

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

Вартамян Сурен Левонович

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ
ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ И БЕСПЛОДИЕМ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Гаспаров Александр Сергеевич

Москва — 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЯИЧНИКОВ И ИХ ВЛИЯНИИ НА НАРУШЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Доброкачественные новообразования яичников и бесплодие.....	13
1.2 Влияние хирургического лечения (цистэктомии) на овариальный резерв	25
1.3 Предииктивная медицина в гинекологии.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Материалы исследования	35
2.2 Методы исследования	37
2.3 Методы статистического анализа	43
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ И БЕСПЛОДИЕМ.....	46
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ	67
4.1 Результаты лабораторных и функциональных методов исследования до оперативного лечения	67
4.2 Оперативное лечение и результаты морфологического исследования.....	68
4.3 Результаты лабораторных и функциональных методов исследования после оперативного лечения	73
4.4 Восстановление фертильности	78
ГЛАВА 5. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ И БЕСПЛОДИЕМ.....	83
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	94

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Доброкачественные новообразования яичников (ДНЯ) занимают ведущую роль в структуре заболеваний репродуктивной системы, являются актуальной проблемой современной гинекологии, так как они возникают в любом возрасте и снижают репродуктивный потенциал женщин. Во всем мире отмечается рост доли ДНЯ, которые требуют оперативного лечения. Новообразования яичников занимают второе место по частоте встречаемости среди новообразований женских половых органов [25, 29, 38, 160]. В последние десятилетия отмечается рост ДНЯ с 6–11% до 19–25% [21, 29].

Современные тенденции отложенного деторождения и малодетности диктуют острую необходимость максимального сохранения овариального резерва, и тем актуальнее эта задача у женщин с ДНЯ, 60% которых приходится на пациенток репродуктивного возраста. К тому же большинство из них (72%) к моменту обнаружения опухолей — не рожавшие [22, 33]. Большинство исследователей единодушны в эндометриоз-ассоциированном снижении овариального резерва и бесплодии [3, 7, 23, 37, 38, 40]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире 10% (190 млн) женщин репродуктивного возраста страдают эндометриозом, из которых у 17–44% женщин диагностируют эндометриоз яичников [130].

У 20% женщин репродуктивного возраста ДНЯ ассоциированы с бесплодием. Бесплодие затрагивает от 8 до 12% пар репродуктивного возраста во всем мире, причем 40–60% случаев это женское бесплодие. Частота бесплодных браков в России составляет от 17,2% до 24%, при этом частота женского бесплодия составляет 78–80%.

Оперативное лечение женщин с ДНЯ с последующей гистологической верификацией является стандартом, закрепленным приказом Министерства Здравоохранения № 1130Н о порядке оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология». В настоящее время остаются приоритетными вопросы хирургического лечения ДНЯ, частота которых среди оперативных

вмешательств у женщин репродуктивного возраста составляет 7–25% [142]. Спорными являются вопросы целесообразности хирургического вмешательства при впервые выявленной бессимптомной кисте размерами до 3см и ее неосложненном течении. В последнее время наметилась тенденция к увеличению научных исследований по проблеме восстановления репродуктивной функции у пациенток с бесплодием, оперированных по поводу опухолей и опухолевидных образований яичников, в частности об изменении овариального резерва при ДНЯ до и после операции, в том числе при их различных морфотипах [3, 11, 16, 21, 22, 38].

Существует бесспорная связь между состоянием овариального резерва и фертильностью женщины [57]. В литературе имеются многочисленные сведения об отрицательном влиянии эндометриомы яичников на овариальный резерв [3, 19, 54]. Вместе с тем имеются единичные данные о влиянии серозной цистаденомы и зрелой тератомы на овариальный резерв у инфертильных женщин. В связи с этим, актуальным является изучение влияния морфотипа новообразования и особенностей хирургического лечения на овариальный резерв и репродуктивную функцию [1, 20, 29].

Не изучен персонафицированный подход к женщинам с ДНЯ и бесплодием с учетом индивидуальных особенностей этих женщин, что требует дополнительных исследований, актуализируя проблему в целом.

Степень разработанности темы. Проблема менеджмента пациенток с ДНЯ и бесплодием до сих пор остается нерешенной и вызывает интерес многих исследователей [149]. Возникает много дискуссий по вопросам ведения таких больных. Остается неуточненным характер изменений овариального резерва пациенток в зависимости от морфотипа, размера и локализации ДНЯ, все еще дискутируется целесообразность оперативного лечения при ДНЯ размером до 3 см с учетом онкологической настороженности.

Следует признать, что несмотря на многочисленные и разноплановые исследования, до сих пор не существует четкого алгоритма персонафицированного ведения пациенток с ДНЯ и бесплодием. С учетом отсутствия индивидуального

подхода к выбору способа хирургического лечения, а также варианта реабилитации репродуктивной функции пациенток в зависимости от морфотипа новообразования и технических особенностей оперативного вмешательства, для его разработки и обоснования наиболее перспективно использовать технологии прогноза возможного восстановления репродуктивной функции. Все вышеизложенное определило актуальность и обусловило выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить исходы комплексного лечения пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников и бесплодием.

Задачи исследования:

1. Выявить клинико-anamнестические особенности когорты инфертильных женщин с доброкачественными новообразованиями яичников.
2. Установить зависимость снижения овариального резерва от морфотипа, размеров и локализации новообразования.
3. Исследовать влияние хирургической техники цистэктомии на овариальный резерв.
4. Разработать балльную шкалу прогнозирования восстановления репродуктивной функции пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников и бесплодием после хирургического лечения.
5. Оценить эффективность персонифицированного алгоритма ведения инфертильных женщин с доброкачественными новообразованиями яичников с использованием шкалы прогнозирования восстановления репродуктивной функции.

Научная новизна. Выявлены закономерности, которые расширяют представления о патогенезе снижения овариального резерва у пациенток с ДНЯ и бесплодием. Установлены зависимости его снижения от морфологического типа, размеров новообразования и локализации в яичнике, а также от технических особенностей выполнения цистэктомии. Получены приоритетные данные о снижении показателей овариального резерва до хирургического лечения и после него в зависимости от морфотипа, размеров и точной локализации удаленного ДНЯ (парапортальная или периферическая).

Уточнены и дополнены сведения о клинико-анамнестических особенностях пациенток с различными морфотипами ДНЯ и бесплодием, ассоциированных со снижением овариального резерва. Предложен принципиально новый подход к стратификации пациенток с ДНЯ с точки зрения риска неудачи преодоления инфертильности с помощью цистэктомии. Разработана авторская балльная шкала прогнозирования восстановления репродуктивной функции у женщин изучаемой когорты, позволяющая с высокой точностью (84,7%; специфичность — 82,9%, чувствительность — 88,7%) прогнозировать результативность восстановления репродуктивной функции после хирургического лечения.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Полученные данные существенно дополняют современную концепцию преодоления инфертильности у пациенток с ДНЯ, подлежащих оперативному лечению. Выявлено предиктивное значение ряда факторов (возраст, длительность бесплодия, наличие тревожных расстройств, морфологический характер образования яичника, его размеры и локализация, показатель АМГ, необходимость применения интраоперационного гемостаза) с точки зрения результативности преодоления инфертильности у этих больных. Практическому здравоохранению предложена удобная балльная шкала прогнозирования восстановления репродуктивной функции в когорте инфертильных женщин с ДНЯ, научно обоснована персонифицированная модификация рутинного алгоритма ведения больных, позволяющая выделить пациенток, которым до оперативного лечения необходима криоконсервация ооцитов.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено в период 2014–2024 гг. на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института (МИ) РУДН (зав. кафедрой – член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.Е. Радзинский), на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (зав. отделением — к.м.н. М.Ф. Дорфман) и Университетской клиники репродукции и оперативной гинекологии «Я здорова» (гл. врач — М.В. Радькова). Методология исследования

основана на создании математической модели прогнозирования восстановления репродуктивной функции у женщин с ДНЯ и бесплодием. Исследование проведено согласно концепции доказательной медицины, включающей в себя отбор пациенток и статистический анализ полученных результатов. Исследование было комбинированным (ретро- и проспективное). Для реализации настоящего исследования в работе проводилось обследование 170 женщин с доброкачественными новообразованиями яичников и бесплодием, которым проводилось комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, включающее сбор подробного анамнеза, анализы крови, определение уровня гормонов, в том числе антимюллерова гормона (АМГ), ультразвуковое исследование органов малого таза, патоморфологическое исследование и оперативное лечение (лапароскопическая цистэктомия с применением гемостаза в виде точечной аргоноплазменной коагуляции или с отсутствием гемостаза), а также различные вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Применялся комплекс математико-статистических методов, включающий многофакторный анализ с построением математических моделей.

Положения, выносимые на защиту:

1. Частота встречаемости бесплодия при наличии доброкачественного новообразования яичника составляет 27,5%. Анамнез пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников и бесплодием отягощен рядом клиничко-анамнестических особенностей, отрицательно влияющих на репродуктивную функцию, таких как дисменорея (ОШ=5,46; 95% ДИ: 1,16-21,64), диспареуния (ОШ=4,56; 95% ДИ: 0,96-17,63), хронические тазовые боли (ОШ=3,51; 95% ДИ: 1,07-11,49), гиперплазия эндометрия (ОШ=3,1; 95% ДИ: 0,76-11,83), полип эндометрия (ОШ=2,71; 95% ДИ: 0,9-8,14), тревожные расстройства (ОШ=2,96; 95% ДИ: 1,31-6,69), внутриматочные манипуляции в анамнезе (ОШ=2,82; 95% ДИ: 1,36-5,85), перенесенные воспалительные заболевания матки и придатков (ОШ=2,47; 95% ДИ: 1,35-4,52) и/или инфекции, передаваемые половым путем (ОШ=2,47; 95% ДИ: 1,42-4,3), а также половой дебют в возрасте до 15 лет (ОШ=2,03; 95% ДИ: 1,1-3,73).

2. Снижение овариального резерва пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников и бесплодием по сравнению с фертильными здоровыми женщинами определяют морфотип новообразования, его размеры и локализация. Динамика негативного воздействия на овариальный резерв при одинаковых размерах и локализации кист прослеживается от максимальной при эндометриоме до средней степени выраженности при серозной кистаденоме и минимального — у пациенток со зрелой тератомой. Отрицательно влияют на овариальный резерв парапортальная локализация и большие размеры ДНЯ.

3. Разработанная балльная шкала позволяет с точностью 84,7%, специфичностью 82,9% и чувствительностью 88,7% прогнозировать восстановление репродуктивной функции пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников и бесплодием после цистэктомии на основе таких предикторов, как возраст, длительность бесплодия, наличие тревожных расстройств, морфологический характер образования яичника, его размеры и локализация, показатель АМГ, необходимость применения интраоперационного гемостаза. Основанный на балльной шкале алгоритм ведения инфертильных женщин с ДНЯ позволяет идентифицировать пациенток с ДНЯ, которым до оперативного лечения необходима криоконсервация ооцитов.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Статистический анализ данных был выполнен с применением пакета SPSS Statistics v.26 (IBM Corporation). Визуализацию данных производили с использованием программ Microsoft Office Word (2019), Microsoft Office Excel (2019), IBM SPSS Statistics v.26, а также онлайн-инструментов StatTech v. 2.8.8 (<https://stattech.ru/>). Сбор и систематизацию информации осуществляли в программе Microsoft Office Excel 2019.

Полученные количественные данные анализировали с помощью методов описательной статистики, для выявления значимых различий между сравниваемыми группами применяли методы инференционной статистики. В качестве критического уровня статистической значимости для всех методов использовали значение $p < 0,05$.

Соответствие распределения количественных данных закону нормального распределения доказывали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения конкретного показателя описательную статистику представляли в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при отсутствии такового использовали медиану и интерквартильный размах — $Me (Q1; Q3)$.

Сравнение количественных данных между группами проводили с учетом характера распределения показателей и равенства дисперсий, оцениваемого по критерию Ливиня. При соблюдении этих условий использовали классический параметрический критерий Стьюдента, в противном случае — непараметрический критерий Манна-Уитни. Для анализа четырехпольных условных таблиц использовали χ^2 -тест Пирсона или точный тест Фишера в зависимости от ожидаемых значений. При анализе многопольных таблиц сопряженности применяли χ^2 -тест Пирсона. Связь между изученными параметрами определяли с помощью корреляционного анализа Пирсона (r) и Спирмена (R), при этом слабой зависимости соответствовал коэффициент корреляции r менее 0,3, умеренной — от 0,3 до 0,7; сильной — более 0,7. Для оценки корреляции между качественными признаками оценивали: отношение правдоподобия (ОП) — диагностический показатель, включающий положительное ОП (отношение вероятности положительного результата у больных к вероятности такого же результата у здоровых) и отрицательное ОП (отношение вероятности отрицательного результата у больных к вероятности такого же результата у здоровых); относительный риск (ОР) — отношение вероятности исхода в основной группе к аналогичной вероятности в контрольной группе; отношение шансов (ОШ) — отношение шансов наступления исхода в сравниваемых группах. Для ОР и ОШ рассчитывали 95% доверительные интервалы (ДИ), при нахождении границ которых по одну сторону от единицы фиксировали статистически значимые различия.

Для разработки прогностической модели применяли метод бинарной логистической регрессии с пошаговым включением факторов. На основе статистической и клинической значимости каждого фактора проводили

преобразование регрессионных коэффициентов в балльные оценки от 1 до 3 баллов. Качество полученной модели оценивали с помощью ROC-анализа, включающего расчет площади под ROC-кривой. Вычисляли чувствительность, специфичность и индекс Юдена (индекс Юдена = чувствительность – специфичность). Для количественной оценки клинической значимости теста, а также для сравнения различных тестов использовали значение AUC (Area Under Curve). При интервале AUC от 0,9 до 1,0 модель считали «отличной», от 0,8 до 0,9 — «очень хорошей», от 0,7 до 0,8 — «хорошей», от 0,6 до 0,7 — «средней», менее 0,6 — «неудовлетворительной».

Работа выполнена в рамках основной научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ ФГАОУ ВО РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 00 7346, шифр темы 317712).

Апробация диссертации состоялась 25 декабря 2023 года на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН, протокол № 9.

Автором лично проведено клинико-инструментальное обследование пациенток, оперативное лечение, выкопировка из первичной документации и статистическая обработка полученных данных. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке – более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Описанные в диссертации научные положения и выводы получены автором лично.

Основные результаты и положения работы доложены, обсуждены и одобрены на: XXX Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2016); XXVII Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» и Симпозиуме РАРЧ/IFFS (Санкт-Петербург, 2017); XVI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Москва, 2022); Международном научном форуме «Наука и инновации – современные концепции» (Москва, 2023); Международном

университетском научном Форуме «Practice Oriented Science: UAE – Russia – India» (ОАЭ, Дубай, 2023); межвузовском международном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (Москва, 2023); Международной научной конференции «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration» (КНР, Пекин, 2023).

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в клиническую практику 2-го гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ им С.С. Юдина ДЗМ» и в работу клиники «Я здорова» (ООО «Алгоритм плюс»), а также в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН на додипломном и последипломном этапах подготовки врачей.

Соискателем по теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 3 - в изданиях, рекомендованных перечнями ВАК РФ и РУДН, 3 - в изданиях, цитируемых в базе Scopus.

Диссертация изложена на 129 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методологии и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка сокращений и списка литературы. Работа содержит 25 рисунков и 22 таблицы. Список литературы включает 161 источник (41 – отечественный и 120 – иностранных).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЯИЧНИКОВ И ИХ ВЛИЯНИИ НА НАРУШЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Доброкачественные новообразования яичников и бесплодие

Во всем мире отмечается рост доли ДНЯ, которые требуют оперативного лечения. Новообразования яичников занимают второе место по частоте встречаемости среди опухолей женских половых органов [25, 29, 38, 160]. В последние десятилетия отмечается рост ДНЯ с 6-11% до 19-25% [21, 29].

Современные тенденции отложенного деторождения и малодетности диктуют острую необходимость максимального сохранения овариального резерва, и тем актуальнее эта задача у женщин с ДНЯ, 60% которых приходится на пациенток репродуктивного возраста. К тому же большинство из них (72%) к моменту обнаружения опухолей — не рожавшие [22, 33]. Большинство исследователей единодушны в эндометриоз-ассоциированном снижении овариального резерва и бесплодии. Существует бесспорная связь между состоянием овариального резерва и фертильностью женщины [3, 7, 23, 38].

В литературе практически отсутствуют данные о влиянии серозной цистаденомы и зрелой тератомы на овариальный резерв у инфертильных женщин. В связи с этим, актуальным является изучение влияния морфотипа новообразования и особенностей хирургического лечения на овариальный резерв и репродуктивную функцию.

Наиболее часто встречаемыми ДНЯ у женщин репродуктивного возраста являются эндометриоидные кисты (эндометриомы), серозные цистаденомы и зрелые тератомы [13, 21, 45, 160]. Клинические проявления, а также влияние на репродуктивную функцию ДНЯ разнообразны и зависят от размеров, локализации и морфологической структуры новообразования [1, 6].

Эндометриоз – доброкачественное заболевание, характеризующееся наличием ткани эндометрия - как стромы, так и желез - за пределами его типичного расположения в полости матки. По оценкам, около 10% женщин в репродуктивном возрасте могут страдать этим заболеванием [41, 71]. Наиболее частым местом локализации эндометриоза являются яичники, но также нередко заболевание поражает брюшину малого таза, маточно-крестцовые связки и фаллопиевы трубы [2, 80]. Эндометриомы яичников встречаются почти у пятой части больных эндометриозом [80]. Клинические проявления этого заболевания разнообразны: если у одних пациенток, составляющих 20-30%, симптомы могут отсутствовать, то у других наблюдаются такие состояния, как нарушения менструального цикла, хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния и бесплодие [80].

При рассмотрении вопроса о хирургическом вмешательстве при эндометриозе часто используются подходы, предусматривающие удаление эндометриомы размером более 4 см и процедуру адгезиолизиса [18, 82]. В Кокрановском обзоре Hart et al. сделан вывод о том, что среди доступных методов лапароскопическая цистэктомия занимает особое место в профилактике рецидивов эндометриомы. По сравнению с другими методами, такими как дренирование и абляция кисты, эта методика также улучшает исходы беременности. Предпочтительной процедурой при цистэктомии яичников остается удаление капсулы, а гемостаз сохранной стромы яичника осуществляется путём биполярной коагуляции [86].

Серозные цистаденомы — подгруппа эпителиальных новообразований яичников - возникают из эпителия, покрывающего поверхность яичников. Их точное патогенетическое происхождение остается неясным. Преобладают теории, согласно которым они могут возникать либо из остатков мюллерова протока, либо из целомического эпителия [6]. Хотя большинство серозных цистаденом имеют поликлональную природу, зарегистрированы случаи моноклональных цистаденом. Считается, что их развитие связано с гиперпластической пролиферацией эпителиальных включений. Кроме того, в отдельных случаях серозные

цистаденомы демонстрируют заметные изменения числа копий ДНК в эпителиальных клетках [6, 107].

