников. Сведения о частоте овуляции при эндометриодных кистах яичников, в зависимости от величины ЭКЯ в литературных источниках единичны и носят противоречивый характер [46].

Изучение функционального состояния яичника и овуляции в пораженном яичнике показало, у 47,9% (34) пациенток I группы наблюдалась лютеинизация неовулировавшего фолликула (только у пяти женщин визуализировался яйценосный бугорок, размер предовуляторного фолликула был не более 20 мм, интраовариальный кровоток показал повышенные индексы: $IP=0,64$, $PI=0,99$, IP в стенке фолликула так же был повышен 0,71), у 14,1% (10) было полное отсутствие созревания АФ в обоих яичниках (в течение всей первой фазы менструального цикла отсутствовало изображение зреющего фолликула, IP и PI были так же повышены и в среднем составляли 0,59 и 0,89 соответственно), у 11,3(8) пациенток неполное созревание АФ (в пораженном яичнике появлялся более крупный фолликул средним диаметром 13,8 мм и не достигал размеров предовуляторного фолликула, IP и PI так же были повышены до 0,60 и 0,78 соответственно), и у 7% (5) пациенток была ановуляция с формированием фолликулярной кисты. Данные наблюдения показывают, что у пациенток с ЭКЯ до 3 см имеются нарушения процесса фолликулогенеза. Наши наблюдения отличается от исследований I. Esinler et al. (2012), которые считают, что ЭКЯ величиной, менее 3 см не приводит к снижению овариального резерва. У 49,6% (45) пациенток II группы была выявлена лютеинизация неовулировавшего фолликула (интраовариальный кровоток показал повышенные индексы: $IP=0,69$, $PI=1,19$, IP в стенке фолликула так же был повышен 0,77), у 11% (10) было полное отсутствие созревания АФ в обоих яичниках (в течение всей первой фазы менструального цикла отсутствовало изображение зреющего фолликула, IP и PI были так же повышены и в среднем составляли 0,62 и 0,99 соответственно), у 11% (10) пациенток неполное созревание АФ (в пораженном яичнике появлялся более крупный фолликул средним диаметром 12,5 мм и не достигал размеров предовуляторного фолликула, IP и PI так же были повышены до 0,67 и 0,79 соответственно), у 17,2% (16) пациенток были эхопризнаки недостаточности лютеиновой фазы (наблюдалась овуляция на 15-16 день цикла, диаметр желтого тела в среднем составлял 14,3 мм с единичными цветовыми локусами в режиме цветового картирования, с высокими цифрами IP и PI 0,61, 0,98

соответственно). При увеличении диаметра ЭКЯ снижалась частота овуляторных циклов.

Процесс динамического наблюдения за контрлатеральным непораженным яичником у женщин с односторонним поражением яичников до лечения показал, что у 14 пациенток первой группы и у 10 второй группы наблюдались эхопризнаки недостаточности лютеиновой фазы. Интраовариальный кровоток яичника показал более низкие ИР и ПИ (0,58 и 0,89 соответственно). Строма яичника в обеих группах была сопоставима с эхогенностью миометрия. Количество АФ составило в среднем 9,7 и 11,8 в одном эхосрезе соответственно в I и II группах.

Полученные данные показали, что при эндометриоидной кисте нарушается кровоснабжение стромы яичника, уменьшается число АФ как в пораженном, так и в коллатеральном яичниках, что приводит к уменьшению овариального резерва. Патогенетическими факторами и возможными причинами, приводящими к снижению овуляторных циклов L. Benaglia et al. (2009), рассматривают механическое сдавливание образованием ткани яичника, а это приводит к нарушению васкуляризации и гипоксии яичника, важную роль играет воспалительная реакция, нередко сопровождающая развитие эндометриоза.

Данные динамического наблюдения показывают, что у пациенток с ЭКЯ сохраняются нарушения процесса фолликулогенеза в обоих яичниках у каждой второй даже после лечения.

Согласно литературным данным, более выраженные изменения морфофункционального состояния яичников отмечаются через 1 месяц после оперативного вмешательства. Эти нарушения обусловлены развитием локального воспаления и применением дополнительной электрокоагуляции с целью полного гемостаза, а это часто приводит к необратимым структурным изменениям ткани яичника, к свертыванию белка [180]. Ультразвуковая картина характеризуется увеличением объема яичника, снижением количества АФ. Поэтому оценку функционального состояния яичника во второй группе мы начинали проводить через 3 месяца.

Через 3 месяца после лечения в ходе динамического наблюдения у пациенток I группы выявлено незначительное уменьшение объема яичника в связи уменьшением объема эндометриоидной кисты. Через 3 месяца в сравнении с дооперационными данными было показано значительное снижение объема оперированного яичника (в среднем до 1,46 см³), что согласуется с работами M. Candiani et al. (2005). Изучение функционального состояния яичника и овуляции после 12 месяцев лечения диеногестом и восстановления менструальной функции в пораженном яичнике показало, что овуляторные циклы наблюдались у 60,0% (43) пациенток, лютеинизация неовулировавшего фолликула определялась только у 19,7% (14) пациенток I группы наблюдалась (т.е. уменьшилось в 2,4 раза), полное отсутствие созревания АФ в обоих яичниках оставалось у 9,9% (7) пациенток, у 5,6% (4) пациенток определялось неполное созревание АФ, и у 4,2% (3) пациенток сохранялась ановуляция с формированием фолликулярной кисты. Данные наблюдения показывают, что у пациенток с ЭКЯ до 3 см на фоне приема диеногеста в дозе 2 мг в течение 12 месяцев имеются положительная динамика процессов фолликулогенеза.

Оценка функционального состояния яичников показало, что овуляторные циклы через 6 месяцев после окончания комбинированного лечения (II группа) наблюдались у 30,1% (28) пациенток, у 21,5% (20) пациенток была выявлена лютеинизация неовулировавшего фолликула, у 6,5% (6) было полное отсутствие созревания АФ в обоих яичниках, у 4,3% (4) пациенток неполное созревание АФ, у 15,1% (14) пациенток были эхопризнаки недостаточности лютеиновой фазы.

Выявлено улучшение функционального состояния яичников после различных методов лечения при этом отмечено увеличение роста частоты овуляторных циклов (у пациенток I группы в 3 раза больше, чем у пациенток II группы), что свидетельствует об отрицательном влиянии хирургического лечения на функциональное состояние яичников после удаления ЭКЯ.

По данным многих исследований [230, 93, 20, 138] более точным маркером состояния овариального резерва является количество АФ. По мнению многих ученых, наиболее точно «репродуктивный возраст» женщин отражает АФ [100,

217]. В нашем исследовании число АФ в пораженном яичнике до лечения у пациенток I группы в среднем составило 3,4 фолликула в одном эхосрезе (в коллатеральном 9,7), во II группе 2,3 (в коллатеральном 11,8), что зависит от размера пораженной ткани яичника.

Оценка эффективности лечения пациенток с ЭКЯ показало, что в I группе хроническая тазовая боль снизилась на 31,1%, дисменорея и диспареуния на 20 %, что меньше в два раза, чем у пациенток II группы (хроническая тазовая боль снизилась на 43,8%, дисменорея на 26%, диспареуния на 40,7%). Наши данные согласуются с данными других исследований, о том, что применение диеногеста в течении 12 месяцев в дозировке 2 мг в сутки показал высокую эффективность в терапии симптомов эндометриоза, сравнимую с таковой у аГнРГ [146], при отсутствии характерных побочных эффектов, вызванных гипоестрогенией.

Как показал наше исследование, эффективность лечения по частоте наступления беременности выше после применения комбинированного лечения. В I группе беременность наступила у 12,7% пациенток, во II у- 22,6%. Беременность наступала после гормонального лечения в среднем через 3,5 месяцев, после комбинированного - через 7 месяцев. Это может быть объяснено негативным влиянием на фолликулогенез измененной под действием эндометриоидных гетеротопий перитонеальной жидкости, остаточными очагами эндометриоза на яичниках после эмпирического гормонального лечения. Продуцируемые под влиянием очагов эндометриоза медиаторы воспаления, могут вызывать преждевременную активацию и атрезию фолликулов, что приводит к снижению плотности распределения примордиальных фолликулов в корковом слое яичника согласно теории М. Kitajima [164], что приводит к снижению частоты наступления беременности у пациенток I группы.

Наступление беременности в нашем исследовании выявлена в возрастной группе от 23 до 29 лет, чем в возрастной группе от 35 до 45 лет. Эти различия в основном связаны со снижением овариального резерва в позднем репродуктивном возрасте, которые с возрастом встречаются значительно чаще [93]. Но можно предположить также негативное влияние наружного генитального эндометриоза.

Как известно, эндометриоз часто впервые проявляется и диагностируется в раннем репродуктивном возрасте. По данным Адамян Л.В. и соавт, в 71% заболевание проявляется в возрасте от 19 до 35 лет [7]. Из чего следует, что более позднее обращение за репродуктологической помощью связано с более длительным негативным воздействием эндометриозидных гетеротопий на ткань яичника, приводящее к снижению как количества, так и качества ооцитов [218] и как следствие снижение репродуктивных возможностей женщины.

При использовании комбинированного метода лечения (хирургическое лечение с последующим назначением диеногеста (II группа) шансы наступления беременности оказались в 2,5 раза выше. Полученные данные могут быть объяснены особенностями центрального и периферического действия диеногеста. Слабое антигонадотропное действие диеногеста [146] с одной стороны не подавляет фолликулогенез, в то же время противовоспалительный эффект (снижение активности макрофагов, экспрессии IL-1) [148] может оказывать протективное действие в отношении примордиальных фолликулов, препятствуя «выгоранию» яичника, согласно теории M. Kitajima [164].

Возможно, эффект диеногеста обусловлен не только его влиянием на эктопическую ткань, но и не исключено положительное влияние препарата на эутопический эндометрий. Так, негативное влияние дисбаланса стероидных гормонов является одним из механизмов нарушения имплантации при эндометриозе. Эстрогены взаимодействуют с эндометрием через ER α и ER β . Повышение активности ER α связано с пролиферацией эндометрия, а ER β действуют в качестве ингибиторов ER α и способствуют развитию рецепторов прогестерона. По данным A. Takashima et al. (2013), в эндометрии обнаружено снижение уровня экспрессии рецепторов прогестерона B (PRB), при нормальных значениях прогестероновых рецепторов A (PRA). При этом PRB действует как транскрипционный активатор генов-мишеней для прогестерона, в то время как PRA может играть двойную роль: транскрипционного фактора или ингибитора функции PRB. Эти изменения ведут к формированию «прогестероновой резистентности» - нарушению ответа эндометрия на воздействие прогестерона,

связанное в основном с нарушением баланса между ингибиторными и активирующими формами стероидных рецепторов. «Прогестероновая резистентность» ведет к нарушению секреторной трансформации эндометрия и формированию окна имплантации [158].

Так, Hayashi A. et al. (2015) было показано, что использование диеногеста приводит к увеличению соотношения PR-B/PR-A и снижению соотношения ER β /ER α , что обеспечивает снижение так называемой «прогестероновой резистентности» эндометрия, характерной для эндометриоза [243].

При сравнении частоты наступления беременности среди групп исследования в зависимости от овариального резерва статистически достоверных различий не получено. Однако частота наступления беременности при сниженном овариальном резерве во II группе, получавшей диеногест после хирургического лечения, составила 22,6% и была значительно выше, чем в I группе при назначении эмпирического гормонального лечения - 12,6%, что говорит в пользу теории о положительном влиянии диеногеста на имплантацию эмбриона в большей степени, чем на сохранение овариального резерва.

При обследовании пациенток с одно- и двустороннем поражении яичников получены достоверные различия практически во всех характеристиках и частоте наступления беременности. Эти данные могут быть объяснены тем, что при односторонних эндометриомах яичника здоровый яичник может полностью компенсировать функцию пораженного [49, 122]. По данным Somigliana E. et al. (2016) двухстороннее поражение яичников эндометриомой является предиктором снижения шансов наступления беременности [207]. Результаты наблюдения могут свидетельствовать о негативном влиянии эндометриомы на развитие фолликула и последующие нарушения эмбриогенеза.

В результате оценки состояния овариального резерва после гормонального метода лечения через 3 месяца у 71 обследованных с односторонними эндометриоидными образованиями, величиной менее 3 см, нами было установлено: количество АФ в среднем в одном эхосрезе 1,8, уменьшение объема яичника в 0.6 раз, показатели интраовариального кровотока уменьшились в 1.3-1.7 раза соответственно, в сравнении с дооперационными значениями.

Анализ функционального состояния у пациенток с ЭКЯ показал достоверно чаще снижение овариального резерва определялось у женщин с ЭКЯ, диаметром более 3 см, – это как до, так и после оперативного вмешательства. У пациенток с такими эхопризнаками эндометриоидной кисты как, неправильная форма образования, двойной контур кисты, единичные и/или множественные гиперэхогенные включения не зависимо от размеров образования отмечены наиболее выраженные функциональные изменения. Частота овуляции у пациенток с ЭКЯ более 3см до оперативного лечения в 2 раза была ниже среди женщин с ЭКЯ, величиной менее 3 см, с увеличением диаметра ЭКЯ как до, так и после операции частота циклов овуляции соответственно снижалась. Значит, от величины образования и внутрияичникового расположения зависело функциональное состояние.

При оценке овариального резерва после оперативного лечения у обследованных с ЭКЯ, диаметром более 3 см, у всех женщин фолликулярный запас был снижен. Отмечены наиболее выраженные нарушения овариального резерва: объем яичника не превышал 1 см³, в структуре яичника фолликулы не визуализировались, кровоток не регистрировался – эхографическая картина соответствовала синдрому истощённых яичников.

Только изолированная оценка овариального резерва, на основании результатов УЗИ, без учета уровней гормонов в сыворотке крови не позволяет определить в полном объёме функциональное состояние яичников. При измерении концентрации АМГ (как до, так и после оперативного вмешательства), с учетом односторонней или двусторонней локализации и величины ЭКЯ мы оценивали фолликулярный запас.

С целью определения овариального резерва использовали определение уровня АМГ в сыворотке крови на до лечения и через 3,6 и 12 месяцев после лечения. До начала лечения у пациенток 1 группы определение уровня АМГ показало следующие. Уровень АМГ в I группе до лечения составил в среднем 3,02 нг /мл±2,0. Уровень АМГ не зависел от локализации эндометриоидной кисты. У 58 женщин I группы с односторонним поражением яичника средний диаметр ЭКЯ составил 21,8±1,9 мм и уровень АМГ составил 3,22 нг/мл. При двусторонней

локализации ЭКЯ - 13 пациенток средний диаметр ЭКЯ-составил $21,5 \pm 2,0$ уровень АМГ - составил 2,96 нг/мл. Уровень АМГ у пациенток II группы до лечения составил в среднем 2,37 нг/мл. При одностороннем поражении у 69 пациенток (74,2%) средний размер ЭКЯ составил 43,4 мм, уровень АМГ 2,5 нг/мл, а при двустороннем поражении среди 24 пациенток (25,8%) со средний диаметр ЭКЯ составил 34,9 мм и уровень АМГ составил 2,2 нг/м). Результаты нашего исследования показали, что уровень АМГ у женщин I группы до лечения был в 1,3 раза выше и составил $3,02 \pm 0,3$ нг/мл, во II группе – $2,4 \pm 0,1$ нг/мл. Таким образом, в процессе оценивания концентрации АМГ до различных методов лечения нами выявлены более низкие значения АМГ у пациенток с величиной ЭКЯ более 3 см. Это не противоречит результатам Y. Hwu et al. (2011), при диаметре эндометриоидного образования, более 3 см ($0,62 \pm 0,3$ нг/мл), были установлены наиболее низкие значения. При двустороннем поражении яичника вне зависимости от размера эндометриоидного образования наблюдались более низкие значения АМГ. Несмотря на большие размеры эндометриоидного образования (т.е. более 3см) уровень АМГ не достигал критически низких значений, это возможно обусловлено компенсаторной реакцией контралатерального яичника.

Через 1 месяц в после лечения концентрация АМГ снизилась в обеих группах, у пациенток 1 группы до $2,78 \pm 0,5$ нг/мл, во 2 группе до $1,72 \pm 0,1$ нг/мл. После хирургического лечения определялись более низкие значения. Мы установили: постепенное уменьшение уровня АМГ в обеих группах в течение 12 месяцев. У пациенток 1 группы АМГ снизилось до $2,26 \pm 0,4$ нг/мл, во 2 группе до $0,98 \pm 0,1$ нг/мл. Выраженное и постепенное снижение АМГ после оперативного вмешательства вероятно, обусловлено хирургической травмой. По нашим данным, показатели овариального резерва после окончания лечения зависит от его исходного уровня. Концентрация АМГ у обследованных с односторонней локализацией на протяжении всего периода наблюдения в послеоперационный период не зависела от величины ЭКЯ, вероятно, это обусловлено компенсаторной реакцией контралатерального яичника. Уровень АМГ коррелировал с диаметром ЭКЯ, при двусторонней локализации, при величине ЭКЯ, более 3 см,

определялось наибольшее снижение. На снижение концентрации АМГ с увеличением диаметра ЭКЯ указывают полученные данные. В сравнении с предыдущим исследованием показатели АМГ оставались стабильными через год после оперативного вмешательства. Для оценки репродуктивного потенциала женщин результаты определения уровня АМГ имеют важное значение.

Результаты нашего исследования показали, что уровень АМГ у женщин I группы до лечения был в 1,3 раза выше и составил $3,02 \pm 0,3$ нг/мл, во II группе – $2,4 \pm 0,1$ нг/мл. В течение всего периода лечения уровень АМГ в первой группе снизился в среднем на 1,3 раза, во второй группе 2,4 раза, при этом во второй группе уровень АМГ оказался в 2,3 раза меньше, чем в первой группе. Что согласуется с литературными данными (см.гл.1).

В результате проведенной оценки гормонального статуса у пациенток выявили наиболее выраженные изменения овариального резерва, у обследованных с двусторонними эндометриоидными образованиями яичников, наиболее чувствительным маркером которого, по нашим данным, является АМГ. Моно- или билатеральная локализация, величина ЭКЯ, возраст пациенток, а также использование дополнительного гемостаза, оказывали влияние на численные значения АМГ.

На основании УЗИ и результатов гормонального обследования выполненный нами комплексный анализ функционального состояния яичников позволил оценить состояние овариального резерва как неизмененный, сниженный и низкий у обследованных с эндометриозом яичников. Овариальный резерв после хирургического лечения был сниженным у большинства обследованных с односторонними образованиями яичников. Более выраженные нарушения функционального состояния яичников установлены у обследованных с двусторонними яичниковыми образованиями, у которых выявлялся в 2,6 раза чаще низкий овариальный резерв, в сравнении с пациентками с односторонними образованиями яичников, с ЭКЯ более 3 см.

Одной из возможных причин снижения овариального резерва и функциональной активности яичников остается удаление здоровой ткани яичника вместе со стенкой эндометриоидного образования [152], наличие которой,

согласно данным ряда авторов, варьирует от 81% до 100% [256, 257].

На основании оценки менструальной функции и показателей репродуктивного здоровья мы изучили отдалённые результаты оперативного вмешательства.

Вследствие оценивания влияния оперативного вмешательства на менструальную функцию были отмечены изменения, как в продолжительности, так и в характере менструального кровотечения, в зависимости от локализации и величины эндометриоидных образований яичников. Нами выявлены более выраженные нарушения менструальной функции в послеоперационный период у пациенток с *двусторонней* локализацией ЭКЯ, диаметром более 3 см, - регулярный менструальный цикл установлен у 17 (50%), длительность менструаций не превышала 5 дней, из 17 у 13 отмечалось укорочение менструального цикла до 21 до 25 дней.

В результате оценивания частоты наступления беременности, с учётом состояния овариального резерва, следует сказать, что при неизменном овариальном резерве беременность наступила в большинстве наблюдений - у 12,6% пациенток I группы, у 22,6% пациенток II группы. Очевидно, способность к самопроизвольному оплодотворению, течение и исходы фертильности зависят от овариального резерва и от процессов фолликулогенеза, которые взаимосвязаны между собой. И поэтому надо рекомендовать использование ВРТ для реализации репродуктивной функции при низком овариальном резерве.

Проведенное нами исследование позволило оценить функциональное состояние яичников при наличии ЭКЯ, которое как до, так и после различных методов лечения главным образом зависит от величины эндометриоидной кисты, ее внутренней эхоструктуры, одностороннего или двустороннего поражения и возраста пациенток. Особое значение принадлежит оценке внутренней структуры эндометриоидной кисты (наличие двойного контура кисты, единичные и/или множественные гиперэхогенные включения, неправильная форма кисты) использование данных признаков должно быть критерием для индивидуального подхода к выбору метода лечения, должен быть дифференцированным. Важнейшим фактором профилактики снижения репродуктивного потенциала является бережное отношение к овариальному резерву.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая сохраняющуюся тенденцию к росту и омоложению данной патологии, в том числе у женщин Республики Башкортостан, проблема ведения женщин с эндометриоидными кистами яичников и нереализованной репродуктивной функцией не потеряет своей актуальности.