Серозные цистаденомы яичников представляют около 16% всех эпителиальных злокачественных новообразований яичников и ответственны почти за две трети доброкачественных эпителиальных новообразований яичников, составляя преобладающую часть эпителиальных новообразований яичников [32]. Данные новообразования яичников проявляются в различных возрастных группах взрослых пациенток, средний возраст которых, по некоторым данным, составляет от 40 до 60 лет [107]. Двусторонняя форма наблюдается примерно в 10–20%.

С клинической точки зрения серозные цистаденомы при достижении больших размеров проявляются неспецифической симптоматикой объемного образования в области малого таза и могут сопровождаться болевым синдромом и нарушением менструального цикла. Диагностика классически основывается на ультразвуковом исследовании и оценке уровня СА-125 в целях доморфологического дифференциального поиска. Окончательное патоморфологическое подтверждение диагноза становится возможным только после хирургического иссечения новообразования [6]. Икромова и соавт. провели исследование, целью которого была оптимизация методов диагностики доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников у 314 женщин репродуктивного возраста. Было показано, что наиболее информативными методами являются ультразвуковое исследование в режимах двухмерной визуализации и цветового доплеровского картирования, а также определение уровня онкомаркера СА-125. Авторы делают вывод о целесообразности комплексного применения этих методов для уточнения характера образований яичников и исключения злокачественных новообразований [33].

В терапевтическом плане единственным методом лечения серозных цистаденом является хирургическое иссечение с применением органосохраняющих методик. Цистэктомия остается одним из наиболее эффективных методов, поскольку позволяет сохранить репродуктивную функцию. Тем не менее, это вмешательство сопряжено с потенциальным риском снижения

овариального резерва, аналогичным риску, связанному с другими ДНЯ различного гистологического происхождения [157].

Зрелые тератомы, часто называемые дермоидными кистами яичников, являются широко распространенными герминогенными новообразованиями, выявляемыми у молодых женщин. Хотя они могут проявляться в различных возрастных группах, повышенная распространенность отмечается среди женщин в репродуктивном возрасте [112]. Клинические проявления варьируют от бессимптомных профилей до значительных проявлений в виде хронической тазовой боли и пальпируемых объемных образований в области малого таза. Появление острой боли, как правило, свидетельствует о наличии сопутствующего осложнения. Примечательно, что примерно у 20% пациенток при первичном выявлении новообразования симптоматика не проявляется, а диагноз часто ставится случайно при визуализации по не связанным с ней причинам [69, 122].

Характеризуясь составом полностью дифференцированных клеток, происходящих из трех зародышевых слоев - эктодермального, мезодермального и эндодермального, эти новообразования обладают уникальными особенностями [121]. Эктодермальные ткани, наряду с сальной железой, выявляются часто и практически повсеместно. Если рассматривать состав новообразований, то в 38% из них преобладают кожа и нейрогенные производные, в 30% - только кожа и связанные с ней кожные придатки, а в остальных - ассортимент других полностью дифференцированных гистологических тканей. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) патогномичным признаком зрелой тератомы является кистозное образование с экзогенным узелком, для которого характерны сальные компоненты и кальцификаты [70, 112].

Этиологические основы возникновения этих новообразований до сих пор остаются неясными. Документально подтвержденными предрасполагающими факторами являются позднее менархе, длительные эпизоды нарушения менструального цикла, наличие в анамнезе кистозных тератом, сокращение сроков беременности, бесплодие, повышенное потребление алкоголя, повышенная физическая активность [6].

Терапевтические стратегии при зрелых тератомах зависят от симптоматики, результатов визуализации и предпочтений пациента [111]. Традиционно лапароскопическая цистэктомия рассматривается как безопасный и эффективный метод, обеспечивающий сохранение функции яичников [76, 108]. При повышенном риске злокачественной трансформации целесообразно выполнение лапаротомии и оофорэктомии [122]. Строгий послеоперационный мониторинг необходим для исключения возможности рецидива, спаечного процесса и злокачественного перерождения [10]. Хирургический протокол при дермоидных кистах яичников, особенно малых размеров, остается спорным [118].

Таким образом, наиболее распространенными ДНЯ у женщин репродуктивного возраста являются эндометриомы, серозные цистаденомы и зрелые тератомы (дермоидные кисты). Клинические проявления этих образований разнообразны и зависят от их размеров и локализации.

Ведущим методом лечения является органосохраняющая лапароскопическая цистэктомия с последующим гистологическим исследованием. Однако это вмешательство несет в себе риск снижения овариального резерва. Поэтому при планировании операции необходимо тщательно взвесить соотношение пользы и возможного ущерба для репродуктивной функции. В послеоперационном периоде рекомендуется динамическое наблюдение для своевременного выявления рецидивов и осложнений. Дальнейшее изучение особенностей этих новообразований и усовершенствование хирургических подходов позволит оптимизировать лечебную тактику с максимальным сохранением фертильности пациенток [14, 20].

В последние десятилетия значительное внимание уделяется возможности использования маркеров овариального резерва в качестве диагностических инструментов для определения овариального резерва женщины. В области репродуктивной медицины изучение этих маркеров занимает ведущее место, поскольку они имеют важнейшее диагностическое и прогностическое значение. Однозначно признано, что снижение овариального резерва играет ключевую роль в возникновении бесплодия [21]. Более того, оценка овариального резерва

конкретной женщины с установленным диагнозом бесплодие позволяет врачам прогнозировать реакцию на стимуляцию овуляции в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Низкий овариальный резерв позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать неоптимальный ответ на стимуляцию овуляции, что проявляется в уменьшении числа созревающих фолликулов и снижении уровня эстрадиола в сыворотке крови при введении гонадотропинов. Это, как правило, приводит к негативным результатам забора ооцитов и зачастую к неблагоприятным репродуктивным исходам. Следует, однако, отметить, что на прогноз среди пациенток с плохим ответом могут влиять и другие переменные, включая возраст и результаты предыдущих циклов ЭКО [96].

Было предложено множество маркеров для оценки овариального резерва. Широкое применение в репродуктивной медицине нашел сывороточный фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тестируемый в ранней фолликулярной фазе (3-5-й дни менструального цикла) наряду с эстрадиолом. Однако необходимо признать, что он дает лишь косвенную оценку овариального резерва. Настораживает тот факт, что повышение его концентрации обычно происходит только уже при критическом снижении овариального резерва [127]. В литературе постоянно встречаются данные об умеренной эффективности этого маркера в прогнозировании ответа яичников на стимуляцию. Для прогнозирования субоптимального ответа на ЭКО было предложено несколько рекомендуемых значений от 10 до 15 МЕ/л [50, 77, 115, 135]. Однако жесткость этих значений означает, что лишь небольшое число пациенток попадает в эту категорию, что подрывает практическую целесообразность использования данного маркера.

В последнее время появились новые маркеры, в частности, сывороточный АМГ и ультразвуковой подсчет количества антральных фолликулов (КАФ), которые позволяют прямо и точно оценить фолликулярный резерв яичников [21]. Примечательно, что АМГ вырабатывается исключительно малыми антральными фолликулами диаметром до 6–8 мм и затем секретировается в сыворотку крови. КАФ же предполагает использование ультразвука для подсчета всех различных антральных фолликулов диаметром от 2 до 10 мм в обоих яичниках [11, 46, 64, 85,

138]. Поскольку набор антральных фолликулов, оцениваемых при подсчете КАФ, идентичен тем, которые секретируют АМГ, и поскольку этот набор отражает суммарное количество примордиальных фолликулов в яичниках, очевидно, что КАФ и АМГ имеют сильную корреляцию, закономерно и достоверно отражая количество ооцитов [52].

Если сравнивать диагностическую ценность АМГ и КАФ, то исследователи отмечают у АМГ то преимущество, что его вариабельность минимальна как внутри самого менструального цикла, так и между двумя последовательными циклами [96]. Помимо общепризнанного возрастного снижения уровня АМГ, были зафиксированы значительные колебания при определенных условиях. Для практикующих врачей очень важно учитывать эти колебания при получении значимых клинических интерпретаций уровня АМГ [152].

Антимюллеров гормон, секретлируемый гранулезными клетками развивающихся преантральных фолликулов, все чаще признается важнейшим маркером для оценки овариального резерва. Экспрессия АМГ гранулезными клетками играет важную роль во всех физиологических процессах яичника, начиная с его первичной рекрутации фолликулов [55]. Поскольку эта фаза остается независимой от гонадотропинов, АМГ выступает в качестве постоянного маркера как в течение менструального цикла, так и в его пределах. По мере того, как количество фолликулов со временем уменьшается, происходит неизбежное физиологическое снижение уровня АМГ, начинающееся примерно в возрасте 21 года [55, 89].

В то же время, мета-анализ 2022 года позволяет отметить изменчивость уровня АМГ в течение менструального цикла в пределах 11,5%, что заставляет некоторых сомневаться в надежности АМГ как единственного и надежного маркера в клинических ситуациях [72]. Однако эти колебания, по-видимому, носят спорадический и малозаметный характер, ограничиваясь в основном повышенными значениями. Следовательно, они, как правило, не приводят к изменениям в тактике ведения пациентки. Из этого следует, что измерение АМГ в клинических условиях может проводиться без строгой привязки к фазе

менструального цикла. Тем не менее, влияние индивидуальных особенностей, таких как этническая принадлежность или выбор образа жизни пациентки, например курение, на внутри- и межиндивидуальную вариабельность АМГ требует более детального изучения. Положительным моментом является то, что историческая проблема несовпадения значений АМГ в разных лабораториях, связанная с использованием старых ручных методов анализа, похоже, решена с помощью современных автоматизированных методов. Эти современные методы обеспечивают последовательность и сопоставимость измерений. Несмотря на то, что автоматизированные тесты регистрируют более низкие концентрации АМГ по сравнению с их ручными предшественниками (снижение примерно на 16% при использовании Access АМН и на 20% при использовании Elecsys АМН), уровень АМГ по-прежнему достоверно коррелирует с КАФ, особенно у пациенток с пониженным овариальным резервом [96].

Напротив, КАФ демонстрирует определенную вариабельность как внутри цикла, так и между циклами, а также различия между наблюдателями, позволяя характеризовать данный метод как субъективный и оператор-зависимый [134]. Такая вариабельность подчеркивает важность осторожной интерпретации КАФ при диагностическом использовании. Усилия по снижению этой вариабельности привели к созданию методических рекомендаций и рекомендаций по стандартизации оборудования [64]. Недавняя инновация — трехмерное (3D) автоматизированное отслеживание фолликулов — обещает уменьшить эту вариабельность [93], хотя ее внедрение в настоящее время ограничено доступностью современного ультразвукового оборудования.

Прямое сопоставление КАФ и АМГ в сыворотке крови в контексте циклов ЭКО, как правило, показывает сопоставимую способность прогнозировать ответ яичников и общее количество извлеченных ооцитов. Хотя в некоторых исследованиях не было установлено независимой корреляции между КАФ и количеством ооцитов, в литературе существует раскол: в одних исследованиях АМГ считается главным предиктором овариального ответа, в других - КАФ обладает большей предсказательной способностью [134]. Тем не менее, по общему мнению,

оба маркера в совокупности дают более точный прогноз ответа яичников при ЭКО, чем любые другие известные маркеры, что подчеркивает их первостепенное значение в репродуктивной медицине [96].

Исследования, посвященные изучению эффективности АМГ и КАФ для прогнозирования качества ооцитов и последующих живорождений, дают контраргонные результаты [47, 128]. В историческом исследовании под руководством La Marca et al. была выявлена сильная корреляция между уровнем АМГ в сыворотке крови и частотой эуплоидии в бластоцистах, независимо от возраста матери, после проведения ЭКО [87]. Это новаторское наблюдение было подкреплено последующим расширенным когортным исследованием, охватившим 1230 циклов ЭКО-ИКСИ. В этом исследовании утверждалось, что и уровень АМГ, и возраст пациентки были сопоставимыми предикторами живорождения [63].

Напротив, в комплексном ретроспективном исследовании, в котором были проанализированы данные 69336 циклов переноса свежих и 15458 циклов переноса замороженных эмбрионов, представлена несколько иная картина. Результаты исследования показали, что прогностическая способность АМГ при учете живорождения после свежих и размороженных циклов составила 0,631 и 0,540 соответственно. Эти значения означают, что, хотя АМГ сохраняет некоторые достоинства в качестве предиктора, его самостоятельная способность прогнозировать живорождение после вспомогательных репродуктивных технологий, независимо от возраста, может быть в лучшем случае скромной [47].

Допплеровская ультрасонография представляет собой новаторский подход к оценке овариального резерва. Этот ультразвуковой метод исследования позволяет изучить сосудистые характеристики яичников, что дает возможность врачам получить представление о состоянии яичников и потенциальной фертильности. Одним из главных открытий, сделанных с помощью доплерографии, является корреляция между снижением внутрияичникового кровотока и началом снижения овариального резерва. По сути, когда овариальный резерв начинает истощаться, происходит одновременное снижение кровотока в яичниках [56]. Такая взаимосвязь делает внутрияичниковый кровоток авангардным индикатором, позволяющим

выявить снижение овариального резерва на ранней стадии, до появления других клинических симптомов.

Трехмерная (3D) ультразвуковая доплеровская ангиография в сочетании с энергетической доплеровской ангиографией открыла эру точности в репродуктивной медицине. Используя эти технологии, врачи могут одновременно оценивать такие важные параметры, как объем яичников, КАФ и кровотоков в яичниках. С помощью этой передовой технологии врачи могут получить углубленное представление о внутрияичниковом кровотоке, что способствует комплексной оценке состояния овариального резерва [56]. Данный метод позволяет получить два важнейших показателя: индекс васкуляризации (ИВ) и индекс кровотока (ИК).

ИВ позволяет количественно оценить состояние сосудистой системы в определенном объеме ткани яичника. Определяя процентное содержание сосудистых элементов (таких как артерии и капилляры) в объеме ткани, ИВ позволяет сделать снимок состояния сосудов яичника. Наличие большого количества сосудов часто свидетельствует о здоровом овариальном резерве, в то время как их уменьшение может свидетельствовать об ослаблении жизнеспособности яичников и снижении фертильности [56, 150, 151, 158].

ИК, как следует из названия, позволяет оценить объем крови, перемещаемой в яичнике в момент обследования. Это динамическое измерение, фиксирующее кровотоки в реальном времени и дающее представление об активном физиологическом состоянии яичника. Оживленный кровоток может свидетельствовать об активной функции яичников, в то время как его снижение может указывать на снижение активности яичников [56, 150, 151, 158].

Внедрение этих показателей в рутинную диагностику позволит врачам получить более точные данные, которые помогут им ориентироваться в лечении бесплодия, консультировать пациенток по вопросам репродуктивного здоровья и принимать обоснованные решения об объемах хирургического вмешательства. Поскольку для многих женщин проблема фертильности является очень актуальной, инструменты ранней и точной диагностики, такие как доплеровское

ультразвуковое исследование, могут сыграть решающую роль в обеспечении своевременного и эффективного лечения [56].

Таким образом, на сегодняшний день существует широкий спектр биомаркеров и инструментальных методов для оценки овариального резерва. Наиболее перспективными и хорошо зарекомендовавшими себя являются определение уровня АМГ в сыворотке крови, подсчет КАФ с помощью ультразвукового исследования и оценка внутрияичникового кровотока методом доплерографии. Эти маркеры демонстрируют высокую корреляцию между собой и позволяют с высокой степенью надежности прогнозировать ответ яичников на стимуляцию в программах ЭКО [20].

Однако способность АМГ и других маркеров предсказывать качество ооцитов и вероятность наступления беременности остается предметом дискуссии и требует дополнительных исследований. Кроме того, необходима стандартизация лабораторных методов определения АМГ и ультразвуковых протоколов подсчета КАФ для повышения воспроизводимости результатов. Внедрение в клиническую практику комплексного подхода с использованием различных маркеров в сочетании с тщательным анализом анамнеза пациентки позволит максимально точно оценивать овариальный резерв и прогнозировать результаты лечения бесплодия.

Эндометриоз является доминирующим фактором в этиологии бесплодия, что обусловлено его глубоким влиянием на различные аспекты репродуктивной функции женщины. Важной проблемой, с которой сталкиваются женщины с бесплодием, обусловленным эндометриозом, является снижение овариального резерва на фоне развития эндометриомы [101]. Данные новообразования согласно множеству исследований являются катализатором снижения овариального резерва. Нарушение нормальной гистологической архитектоники коры яичников на фоне персистирующего воспаления препятствует нормальным процессам созревания примордиальных фолликулов [53].

Влияние эндометриомы на овариальный резерв является предметом постоянной научной дискуссии. В исследовании, в котором наблюдались женщины с односторонними эндометриомами, пораженные яичники демонстрировали

сниженную реакцию на овариальную стимуляцию по сравнению с женщинами из группы фертильного контроля [103]. Напротив, в другом исследовании с участием женщин, страдающих бесплодием, ассоциированным с односторонними эндометриомами небольших размеров, не было выявлено существенных различий в ответе яичников на стимуляцию овуляции в сравнении с группой фертильного контроля [79, 155]. Важно отметить, что у некоторых женщин с эндометриомами концентрация АМГ перед операцией была снижена, особенно при двустороннем поражении, по сравнению с женщинами без эндометриоза или с другими ДНЯ [48, 54].

В одном из исследований было показано, что тяжесть эндометриоза может иметь потенциальную ассоциацию со снижением овариального резерва, о чем свидетельствует уровень АМГ в сыворотке крови, при сравнении с контрольной группой, не имеющей эндометриоза [12]. В другом исследовании, напротив, утверждалось, что эндометриоз и эндометриома яичников сами по себе не приводят к снижению концентрации АМГ [100]. В то же время у женщин, перенесших операцию по поводу эндометриомы, наблюдалось снижение уровня АМГ независимо от наличия или отсутствия эндометриомы в настоящее время [84]. Оразов М.Р. и соавт. в обзорной статье рассматривают вопросы патогенеза и влияния на фертильность эндометриом яичников [3]. Отмечается, что эндометриома приводит к снижению овариального резерва как до операции за счет токсического воздействия, так и после хирургического лечения из-за непреднамеренного повреждения яичниковой ткани. Таким образом, остается необходимость в дальнейшем обобщении клинических данных для окончательного выяснения ассоциации между эндометриомами и овариальным резервом как вне, так и в результате хирургического лечения.

Таким образом, несмотря на противоречивые данные, большинство исследований свидетельствуют о том, что эндометриомы оказывают негативное воздействие на овариальный резерв и фертильность. В то же время влияние зрелых тератом и серозных цистаденом на репродуктивную функцию требует дальнейшего изучения [131]. Для окончательных выводов необходимы крупные проспективные

исследования с длительным наблюдением и тщательным контролем факторов, способных повлиять на результаты.

1.2 Влияние хирургического лечения (цистэктомии) на овариальный резерв

Недавние научные дискуссии пролили свет на потенциальные последствия операций на яичниках, в частности на их влияние на овариальный резерв с последующим потенциальным возникновением преждевременной недостаточности яичников [9, 12, 67, 156]. В то же время, важно понимать, что снижение овариального резерва – это устойчивый, необратимый патофизиологический процесс, который характеризуется значительной вариабельностью, обусловленной этническими, наследственными или индивидуальными особенностями [89].

Отмеченное снижение овариального резерва после лапароскопической цистэктомии научно доказано: большинство исследований сходятся во мнении, что в первую очередь оно может связано с пагубным воздействием биполярной электрокоагуляции, применяемой для обеспечения гемостаза. Предполагается, что основной ущерб обусловлен термическим воздействием на строму яичника и его васкуляризацию, усугубляемым непреднамеренным повреждением интактных фолликулов в процессе цистэктомии [89]. Соломатина и др. (2018) провели сравнительный анализ влияния различных методов гемостаза при лапароскопической цистэктомии на овариальный резерв у 234 пациенток с эндометриозными и дермоидными образованиями яичников [34]. Было показано, что наименьшее снижение овариального резерва наблюдается при отсутствии необходимости в гемостазе. При необходимости остановки кровотечения предпочтительны аргоноплазменная коагуляция и лигатурный гемостаз. Биполярная коагуляция приводит к наиболее выраженному ухудшению морфофункционального состояния яичников. Для уменьшения повреждения фолликулов и сохранения функциональности яичников изучаются новые методы гемостаза, такие как плазменно-струйная вапоризация и коагуляция с использованием альтернативных гемостатических агентов [92, 149]. Тем не менее

влияние этих методов на эффективность лечения основного заболевания остается предметом обширных дискуссий [105, 157].

Современные исследования свидетельствуют о пагубном влиянии хирургического лечения эндометриоза на овариальный резерв, что подтверждается послеоперационными показателями АМГ и антральных фолликулов [35, 74, 91, 121]. Однако научное сообщество не может прийти к единому мнению относительно основной причины, будь то эндометриоз, его тяжесть или конкретные хирургические параметры, такие как методика или гемостатический подход [74, 143, 153]. Во множестве исследований зафиксировано снижение овариального резерва после цистэктомии эндометриомы. При этом широта охвата этих исследований характеризуется выраженной неоднородностью, включающей различные хирургические методики, длительность наблюдения и метрики оценки овариального резерва. Многие исследователи отмечали снижение овариального резерва, сопровождающееся снижением уровня АМГ после цистэктомии яичников [91, 95, 121]. Напротив, в ряде других исследований было отмечено некоторое подобие восстановления АМГ у некоторых женщин в период от трех до 12 месяцев после иссечения эндометриомы [59, 161].

Подзолкова и соавт. изучали репродуктивную функцию 1195 женщин 18–40 лет после органосохраняющих операций на яичниках по поводу доброкачественных опухолей. Было показано, что уровень АМГ снижался после операций, особенно при эндометриоидных кистах диаметром более 5 см и двустороннем поражении. Наиболее высокие показатели наступления беременности отмечены у пациенток младше 26 лет. Авторы делают вывод о необходимости определения АМГ для своевременного обращения к репродуктологу после операций на яичниках [22]. В проспективном исследовании, проведенном после хирургического вмешательства, уровень АМГ в течение 6 и 12 месяцев был восстановлен на 36,4% и 72,2%, соответственно, по сравнению с исходными показателями [148]. Уварова и др. (2021) провели анализ 40 случаев лечения эндометриоидных кист яичников. Было показано, что резекция яичников по сравнению с органосохраняющей энуклеацией приводит к более выраженному

снижению овариального резерва, оцениваемому по ультразвуковым и лабораторным показателям. Авторы делают вывод о целесообразности выбора органосохраняющих операций для сохранения фертильности пациенток [39]. В актуальном систематическом обзоре, повторяющем результаты этих исследований, зафиксировано умеренное восстановление послеоперационного уровня АМГ в промежуточном периоде по сравнению с ближайшим послеоперационным периодом, независимо от билатеральной манифестации [99].

Однако необходимо помнить, что некоторые исследования сталкиваются с ограничениями, обусловленными применением комбинированных контрацептивов. Недавние данные свидетельствуют о том, что эти контрацептивы могут преходяще снижать уровень АМГ [145].

Chun et al. оценивали уровень АМГ после односторонней цистэктомии по поводу эндометриомы, тератомы и других доброкачественных новообразований [61]. На третий послеоперационный день во всех группах наблюдалось выраженное снижение уровня АМГ, причем в группах эндометриомы и тератомы оно было более значительным, чем в группе доброкачественных кист. Примечательно, что величина снижения не коррелировала с возрастом, предоперационной концентрацией АМГ и размерами кисты. Salihoglu et al., сравнивая колебания АМГ после цистэктомии по поводу эндометриомы и неэндометриомы, выявили аналогичное послеоперационное снижение АМГ в обеих категориях [139]. Ergun et al. подтвердили эти данные в проспективном исследовании, отметив статистически значимое снижение АМГ через три месяца после односторонней цистэктомии по поводу неэндометриомы, которое совпало с таковым в когорте пациентов, перенесших одностороннюю цистэктомию по поводу эндометриомы [58]. Kwon et al. подтвердили совпадение результатов: снижение АМГ после цистэктомии через три месяца было одинаковым для обеих категорий [68]. Однако Chang et al. сообщили о более выраженном снижении АМГ в группе цистэктомии эндометриомы по сравнению с группой цистэктомии без эндометриомы через неделю после операции. К месяцу эти различия были статистически незначимы [98]. Chen et al. также отметили более значительное послеоперационное снижение

уровня АМГ в группе цистэктомии эндометриомы по сравнению с группой цистэктомии без эндометриомы через месяц после вмешательства [147].

Хотя эти исследования указывают на повышенный риск компрометации овариального резерва после цистэктомии по поводу эндометриомы, общий консенсус предполагает, что цистэктомия по поводу неэндометриомы приводит к такому же снижению АМГ, как и при эндометриоме. Выяснить, зависит ли различие в величине снижения АМГ при эндометриомах и дермоидах и других неэндометриомах от особенностей заболевания или от хирургических нюансов, остается сложной задачей. Эндометриомы, в силу своей воспалительной природы, теоретически представляют повышенный риск непреднамеренного иссечения ткани яичника. Исследования демонстрируют, что струму яичника выявляют в поразительных 80,3% биоптатах после цистэктомии по поводу эндометриом, что резко контрастирует с 17,2% образцов для цистэктомии при дермоидных и других новообразованиях [144]. Продольное исследование, сравнивающее объемы яичников до и после цистэктомии, продемонстрировало значительное уменьшение объема ткани только в когорте пациентов, перенесших цистэктомию по поводу эндометриомы [106]. Интересным в данном контексте представляется исследование Тумасян и др. (2022). Они провели сравнительный анализ состояния рецептивности эндометрия у 77 пациенток с эпителиальными и 52 пациенток со зрелыми тератомами яичников до и после органосохраняющих операций. Было показано, что хирургическое лечение приводит к снижению уровня рецепторов к половым гормонам и количества зрелых пиноподий в эндометрии, особенно выраженному при тератомах. Авторы считают это дополнительным проявлением нарушения фертильности после операций на яичниках [29]. Вопрос морфофункционального состояния и рецептивности эндометрия у пациенток с эндометриоидными кистами яичников до и после лапароскопической цистэктомии изучался неоднократно. Было показано, что эндометриоз приводит к повышению экспрессии рецепторов к половым гормонам и снижению количества пиноподий в эндометрии, что сохраняется в течение 6 месяцев после операции [15, 16, 19].

Таким образом, анализ современных исследований свидетельствует, что хирургическое лечение ДНЯ, в частности цистэктомия, приводит к снижению овариального резерва. Это подтверждается данными об уменьшении послеоперационных уровней таких маркеров, как АМГ и КАФ. Предполагаемыми причинами являются термическое повреждение яичниковой ткани и нарушение кровоснабжения в процессе использования электрокоагуляции. Сравнительные исследования показывают, что цистэктомия как при эндометриоме, так и при других доброкачественных новообразованиях приводит к значительному снижению овариального резерва. Однако некоторые данные свидетельствуют о более выраженном эффекте при удалении эндометриом, что может быть связано с особенностями этого заболевания. В целом, несмотря на отдельные противоречивые результаты, можно констатировать негативное влияние цистэктомии на состояние яичниковой ткани. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения степени этого воздействия в зависимости от вида опухоли и применяемых хирургических методик. Разработка персонализированных щадящих техник позволит минимизировать повреждение яичников и сохранить репродуктивный потенциал пациенток.

1.3 Предикивная медицина в гинекологии

Предикивная медицина – это развивающееся направление, целью которого является адаптация медицинских манипуляций к конкретным пациентам на основе их уникальных характеристик [4, 24, 28, 49]. В гинекологии предикивная медицина способна улучшить результаты лечения за счет выявления подгрупп пациенток, которые с наибольшей вероятностью получают максимальную пользу от конкретных методов терапии [4, 24, 28, 113]. Однако для полной реализации потенциала предикивной медицины в гинекологии необходимо решить ряд проблем. Одной из проблем является гетерогенность гинекологических заболеваний [43, 44]. Подход прецизионной предикивной медицины направлен на то, чтобы лучше учесть эту гетерогенность путем подбора терапии для подгрупп пациенток, которые, как ожидается, получат наибольшую пользу [44]. К примеру, рак эндометрия

характеризуется молекулярной гетерогенностью, которая может значительно влиять на прогноз и ответ на лечение [129]. Еще одной проблемой является отсутствие надежных биомаркеров для прогнозирования риска заболевания или ответа на лечение при гинекологических заболеваниях. Например, в настоящее время ведутся исследования по выявлению прогностических биомаркеров послеродового кровотечения [126]. Систематический обзор показал, что существующие прогностические модели риска кровотечения имеют ключевые недостатки, связанные с малым объемом выборки и отсутствием валидации [69]. Кроме того, половые и гендерные различия играют важную роль в здоровье женщин и должны учитываться при разработке подходов прецизионной медицины. Некоторые факторы, ассоциированные с полом, такие как гормональное микроокружение, а также генетические вариации, могут влиять на развитие заболевания, его прогрессирование и ответ на терапию. Социальные детерминанты здоровья также могут ощутимо влиять на результаты лечения [62]. Учет всех факторов в подходах предиктивной медицины может помочь повысить точность и эффективность лечения женщин. Несмотря на эти проблемы, в гинекологии уже есть определенные достижения в данной области. Например, панель из восьми микроРНК была определена в качестве прогностического параметра для рецидива трижды негативного рака молочной железы [69]. Эта панель показала высокую точность предсказания рецидива как в обучающем, так и в валидационном исследованиях [69].

Особенно актуально использование предиктивной аналитики в области репродуктивного здоровья и планирования беременности. Анализируя генетические, гормональные показатели и другие персональные данные пациентки, алгоритмы машинного обучения могут оценить ее шансы на наступление и вынашивание беременности, а также спрогнозировать возможные риски осложнений. Использование предиктивной аналитики в гинекологической хирургии позволяет формулировать точный прогноз исходов, что позволяет минимизировать риски осложнений во время и после операций, а также спрогнозировать восстановление репродуктивной функции. Применение

персонализированного подхода на основе алгоритмов предиктивной медицины дает возможность для каждой пациентки тщательно оценить риски осложнений и подобрать наиболее подходящий вид оперативного вмешательства с учетом планов по сохранению фертильности. Таким образом предиктивная аналитика способствует повышению качества медицинской помощи в контексте репродуктивного здоровья женщин. Предиктивная медицина – это медицина будущего, позволяющая вывести диагностику, профилактику и лечение заболеваний на новый персонализированный уровень. Широкое внедрение предиктивной аналитики в практическое здравоохранение – лишь вопрос времени.

В гинекологической хирургии активно внедряются методы предиктивной аналитики и машинного обучения для прогнозирования исходов оперативных вмешательств. Например, на основе обширных данных о предыдущих операциях алгоритмы могут оценить вероятность успешного исхода и выздоровления пациентки после конкретного вида хирургического лечения [14]. Другое важное применение - прогнозирование рисков послеоперационных осложнений. Путем анализа множества факторов, таких как возраст пациентки, наличие сопутствующих заболеваний, особенности операции, машинное обучение позволяет построить персонализированную модель и спрогнозировать индивидуальные риски развития таких осложнений, как кровотечения, инфекции, тромбозы и др [5, 27]. Особое значение предиктивная аналитика имеет при операциях, направленных на сохранение фертильности. Прогнозируя исходы и риски, врачи могут выбрать оптимальный объем и методику хирургического вмешательства, чтобы максимизировать шансы женщины на последующую беременность. Использование предиктивных моделей дает возможность точнее планировать ход операции, корректировать тактику интраоперационно и в послеоперационный период для снижения вероятности неблагоприятных исходов. Так предиктивная аналитика способствует повышению качества и безопасности лечения пациенток в гинекологической хирургии [14].

На основе анализа всей доступной информации об индивидуальных особенностях конкретной женщины алгоритмы машинного обучения позволяют

подобрать наиболее подходящий вид и методику лечения. Учитываются такие факторы, как возраст, анамнез, генетические особенности, образ жизни, гормональный фон, данные предыдущих обследований и анализов. На основе этих данных строится персональная модель прогнозирования ответа на разные методы лечения. Это дает возможность для каждой конкретной пациентки заранее оценить, какой метод терапии будет наиболее эффективным и безопасным в ее случае [26]. Например, при выборе гормональной терапии или планировании операции. Такой подход значительно повышает качество лечения в гинекологии. В будущем с развитием предиктивной медицины персонализированный подбор терапии станет новым стандартом оказания медпомощи в гинекологии. Это позволит максимально эффективно и безопасно лечить пациенток с учетом особенностей каждого конкретного клинического случая.

Использование методов предиктивной аналитики и искусственного интеллекта в гинекологии имеет целый ряд важных преимуществ:

- Повышение эффективности лечения за счет персонализированного подбора терапии на основе индивидуальных данных пациентки.
- Снижение рисков осложнений благодаря точному прогнозированию возможных неблагоприятных эффектов и побочных реакций еще до назначения лечения.
- Оптимизация результатов оперативных вмешательств за счет выбора наиболее подходящего объема и методики операции после анализа всех факторов.
- Сокращение реабилитационного периода путем прогнозирования течения послеоперационного периода для каждой пациентки [28].

Использование методов предиктивной аналитики и искусственного интеллекта открывает новую эру в развитии гинекологии и женского здоровья. Прогнозирующие модели на основе обработки больших данных дают поистине безграничные возможности для персонализации диагностики, профилактики и лечения с учетом индивидуальных особенностей каждой пациентки.

Таким образом, внедрение предиктивной медицины в практическое здравоохранение приведет к персонализированному подходу, повышению качества

лечения и улучшению результатов медпомощи для каждой конкретной пациентки в гинекологии. Это медицина нового поколения, ориентированная на потребности каждого человека.

Особенно велик потенциал предиктивной медицины в хирургической гинекологии. Использование прогнозирования исходов операции позволяет повысить их эффективность и безопасность для каждой конкретной пациентки. Активное внедрение этих технологий в клиническую практику уже в ближайшем будущем может привести к снижению частоты осложнений и побочных эффектов, оптимизации объема и выбора методов хирургического лечения, улучшению репродуктивных исходов [14, 17].

Предиктивная медицина позволит вывести качество женского здоровья на новый уровень. Лечение станет по-настоящему персонализированным, предупреждающим и точным. Широкое внедрение предиктивных технологий в гинекологии откроет путь к будущей превентивной персонализированной медицине для каждой женщины. Это имеет колоссальное значение для всего общества и здравоохранения в целом.

Резюме. В последние годы в мировой научной литературе отмечается значительный рост числа исследований, посвященных вопросам восстановления репродуктивной и генеративной функции у пациенток репродуктивного возраста с бесплодием в анамнезе после хирургического лечения ДНЯ. Особый интерес у исследователей вызывает изучение динамики овариального резерва у данной категории пациенток с учетом морфологических особенностей новообразований яичников. Широко распространенные среди женщин репродуктивного возраста ДНЯ, такие как эндометриомы, серозные цистаденомы, а также зрелые тератомы, согласно многочисленным литературным данным, оказывают выраженное негативное влияние на репродуктивную функцию и фертильный потенциал женщин.

Современные высокоинформативные методы визуализации и лабораторной диагностики функционального состояния яичников, включающие определение уровня АМГ, подсчет КАФ с использованием трансвагинальной сонографии и

доплерографическое исследование кровотока в яичниках, играют ключевую роль в объективной оценке исходного (дооперационного) и послеоперационного уровней овариального резерва.

Факт отрицательного влияния цистэктомии на последующее состояние овариального резерва у данных пациенток в настоящее время не вызывает сомнений и подтверждается снижением уровня АМГ в послеоперационном периоде.

Однако степень снижения овариального резерва в зависимости от конкретного гистологического типа новообразования яичников остается предметом научной дискуссии и требует проведения дальнейших углубленных клинических исследований.

В настоящее время концепция персонифицированного подхода к ведению пациенток с сочетанием доброкачественных опухолей яичников и бесплодия с учетом их индивидуальных клинико-anamnestических, антропометрических, гормональных и других особенностей недостаточно разработана, что обуславливает актуальность выбранной темы диссертационного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Диссертационное исследование выполнено в период 2014–2024 гг. на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН (зав. кафедрой – член-корр. РАН, д.м.н., проф. В.Е. Радзинский), на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (зав. отделением — к.м.н. М.Ф. Дорфман) и Университетской клиники репродукции и оперативной гинекологии «Я здорова» (гл. врач — М.В. Радькова) в рамках основной научно-исследовательской деятельности кафедры «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70. 007346, шифр темы 317712).

Диссертационное исследование было когортное и комбинированное (ретроспективное и проспективное).

Участниц исследования информировали о его целях и этапах, у каждой было получено информированное согласие.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (протокол №22 от 16 ноября 2023 года).

В ходе исследования проанализированы данные медицинской документации: амбулаторные медицинские карты пациенток (форма №025/у), медицинские карты больных, получающих стационарное лечение (форма №003/у), а также данные протоколов прижизненных патологоанатомических исследований биопсийного материала.

Исследование включало два этапа (ретро- и проспективный). На первом, ретроспективном этапе, проанализировано 1200 историй болезни пациенток с ДНЯ (эндометриомы, серозные цистаденомы, зрелые тератомы), госпитализированных

в клинику на оперативное лечение. При исследовании было выявлено, что распространенность бесплодия в сочетании с ДНЯ была у 330 пациенток, из которых 185 пациенток с эндометриомами, 90 пациенток с серозными цистаденомами и 55 – со зрелыми тератомами. На втором, проспективном этапе исследования, было обследовано 200 женщин (Рисунок 1).