Полученные в ходе исследования результаты позволяют модифицировать алгоритмы проведения терапевтических мероприятий, которые позволят повысить эффективность лечения, сохранить овариальный резерв и реализовать репродуктивную функцию в последующем.

В результате проведенного исследования установлено, что при консервативном лечении диеногестом (в дозе 2 мг) ЭКЯ до 3 см в диаметре, при одностороннем поражении через 3 месяца происходило уменьшение объема ЭКЯ в 2 раза с максимальной положительной динамикой к 6 месяцу, при которой размеры эндометриом достигали 1 см. При двухстороннем поражении яичника объем ЭКЯ также уменьшался через 3 месяца в 2 раза, с сохранением размеров на этом уровне в сроки до 6 месяцев. К 12 месяцу наблюдения составив в среднем 1,8см.

Динамика числа антральных фолликулов, являющаяся маркером состояния овариального резерва яичников, при одностороннем поражении яичника на фоне проводимой консервативной терапии характеризовалась уменьшением на 25% к 6 и 12 месяцу наблюдения с интактной стороны. В то время как в пораженном яичнике отмечалось уменьшение числа антральных фолликулов до 50%.

При двухстороннем поражении яичников число антральных фолликулов было изначально меньше, что объясняет факт снижения их числа на 25% и сохранения уровня к 6 и 12 месяцу терапии.

При хирургическом лечении овариальный резерв изначально характеризовался низким числом антральных фолликулов. При сохраненных резервах коллатерального яичника на фоне комбинированной терапии отмечалось умеренное снижение овариального резерва, и значительное обеднение в тканях

пораженного яичника.

При двухстороннем поражении овариальный резерв снижался в 2 раза и характеризовался наличием практически единичных фолликулов в строме.

Динамика показателей АМГ независимо от характера поражения яичников (одно- или двухстороннее) указывает на сохранение овариального резерва через 6 и 12 месяцев проведения терапии (2,37 нг/мл и 2,15 нг/мл соответственно).

Тогда как в группе пациенток с комбинированной терапией наблюдалось значительно прогрессирующее снижение уровня АМГ (к 3 месяцу – 1,3 нг/мл и к 12 месяцу – 0,9 нг/мл).

Данная тенденция диктует необходимость пересмотра длительности противорецидивного лечения в послеоперационном периоде (не более 3 месяцев) и расширения показаний к планированию беременности методами ВРТ.

Наступление спонтанной беременности после терапии при локализации ЭКЯ в левом яичнике и при одно- и двухстороннем поражении наблюдалось у каждой пятой женщины (15%), тогда как при поражении только правого яичника в два раза реже – у каждой десятой, что возможно объясняется анатомическими особенностями кровоснабжения яичников.

Эффективность проведенного лечения основывалась на оценке частоты наступления беременности. Так в группе пациенток после проведенной консервативной терапии в течение 6-12 месяцев процент наступления беременности составил 15,4%, ведущей жалобой у большинства пациенток с ЭКЯ размерами до 3 см в диаметре были жалобы на боль (87,3%), жалобы на отсутствие наступления беременности не были лидирующими.

В группе с комбинированным лечением беременность в этой группе наступила в 23,6%. Это связано в первую очередь с тем, что одной из основной жалоб, по поводу которой они обратились к врачу, была жалоба на отсутствие наступления беременности, а вот жалобы на боль предъявляли только 34,4%.

Наиболее важным результатом оценки эффективности проведенного лечения является улучшение качества жизни, характеризующееся снижением и полным исчезновением болевого синдрома и нарушения менструальной функции.

Результаты анкетирования по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) показали следующее. У пациенток обеих групп по результатам проведенного лечения отмечалось выраженное улучшение клинического состояния. У пациенток I группы было уменьшение тазовой боли в 3 раза, дисменореи и диспареунии – в 2,5 раза, у пациенток II группы выраженность тазовой боли уменьшилась в 6 раз, дисменореи – в 2,5 раза, а диспареунии – в 3,5 раза. Полученные данные свидетельствуют о повышении качества жизни обеих групп пациенток с ЭКЯ на фоне проведенного лечения.

ВЫВОДЫ:

1. Функциональное состояние яичников характеризуется низкими показателями АМГ и зависит от локализации процесса (двух или односторонняя), размеров образования и наличия ультразвуковых предикторов, подтверждающих давность процесса. Степень выраженности функциональных нарушений напрямую зависит от размеров образования и характеризуется нарушением интраовариального кровотока не только в поражённом (у 78,5% пациенток), но и в контралатеральном (у 27,8% пациенток) яичнике.

2. При выявлении на УЗИ таких признаков как: неправильная форма, двойной контур образования, включения повышенной эхогенности в кисте вне зависимости от размера образования в сочетании с низким уровнем АМГ следует рекомендовать хирургическое лечение с последующим назначением гормональной противорецидивной терапии.

3. Терапия диеногестом при лечении ЭКЯ малых размеров приводит к уменьшению тазовой боли на 60% при одностороннем поражении яичников и на 80% - при двухстороннем поражении, дисменореи - в среднем на 60% (независимо от локализации ЭКЯ), диспареунии – на 75% при левостороннем расположении ЭКЯ и на 60% - при правостороннем и двухстороннем поражении яичников (у 57,4% пациенток).

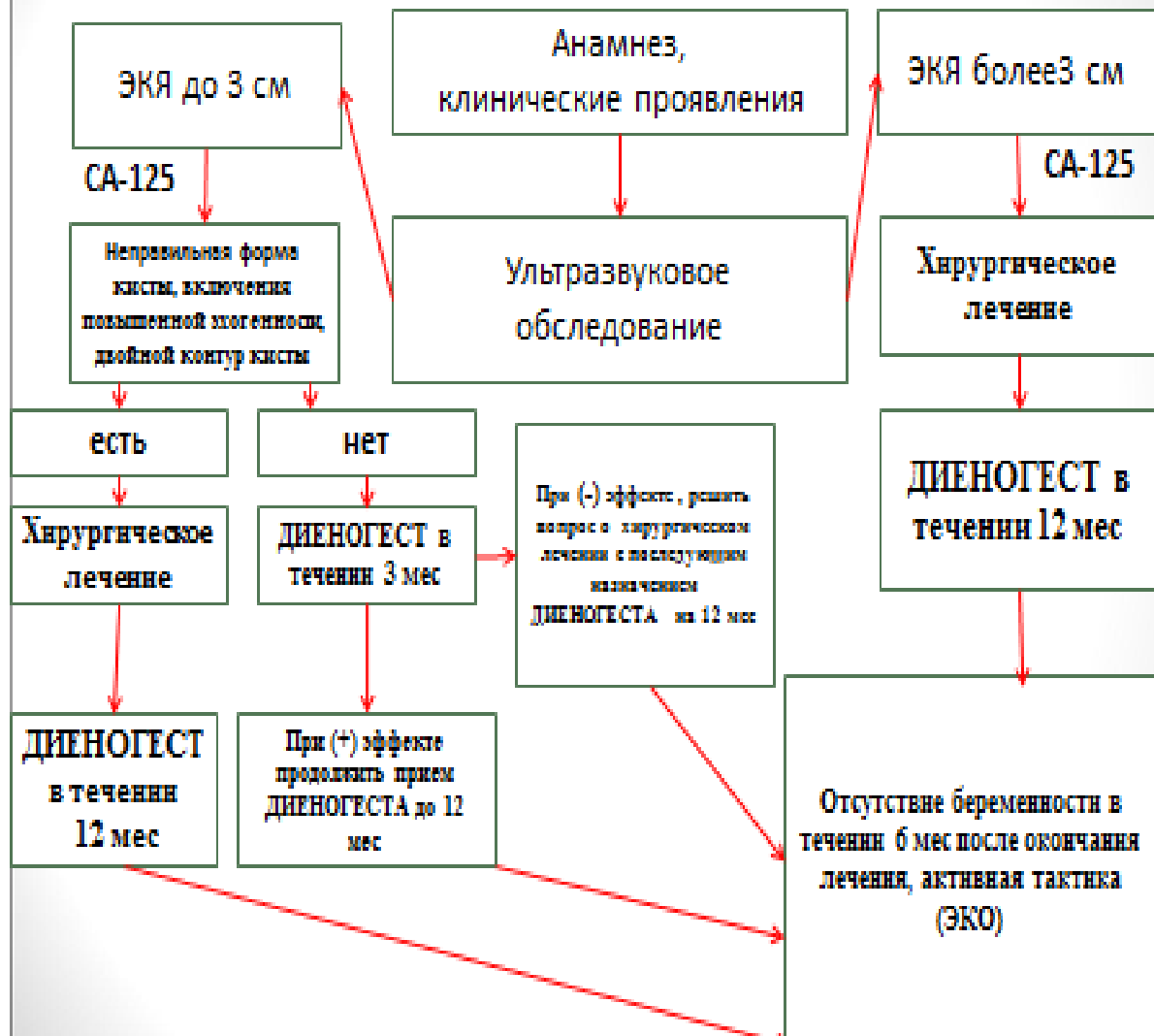
4. Комбинированная терапия при лечении ЭКЯ больше 3 см в диаметре приводит к снижению интенсивности тазовой боли на 80% при правосторонней и двухсторонней локализации ЭКЯ и на 70% - при поражении левого яичника, дисменореи – на 60% при поражении левого или обоих яичников и на 40% - при локализации ЭКЯ в правом яичнике.

5. Разработанный алгоритм дифференцированных лечебных мероприятий должен включать комплекс современных высокоинформативных диагностических методов, позволяющих оценить функциональное состояние яичников, что в свою очередь определяет выбор таргетной терапии с учетом планируемой беременности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Обследование пациенток с ЭКЯ должно быть направлено на оценку функционального состояния яичников и специфических УЗВ критериев, определяющих давность процесса.
2. Комплекс высокоинформативных инструментальных методов исследования должен быть основан на проведении УЗИ с ЦДК пораженного и коллатерального яичника с оценкой функционального состояния яичников и критериев ЭКЯ, включающих определение локализации, размеров и оценку внутренней структуры кисты.
3. Прогностически неблагоприятными предикторами эффективности консервативного лечения ЭКЯ являются следующие эхо-признаки: неправильная форма, двойной контур образования, включения повышенной эхогенности.
4. При выявлении на УЗИ таких признаков в кисте в сочетании с низким уровнем АМГ вне зависимости от размера образования следует рекомендовать хирургическое лечение с последующим назначением гормональной противорецидивной терапии.
5. Динамическая оценка состояния овариального резерва должна проводиться на сроках 3,6 и 12 месяцев для своевременного пересмотра тактики лечения и решения вопроса о методе планируемой беременности.
6. При отсутствии улучшения исследуемых критериев к 12 месяцу женщину необходимо направить на ЭКО.