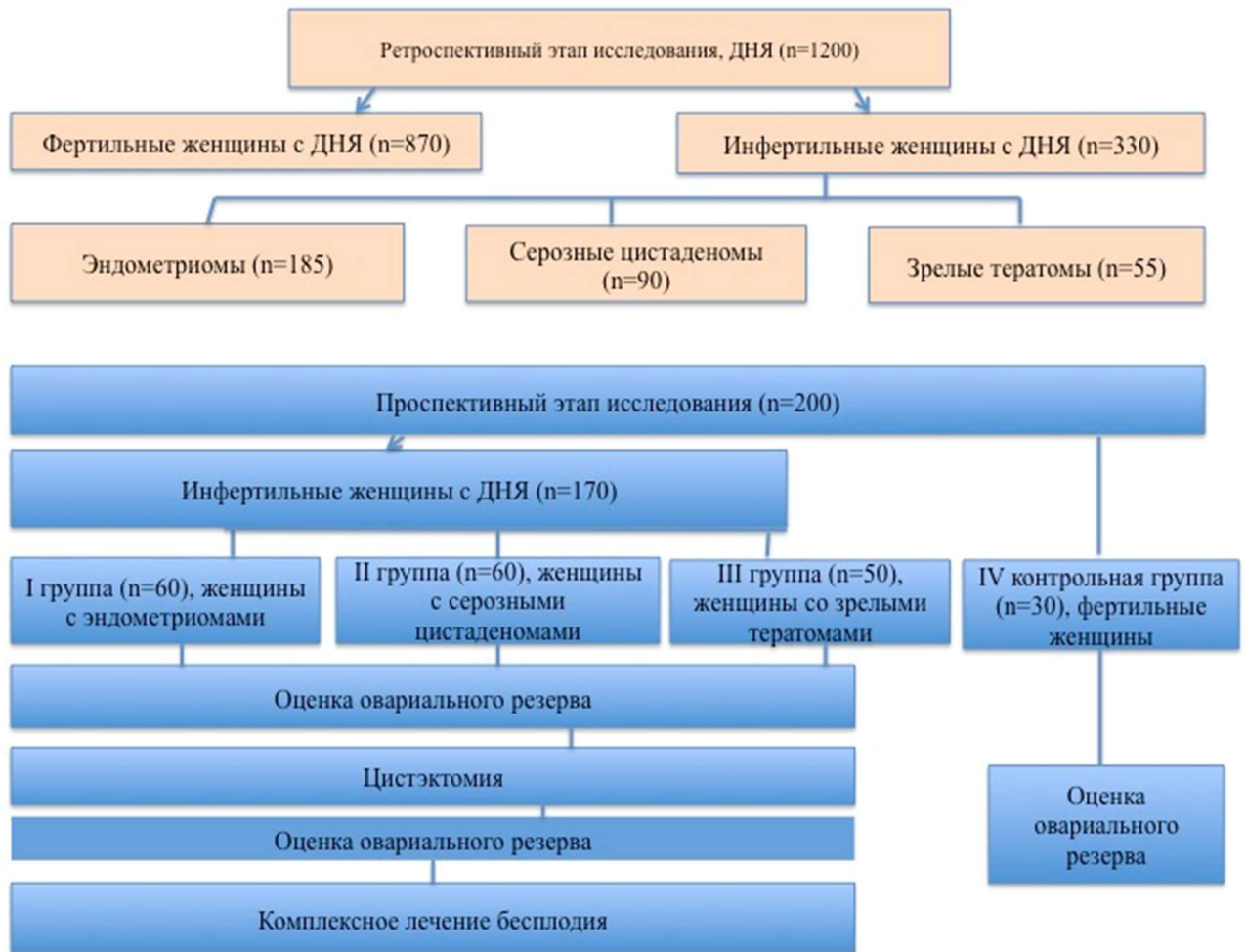


Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

В группу исследования вошли 170 пациенток с ДНЯ (D27) и бесплодием (N97). В зависимости от морфотипа новообразования эти пациентки были разделены на 3 группы: I группа- 60 пациенток с эндометриомами; II группа - 60 с серозными цистаденомами; III группа – 50 со зрелыми тератомами. IV контрольную группу составили 30 фертильных женщин (имеют 1-2 детей) репродуктивного возраста, с регулярным менструальным циклом, со спонтанной овуляцией и не

применявших гормональные препараты в течение 12 месяцев, обратившиеся для профилактического осмотра.

Критерии включения:

- возраст пациенток – от 18 до 35 лет
- наличие ДНЯ размерами от 3,5 до 7см
- бесплодие (МКБ-10: N97)
- нормозооспермия у супруга
- отсутствие гормональной терапии в течение 1 года до операции
- информированное согласие на включение в исследование

Критерии исключения:

- пациентки с пограничными и злокачественными опухолями яичников после оперативных вмешательств на придатках в анамнезе
- пациентки с острыми воспалительными заболеваниями
- беременные и кормящие грудью
- наличие противопоказаний для оперативного лечения
- отсутствие информированного согласия на участие в исследовании.

Полученные данные в ходе научно-квалификационной работы, включающие информацию о клинико-анамнестических, гормональных, ультразвуковых, морфологических факторах и особенностях оперативного лечения были использованы для создания балльной шкалы прогнозирования восстановления репродуктивной функции после хирургического лечения.

2.2 Методы исследования

Обследование и лечение пациенток проводилось на основании клинических рекомендаций «Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичников с позиции профилактики рака» от 04.12.2018, клинических рекомендаций «Женское бесплодие» от 24.06.2021 и согласно приказу Минздрава России 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» от 20.10.2020. Обследование и лечение пациенток с бесплодием с применением вспомогательных репродуктивных технологий

проводилось в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» от 31.07.2020.

Всем пациентками основной и контрольной группы производился анализ клинико-anamnestических данных: возраст пациентки, жалобы при поступлении, особенности менструальной функции, перенесенные заболевания, наличие вредных привычек (курение), вычислялся индекс массы тела, производился осмотр пациенток.

Характеристики менструального цикла у всех исследуемых женщин оценивали согласно критериям Международной федерации гинекологии и акушерства (International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO), 2011).

Индекс массы тела вычислялся по формуле Кетле, $ИМТ = m/h^2$, где m - масса тела в кг, h - рост в метрах в квадрате [146]. Интерпретация результатов производилась согласно классификации, принятой Всемирной организацией здравоохранения: дефицит массы тела – $ИМТ < 18,5 \text{ кг/м}^2$, нормальная масса тела – $ИМТ 18,5-24,9 \text{ кг/м}^2$, избыточная – $25-29,9 \text{ кг/м}^2$, ожирение I степени выставляли при $ИМТ 30-34,9 \text{ кг/м}^2$, II степени – при $35-39,9 \text{ кг/м}^2$, III степени – при $\geq 40 \text{ кг/м}^2$.

Гинекологическое обследование включало в себя: осмотр наружных половых органов, исследование влагалища и шейки матки с помощью влагалищных зеркал, бимануальное влагалищное исследование, во время которого оценивали величину матки, ее консистенцию, форму, состояние придатков матки. Для оценки состояния шейки матки всем исследуемым женщинам выполнялась кольпоскопия с использованием бинокулярного кольпоскопа Leisegang 1D LED (Федеративная Республика Германия, ФРГ) и цитологическое исследование соскобов экзо- и эндоцервикса. Кольпоскопия выполнялась с использованием 3% раствора уксусной кислоты и 2% водного раствора Люголя. Описание кольпоскопической картины выполнялось в соответствии с Международной терминологией кольпоскопических терминов [30].

С целью изучения показателей тревожности применяли опросник WHOQOL-BREF (The brief version of Quality of Life), сокращенную версию опросника ВОЗ

(2004) [133].

Оценку показателей овариального резерва (уровень АМГ, в сыворотке крови, исследование КАФ, ИВ, ИК) проводили в динамике до оперативного лечения, а также через 6 месяцев после цистэктомии в сравнении с показателями контрольной группы. За «низкий» овариальный резерв принимали КАФ < 5-7 в обоих яичниках [51] и уровень АМГ < 1,1 нг/мл [132]. Определение уровня АМГ производилось на автоматическом иммунохимическом анализаторе (UniCel DxI 800, США). Проводилось исследование базального уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и ингибина В на 2-5 день менструального цикла и исследование уровня прогестерона на 21-23 день менструального цикла. Клинико-лабораторные исследования анализа крови и мочи выполнены на анализаторах фирмы Beckman Coulter (США) и Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (США).

Ультразвуковые исследования производились на аппарате экспертного класса VOLUSON E10 GE Healthcare (компания General Electric Company, Соединенные Штаты Америки (США)) с функцией трехмерной реконструкции, с применением конвексных мультисекторных эндовагинальных трансдюсеров частотой 3,6–8,8 МГц, с углом обзора 121-1800 в режиме реального времени по стандартной методике, одним специалистом. Оценивалось расположение образований: все образования яичников были разделены на парапортальные, располагающиеся менее 5мм от зоны магистральных сосудов; и периферические- более 5мм от магистральных сосудов.

Хирургическое лечение осуществлялось в 1 фазу менструального цикла лапароскопическим доступом с применением эндовидеохирургической системы Karl Storz (ФРГ). С целью создания эндоскопического доступа пациентку укладывали на операционном столе в положении, аналогичном для проведения влагалищных операций. Положение пациентки оставалось горизонтальным до момента введения основного троакара, затем она переводилась в положение Тренделенбурга. Шейку матки фиксировали пулевыми щипцами, в цервикальный канал вводили маточную канюлю, которая позволяла во время операции смещать в нужную сторону матку. Для создания пневмоперитонеума использовали

углекислый газ, который инсуффлировали через иглу Вереша, введенную в брюшную полость на 2см выше и латеральнее пупка. После достижения необходимого уровня внутрибрюшного давления (10-12 мм рт. ст.) инсуффляцию газа прекращали и удаляли иглу Вереша. Основной троакар вводили с подниманием и фиксацией брюшной стенки, удаляли стилет троакара и через гильзу троакара вводили в брюшную полость телескоп. Далее для выполнения всех этапов операции использовали 3 манипуляционных 5мм троакара, что позволяло обеспечить адекватную визуализацию сосудов ложа кисты и осуществить своевременную ирригацию операционного поля в требуемом режиме. При лапароскопии определяли локализацию кисты, плотность прикрепления капсулы кисты, степень распространения спаечного процесса по классификации Hulka и соавт. [97], степень распространения наружного генитального эндометриоза (НГЭ) по классификации ENZIAN (2011) [81]. Всем пациенткам была проведена цистэктомия: проводился сальпингоовариолизис и восстановление нормальной анатомии яичника; при эндометриомах проводилось вскрытие капсулы кисты и с помощью ножниц без применения какой-либо энергии в месте, наиболее удаленном от мезовариума, после проводилась тщательная аспирация содержимого; захват и удержание ткани яичника с целью минимизации травмы выполняли только мягким зажимом; проводилось отделение капсулы кисты от коркового слоя яичника с помощью бережных контртракций без использования какой-либо энергии; после удаления капсулы при необходимости гемостаза применяли прицельную аргоноплазменную коагуляцию; проводилось извлечение капсулы кисты в эндобаге. При необходимости осуществляли адгезиолизис сальпингоовариолизис, коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза. При подозрении на заболевания эндометрия производили гистероскопии с применением гистероскопа фирмы Karl Storz (Германия).

При применении аргоноплазменной коагуляции использован аппарат «ФОТЕК ЕА 142» (производственного объединения «Фотек» (г. Екатеринбург, Российская Федерация). Оборудование «Фотек ЕА 142» имеет возможность применения двух режимов АПК: «СПРЕЙ» и «ФУЛЬГУР». Режим «ФУЛЬГУР»

предназначен для форсированной «глубокой» аргоноплазменной коагуляции, с диапазоном мощности от 36 до 75Вт. Режим «СПРЕЙ» предназначен для «мягкой» плавной аргоноплазменной коагуляции, с диапазоном мощности от 36 до 50 Вт. С целью коагуляции применяли 3 протокола: А, Б и В. Протокол «А» применялся для коагуляции тканей с глубиной от 0,1 до 1 мм, при коагуляции очагов наружного генитального эндометриоза с указанной глубиной инвазии. Использовался режим «Спрей» мощностью 36–46 Вт, с экспозицией воздействия плазменного потока от 2 до 4 с. Протокол «Б» применялся для коагуляции тканей от 1–2 мм, в режиме «Спрей», мощностью 42-50 Вт и экспозицией от 4-6 с. Данный протокол использовался для коагуляции гетеротопий наружного генитального эндометриоза при любых локализациях, кроме пузырьно-маточного углубления и на широких маточных связках, в связи с опасностью травматизации мочевого пузыря и мочеточника. Протокол «В» использовался для коагуляции ткани на глубину 3 мм, при этом применялся режим «Фульгур» с мощностью 56–66 Вт и экспозицией 5–7 с. Данный протокол применялся при коагуляции ложа кист.

После удаления новообразования гистологический материал подвергали фиксации в 10% нейтральном формалине и после стандартной гистологической обработки материала (проводка на основе изопропилового спирта, формирование парафиновых блоков) были изготовлены срезы толщиной 3–4 мкм, далее окрашенные гематоксилином и эозином и по Маллори. Исследование микропрепаратов осуществлялось на профессиональном микроскопе «Leica DM1000» с цифровой камерой «Leica» и возможностью обработки полученных данных с применением программного обеспечения «QPath» (продукция фирмы «Leica», ФРГ). Исследование было выполнено на базе патологоанатомического отделения ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» (зав. отделением — к.м.н. Зайратьянц Г.О.). После операции и патоморфологической верификации диагноза пациенток стратифицировали на 3 группы: с эндометриомами, с серозными цистаденомами и с тератомами.

В послеоперационном периоде проводилась оценка морфофункционального состояния яичников: КАФ, индекс кровотока, оценивался фолликулогенез, уровень

АМГ через 6 месяцев после операции. Сравнивали исходные и послеоперационные показатели овариального резерва в динамике в зависимости от морфотипа, размеров и локализации новообразования, оценивая степень снижения/возрастания овариального резерва (дельта) до и после операции.

После операции наступление спонтанной беременности ожидалось в течение 12 месяцев. При ее отсутствии использовали вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) — ЭКО и перенос эмбриона (ПЭ). Овариальную стимуляцию осуществляли препаратами мочевых и рекомбинантных гонадотропинов, начиная со 2 дня менструального цикла. Их дозировку рассчитывали в соответствии с возрастом, антропометрическими данными, показателями гормональных исследований и овариального резерва пациенток. Спустя 1,5 суток после назначения триггера финального созревания ооцитов (хорионический гонадотропин, рекомбинантный хорионический гонадотропин или агонисты гонадотропин-рилизинг гормона) через своды влагалища под контролем УЗИ с соблюдением правил асептики и антисептики аспирационной иглой производили трансвагинальную пункцию фолликулов и аспирацию ооцитов.

Отобранные эмбриологом высококачественные ооциты оплодотворяли спермой партнера в тот же день. Качество эмбрионов оценивали, наблюдая за количеством и формой бластомеров, наличием фрагментации и цитоплазматической фрагментации на 3-й день, а на 5-й день определяли с помощью системы классификации Гарднера [94]. Перенос эмбрионов осуществлялся на 21–22 день менструального цикла. Оценку уровня хорионического гонадотропина человека в плазме осуществляли через 14 дней после переноса свежих/размороженных эмбрионов. На 21 сутки после переноса оценивали наличие плодного яйца в полости матки методом УЗИ и отмечали успех/неуспех имплантации и факт наступления клинической беременности. В сроке 5–6 недель беременности с помощью УЗИ фиксировали наличие или отсутствие сердцебиения. Через 38–42 недели после переноса эмбрионов на основании медицинской документации уточняли исходы гестации. С помощью статистического анализа на основании полученных данных осуществляли

сравнительную оценку эффективности комплексной терапии в соответствующих группах.

2.3 Методы статистического анализа

Статистический анализ данных в настоящем исследовании был выполнен с применением пакета SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation). Визуализацию данных осуществляли с использованием программ Microsoft Office Word (2019), Microsoft Office Excel (2019), IBM SPSS Statistics v.26, а также онлайн-инструментов StatTech v. 2.8.8. Сбор и систематизацию информации выполняли в программе Microsoft Office Excel 2019.

Полученные количественные данные анализировались с использованием методов описательной статистики, а для выявления статистически значимых различий между сравниваемыми группами применялись методы инференционной статистики. В качестве критического уровня статистической значимости (p) в данном исследовании использовалось общепринятое значение менее 0,05.

Проверка соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения осуществлялась с помощью одного из наиболее распространенных статистических критериев - критерия Колмогорова-Смирнова. В случае подтверждения нормальности распределения конкретного показателя его описательная статистика представлялась в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Если же распределение показателя статистически значимо отличалось от нормального, то использовалось описание данных с помощью медианы и интерквартильного размаха ($Me (Q1; Q3)$).

Качественные данные представлялись как в абсолютных (n), так и в относительных (%) значениях. Абсолютные значения показывают реальное количество наблюдений с определенным признаком, а относительные значения в процентах позволяют сравнивать частоту встречаемости качественных характеристик между различными группами обследованных.

Сравнение количественных данных между группами проводили с учетом характера распределения показателей и равенства дисперсий, оцениваемого по

критерию Ливиня. При соблюдении этих условий использовали классический параметрический критерий Стьюдента, в противном случае — непараметрический критерий Манна-Уитни. Для анализа четырехпольных условных таблиц использовали χ^2 -тест Пирсона или точный тест Фишера в зависимости от ожидаемых значений. При анализе многопольных таблиц сопряженности применяли χ^2 -тест Пирсона. Связь между изученными параметрами определяли с помощью корреляционного анализа Пирсона (r) и Спирмена (R), при этом слабой зависимости соответствовал коэффициент корреляции r менее 0,3, умеренной — от 0,3 до 0,7; сильной — более 0,7. Для оценки корреляции между качественными признаками оценивали: отношение правдоподобия (ОП) — диагностический показатель, включающий положительное ОП (отношение вероятности положительного результата у больных к вероятности такого же результата у здоровых) и отрицательное ОП (отношение вероятности отрицательного результата у больных к вероятности такого же результата у здоровых); относительный риск (ОР) — отношение вероятности исхода в основной группе к аналогичной вероятности в контрольной группе; отношение шансов (ОШ) — отношение шансов наступления исхода в сравниваемых группах. Для ОР и ОШ рассчитывали 95% доверительные интервалы (ДИ), при нахождении границ которых по одну сторону от единицы фиксировали статистически значимые различия.

Для создания прогностической модели восстановления фертильности применялся один из современных методов регрессионного анализа - Ridge регрессия, реализованная в популярной межплатформенной библиотеке языка Python - sklearn. Оценка качества полученной модели осуществлялась с помощью ROC-анализа, включающего расчет площади под ROC-кривой. Вычисляли следующие показатели: чувствительность, специфичность и индекс Юдена (индекс Юдена = чувствительность - специфичность). Для получения количественной оценки клинической значимости теста, а также для сравнения различных тестов, мы использовали значение AUC (Area Under Curve). Качество теста оценивалось согласно экспертной шкале для значения AUC: при интервале AUC от 0,9 до 1,0 –

модель считалась «отличной», от 0,8 до 0,9 – «очень хорошей», от 0,7 до 0,8 – «хорошей», от 0,6 до 0,7 – «средней», менее 0,6 – «неудовлетворительной».

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ И БЕСПЛОДИЕМ

На первом, ретроспективном этапе, проанализировано 1200 историй болезни пациенток с ДНЯ, госпитализированных в клинику и перенесших оперативное вмешательство. Распространенность бесплодия в сочетании с ДНЯ выявлена у 330 (27,5%) пациенток (Рисунок 2).