Алгоритм действий врача женской консультации при выявлении пациенток с ЭКЯ



СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

УЗИ - ультразвуковое исследование

АМГ - антимюллеров гормон

АФ - антральные фолликулы

СА-125 - опухолеассоциированный антиген

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

ЭКЯ - эндометриоидные кисты яичников

ПИ - пульсационный индекс

ИР - индекс резистентности

ВАШ-визуально-аналоговая шкала

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арсланян, К.Н. Еще один взгляд на лечебные аспекты применения комбинированных оральных контрацептивов / К.Н. Арсланян, Г.Р. Байрамова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2014. - № 2 (4). - С. 151-155.
2. Арешян, К.А. Основные аспекты лечения эндометриoidных кист яичников / К.А. Арешян // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 6-0. - С. 260.
3. Адамовская, Т.Н. Особенности ведения пациенток с эндометриозом, ассоциированным бесплодием / Т.Н. Адамовская // Здоровье женщины. - 2013. - № 3 (79). - С. 187.
4. Адамян, Л.В. Эндометриозы: руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. - изд. 2-е. - М.: Медицина, 2006. - 416 с.
5. Адамян, Л.В. Эндометриозы: руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков. - М.: Медицина, 1998. - 380 с.
6. Адамян, Л.В. Роль современной гормонотерапии в комплексном лечении генитального эндометриоза / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева // Проблемы репродукции. - 2011. - № 6. - С. 66-77.
7. Адамян, Л.В. Оптимизация лечения наружного генитального эндометриоза с использованием антиоксидантных средств / Л.В. Адамян, О.Н. Логинова, М.М. Сонова // Медицина и образование в Сибири. - 2012. - № 4. - С. 22.
8. Алексанова, Е.М. Распределение коллагена I, III и IV типов в стенке эндометриoidных кист яичников / Е.М. Алексанова, В.А. Аксененко, О.М. Пилавова // Доктор.Ру. - 2014. - № 8-1 (96). - С. 42-44.
9. Алексанова, Е.М. Изменения местного иммунитета у пациенток с эндометриoidными кистами яичников на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.М. Алексанова, В.А. Аксененко, О.М. Пилавова // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 10-2. - С. 245-250.
10. Алексанова, Е.М. Металлопротеиназы, сосудистые факторы и молекулы адгезии у пациенток с эндометриoidными кистами яичников и

недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Е.М. Алексанова, В.А. Аксененко // Доктор.Ру. - 2015. - № 14. - С. 28-31.

11. Алексанова, Е.М. Морфологическая характеристика эндометриоидных кист яичников в зависимости от наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.М. Алексанова, В.А. Аксененко, Р.В. Павлов // Врач-аспирант. - 2014. - Т. 63, № 2.2. - С. 237-242.

12. Алексанова, Е.М. Эндоскопическая характеристика больных эндометриоидными кистами яичников в зависимости от наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.М. Алексанова, В.А. Аксененко // Врач-аспирант. - 2014. - Т. 64, № 3. - С. 65-70.

13. Алексанова, Е.М. Эндометриоидные кисты яичников на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.М. Алексанова, В.А. Аксененко, О.М. Пилавова // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 3. - С. 508.

14. Аничков, Н.М. Клинико-морфологические особенности эндометриоидной болезни: аденомиоза, эндометриоза яичников, экстрагенитального эндометриоза / Н.М. Аничков, В.А. Печеникова, Д.Ф. Костючек // Архив патологии. - 2011. - Т. 73, № 4. - С. 5-10.

15. Серебренникова, К.Г. Хирургическое лечение доброкачественных опухолей яичников / К.Г. Серебренникова, Е.П. Кузнецова // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 9-1. - С. 155-158.

16. Сравнение эффективности различных схем гормономодулирующей терапии после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза / В.Ф. Беженарь, М.И. Ярмолинская, Е.Н. Байлюк [и др.] // Проблемы репродукции. - 2015. - Т. 21, № 4. - С. 89-98.

17. Сравнительное содержание регуляторно-транспортных белков, цитокинов и специфических иммунных комплексов в крови, перитонеальной жидкости и кистозном содержимом у женщин при наружном эндометриозе / В.Н. Зорина, Т.В. Третьякова, Р.М. Зорина [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 6. - С. 28-32.

18. Сидорова, И.С. Рецидивирующий и нероцидивирующий эндометриоз яичников: клинко-патогенетические механизмы / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.А. Коган // Эффективная фармакотерапия. - 2011. - № 2. - С. 38-42.
19. Сидорова, И.С. Особенности терапии эндометриозных кист яичников / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2011. - Т. 5, № 1. - С. 29-32.
20. Состояние овариального резерва у нерожавших женщин раннего репродуктивного возраста с эндометриозом яичников / О.О. Трушкевич, О.Д. Мысенко, А.А. Довгань, А.А. Степур // Здоровье женщины. - 2014. - № 5 (91). - С. 119.
21. Современные аспекты профилактики и лечения эндометриоза / И.Е. Кучеревская, Е.И. Шулика, В.С. Архипова [и др.] // Медицина транспорта Украины. - 2012. - № 2 (42). - С. 082-086.
22. Современные методы лечения эндометриоза / З.А. Абусева, Т.Х.М. Хашаева, А.Э. Эседова, А.К. Гамзаев // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. - 2014. - № 1 (10). - С. 50-53.
23. Современные представления о тактике ведения больных с инфильтративным эндометриозом / В.Д. Чупрынин, М.В. Мельников, Н.А. Вуралкина [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 11. - С. 16-22.
24. Содержание клеточных биорегуляторов в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у женщин при формировании эндометриозных кист яичников / В.А. Линде, Н.В. Ермолова, Л.В. Колесникова [и др.] // Журнал фундаментальной медицины и биологии. - 2012. - № 3. - С. 58-64.
25. Сонова, М.М. Эволюция гормональной терапии эндометриоза / М.М. Сонова, А.В. Ласкевич, Н.М. Шамугия // Эффективная фармакотерапия. - 2014. - № S23. - С. 38-42.
26. Сонова, М.М. Эндометриоз и рак яичников / М.М. Сонова, Л.А. Марченко, Л.М. Ильина // Проблемы репродукции. - 2011. - № 3. - С. 91-97.
27. Стрижаков, А.Н. Трансвагинальная эхография: 2D и 3D методы / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов. - М.: ОSLN, 2006. - 160 с.

28. Столярова, У.В. Принципы лечения эндометриоза в зависимости от клинических, гормональных и морфологических критериев / У.В. Столярова, Н.Ф. Хворостухина, А.В. Тарламазян // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 7-3. - С. 570-573.
29. Суханова, А.А. Генитальный эндометриоз. Оптимизация лечения патологии шейки матки у женщин / А.А. Суханова // Репродуктивная медицина. - 2015. - № 1-2 (20). - С. 38-42.
30. Супрессивная терапия в лечении пациенток с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом / М.А. Геворкян, Е.И. Манухина, М.В. Прохорова, Н.Р. Каракашян // Эффективная фармакотерапия. - 2013. - № 52. - С. 38-43.
31. Ерофеева, Л.В. Применение комбинированного контрацептивного препарата, содержащего диеногест и этинилэстрадиол, при эндометриозе / Л.В. Ерофеева // Медицинский совет. - 2016. - № 2. - С. 14-21.
32. Распространенный эндометриоз: тактика органосберегающего хирургического лечения / А.Н. Стрижаков, А.Г. Косаченко, А.И. Давыдов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015. - Т. 14, № 5. - С. 66-73.
33. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. - М., 2011. - 688 с.
34. Результаты комплексной оценки маркеров овариального резерва у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием / Т.В. Клинышкова, О.Н. Перфильева, Е.Е. Совейко [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. - 2014. - № 2. - С. 52-57.
35. Рогожин, В.А. МРТ в гинекологической практике / В.А. Рогожин // Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2012. - Т. 2, № 3 (7). - С. 27-40.
36. Баскаков, В.П. Эндометриоидная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. - СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. – 452 с.
37. Баринов, С.В. Значение клинических факторов риска рецидива наружного генитального эндометриоза / С.В. Баринов, Е.И. Новикова, Л.Н. Василенко // Мать и дитя в Кузбассе. - 2013. - № 4. - С. 45-48.

38. Белоусов, О.Г. Возможности эхографии с использованием цветного доплеровского картирования в диагностике эндометриоидных кист / О.Г. Белоусов // Медико-социальные проблемы семьи. - 2013. - Т. 18, № 2. - С. 29-33.

39. Влияние оперативного лечения и гормонотерапии на показатели острофазовых белков, специфических иммунокомплексов и цитокинов в сыворотке крови женщин с наружным генитальным эндометриозом / Т.В. Третьякова, Л.Г. Баженова, Р.М. Зорина [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012. - Т. 12, № 4. - С. 17-20.

40. Волчек, И.В. Персонализированная терапия генитального эндометриоза и злокачественных опухолей с использованием скрининга лекарственных препаратов / И.В. Волчек, А.С. Петров // Terra Medica. - 2012. - № 2. - С. 15-23.

41. Гаспаров, А.С. Эндометриоз и бесплодие: инновационные решения / А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская. – М., 2013.

42. Геркулов, Д.А. Место гормональной терапии в преодолении бесплодия, ассоциированного с тяжелыми формами эндометриоза / Д.А. Геркулов // Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - Т. 64, № 5. - С. 32-35.

43. Гажонова, В.Е. Ультразвуковая диагностика в гинекологии / В.Е. Гажонова. – М.: МЕДпресс информ, 2005. – 264 с.

44. Глубокий инфильтративный эндометриоз: послеоперационные рецидивы и возможные пути их профилактики / Г.Е. Чернуха, Л.М. Ильина, Л.В. Адамян, С.В. Павлович // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 8. - С. 39-46.

45. Гнатко, Е.П. Патоморфологическая характеристика эндометриоза яичников / Е.П. Гнатко, М.В. Самойлова // Здоровье женщины. - 2014. - № 9 (95). - С. 150.

46. Горохов, А.П. Эндометриоидные кисты яичников, частота, особенности оперативного лечения / А.П. Горохов, И.П. Лазарев // Научный вестник Тюмен. Мед. Акад. - 2001. - № 21. - С. 108-109.

47. Давыдов, А.И. Эндометриоидные кисты (эндометриомы) яичников: риск озлокачествления, его причины и методы профилактики / А.И. Давыдов, О.В. Чабан // Онкогинекология. - 2012. - № 2. - С. 39-48.

48. Давыдов, А.И. Эндометриома или эндометриоидная киста? Как сохранить ткани яичника и избежать риска злокачественной трансформации / А.И. Давыдов, А.Н. Стрижаков, О.В. Чабан // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2012. - Т. 11, № 4. - С. 79-91.

49. Денисова, В.М. Наружный генитальный эндометриоз и беременность: различные грани проблемы / В.М. Денисова, М.И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. –Т. 64, № 1. Режим доступа: <http://journals.eco-vector.com/index.php/jowd/article/view/1241>

50. Дивакова, Т.С. Прогестагенсодержащая контрацепция в оптимизации ведения пациенток с эндометриозом гениталий после родов / Т.С. Дивакова, Л.Н. Елисеенко, Е.И. Лобан // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. - 2013. - № 3 (3). - С. 80-84.

51. Дивакова, Т.С. Прогестагенсодержащая контрацепция в оптимизации ведения пациенток с эндометриозом гениталий после родов / Т.С. Дивакова, Л.Н. Елисеенко, Е.И. Лобан // Медицинские новости. - 2012. - № 2. - С. 81-82.

52. Дивакова, Т.С. Пути нормализации цитокинового баланса и фолликулярного резерва при хирургическом лечении эндометриоза яичников / Т.С. Дивакова, Л.Н. Елисеенко // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. - 2014. - № 1 (31). - С. 141-147.

53. Дьяконов, С.А. Прогнозирование развития бесплодия в зависимости от гинекологической патологии / С.А. Дьяконов, М.А. Машина, Ю.Е. Мосесова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2015. - № 3. - С. 64-67.

54. Жукова, Н.П. Возможности местного применения 10%-го раствора прогестерона (суспен) в лечении экстраперитонеального генитального эндометриоза / Н.П. Жукова, Н.С. Дейкало, И.М. Арестова // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. - 2015. - № 4 (40). - С. 145-151.

55. Значение нарушения продукции цитокинов и липидов в формировании наружного генитального эндометриоза / А.В. Ширинг, В.А. Линде, Н.В. Ермолова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2013.

56. Исамухамедова, М.А. Возможности ультразвукового мониторинга и определение гормонального профиля в диагностике женского бесплодия эндокринного характера / М.А. Исамухамедова, Л.Э. Шамсиева // Медицинская визуализация. - 2013. - № 1. - С. 70-79.

57. Ищенко, А.И. Эндометриоз: современные аспекты / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина. - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2008. - 176 с.

58. Камлюк, А.М. Сравнение эффективности гестагена в зависимости от формы и пути введения / А.М. Камлюк, А.В. Манукян // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. - 2014. - № 3 (33). - С. 134-139.

59. Качалина, Т.С. Рецидивы эндометриоидных кист: факторы риска и профилактика / Т.С. Качалина, А.Н. Зиновьев, М.Е. Зяблова // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2016. - № 1 (14). Режим доступа: http://umedp.ru/magazines/effektivnaya_farmakoterapiya_akusherstvo_i_ginekologiya_1_2016.html?electronic_version

60. Качество жизни больных эндометриозом / М.М. Сонова, О.Н. Логинова, К.Н. Арсланян [и др.] // Проблемы репродукции. - 2015. - Т. 21, № 6. - С. 97-104.

61. Красильникова, Л.В. Эндометриоз: морфологические аспекты, диагностика, современная терапевтическая тактика / Л.В. Красильникова // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 5. - С. 294.

62. Краснопольская, К.В. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке / К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко. – М., 2013. – 376 с.

63. Клиника морфологические особенности эндомериоза яичников / И.С. Сидорова, Е.А. Коган, А.Л. Унанян [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2005. - № 6. - С. 43-46.

64. Клинышкова, Т. Диагностические аспекты эндометриоза яичников, ассоциированного с бесплодием / Т. Клинышкова, О. Перфильева // Врач. - 2015. - № 1. - С. 60-63.

65. Клинышкова, Т.В. Эффективность лечения пациенток с бесплодием и эндометриозом яичников / Т.В. Клинышкова, О.Н. Перфильева // Гинекология. - 2014. - Т. 16, № 6. - С. 54-57.

66. Коркан, А.И. Гистероскопическая картина при генитальных эндометриозах / А.И. Коркан, А.А. Пулатова, Р.А. Жолдасов // Репродуктивная медицина. - 2014. - № 1-2 (18). - С. 33-36.
67. Коршикова, Р.Л. Факторы риска развития бесплодия при эндометриозе / Р.Л. Коршикова, А.М. Камлюк // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. - 2012. - № 5 (23). - С. 113-115.
68. Кузнецова, И.В. Место комбинированных контрацептивных препаратов в медикаментозной профилактике рецидивов генитального эндометриоза / И.В. Кузнецова // Гинекология. - 2013. - Т. 15, № 5. - С. 39-43.
69. Кузнецова, И.В. Эндометриоз как причина тазовой боли: вопросы диагностики и лечения / И.В. Кузнецова // Consilium Medicum. - 2012. - Т. 14, № 6. - С. 72-76.
70. Леваков, С.А. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении / С.А. Леваков, М.Б. Хамошина. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. - 16 с.
71. Лечение бесплодия при эндометриоидных кистах яичников / К.В. Краснопольская, А.А. Попов, К.Э. Киракосян, Ю.М. Михайлова // Проблемы репродукции. - 2012. - № 5. - С. 37-40.
72. Лечение бесплодия у пациенток с эндометриоидными кистами яичников с использованием вспомогательных репродуктивных технологий / А.Э. Тер-Овакимян, А.А. Мовсисян, А.А. Торгомян [и др.] // Естественные и технические науки. - 2015. - № 9 (87). - С. 45-48.
73. Линде, В.А. Эндометриоз. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение: руководство для врачей / В.А. Линде, Н.А. Татарова, В.И. Орел. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 189 с.
74. Логинова, О.Н. Эндометриоз и бесплодие: патофизиология и тактика ведения / О.Н. Логинова, М.М. Сонова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2011. - Т. 11, № 6. - С. 47-53.
75. Лушникова, А.К. Клинико-морфологический анализ генитального эндометриоза / А.К. Лушникова, О.Г. Пекарев, Е.В. Никитенко // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 11-2. - С. 325-329.

76. Лысенко, М.А. Опыт применения инновационных клеточных технологий в диагностике эндометриоидных кист яичников / М.А. Лысенко, В.Б. Метелин, Н.В. Баранова // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2012. - Т. 26, № 2. - С. 33-36.
77. Манушарова, Р.А. Генитальный эндометриоз / Р.А. Манушарова // Фарматека. - 2013. - № 20 (273). - С. 88-95.
78. Машина, М.А. Проблемы изменения репродуктивного поведения и реализации репродуктивной функции / М.А. Машина, Е.И. Шарапова, В.И. Кузмин // Лечащий врач. - 2014. - № 12. - С. 22-24.
79. Молотков, А.С. Подходы к оценке ароматазной активности в эндометриоидных гетеротопиях / А.С. Молотков // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2013. - № 2 (42). - С. 25-28.
80. Мусаев, Р.Д.О. Функциональное состояние яичников после различных методов хирургического вмешательства у больных с эндометриоидными кистами / Р.Д.О. Мусаев, О.В. Чабан, А.И. Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2011. - Т. 10, № 5. - С. 5-11.
81. Назаренко, Т.А. Стимуляция функции яичников / Т.А. Назаренко. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 272 с.
82. Османова, Ф.Т. Распространенность генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста / Ф.Т. Османова // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. - 2014. - № 4 (34). - С. 53-58.
83. Особенности системы гемостаза у пациенток с эндометриоидными кистами яичников / И.А. Лапина, Л.А. Озолия, Л.И. Патрушев [и др.] // Гинекология. - 2015. - Т. 17, № 3. - С. 9-12.
84. Особенности иммунной дисфункции при рецидивировании наружного генитального эндометриоза / А.Р. Пыдра, Р.В. Павлов, В.А. Аксененко, М.С. Кундохова // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2011. - Т. 24, № 4. - С. 55-58.
85. Особенности экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов при наружном генитальном эндометриозе / В.М. Денисова, М.И. Ярмолинская, В.О. Полякова [и др.] // Молекулярная медицина. - 2014. - № 5. - С. 29-32.

86. Озерская, И.А. Атлас гинекологической ультразвуковой нормы / И.А. Озерская. – М.: Видар-М, 2010. – 225 с.
87. Озерская, И.А. Эхография в гинекологии / И.А.Озерская. – М., 2013. – 292 с. Давыдов, А.И. Возможности и перспективы применения плазменной хирургии нового поколения при операциях на яичниках / А.И. Давыдов, О.В. Чабан // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2012. - Т. 11, № 2. - С. 51-57.
88. Онкогинекологические аспекты кистозных образований яичников / А.С. Гаспаров, К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, Е.Д. Дубинская // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2013. - № 8. - С. 9-13.
89. Отдаленные результаты хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза / В.Д. Чупрынин, М.В. Мельников, С.В. Павлович [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 8. - С. 78-82.
90. Отдаленные результаты лечения бесплодия у пациенток с эндометриозными кистами яичников с использованием вспомогательных репродуктивных технологий / Е.Д. Дубинская, А.А. Торгомян, Д.С. Титов [и др.] // Уральский медицинский журнал. - 2014. - № 1 (115). - С. 32-37.
91. Оценка биохимических маркеров овариального резерва у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием / Т.В. Клинышкова, О.Н. Перфильева, Н.Г. Гордиенко, В.И. Кныш // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2013. - Т. 123, № 8. - С. 52-56.
92. Оценка влияния разных групп гормональных препаратов на частоту рецидивов генитального эндометриоза / М.И. Ярмолинская, А.А. Цыпурдеева, Е.Н. Байлюк [и др.] // Terra Medica. - 2015. - № 4 (82). - С. 59-60.
93. Оценка овариального резерва яичника с доброкачественными опухолями после разных видов хирургического лечения / А.С. Гаспаров, В.Е. Гажонова, С.И. Дорохов [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2013. - № 1. - С. 100-105.
94. Оценка эффективности комбинированного метода лечения эндометриоза яичников / В.И. Бойко, Т.М. Гринкевич, С.А. Смлян [и др.] // Здоровье женщины. - 2012. - № 4 (70). - С. 131.

95. Павлов, Р.В. Иммунологические критерии раннего прогнозирования рецидивов наружного генитального эндометриоза / Р.В. Павлов, М.С. Кундохова // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2011. - Т. 21, № 1. - С. 39-43.