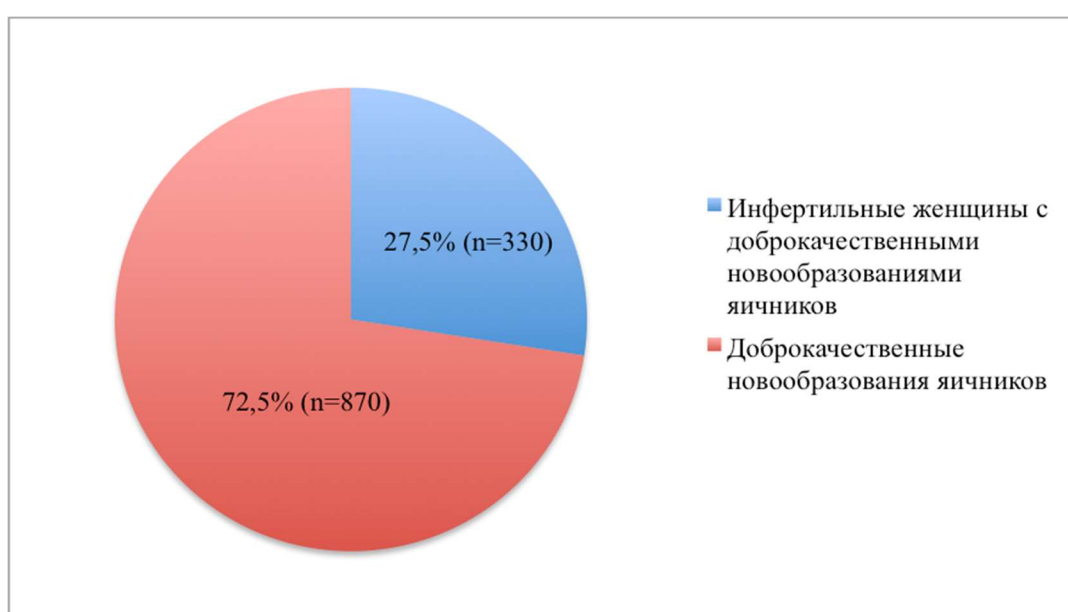


Рисунок 2 — Частота бесплодия у женщин с доброкачественными новообразованиями яичников

Из них 185 (56%) женщин с эндометриомой, 90 (27,3%) — с серозной цистаденомой, 55 (16,7%) — со зрелой тератомой (Рисунок 3).

При анализе репродуктивной функции 330 инфертильных женщин с ДНЯ и бесплодием обнаружено, что частота наступления беременности после оперативной лапароскопии и цистэктомии составила 27,5% (91 пациентка). Частота наступления беременности у пациенток с эндометриомами — 20% (37 пациенток), с серозной цистаденомой — 34,4% (31 пациентка), со зрелой тератомой — 41,8% (23 пациентки) (Рисунок 4).

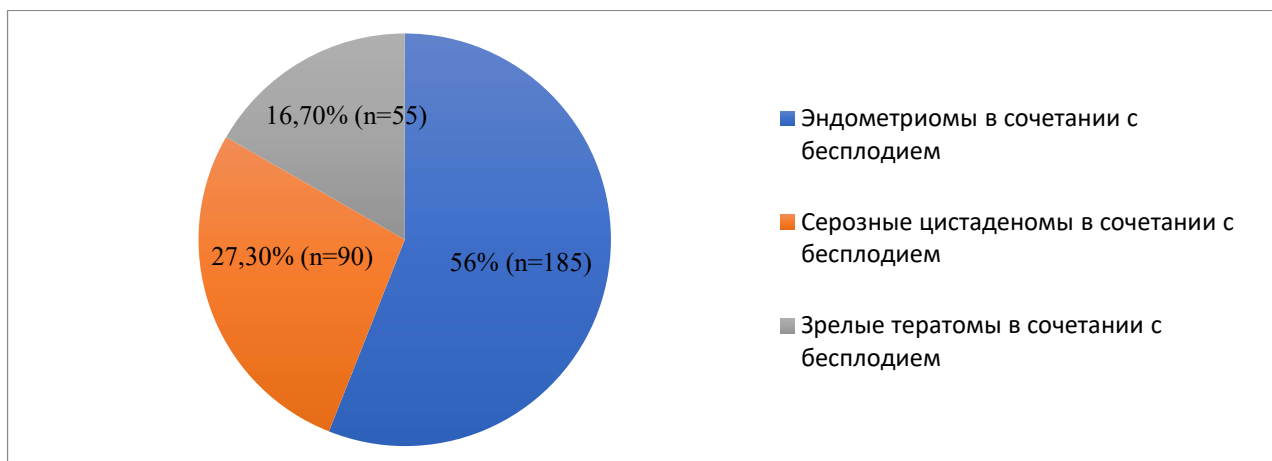


Рисунок 3 — Частота различных морфотипов доброкачественных новообразований яичников у инфертильных женщин

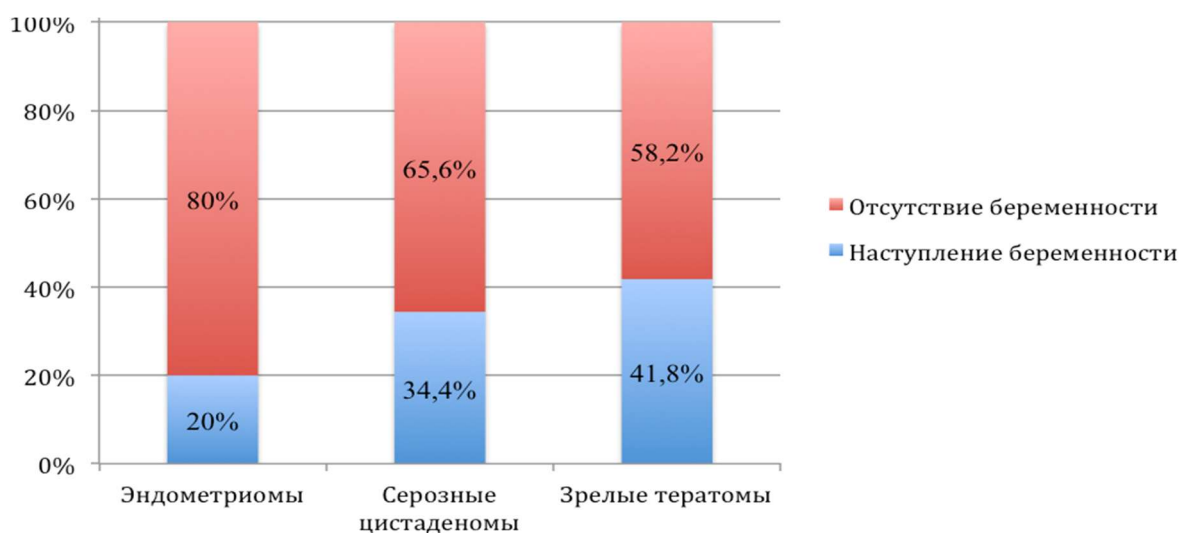


Рисунок 4 — Частота наступления беременности у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников после цистэктомии

Согласно дизайну второго проспективного этапа в исследование были включены 170 пациенток с ДНЯ: I группа- 60 пациенток с эндометриомами, II группа- 60 пациенток с серозными цистаденомами, III группа- 50 пациенток со зрелыми тератомами. IV контрольную группу составили 30 женщин.

В каждой из исследуемых групп преобладали пациентки в возрасте 26–30 лет, а наименьшая доля приходилась на возраст 19-25 лет. Распределение по возрастным группам было сходным для всех морфотипов новообразований и контрольной группы ($p > 0,05$).

Распределение пациенток по возрасту представлено на Рисунке 5.

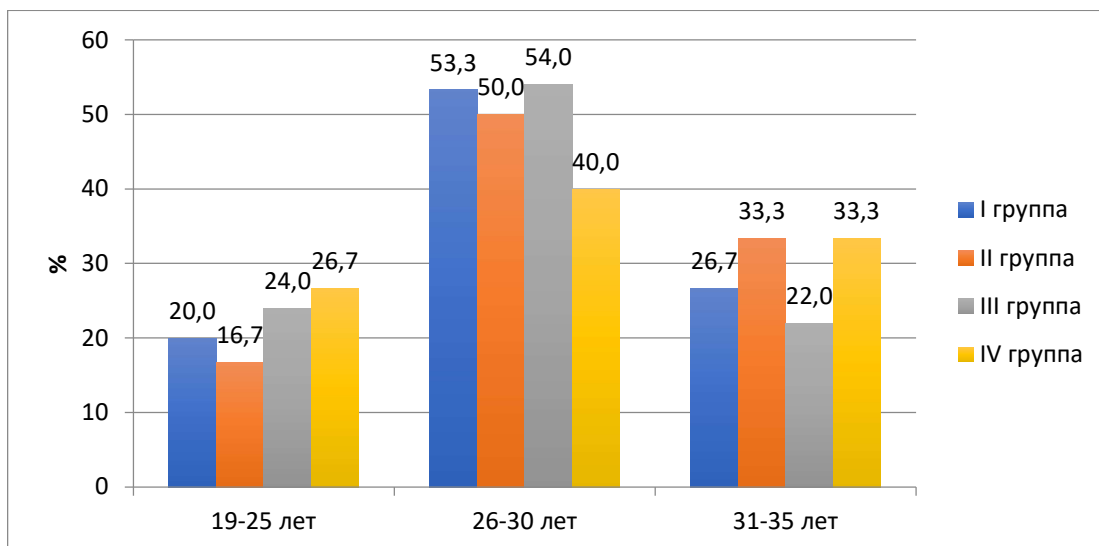


Рисунок 5 — Возраст пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников в зависимости от морфотипа новообразования

Исходя из данных рисунка 6, сравнивающей показатели индекса массы тела у пациенток с различными морфотипами ДНЯ, можно отметить, что средние значения ИМТ во всех группах находились в диапазоне нормальной массы тела (21,5–22,35 кг/м²) и достоверно не различались ($p > 0,05$).

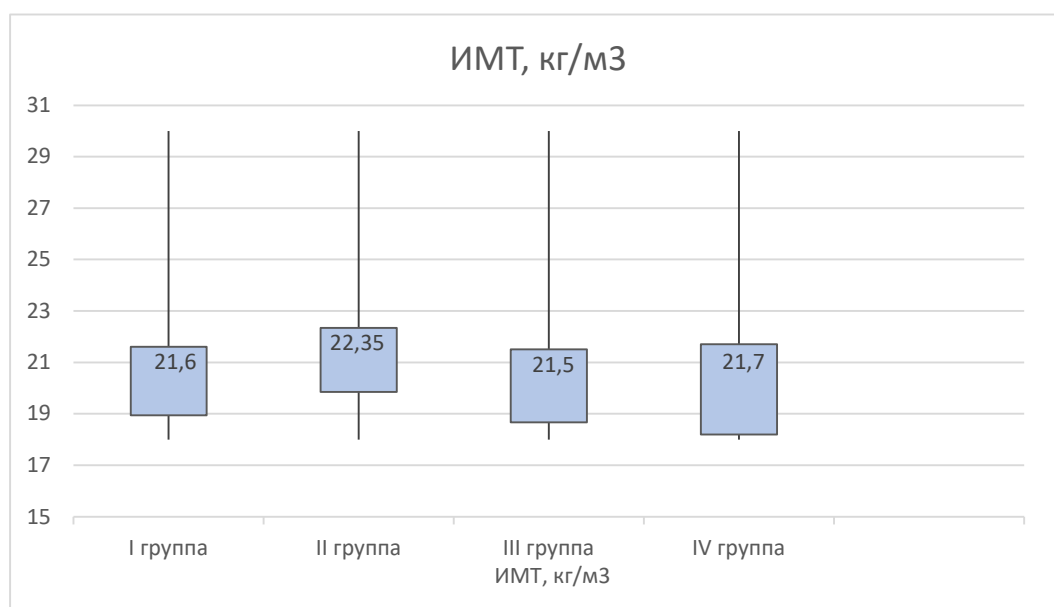


Рисунок 6 — ИМТ при различных морфотипах

Наименьшее среднее значение ИМТ отмечалось в группе со зрелыми тератомами — 21,5 кг/м², наибольшее — в группе с серозными цистаденомами —

22,35 кг/м². В контрольной группе средний ИМТ составил 21,7 кг/м². Таким образом, избыточная масса тела и ожирение не ассоциировались ни с одним из морфотипов ДНЯ. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между ИМТ и риском развития определенного гистологического варианта новообразования яичника.

При исследовании данных о семейном положении, отраженном на Рисунке 7, было выявлено, что большинство женщин в исследуемых группах состояли в зарегистрированном браке: I группа — 90%, II группа — 86,7%, III группа — 90%, контрольная группа — 86,7% ($p > 0,05$).

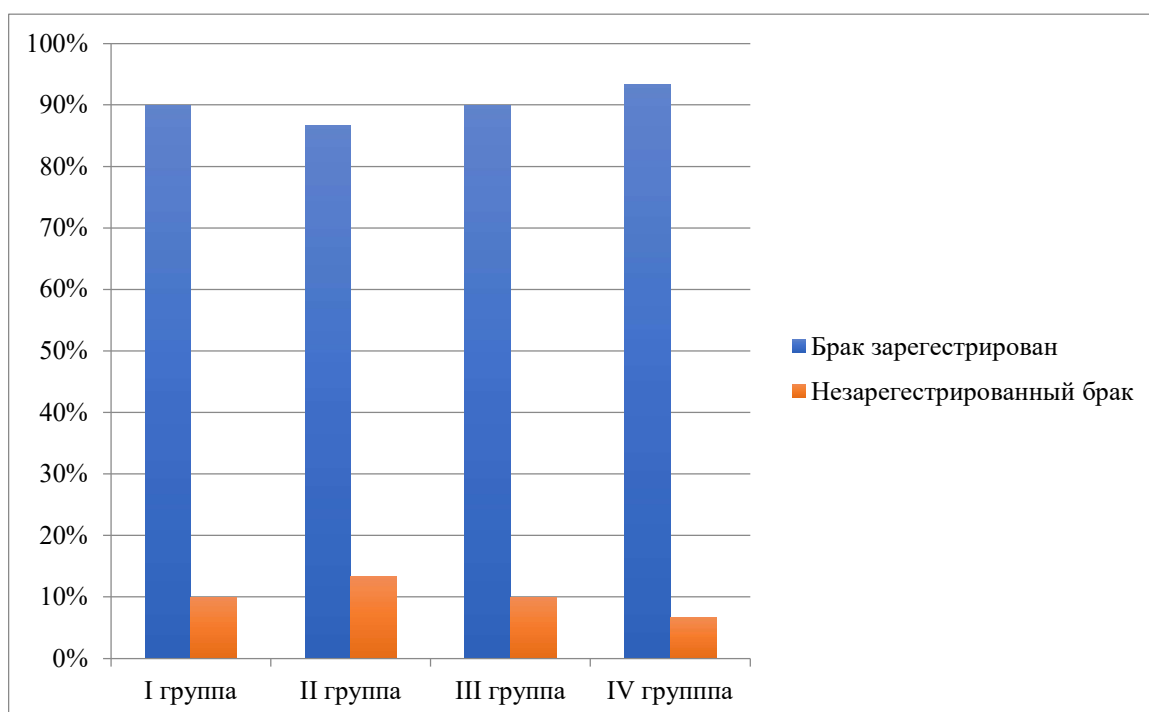


Рисунок 7 — Семейное положение исследуемых пациенток (%)

Нами было проведено сравнение между исследуемыми группами по данным об образовании. Согласно этим данным, большинство женщин исследуемых групп получили высшее образование: 56,7% в I группе, 55% в II группе, 56% в III группе, 56,7% в IV группе (Таблица 1, рисунок 8)

Таблица 1 — Распределение пациенток в зависимости от новообразования

Группы	Высшее		Среднее специальное		Среднее	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I группа	34	56,7%	24	40%	2	3,3%
II группа	33	55%	26	43,3%	1	1,7%
III группа	28	56%	21	42%	1	2%
IV группа	17	56,7%	12	40%	1	3,3%

Примечание — статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$)

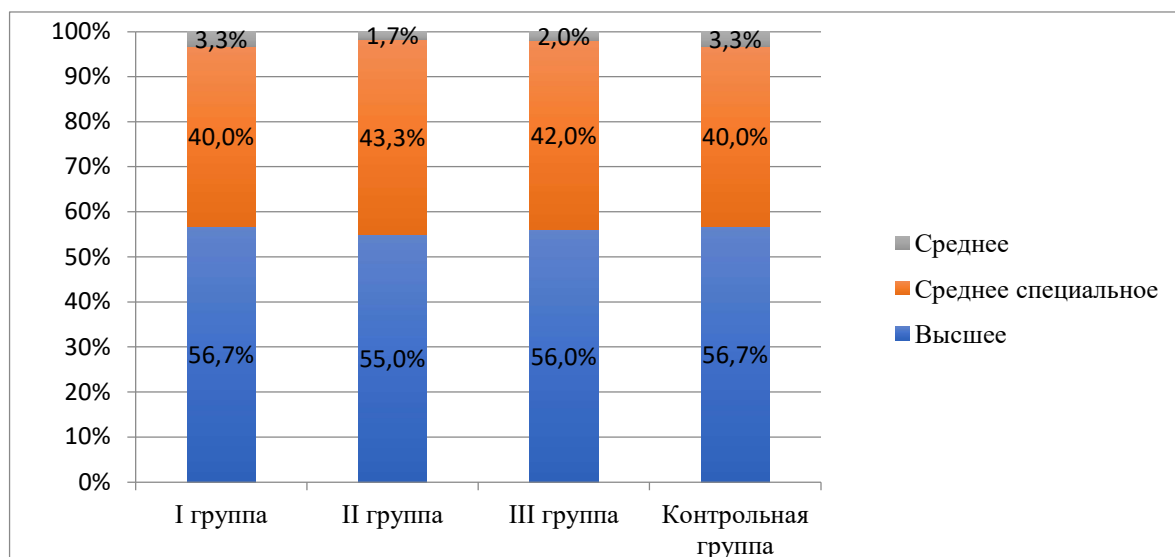


Рисунок 8 — Образование пациенток изучаемой когорты (%)

Исходя из данных таблицы 2, сравнивающей трудовой анамнез пациенток с разными морфотипами ДНЯ, можно отметить следующее: при сопоставлении социального статуса и профессиональных вредностей в обследуемых группах и контрольной группе достоверных различий не выявлено ($p < 0,05$). Частота трудоустройства была высокой и сопоставимой во всех группах — 70–73,3% (различия статистически незначимы). Наличие профессиональных вредностей также не различалось значимо между группами и варьировало от 11,1% до 13,6%. Таким образом, трудовая занятость и наличие вредных профессиональных

факторов у пациенток с разными морфотипами новообразований яичников были сопоставимы. Это свидетельствует об отсутствии специфических особенностей анамнеза жизни, которые могли бы ассоциироваться с тем или иным гистологическим вариантом ДНЯ.

Таблица 2 — Сравнение трудового анамнеза пациенток с различными морфотипами новообразований и контрольной группы

Группы	Работает, абс (%)	Есть профессиональные вредности, абс (%)
I группа (n=60)	42 (70%)	5 (11,9%)
II группа (n=60)	44 (73,3%)	6 (13,6%)
III группа (n=50)	36 (72%)	4 (11,1%)
IV группа (n=30)	20 (66,7%)	2 (10%)

Примечание — статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$)

В Таблице 3 представлен анализ распространенности вредных привычек в зависимости от морфотипа новообразования.

Таблица 3 — Распространенность вредных привычек

Группы	Алкоголь, абс (%)	Курение, абс (%)
I группа (n=60)	4 (6,7%)	22 (36,7%)
II группа (n=60)	5 (8,3%)	20 (33,3%)
III группа (n=50)	4 (8%)	17 (34%)
IV группа (n=30)	1 (3,3%)	9 (30%)

Примечание — статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$)

Частота употребления алкоголя во всех группах была невысокой и колебалась от 6,7% при эндометриомах до 8,3% при серозных цистаденомах. В контрольной

группе этот показатель составил 3,3%. Различия между группами статистически незначимы ($p > 0,05$). Частота курения также существенно не различалась между группами и находилась в диапазоне 33,3–36,7% в группах с новообразованиями яичников и 30% в контроле ($p > 0,05$). Таким образом, наличие того или иного морфотипа ДНЯ не ассоциировано с более выраженными вредными привычками. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния курения и приема алкоголя на развитие определенного гистологического варианта новообразования яичников.

По результатам анализа наследственности у пациенток с различными морфотипами ДНЯ, представленным в Таблице 4, статистически значимых различий между группами по частоте сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и онкологических процессов в семейном анамнезе выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 4 — Анализ наследственности при различных морфотипах новообразований и в контрольной группе

Группы	Заболевания ССС, абс (%)	Сахарный диабет, абс (%)	Онкологические процессы, абс (%)
I группа (n=60)	14 (23,3%)	11 (18,3%)	15(25%)
II группа (n=60)	12 (20%)	9(15%)	13 (21,7%)
III группа (n=50)	9 (18%)	8(16%)	7(14%)
IV группа (n=30)	5 (16,7%)	4 (13,3%)	5 (16,7%)

Примечание — статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$)

Частота наследственной отягощенности по сердечно-сосудистым заболеваниям варьировала от 18% при зрелых тератомах до 23,3% при эндометриомах. Сахарный диабет в семейном анамнезе отмечался в 14-18,3% случаев. Онкологические заболевания у родственников регистрировались с частотой 14-25% в различных группах. Таким образом, тип наследственной отягощенности не ассоциировался с каким-либо определенным морфотипом ДНЯ. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии специфических особенностей

наследственности при разных гистологических вариантах новообразований яичников.

В Таблице 5 представлена экстрагенитальная заболеваемость обследованных.

Таблица 5 — Экстрагенитальные заболевания у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников и контрольной группы

Показатели	I группа N=60		II группа N=60		III группа N=50		IV группа N=50	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Заболевания дыхательной системы	17	28,3	18	30	14	28	15	30
Заболевания желудочно-кишечного тракта	27	45	31	51,7	28	56	26	52
Заболевания сердечно-сосудистой системы	15	25	16	26,7	13	26	12	24
Заболевания мочевыделительной системы	16	26,7	17	28,3	15	30	16	32
Заболевания гепатобилиарной системы	17	28,3	15	25	13	26	12	24
Нарушение жирового обмена	4	6,7	5	8,3	4	8	3	6

Примечание — статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$)

Статистически значимых различий между группами по распространенности заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной систем, а также нарушений жирового обмена выявлено не было ($p > 0,05$). Во всех группах наиболее часто встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (45–56%) и дыхательной системы (28–30%). Реже отмечались заболевания сердечно-сосудистой системы (25–26,7%), мочевыделительной системы (26,7–30%) и нарушения жирового обмена (6,7–8,3%).

Таким образом, экстрагенитальный статус пациенток не имел достоверных различий в зависимости от морфотипа новообразования яичника. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии ассоциации определенной соматической заболеваемости с каким-либо гистологическим вариантом ДНЯ.

В Таблице 6 представлена характеристика менструальной функции обследованных.

Таблица 6 — Характеристика менструальной функции изучаемой когорты

Показатели	I группа N=60		II группа N=60		III группа N=50		IV группа N=30	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Раннее менархе	6	10	5	8,3	4	8	2	6,7
Своевременное менархе	47	78,3	49	81,7	40	80	25	83,3
Позднее менархе	7	11,7	6	10	6	12	3	10
Менструальный цикл до 35 дней	56	93,3	55	91,7	46	92	28	93,3
Менструальный цикл более 35 дней	4	6,7	5	8,3	4	8	2	6,7
Длительность менструации до 5 дней	53	88,3	54	90	44	88	27	90
Длительность менструации более 5 дней	7	11,7	6	10	6	12	3	10

Примечание — статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$)

Статистически значимых различий между группами по параметрам менархе, длительности менструального цикла и менструации выявлено не было ($p > 0,05$).

Во всех группах преобладало своевременное менархе (78,3–83,3%), регулярный менструальный цикл до 35 дней (91,7–93,3%) и длительность менструации до 5 дней (88-90%). Доля пациенток с ранним и поздним менархе,

нерегулярным циклом и длительными менструациями была невысокой и колебалась от 6,7% до 12% в различных группах. Таким образом, наличие того или иного морфотипа ДНЯ не оказывало существенного влияния на характеристики менструальной функции. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии специфических особенностей менструального цикла при разных гистологических вариантах новообразований яичников.

В Таблице 7 отражена гинекологическая заболеваемость обследованных.

Таблица 7 — Сравнительный анализ встречаемости гинекологических заболеваний в анамнезе

Показатели	I группа N=60		II группа N=60		III группа N=50		IV группа N=30		P
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Половой дебют в возрасте до 15 лет	34	56,6	32	53,3	26	52,0	8	26,7	P1-2=0,715 P1-3=0,626 P2-3=0,890 P1-4*=0,008 P2-4*=0,017 P3-4*=0,027
Заболевания шейки матки	23	38,3	20	33,3	17	34,0	9	30	P1-2=0,5695 P1-3=0,6396 P2-3=0,9415 P1-4=0,4388 P2-4=0,7511 P3-4=0,7133
Воспалительные заболевания матки и придатков	41	68,3	40	66,7	31	62,0	8	26,7	P1-2=0,846 P1-3=0,489 P2-3=0,612 P1-4*=0,0002 P2-4*=0,0004 P3-4*=0,002

Показатели	I группа N=60		II группа N=60		III группа N=50		IV группа N=30		P
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Инфекции, передаваемые половым путем	46	76,7	45	75,0	35	70,0	9	30	P1-2=0,832 P1-3=0,432 P2-3=0,560 P1-4*<0,0001 P2-4*<0,0001 P3-4*=0,001
Полипы эндометрия	17	28,3	16	26,7	13	26	1	3,3	P1-2=0,839 P1-3=0,785 P2-3=0,937 P1-4*=0,005 P2-4*=0,008 P3-4*=0,010
Гиперплазии эндометрия	14	23,3	12	20,0	10	16,0	1	3,3	P1-2=0,659 P1-3=0,675 P2-3=1 P1-4*=0,017 P2-4*=0,035 P3-4*=0,037
Внутриматочные манипуляции	36	60,0	35	58,3	25	50,0	6	20	P1-2=0,853 P1-3=0,296 P2-3=0,384 P1-4*=0,0004 P2-4*=0,0006 P3-4*=0,008

Примечание — * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Статистически значимых различий между группами с разными морфотипами ДНЯ по всем анализируемым показателям выявлено не было ($p > 0,05$). Во всех группах наиболее распространенными являлись инфекции, передаваемые половым путем (70-76,7%), воспалительные заболевания гениталий (62-68,3%), а также внутриматочные манипуляции в анамнезе (50-60%). Реже встречались половой

дебют в возрасте до 15 лет (52–56,6%), заболевания шейки матки (33,3–38,3%), полипы эндометрия (26–28,3%), гиперплазии эндометрия (16–23,3%) и апоплексия яичников (8–10%). При сравнении с контрольной группой, выявлены статистически значимые различия по таким параметрам как половой дебют в возрасте до 15 лет; воспалительные заболевания матки и придатков; инфекции, передаваемые половым путем; полипы и гиперплазии эндометрия; внутриматочные манипуляции ($p < 0,05$).

Таким образом, структура гинекологической заболеваемости была сходной у пациенток независимо от морфотипа новообразования яичника. Это свидетельствует об отсутствии ассоциации определенных гинекологических заболеваний в анамнезе с развитием того или иного гистологического варианта ДНЯ.

В Таблицах 8–9 приведены характеристики репродуктивной функции обследованных.

Таблица 8 — Характеристика бесплодия у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников

Показатели	I группа N=60		II группа N=60		III группа N=50		p
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Бесплодие первичное	45	75	39	65	36	72	P1-2 =0,2340 P1-3 =0,7234 P2-3 =0,4346
Бесплодие вторичное	15	25	21	35	14	28	P1-2 =0,2340 P1-3 =0,7234 P2-3 =0,4346

Таблица 9 — Характеристика репродуктивной функции у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников и бесплодием

Показатели	I группа N=60		II группа N=60		III группа N=50		p
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Беременности	18	30	19	31,7	13	26	P1-2 =0,8439 P1-3 =0,6439 P2-3 =0,5166
Своевременные роды	5	8,3	7	11,7	6	12	P1-2 =0,5445 P1-3 =0,5252 P2-3 =0,9572
Преждевременные роды	1	1,7	3	5	1	2	P1-2 =0,3111 P1-3 =0,8968 P2-3 =0,4048
Артифициальные аборты	4	6,7	2	3,3	1	2	P1-2 =0,4042 P1-3 =0,2442 P2-3 =0,6704
Самопроизвольные аборты	8	13,3	7	11,7	5	10	P1-2 =0,7834 P1-3 =0,5914 P2-3 =0,7811

Примечание — статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Статистически значимых различий между группами по частоте первичного и вторичного бесплодия, количеству беременностей, исходам беременностей, частоте самопроизвольных и искусственных абортов выявлено не было ($p > 0,05$).

По данным таблицы 8 можно отметить, что во всех группах преобладало первичное бесплодие (65-75%).

Беременности в анамнезе отмечались у 26-31% пациенток. Своевременные роды наблюдались лишь у 8,3-12% пациенток. Частота преждевременных родов и абортов была невысока (2-6,7% и 10-13,3%). Таким образом, структура нарушений

фертильности была сходной при всех морфотипах новообразования и характеризовалась преимущественно первичным бесплодием и низкой частотой родов в анамнезе. Данные свидетельствуют об отсутствии специфических особенностей репродуктивной функции в зависимости от гистологии новообразования.

В таблице 10 отражен анализ частоты встречаемости жалоб пациенток с различными морфотипами ДНЯ на фоне бесплодия.

Таблица 10 — Жалобы пациенток с различными морфотипами новообразования и бесплодием и в контрольной группе

Показатели	I группа N=60		II группа N=60		III группа N=50		IV группа N=30		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Хронические тазовые боли	27	45	13	21,7	12	24	1	3,3	P1-2*=0,0069 P1-3*=0,0225 P2-3=0,7722 P1-4*=0,0001 P2-4*=0,0245 P3-4*=0,0159
Дисменорея	36	60	12	20,0	11	22,0	3	10,0	P1-2*<0,0001 P1-3*=0,0001 P2-3 =0,7982 P1-4*<0,0001 P2-4=0,2327 P3-4=0,1988
Диспареуния	16	26,7	11	18,3	10	20	1	3,3	P1-2 =0,2764 P1-3 =0,4146 P2-3 =0,8255 P1-4*=0,008 P2-4*=0,0497 P3-4*=0,0373

Показатели	I группа N=60		II группа N=60		III группа N=50		IV группа N=30		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Гипер-полименорея	15	25	12	20	8	16	5	16,7	P1-2 =0,5137 P1-3 =0,2499 P2-3 =0,5898 P1-4=0,3727 P2-4=0,7049 P3-4=0,9380
Ациклические кровянистые выделения из половых путей	7	11,7	9	15	6	12	4	13,3	P1-2 =0,5928 P1-3 =0,9572 P2-3 =0,6495 P1-4=0,821 P2-4=0,833 P3-4=0,8623
Тревожное расстройство	32	53,3	29	48,3	23	46	2	6,7	P1-2 =0,5854 P1-3 =0,4458 P2-3 =0,808 P1-4* <0,0001 P2-4* =0,0001 P3-4* =0,0003

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Анализ позволил выявить следующие особенности клинической картины. Хронические тазовые боли чаще предъявляли пациентки с эндометриомами – 45,0% по сравнению с 21,7% в группе пациенток с серозными цистаденомами, 24% в группе пациенток со зрелыми тератомами и 6,7% в контрольной группе ($p < 0,05$ между группами 1-2, 1-3, 1-4, 2-4, 3-4). Дисменорея также преобладала у пациенток с эндометриомами - в 60,0% случаев, что достоверно чаще, чем при других морфотипах ($p < 0,05$). Частота диспареунии и тревожных расстройств была выше у пациенток с ДНЯ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Частота гиперполименореи, ациклических кровянистых выделений из половых путей существенно не различалась между группами. Таким образом, для эндометриом

наиболее характерными являются проявления в виде хронической тазовой боли и дисменореи. Данные результаты анализа обусловлены патогенезом, особенностями локализации и инвазивным ростом данного гистологического варианта новообразований.

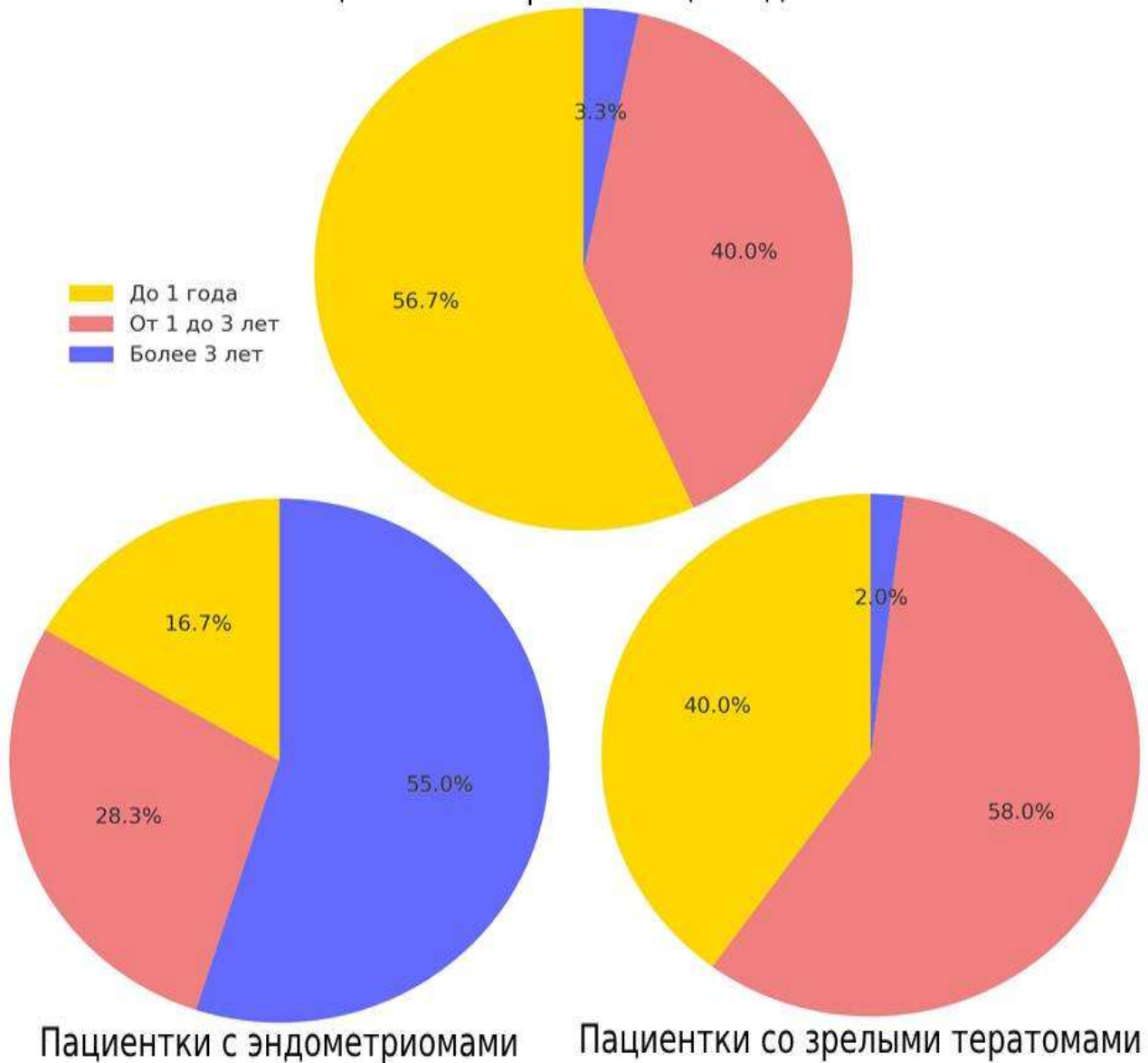
В Таблице 11, Рисунке 9 представлен анализ длительности заболевания (от момента выявления опухоли до операции) у пациенток с различными морфотипами ДНЯ.

Таблица 11 — Длительность заболевания от выявления доброкачественного новообразования яичников до оперативного лечения

Группы	Длительность заболевания					
	До 1 года		От 1 до 3 лет		Более 3 лет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I группа (n=60)	10	16,7	17	28,3	33	55
II группа (n=60)	34	56,7	24	40	2	3,3
III группа (n=50)	20	40	29	58	1	2
P1-2	<0,001		0,179		<0,001	
P1-3	0,007		0,002		<0,001	
P2-3	0,083		0,061		0,670	

При сравнении групп достоверно большая длительность заболевания до операции была отмечена у пациенток с эндометриомами по сравнению с другими морфотипами новообразований ($p < 0,05$). Таким образом, эндометриомы характеризуются более медленным течением и большей длительностью от момента постановки диагноза до хирургического лечения.

Пациентки с серозными цистаденомами



Пациентки с эндометриомами Пациентки со зрелыми тератомами

Рисунок 9 — Длительность заболевания от выявления доброкачественного новообразования яичников до оперативного лечения

Также была изучена длительность бесплодия у пациенток с разными морфотипами ДНЯ до проведения оперативного лечения (Таблица 12, Рисунок 10).