96. Павлов, Р.В. Иммуноterapia ронколейкином в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза / Р.В. Павлов, С.А. Сельков // Репродуктивное здоровье в Беларуси. - 2011. - № 6. - С. 107-115.

97. Павлов, Р.В. Прогнозирование рецидивов наружного генитального эндометриоза / Р.В. Павлов, М.С. Кундохова // Астраханский медицинский журнал. - 2011. - Т. 6, № 3. - С. 119-121.

98. Патогенетические механизмы формирования наружного генитального эндометриоза и его рецидивов у пациенток репродуктивного возраста / Н.В. Ермолова, Н.А. Друккер, Л.В. Колесникова [и др.] // Медицинский вестник Юга России. - 2011. - № 2. - С. 69-74.

99. Первый европейский конгресс по эндометриозу / А.А. Попов, М.Р. Рамазанов, А.А. Коваль, Т.З. Чантурия // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - Т. 13, № 3. - С. 96-98.

100. Печеникова, В.А. Сравнительный анализ морфофункциональных и молекулярных особенностей эндометриоидных гетеротопий при различных видах эндометриоидной болезни / В.А. Печеникова, Д.Ф. Костючек // Молекулярная медицина. - 2011. - № 2. - С. 31-35.

101. Печеникова, В.А. К вопросу о нозологической значимости и правомочности использования термина «эндометриоидная болезнь» / В.А. Печеникова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2012. - Т. LXI, № 5. - С. 122-131.

102. Печеникова, В.А. Клинико-морфологические формы эндометриоза яичников / В.А. Печеникова, Н.М. Мушинская // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2012. - № 4 (40). - С. 107-110.

103. Печеникова, В.А. О терминологии и классификации эндометриоидной болезни / В.А. Печеникова, Р.А. Акопян // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2012. - № 2 (38). - С. 136-144.

104. Трушкевич, А.А. Ультразвуковые критерии эндометриоза яичников - векторы ранней диагностики патологии у пациенток раннего репродуктивного возраста / А.А. Трушкевич, А.А. Довгань, А.Д. Мысенко // Здоровье женщины. - 2014. - № 7 (93). - С. 151.
105. Тихомиров, А.Л. Эндометриоз – сугубо хирургическая патология? / А.Л. Тихомиров // Гинекология. - 2013. - Т. 15, № 2. - С. 78-81.
106. Унанян, А.Л. Наружный эндометриоз: вопросы послеоперационной терапии / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. – Т. 13, № 3. - С. 56-59.
107. Функциональное состояние яичников после органосохраняющих операций / Г.Б. Безнощенко, Н.В. Московенко, Е.В. Кузьменко [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. - 2011. - Т. 9, № 2. - С. 32-35.
108. Хачкурузов, С.Г. Ультразвуковая симптоматика и дифференциальная диагностика кист и опухолей яичников / С.Г. Хачкурузов. – М.: МЕДпресс-информ, 2014. - 284 с.
109. Шумкова, Э.Н. Клинико-морфологическая характеристика эндометриоза яичников у женщин детородного и климактерического периодов / Э.Н. Шумкова, У.А. Алшериева, Б.Е. Бастемиева // Научные труды SWorld. - 2015. - Т. 13, № 4 (41). - С. 43-47.
110. Экспрессия генов рецепторов эстрадиола и прогестерона при эндометриозе яичников / Е.Н. Карева, Н.А. Коцюбинская, Л.С. Булатова, А.А. Соломатина // Молекулярная медицина. - 2015. - № 5. - С. 35-40.
111. Эндометриоз и рак яичников. Есть ли взаимосвязь? Общие патогенетические черты рака яичников и эндометриоза / М.М. Сонова, Л.В. Адамян, К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди // Онкогинекология. - 2013. - № 4. - С. 30-40.
112. Эндометриоз и рак яичников. Продолжение темы / К.И. Жордания, Ю.Г. Паяниди, М.М. Сонова [и др.] // Онкогинекология. - 2015. - № 2. - С. 16-24.
113. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. - М., 2013.

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

115. Эндометриоидные образования яичников: особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани / Г.М. Савельева, А.А. Соломатина, Е.Н. Карева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015. - Т. 14, № 5. - С. 5-10.

116. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных / под ред. Л.В. Адамян. – М., 2013. - 86 с.

117. Эпидемиологические особенности опухолей яичников на современном этапе / А.А. Суханова, М.Ю. Егоров, Е.П. Манжура, Н.С. Печура // Здоровье женщины. - 2015. - № 9 (105). - С. 141.

118. Эффективность адъювантного циклического назначения бусерелина-депо после хирургического лечения сочетанных форм эндометриоза с целью нормализации объема менструальной кровопотери и сохранения овариального резерва / Д.М. Гасимова, М.А. Мельникова, Н.Н. Рухляда, Е.И. Бирюкова // Проблемы репродукции. - 2012. - № 4. - С. 67-70.

119. Эффективность лечения бесплодия, ассоциированного с перитонеальным и яичниковым эндометриозом / К.В. Краснопольская, А.А. Попов, К.Э. Киракосян, Ю.М. Михайлова // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 8-1. - С. 46-50.

120. Эхография органов малого таза у женщин. Эндометриоз./ В.Н. Демидов, А.И. Гус, Л.В. Адамян, А.К. Хачатрян. - М.: ИИФ «Скрипто», 1997. - 60 с.

121. Юренева, С.В. Эндометриоз - заболевание "вне возраста" (от пубертатного периода до постменопаузы) / С.В. Юренева // Проблемы репродукции. - 2011. - № 4. - С. 67-74.

122. Ярмолинская, М.И. Особенности планирования и ведения беременности у женщин с генитальным эндометриозом / М.И. Ярмолинская, С.А. Сельков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, № 3. - С. 176-182.

123. Ярмолинская, М.И. Опыт применения диеногеста в комбинированном лечении генитального эндометриоза / М.И. Ярмолинская, В.Ф. Беженарь // Фарматека. - 2013. - № 3 (256). - С. 48-51.

124. A randomized study comparing the side effects and hormonal status of triptorelin and leuprorelin following conservative laparoscopic surgery for ovarian endometriosis in Chinese women / Z. Li, H.Y. Zhang, Y.J. Zhu [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Vol. 183. – P. 164-8.

125. A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy / Y. Ueda, T. Enomoto, T. Miyatake [et al.] // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 94. – P. 78–84.

126. Analysis of relevant factors for recurrence of ovarian endometriosis after conservative laparoscopic surgery / H. Guo, A. Shen, S. Xu, J. Yang // Zhong Nan da Xue Xue Bao. – 2016. – Vol. 41, № 4. – P. 405-10.

127. Anti-Müllerian hormone trend after laparoscopic surgery in women with ovarian endometrioma / P. Litta, G. D'Agostino, L. Conte [et al.] // Gynecol. Endocrinol. - 2013. – Vol. 29, № 5. - P. 452-454.

128. Api, M. Surgery for endometriosis-related pain / M. Api // Women's health. – 2015. – Vol. 11, № 5. – P. 665-9.

129. Association of history of surgery for endometriosis with severity of deeply infiltrating endometriosis / J. Sibiude, P. Santulli, L. Marcellin [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 124, № 4. – P. 709-17.

130. Avraham, S. Surgery versus pharmacological treatment for endometriosis / S. Avraham, D.S. Seidman // Women's health. – 2014. – Vol. 10, № 2. – P. 161-6.

131. Brucka, A. Immunoexpression of the PTEN protein and matrix metalloproteinase-2 in endometrial cysts, endometrioid and clear cell ovarian cancer / A. Brucka, K. Szylo // Ginek. Polska. – 2013. – Vol. 84, № 5. – P. 344-51.

132. Change in Pain and Quality of Life Among Women Enrolled in a Trial Examining the Use of Narrow Band Imaging During Laparoscopic Surgery for Suspected Endometriosis / L. Gallicchio, K.J. Helzlsouer, K.M. Audlin [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2015. – Vol. 22, № 7. – P. 1208-14.

133. Characteristics of follicular fluid in ovaries with endometriomas / E. Giacomini, A.M. Sanchez, V. Sarais [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2016. – P. S0301-2115(16)30011-2. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.032.

134. Chen, S.H. Robot-assisted versus conventional laparoscopic surgery in the treatment of advanced stage endometriosis: a meta-analysis / S.H. Chen, Z.A. Li, X.P. Du // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 43, № 3. – P. 422-6.

135. Clinical effect evaluation of acupuncture combined with medication for prevention of endometriosis recurrence after surgery / C. Zhang, X. Zhang, L. Li, Y. Zhou // *Zhongguo Zhenjiu.* – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 237-42.

136. Contribution of sacral neuromodulation to manage persistent voiding dysfunction after surgery for deep infiltrating endometriosis with colorectal involvement: preliminary results / K. Nyangoh Timoh, G. Canlorbe, D. Verollet [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 190. – P. 31-5.

137. Could surgeon's expertise resolve the debate about surgery effectiveness in treatment of endometriosis-related infertility? / S. Gizzo, L. Conte, S. Di Gangi [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 292, № 1. – P. 217-23.

138. Criticizing the effect of ovarian suspension on adhesions in laparoscopic surgery for endometriosis / A. Mehdizadehkashi, A. Kabir, S. Chaichian, M. Moghimi // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, № 7. – P. 1596-7.

139. Dan, H. Laparoscopic Ovarian cystectomy versus fenestration/coagulation or laser vaporization for the treatment of endometriomas: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Dan, F. Limin // *Gynecol. Obstet. Invest.* - 2013. - Vol. 76, № 2. - P. 75-82.

140. Data-driven assessment of the human ovarian reserve / T.W. Kelsey, R.A. Anderson, P. Wright [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2012. - Vol. 18, № 2. - P. 79–87.

141. de Ziegler, D. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management / D. de Ziegler, B. Borghese, C. Chapron // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 730–8.

142. Del Pup, L. As dienogest effectively suppresses endometriosis, could it also reduce endometriosis associated ovarian cancers? A further motivation for long-term

medical treatment / L. Del Pup, M. Beretta // *World Cancer Res. J.* – 2015. – Vol. 2, № 2. – P. e526.

143. Density and distribution of primordial follicles in single pieces of cortex from 21 patients and in individual pieces of cortex from three entire human ovaries / K.L. Schmidt, A.G. Byskov, A. Nyboe Andersen [et al.] // *Hum. Reprod.* - 2003. - Vol. 18, № 6. - P. 1158–1164.

144. Determinant factors of postoperative recurrence of endometriosis: difference between endometrioma and pain / T. Tobiume, Y. Kotani, H. Takaya [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2016. – Vol. 205. – P. 54-9.

145. Development of ovarian cancer after excision of endometrioma / H. Haraguchi, K. Kog, M. Takamura [et al.] // *Fertil. Steril.* - 2016. - S0015-0282(16)62507-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1077.

146. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24week, randomized, multicentre, open label trial / T. Strowitzki, J. Marr, Gerlinger C [et al.] // *Hum. Reprod.* - 2010. - Vol. 25. - P. 633-641.

147. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis / Y. Takaesu, H. Nishi, J. Kojima [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2016. doi: 10.1111/jog.13023.Epub ahead of print.

148. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review / M.P. de Andres, L.A. Lopes, E.C. Baracat, S. Podgaec // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 292, № 3. – P. 523-9.

149. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- α or interleukin-1 β / S. Mita, Y. Shimizu, A. Sato [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 101, № 2. – P. 595-601.

150. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis / M. Miyashita, K. Koga, M. Takamura [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 30, № 9. – P. 644–648.

151. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system / Y. Shimizu, S. Mita, T. Takeuchi [et al.] // *Steroids.* – 2010. – Vol. 76. – P. 60–6.

152. Direct proportional relationship between endometrioma size and ovarian parenchyma inadvertently removed during cystectomy and its implication on the management of enlarged endometriomas / H. Roman, O. Tarta, I. Pura [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. - Vol. 25, № 6. – P. 1428-1432.

153. Do inflammatory factors play a significant role in etiopathogenesis of endometrial cysts? Part 1 / K. Chmaj-Wierzchowska, M. Kampioni, M. Wilczak, T. Opala // *Ann. Agricult. Environm. Med.* – 2013. – Vol. 20, № 4. – P. 854-8.

154. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review / G. Grandi, M. Mueller, N.A. Bersinger [et al.] // *Inflamm. Res.* – 2016. – Vol. 65, № 3. – P. 183-92.

155. Donnez, J. Large ovarian endometriomas / J. Donnez // *Hum. Reprod.* - 1996. - Vol. 11. - P. 641–646.

156. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected / A.A. De Graaff, J. Van Lankveld, L.J. Smits [et al.] // *Hum. Reprod.* - 2016. – Sep. 12. [Epub ahead of print]

157. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls / L.R. Goodman, J.M. Goldberg, R.L. Flyckt [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215, № 5. – P. 589.

158. Effects of bipolar electrocoagulation versus suture after laparoscopic excision of ovarian endometrioma on the ovarian reserve and outcome of in vitro fertilization / A. Takashima, N. Takeshita, K. Otaka [et al.] // *Obstet. Gynaecol. Res.* - 2013. – Vol. 39, № 7. – P. 1246-52.

159. Effects of laparoscopic surgery on serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-aged women with endometrioma / D.Y. Lee, N. Young Kim, M. Jae Kim // *Gynecol. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 27, № 10. – P. 733–736.

160. Effects of ovarian endometrioma on the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization / B. Almog, F. Shehata, B. Sheizaf [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95. – P. 525.

161. Electrocoagulation versus suture after laparoscopic stripping of ovarian endometriomas assessed by antral follicle count: preliminary results of randomized

clinical trial / M. Coric, D. Barisic, D. Pavicic [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. - 2011. - Vol. 283. - P. 373-378.

162. Employing laparoscopic surgery for endometriosis / K. Afors, R. Murtada, G. Centini [et al.] // Women's health. - 2014. - Vol. 10, № 4. - P. 431-43.

163. Endometrial cysts within the liver: a rare entity and its differential diagnosis with mucinous cystic neoplasms of the liver / M. Hsu, B. Terris, T.T. Wu [et al.] // Hum. Pathol. - 2014. - Vol. 45, № 4. - P. 761-7.

164. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas / M. Kitajima, M.M. Dolmans, O. Donnez [et al.] // Fertil. Steril. - 2014. - Vol. 101, № 4. - P. 1031-1037.

165. Evaluation of fluorescence in-situ hybridization in monomorphic endometrial stromal neoplasms and their histological mimics: a review of 49 cases / C.J. Stewart, Y.C. Leung, A. Murch, J. Peverall // Histopathology. - 2014. - Vol. 65, № 4. - P. 473-82.

166. Evidence for monoclonal expansion of epithelial cells in ovarian endometrial cysts / H. Jimbo, Y. Hitomi, H. Yoshikawa [et al.] // Am. J. Pathol. - 1997. - Vol. 150, № 4. - P. 1173-1178.

167. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) for predicting spontaneous pregnancy after surgery: further considerations on its validity / E. Garavaglia, L. Pagliardini, I. Tandoi [et al.] // Gynecol. Obstet. Investigation. - 2015. - Vol. 79, № 2. - P. 113-8.

168. External validation of the SF-36 quality-of-life questionnaire in Italian and Brazilian populations to select patients with colorectal endometriosis for surgery / E. Laas, C. Zacharopoulou, G. Montanari [et al.] // J. Minim. Invasiv. Gynecol. - 2015. - Vol. 22, № 3. - P. 378-83.

169. Fertility before and after surgery for deep infiltrating endometriosis with and without bowel involvement: a literature review / J. Cohen, A. Thomin, E. Mathieu D'Argent [et al.] // Minerva Ginecol. - 2014. - Vol. 66, № 6. - P. 575-87.

170. Focusing on surgery results in infertile patients with deep endometriosis / S. Angioni, V. Cela, F. Sedda [et al.] // Gynecol. Endocrinol. - 2015. - Vol. 31, № 8. - P. 595-8.

171. Follicular loss in endoscopic surgery for ovarian endometriosis: quantitative and qualitative observations / D. Romualdi, F. Zannoni, A. Lanzone [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96, № 2. – P. 374-378.

172. Giudice, L.C. *Endometrisis: Science and Practice* / L.C. Giudice, J.L.H. Evers, D.L. Healy. - Wiley-Blackwell, A John Wley & Sons, Ltd., Publication, 2012.

173. Gleicher, N. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging / N. Gleicher, A. Weghofer, D. Barad // *Reprod. Biol. Endocrinol.* - 2011. – Vol. 7. - P. 9-23.

174. Gonadotrophin-releasing hormone analogue or dienogest plus estradiol valerate to prevent pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis: a multi-center randomized trial / R. Granese, A. Perino, G Calagna [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2015. – Vol. 94, № 6. – P. 637-45.

175. Guo, S.W. Endometriosis and ovarian cancer: potential benefits and harms of screening and risk-reducing surgery / S.W. Guo // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 104, № 4. – P. 813-30.

176. Hemostasis by bipolar coagulation versus suture after surgical stripping of bilateral ovarian endometriomas: a randomized controlled trial / S. Ferrero, P. Venturini, D. Gillott [et al.] // *Minim. Invasive Gynecol.* - 2012. - Vol. 19, № 6. - P. 722-730.

177. Histological assessment of impact of ovarian endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve / M. Kuroda, K. Kuroda, A. Arakawa [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2012. – Vol. 38, № 9. – P. 1187-1193.

178. Hughesdon, P.E. The structure of endometrial cysts of the ovary / P.E. Hughesdon // *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.* - 1957. - Vol. 44. - P. 69–84.

179. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries / K. Nnoaham, L. Hummelshoj, P. Webster [et al.] // *Fertil. Steril.* - 2011. - Vol. 96, № 2. - P. 366-373.

180. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Mullerian hormone levels / H.J. Chang, S.H. Han, J.R. Lee [et al.] // *Fertil. Steril.* - 2010. - Vol. 94. - P. 343–349.

181. Impact on ovarian reserve function by different homostasis methods during laparoscopic cystectomy in treatment of ovarian endometrioma / C.Z. Li, D.Y. Wei, F. Wang [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. – 2013. – Vol. 48, № 1. – P. 11-15.

182. In vitro fertilization outcome in women with endometriosis & previous ovarian surgery / S. Pop-Trajkovic, V. Kopitovic, J. Popovic [et al.] // *Ind. J. Med. Res.* – 2014. – Vol. 140, № 3. – P. 387-91.

183. In women with endometriosis anti-Mullerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery / I. Streuli, D. de Ziegler, V. Gayet [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27, № 11. – P. 3294-3303.

184. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women / P. Santulli, L. Marcellin, S. Menard [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31, № 5. – P. 1014-1023.

185. Jin, X. Laparoscopic surgery for subfertility related to endometriosis: a meta-analysis / X. Jin, J. Ruiz Beguerie // *Taiwanese J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 53, № 3. – P. 303-8.

186. Karaman, Y. Complications and their management in endometriosis surgery / Y. Karaman, H. Uslu // *Women's health*. – 2015. – Vol. 11, № 5. – P. 685-92.

187. Kikkawa, F. New staging system for endometrial neoplasms / F. Kikkawa // *Gan to Kagaku Ryoho*. – 2011. – Vol. 38, № 2. – P. 211-3.

188. Koninckx, P.R. Microscopic endometriosis: impact on our understanding of the disease and its surgery / P.R. Koninckx, J. Donnez, I. Brosens // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 105, № 2. – P. 305-6.

189. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons / C.P. Biacchiardi, L.D. Piane, M. Camanni [et al.] // *RBO*. – 2011 - Vol. 23, № 6. – P. 740-746.

190. Laparoscopic surgery for endometriosis / J.M. Duffy, K. Arambage, F.J. Correa [et al.] // *Cochrane Database System. Rev.* – 2014. – № 4. – CD011031.

191. Laparoscopic surgery improves pregnancy outcomes in women with suspected endometriosis with or without pathological confirmation / P.B. Miller, R.F. Savaris, D.A. Forstein [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 43, № 1. – P. 31-6, 2016.