Таблица 12 — Длительность бесплодия до оперативного вмешательства по поводу доброкачественного новообразования яичников

Группы	Длительность бесплодия					
	1-3 года		3-5 лет		Более 5 лет	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I группа (n=60)	26	43,3	21	35	13	21,7
II группа (n=60)	26	43,3	23	38,3	11	18,3
III группа (n=50)	24	48	16	32	10	20

Примечание — статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$)

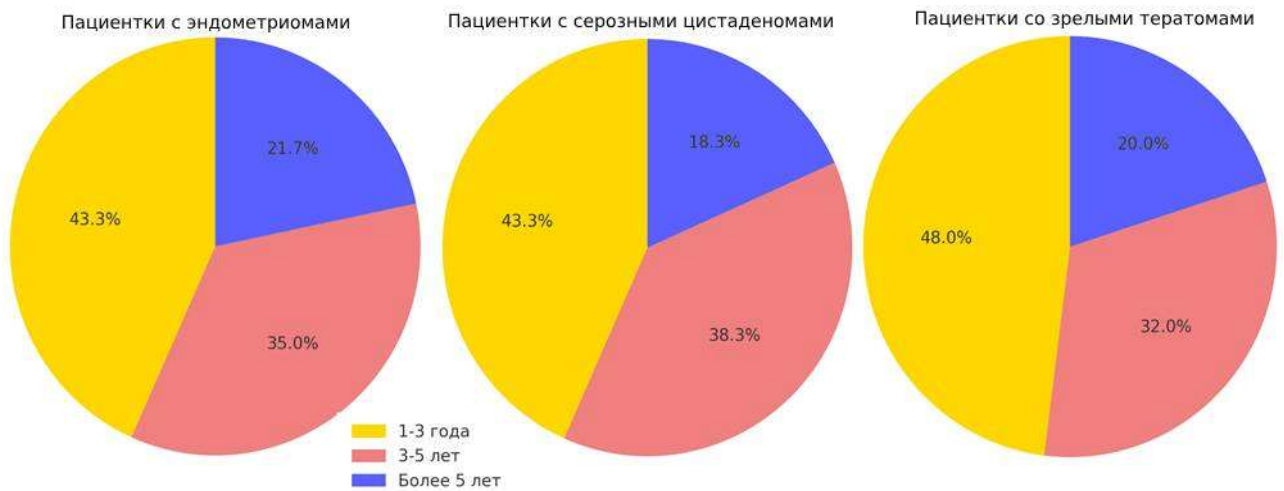


Рисунок 10 — Длительность бесплодия до оперативного вмешательства по поводу доброкачественного новообразования яичников

Таким образом, длительность бесплодия у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников не зависела от морфотипа новообразования и варьировала от 1 до 5 лет во всех группах.

Было изучено распределение пациенток с различными ДНЯ в зависимости от размеров новообразований (Таблица 13).

Таблица 13 — Распределение пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников в зависимости от морфотипа и размеров новообразования

Группы	Размеры образования, см					
	3,5-4		4,5-5		5,5-7	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I группа (n=60)	17	28,3	28	46,7	15	25
II группа (n=60)	16	26,7	30	50	14	23,3
III группа (n=50)	17	34	25	50	8	16

Примечание — статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$)

Согласно представленному анализу во всех трех группах преобладали новообразования размерами 4,5–5 см — 46,7%, 50% и 50% соответственно. Наименьший процент приходился на новообразования размерами 3,5–4 см — 28,3% для эндометриом, 26,7% для серозных цистаденом и 34% для тератом. Доля новообразований размерами 5,5–7 см также была невысокой во всех группах — 25%, 23,3% и 16% соответственно. Статистически значимых различий по размерам новообразований в зависимости от морфотипа выявлено не было ($p > 0,05$). Таким образом, независимо от гистологической структуры, наиболее распространенными являются ДНЯ размерами 4,5–5 см. Возможно, достижение именно этих размеров приводит к появлению симптомов и обращению пациенток за медицинской помощью. Полученные данные могут иметь значение для оптимизации скрининга и ранней диагностики опухолевых образований яичников.

В таблице 14 и на Рисунке 11 отражено распределение пациенток с различными гистологическими типами ДНЯ в зависимости от локализации образований.

Таблица 14 — Распределение пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников в зависимости от локализации новообразования (парапортальная, периферическая)

Группы	Локализация новообразования			
	Парапортальная		Периферическая	
	Абс.	%	Абс.	%
I группа (n=60)	18	30	42	70
II группа (n=60)	16	26,7	44	73,3
III группа (n=50)	12	24	38	76

Примечание — статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$)



Рисунок 11 — Распределение пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников в зависимости от локализации новообразования

Во всех группах преобладала (70,0% и более) периферическая локализация новообразования.

Статистически значимых различий по локализации новообразований в зависимости от морфотипа выявлено не было ($p > 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что независимо от гистологической структуры,

большинство ДНЯ имеют периферическое расположение. Возможно, это связано с особенностями эмбрионального развития яичников и формирования различных тканевых элементов преимущественно в корковом слое.

После расчета ОШ были определены следующие клиничко-анамнестические особенности, которые отличали пациенток с ДНЯ от здоровых женщин. Согласно полученным данным, клиничко-анамнестическими особенностями инфертильных женщин с ДНЯ оказались дисменорея (ОШ=5,46; 95% ДИ: 1,16-21,64), диспареуния (ОШ=4,56; 95% ДИ: 0,96-17,63), хронические тазовые боли (ОШ=3,51; 95% ДИ: 1,07-11,49), гиперплазия (ОШ=3,1; 95% ДИ: 0,76-11,83) и полипы эндометрия (ОШ=2,71; 95% ДИ: 0,9-8,14), тревожные расстройства (ОШ=2,96; 95% ДИ: 1,31-6,69), внутриматочные манипуляции в анамнезе (ОШ=2,82; 95% ДИ: 1,36-5,85), воспалительные заболевания матки и придатков (ОШ=2,47; 95% ДИ: 1,35-4,52), перенесенные ранее инфекции, передаваемые половым путем (ОШ=2,47; 95% ДИ: 1,42-4,3), а также половой дебют в возрасте до 15 лет (ОШ=2,03; 95% ДИ: 1,1-3,73).

Проведенный анализ показал, что при различных морфотипах ДНЯ не выявлено специфических особенностей анамнеза, соматического и гинекологического статуса пациенток. Возраст, данные наследственности, ИМТ, вредные привычки, сопутствующие заболевания, характеристики менструальной и репродуктивной функции были сходными в группах и не зависели от гистологической структуры новообразования. Определенные факторы риска, такие как: половой дебют в возрасте до 15 лет, дисменорея, диспареуния, хронические тазовые боли, воспалительные заболевания матки и придатков, инфекции, передаваемые половым путем, полипы и гиперплазии эндометрия, внутриматочные манипуляции, психоэмоциональные нарушения, ассоциированы с развитием ДНЯ в целом, но не связаны с каким-либо конкретным морфотипом. Полученные результаты расширяют представления о клиничко-анамнестических особенностях пациенток с ДНЯ и могут быть в дальнейшем использованы для оптимизации их диагностики и лечения.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ, ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ

4.1 Результаты лабораторных и функциональных методов исследования до оперативного лечения

Согласно поставленным задачам проведено сравнение показателей овариального резерва между пациентками основной и контрольной группы (Таблицы 15).

Таблица 15 — Показатели овариального резерва у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников и в контрольной группе до операции

Группы	N	АМГ	КАФ	ИВ, %	ИК, 0-100
Эндометриомы	60	1,65± 0,25	3,5±1,2	0,98± 0,13	22,5±1,5
Серозные цистаденомы	60	1,82± 0,34	4,5±0,8	1,3± 0,22	24,8±0,8
Зрелые тератомы	50	1,95± 0,3	5,1±0,3	1,7± 0,15	26,2±1,3
Контрольная группа	30	2,3± 0,3	6,7±0,5	2,28±0,5	29,1±3,9
p		$P_{1-2}=0,0023$	$P_{1-2}<0,0001$	$P_{1-2}<0,0001$	$P_{1-2}<0,0001$
		$P_{1-3}<0,0001$	$P_{1-3}<0,0001$	$P_{1-3}<0,0001$	$P_{1-3}<0,0001$
		$P_{1-4}<0,0001$	$P_{1-4}<0,0001$	$P_{1-4}<0,0001$	$P_{1-4}<0,0001$

Примечание: p – статистически достоверные различия между основными группами с группой контроля

По данным Таблицы 15 во всех группах с новообразованиями яичников отмечалось достоверное снижение АМГ, КАФ, ИВ и ИК в сравнении с контролем ($p < 0,01$). Наименьшие значения изучаемых показателей наблюдались в группе с эндометриозом: АМГ - 1,65 нг/мл, КАФ - 3,5, ИВ - 0,98, ИК - 22,5 (Рисунок 12). В группах с серозными цистаденомами и зрелыми тератомами отмечалась тенденция к менее выраженному снижению овариального резерва. Таким образом, ДНЯ оказывают негативное влияние на состояние фолликулярного аппарата, причем наибольшее угнетение отмечается при эндометриозном морфотипе. Полученные данные важны для прогнозирования репродуктивных исходов и выбора тактики лечения у данной категории пациенток.

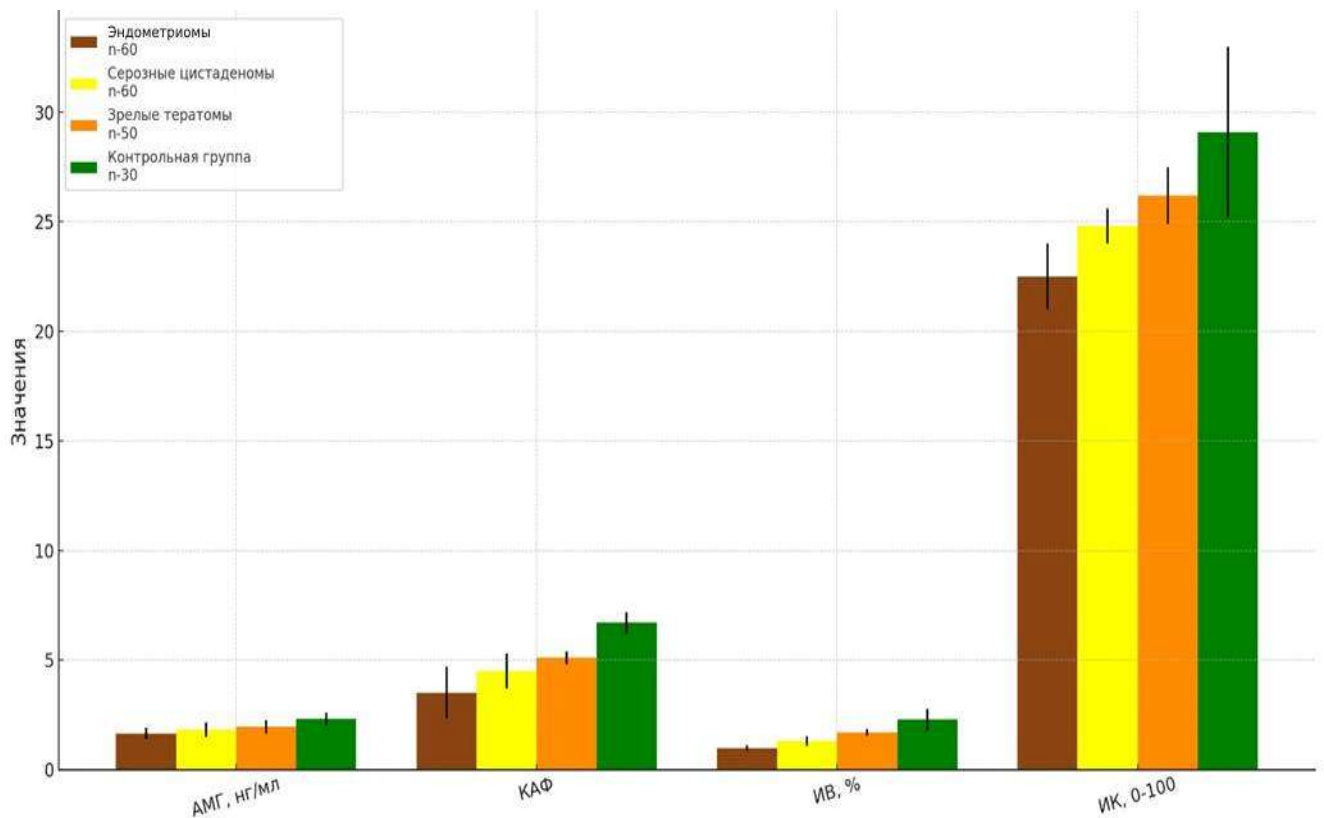


Рисунок 12 — Показатели овариального резерва у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников и в контрольной группе

4.2 Оперативное лечение и результаты морфологического исследования

Всем пациенткам с ДНЯ была проведена лапароскопия, при подозрении на болезни эндометрия проводилась гистероскопия (Рисунок 13).

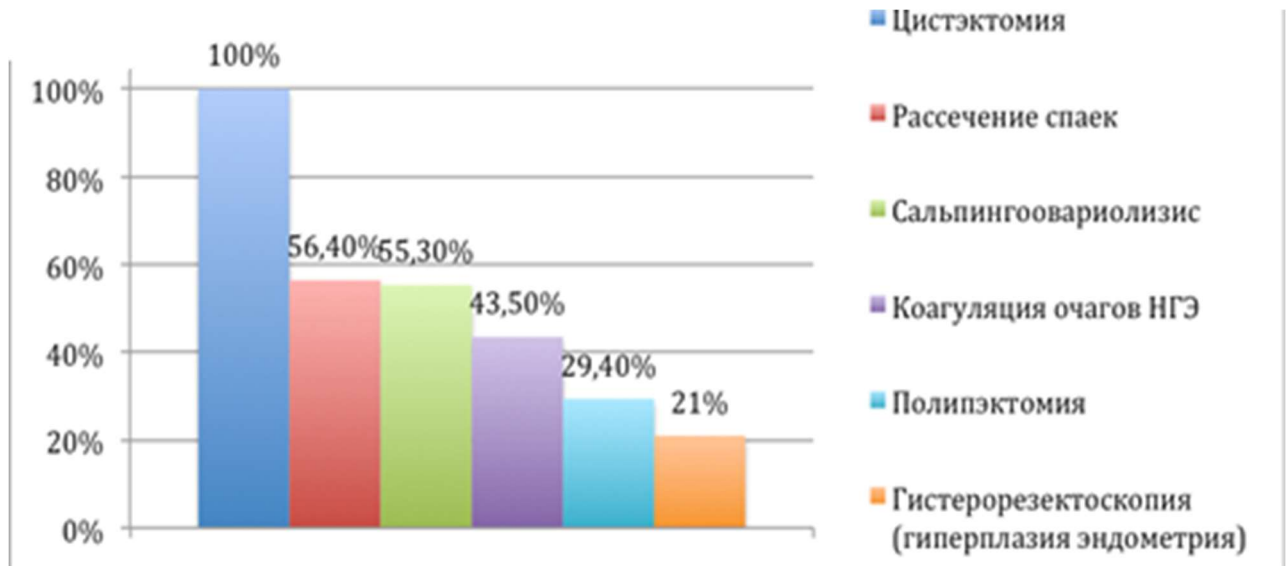


Рисунок 13 — Лапароскопия и гистероскопия у infертильных женщин с доброкачественными новообразованиями яичников

Во время лапароскопии проводилась цистэктомия — 170 (100%), удаление кисты в эндобаге — 170 (100%), рассечение спаек — 96 (56,4%), сальпингоовариолизис — 94 (55,3), коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза — 74 (43,5%). Во время гистероскопии проводилась коррекция структурных нарушений матки: удаление полипов — 50 (29,4%) и гиперплазии — 36 (21%).

Во время лапароскопии вылушивание капсулы кисты выполнялось с максимальным сохранением здоровой ткани яичников и фолликулов с использованием атравматичных зажимов. Капсулу кисты вылушивали постепенно путем переменных контртракций. С целью минимизации коагуляционной травмы ткани яичника использовалась аргоно-плазменная коагуляция.

Лапароскопическая цистэктомия имела следующие особенности: при удалении эндометриом в большинстве случаев отмечали некоторые технические сложности при выделении капсулы кисты (так называемая «трудноотделяемая» капсула) и необходимость применения прицельной аргоноплазменной коагуляции кровоточащих сосудистых зон. При этом у пациенток с серозными цистаденомами и зрелыми тератомами выделение капсулы не вызывало подобных технических сложностей (так называемая «легкоотделяемая» капсула). При цистэктомии

эндометриом возникли сложности при выделении капсулы кисты у 39 (65%) пациенток, серозных цистаденом- у 16 (26,7%), зрелых тератом- у 5 (10%) пациенток.

Частота применения прицельной аргонноплазменной коагуляции кровоточащих сосудистых зон при цистэктомии эндометриом отмечена у 48 (80%) пациентки, серозной цистаденомы- у 21 (35%) пациентки, зрелой тератомы у 9 (18%) пациенток (Рисунок 14).

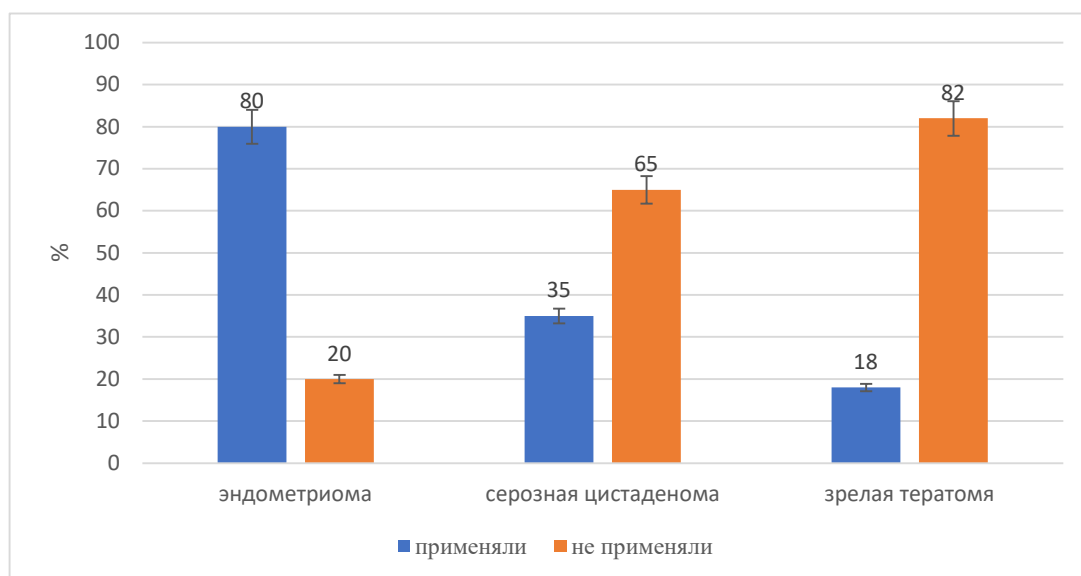


Рисунок 14 — Частота применения коагуляционного гемостаза при цистэктомии, в зависимости от морфотипа новообразования

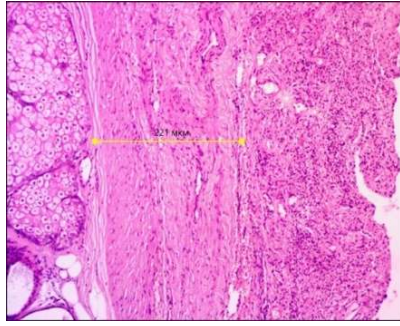
Всем пациенткам с ДНЯ (n=170) была произведена лапароскопическая цистэктомия с последующим гистологическим исследованием. Заключение ультразвукового исследования, с предварительным указанием на морфотип кисты у 165 (97%) женщин совпало с результатами морфологического исследования. Совпадение по группам: эндометриомы – 58 (96,7%) женщин; серозные цистаденомы – 57 (95%) женщин; зрелые тератомы- 50 (100%). Высокое совпадение предварительного ультразвукового заключения и морфологических данных связано с: 1- УЗИ исследование с доплерометрией проводилось на аппарате экспертного класса; 2- все результаты УЗИ выполнялись хирургом-эндоскопистом, имеющим опыт операции цистэктомии более 500.