192. Laparoscopic surgery in pelvic endometriosis and sterility / T. Totev, T. Tihomirova, S. Tomov, G. Gorchev // *Akusherstvo i Ginekologiya*. – 2015. – Vol. 54, № 4. – P. 57-60.
193. Laparoscopic treatment of deep infiltrating endometriosis: results of the combined laparoscopic gynecologic and colorectal surgery / S. Rausei, D. Sambucci, S. Spampatti [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2015. – Vol. 29, № 10. – P. 2904-9.
194. Leiomyomatosis peritonealis disseminata with formation of endometrial cysts within tumors arising after supracervical laparoscopic hysterectomy / M. Bogusiewicz, K. Rosinska-Bogusiewicz, B. Walczyna [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2013. – Vol. 84, № 1. – P. 68-71.
195. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma / Y. Ota [et al.] // *JEPPD*. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 63-67.
196. Long-term symptoms, quality of life, and fertility after colorectal resection for endometriosis: extended analysis of a randomized controlled trial comparing laparoscopically assisted to open surgery / C. Touboul, M. Ballester, G. Dubernard [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2015. – Vol. 29, № 7. – P. 1879-87.
197. Mean grey value is lower in endometriomas: differentiating a hypoechogenic adnexal cyst by 3-dimensional power Doppler ultrasound - a preliminary study / C.Y. Huang, H.I. Wang, P.H. Wang [et al.] // *J. Chin. Med. Assoc.* - 2011. - Vol. 74, № 2. - P. 75-80.
198. Minimally invasive surgery when treating endometriosis has a positive effect on health and on quality of work life of affected women / M.F. Wulschleger, S. Imboden, J. Wanner, M.D. Mueller // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30, № 3. – P. 553-7.
199. Mu, B. Correlative factors analysis and effect of pelvic pain associated with endometriosis after conservative surgery / B. Mu, Z. Zhang, H. Xu // *Chung-Hua Fu Chan Ko Tsa Chih.* – 2014. – Vol. 49, № 9. – P. 681-4.
200. Nakayama, K. II. Endometrial neoplasms 1. Papillary serous carcinoma / K. Nakayama, K. Miyazaki // *Gan to Kagaku Ryoho.* – 2012. – Vol. 39, № 2. – P. 190-3.

201. Nezhat, F.R. Perioperative outcomes of robotic assisted laparoscopic surgery versus conventional laparoscopy surgery for advanced-stage endometriosis / F.R. Nezhat, I. Sirota // *J. Soc. Laparoendosc. Surg.* – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 2014.
202. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study / F. Maneschi, L. Marasá, S. Incandela [et. al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1993. - Vol. 169. - P. 388–393.
203. Pain control and quality of life after laparoscopic en-block resection of deep infiltrating endometriosis (DIE) vs. incomplete surgical treatment with or without GnRHa administration after surgery / S. Angioni, A. Pontis, M. Dessole [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 291, № 2. – P. 363-70.
204. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas / X. Liu, L. Yuan, F. Shen [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 109. - P. 1411–1420.
205. Persistent urinary retention after surgery for deep infiltrating endometriosis: a multi-center series of 16 cases / H. Azais, C. Rubod, T. Ghoneim [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 291, № 6. – P. 1333-9.
206. Postoperative administration of dienogest for suppressing recurrence of disease and relieving pain in subjects with ovarian endometriomas / K. Adachi, K. Takahashi, K. Nakamura [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* - 2016. – Feb. 18. – P. 1-4. [Epub ahead of print]
207. Postoperative hormonal therapy after surgical excision of deep endometriosis / E. Somigliana, A. Busnelli, L. Benaglia [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.03.030.
208. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery / S. Furness, C. Yap, C. Farquhar [et al.] // *Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group.* - 2011.
209. Prediction of the therapeutic effect of dienogest in ovarian endometrial cysts using the apparent diffusion coefficient / M. Matsuura, M. Tamate, Y. Tabuchi [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 30, № 8. – P. 597-9.

210. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study / P. Vercellini, F. Parazzini, G. Pietropaolo [et al.] // BJOG. – 2012. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03466

211. Pregnancy Rate after Controlled Ovarian Hyperstimulation and Intrauterine Insemination for the Treatment of Endometriosis following Surgery / A. Kereszturi, Z. Kozinszky, J. Daru [et al.] // BioMed. Res. Int. – 2015. – 2015. – P. 282301.

212. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis / N. Di Donato, G. Montanari, A. Benfenati [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Vol. 181. – P. 289-93.

213. Prevalence of endometriosis in women undergoing surgery for benign gynecologic diseases / P. Tanmahasamut, S. Noothong, N. Sanga-Areekul [et al.] // J. Med. Assoc. Thailand. – 2014. – Vol. 97, № 2. – P. 147-52.

214. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis / K. Koga, M. Takamura, T. Fujii, Y. Osuga // Fertil. Steril. – 2015. – Vol. 104, № 4. – P. 793-801.

215. Progestin therapy for endometrial cancer: The potential of fourth-generation progestin (Review) / K. Banno, I. Kisu, M. Yanokura [et al.] // Intern J. Oncol. – 2012. – Vol. 40, № 6. – P. 1755-62.

216. Prognostic analysis of ovarian cancer associated with endometriosis / S. Kumar, A. Munkarah, H. Arabi [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204. – P. 63-67.

217. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve / G. Uncu, I. Kasapoglu, K. Ozerkan [et al.] // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28, № 8. – P. 2140-2145.

218. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas / L. Benaglia, E. Somigliana, V. Vighi [et al.] // Hum. Reprod. - 2010. - Vol. 25, № 3. - P. 678-682.

219. Recurrence rate of ovarian endometriosis in patients treated with laparoscopic surgery and postoperative suppressive therapy / D. Dimitrijevic, M.

Vasiljevic, R. Anicic [et al.] // Clin. Exper. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 42, № 3. – P. 339-43.

220. Redox-induced apoptosis of human oocytes in resting follicles in vitro / X. Zhang, X.H. Li, X. Ma [et al.] // J. Soc. Gynecol. Investig. - 2006. - Vol. 13. - P. 451–458.

221. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment / F. Petraglia, D. Hornung, C. Seitz [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 285. – P. 167-173.

222. Removal of unilateral endometriomas is associated with immediate and sustained reduction in ovarian reserve / B. Urman, E. Alper, K. Yakin [et al.] // RBO. – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. 212-216.

223. Reproductive performance after surgery for endometriosis: predictive value of the revised American Fertility Society classification and the endometriosis fertility index / C. Zeng, J.N. Xu, Y. Zhou [et al.] // Gynecol. Obstet. Investig. – 2014. – Vol. 77, № 3. – P. 180-5.

224. Riviello, C. Regression of a Large Endometrioma after Treatment with Dienogest / C. Riviello, M. Cozzolino, D. Pavone // JFIV Reprod. Med. Genet. – 2016. – Vol. 4. – P. 1 <http://dx.doi.org/10.4172/2375-4508.1000168>

225. Rocha, A.L. New trends for the medical treatment of endometriosis / A.L. Rocha, F.M. Reis, F. Petraglia // Expert Opin. Investig. Drugs. — 2012. — Vol. 21, № 7. — P. 905–919.

226. Ruiz-Flores, F.J. Modern management of endometrioma-associated infertility: in favor of ART / F.J. Ruiz-Flores, J.A. Garcia-Velasco // J. Endometrios. – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 40-45

227. Ruptured endometrial cysts as a rare cause of acute pelvic pain: can we differentiate them from ruptured corpus luteal cysts on CT scan? / N.J. Choi, S.E. Rha, S.E. Jung [et al.] // J. Comp. Assist. Tomography. – 2011. – Vol. 35, № 4. – P. 454-8.

228. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program / T. Strowitzki, T. Faustmann, C. Gerlinger [et al.] // Int. J. Womens Health. – 2015. – № 7. – P. 393-401.

229. Sampson, J.A. Perforating haemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary / J.A. Sampson // Arch. Surg. - 1921. - Vol. 3. - P. 245–323.
230. Scar endometriosis: the menace of surgery / A. Nigam, P. Saxena, J. Barla, P. Pathak // BMJ Case Reports. – 2014. - 2014.
231. Schindler, A.E. Dienogest in long-term treatment of endometriosis / A.E. Schindler // Int. J. Womens Health. – 2011. – № 3. – P. 175-184.
232. Serum anti-Müllerian hormone is a better predictor of ovarian response than FSH and age in IVF patients with endometriosis / J.H. Yoo, S.H. Cha, C.W. Chan Woo Park [et al.] // Clin. Exp. Reprod. Med. - 2011. – Vol. 38, № 4. – P. 222.
233. Short-term transplantation of isolated human ovarian follicles and cortical tissue into nude mice / M.M. Dolmans, B. Martinez-Madrid, E. Gadisseux [et al.] // Reproduction. - 2007. - Vol. 134. - P. 253– 262.
234. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimullerian hormone level modifications / E. Somigliana, N. Berlanda, L. Benaglia [et al.] // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98, № 6. - P. 1531-1538.
235. Surgical treatment of ovarian endometriomas: state of the art? / P. Jadoul, M. Kitajima, O. Donnez [et al.] // Fertil. Steril. - 2012. - Vol. 98, № 3. - P. 556-563.
236. Tanaka, A. II. Endometrial neoplasms 2. Clear cell cancer / A. Tanaka, Y. Hirashima // Gan to Kagaku Ryoho. – 2012. – Vol. 39, № 2. – P. 194-7.
237. The assessment of the dependence between antigen CA 125 and nicotine in patients with benign ovarian tumors including endometrial cysts / E. Posadzka, R. Jach, D. Babczyk [et al.] // Przegl. Lek. – 2014. – Vol. 71, № 6. – P. 319-22.
238. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on serum anti-Müllerian hormone levels / Y. Hwu, F. Wu, S. Li [et al.] // Reprod. Biol. Endocrin. - 2011. - Vol. 9. URL: <http://www.rbej.com/content/9/1/80>.
239. The impact of previous ovarian surgery on ovarian reserve in patients with endometriosis / H.J. Chiang, P.Y. Lin, F.J. Huang [et al.] // BMC Women's Health. – 2015. – № 15. – P. 74.
240. The postoperative decline in serum anti-Mullerian hormone correlates with the bilaterality and severity of endometriosis / W. Hirokawa, A. Iwase, M. Gotto [et al.] // Hum. Reprod. - 2011. – Vol. 26. - P. 904–910.

241. The role of chemokine and non-chemokine factors in pain-related complaints in patients with endometrial cysts / K. Chmaj-Wierzchowska, M. Kampioni, M. Wilczak [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2015. – Vol. 86, № 2. – P. 94-9.

242. The role of ovarian suspension in endometriosis surgery: a randomized controlled trial / R. Seracchioli, N. Di Donato, V. Bertoldo [et al.] // *J. Minim. Invasiv. Gynecol.* – 2014. – Vol. 21, № 6. – P. 1029-35.

243. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis / K. Sugimoto, C. Nagata, H. Hayashi [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* - 2015. – Vol. 41, № 12. – P. 1921-6.

244. Vaporization of ovarian endometrioma using plasma energy: histologic findings of a pilot study / H. Roman, I. Pura, O. Tarta [et al.] // *Fertil. Steril.* - 2011. – Vol. 95. – P. 1853–1856.

245. What is the true role of surgery in the infertility associated with endometriosis? / J. Rodriguez-Purata, E. Cervantes, M. Luna, B. Sandler // *Ginecol. Obstet. Mexico.* – 2016. – Vol. 84, № 1. – P. 37-45.