По морфологическим данным, при эндометриомах, учитывая особенность строения псевдокапсулы, а именно отсутствие четких границ с прилегающей тканью яичника вследствие выраженного склеротического процесса, вызванного как клеточным микроокружением, так и биологически активными веществами, содержащимися в просвете эндометриомы, также происходит распространение фиброгенеза на неизмененную ткань яичника с последующей атрофией и гибелью примордиальных фолликулов, в то же время при сравнении серозных цистаденом и зрелых тератом наименьшая толщина фиброза была выявлена в стенке новообразований группы серозных цистаденом, наибольшая в группе зрелых тератом.

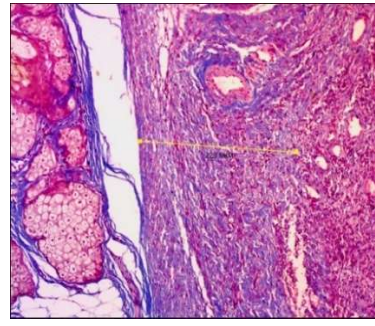
При морфологическом исследовании было выявлено, что в группе с эндометриомами толщина стенки образования составила от 219 до 400 мкм, в среднем 310,4 мкм, медиана 315,5 мкм, в группе с серозными цистаденомами толщина стенки образования составила от 110 до 190 мкм, в среднем 139,8 мкм, медиана 130,0 мкм, а в группе со зрелыми тератомами – от 215 мкм до 296 мкм, в среднем 247,7 мкм, медиана 248 мкм. Эти данные были проанализированы с помощью теста Манна–Уитни (Таблица 16, рисунок 15).

Таблица 16 — Толщина стенки эндометриом, серозных цистаденом и зрелых тератом яичников

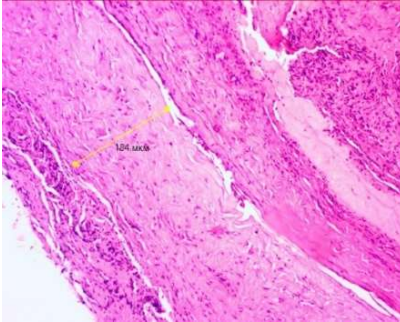
Группы	N	M ± SD	Me	(min – max)
Эндометриома	60	310,4±30,86 мкм	315,5 мкм	219-400 мкм
Серозная цистаденома	60	139,8±23,3 мкм	130 мкм	110–190 мкм
Зрелая тератома	50	247,7±20,69 мкм	248 мкм	215–296 мкм
P ₁₋₂ < 0,0001				
P ₁₋₃ < 0,0001				
P ₂₋₃ < 0,0001				



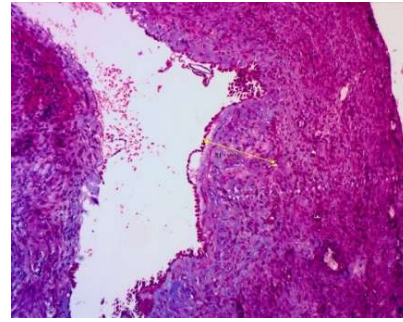
А. Стенка зрелой тератомы, окраска гематоксилином и эозином, x100.



Б. Стенка зрелой тератомы, окраска по Маллори, x100



В. Стенка серозной цистаденомы, окраска гематоксилином и эозином, x100



Г. Стенка серозной цистаденомы, окраска по Маллори, x50

Рисунок 15 — Морфологическая характеристика серозных цистаденом и зрелых тератом яичников

Таким образом, зрелые тератомы характеризуются достоверно большей толщиной стенки по сравнению с серозными цистаденомами. Это может быть связано с особенностями строения данных гистологических вариантов опухолей и отражать более выраженный пролиферативный потенциал тератом. Полученные данные расширяют представления о морфологических характеристиках ДНЯ.

Данные о большей толщине стенки зрелых тератом по сравнению с серозными цистаденомами имеют важное практическое значение для выбора хирургической тактики и техники оперативного вмешательства при этих новообразованиях.

При цистэктомии серозных цистаденом, обладающих относительно тонкой стенкой, возможно выполнение менее травматичных органосохраняющих операций. В случае зрелых тератом с более выраженным утолщением стенки

целесообразно применение радикальных методик для профилактики рецидивов и осложнений, связанных с оставлением элементов пролиферирующей ткани новообразования.

Учет гистоморфологических особенностей позволит оптимизировать хирургическую тактику и улучшить результаты лечения пациенток с ДНЯ.

Таким образом, у пациенток с ДНЯ и бесплодием изначально снижен овариальный резерв по сравнению с контрольной группой. Снижение овариального резерва зависит от морфотипа новообразования и имеет следующую последовательность от большего к меньшему: 1) эндометриомы; 2) серозные цистаденомы; 3) зрелые тератомы. Цистэктомия приводит к дополнительному снижению овариального резерва, при этом наибольшее снижение происходит при удалении эндометриом, меньшее – при удалении серозных цистаденом и зрелых тератом.

4.3 Результаты лабораторных и функциональных методов исследования после оперативного лечения

Исследование овариального резерва проводилось до и через 6 месяцев после лапароскопической цистэктомии (Рисунки 16–19). Лапароскопическая цистэктомия привела к снижению показателей овариального резерва в каждой группе ($p < 0,05$) по сравнению с результатами до операции. Степень снижения овариального резерва различалась между группами ($p < 0,05$). Более выраженное снижение обнаружено у женщин с эндометриомами, среднее – у женщин с серозными цистаденомами, наименьшее – у женщин со зрелыми тератомами.

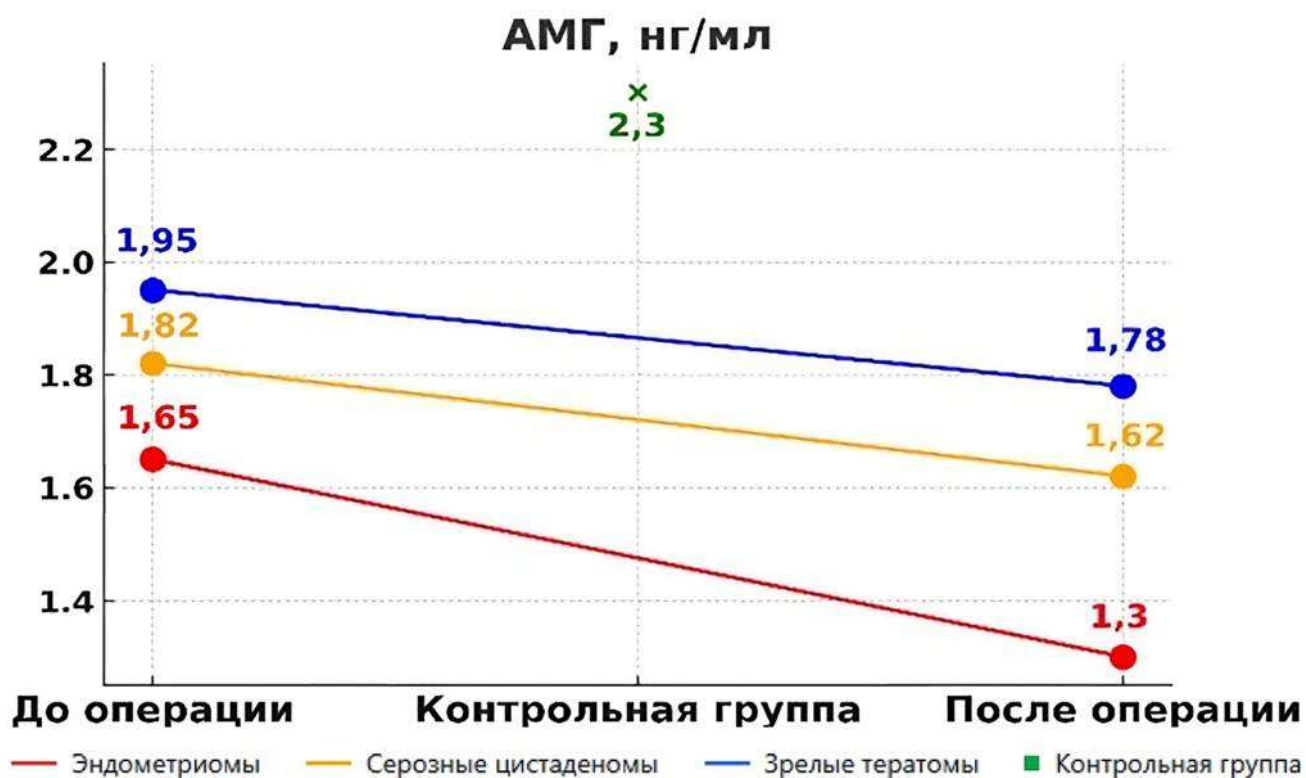


Рисунок 16 — Уровни АМГ у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников до и после оперативного лечения

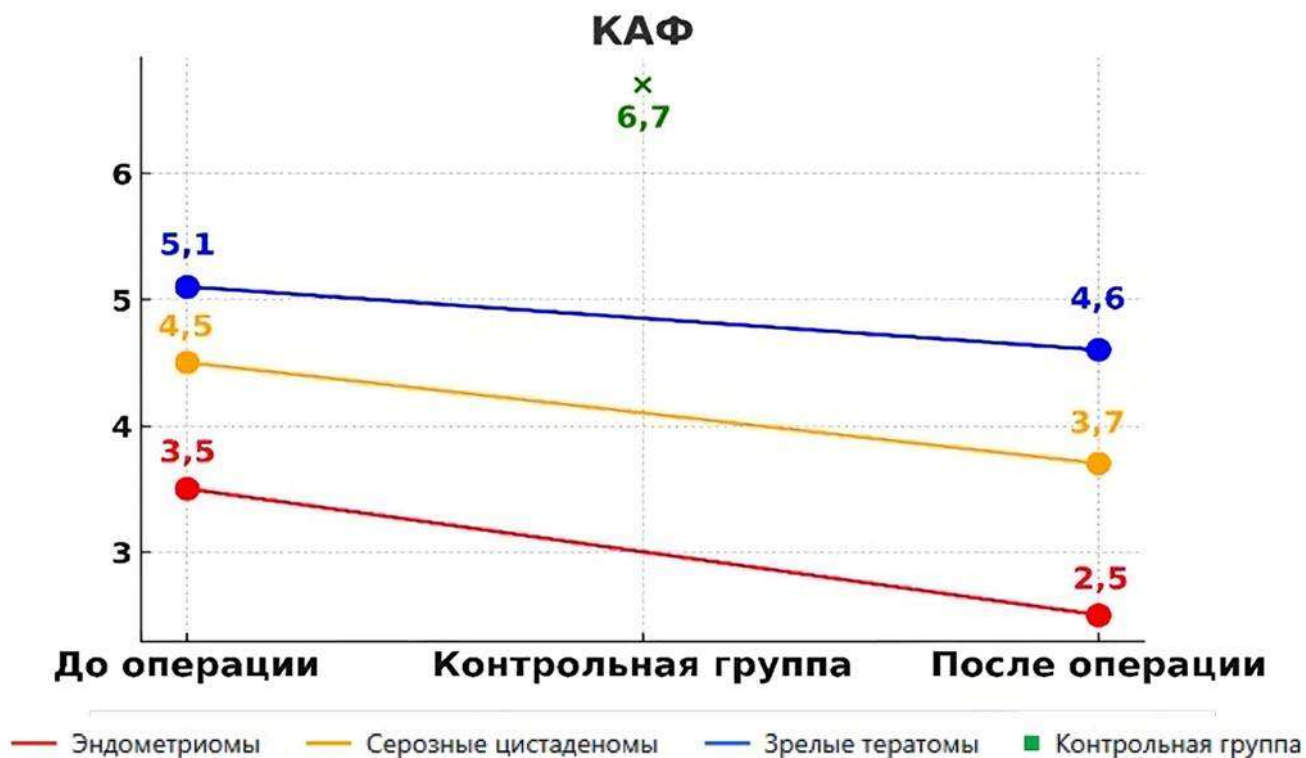


Рисунок 17 — Показатели КАФ у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников до и после оперативного лечения

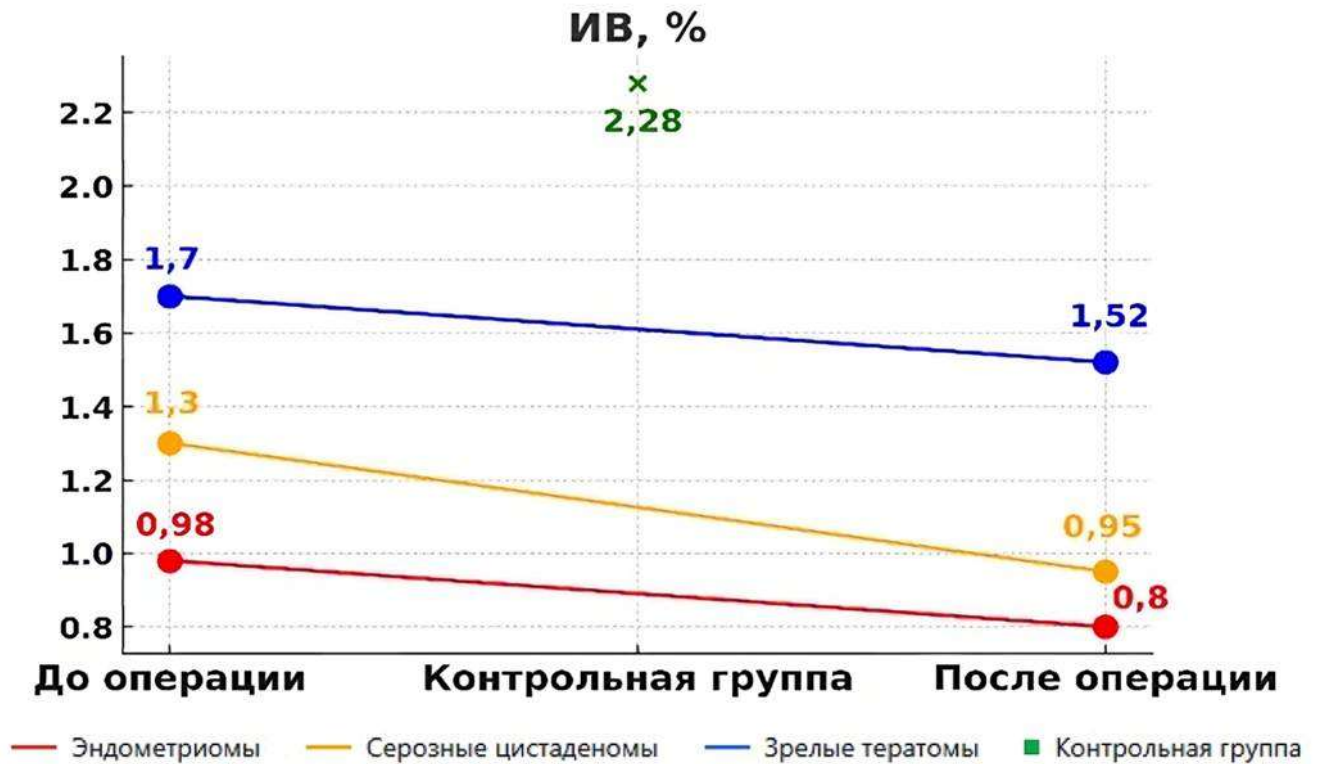


Рисунок 18 — Показатели ИВ у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников до и после оперативного лечения



Рисунок 19 — Показатели ИК у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников до и после оперативного лечения

Отмечены различия и в количественных показателях эхографии: при эндометриомах суммарная площадь кровоснабжения вокруг капсулы цистаденомы была больше, чем при серозных цистаденомах и зрелых тератомах. В то же время при 3D-ангиографии отмечался более выраженный характер распределения и ветвления сосудов вокруг серозных цистаденом, чем при зрелых тератомах. По данным гормонального обследования также отмечено снижение овариального резерва во всех группах: показатели АМГ при эндометриоме составили $1,3 \pm 0,2$; при серозной цистаденоме – $1,62 \pm 0,4$; при зрелой тератоме – $1,78 \pm 0,2$ (Рисунок 16).

Таким образом, по результатам анализа динамики показателей овариального резерва после оперативного лечения ДНЯ во всех группах отмечалось достоверное снижение уровня АМГ, КАФ, ИВ и ИК после удаления новообразования по сравнению с исходными данными ($p < 0,05$). Наиболее значимое снижение овариального резерва наблюдалось в группе пациенток с эндометриомами. У пациенток с серозными цистаденомами и зрелыми тератомами отмечалась менее выраженная негативная динамика. Между группами после операции сохранялись достоверные различия по всем показателям ($p < 0,05$).

После лапароскопии и гистероскопии были проанализированы факторы бесплодия в исследуемых группах (Таблица 17).

Диагностика овуляции проводилась по исследованию уровня прогестерона на 22 день менструального цикла в сочетании с УЗИ, при котором рассматривалось наличие желтого тела в яичнике. При отсутствии желтого тела по данным ультразвука и по данным снижения прогестерона выставлялся диагноз ановуляция.

У женщин с эндометриомами трубно-перитонеальный фактор составил 44 (73,3%), при серозной цистаденоме – 22 (36,7%), а при зрелой тератоме – 11 (36,7%), маточный фактор – 36 (60,0%); 18 (30,0%) и 15 (30,0%) соответственно.

Таблица 17 — Факторы бесплодия у женщин с доброкачественными новообразованиями яичников

Факторы бесплодия	Эндометриома Абс (%), n= 60	Серозная цистаденома Абс (%), n= 60	Зрелая тератома Абс (%), n= 50	P
Трубно-перитонеальный фактор бесплодия (спаечный процесс 1-2 степени)	22 (36,7%)	20 (33,3 %)	10 (20,0%)	P1-2=0,703 P2-3*=0,036 P1-3*=0,014
Трубно-перитонеальный фактор бесплодия (спаечный процесс 3-4 степени)	24 (40,0%)	2 (3,3 %)	1 (2,0%)	P1-2* <0,0001 P2-3=0,670 P1-3*<0,0001
Маточный фактор бесплодия (гиперплазия и полип эндометрия)	36 (60,0%)	18 (30,0 %)	15 (30,0%)	P1-2*=0,001 P2-3=1 P1-3* =0,002
Ановуляция	8 (13,3%)	2 (3,3 %)	2 (4,0%)	P1-2*=0,048 P2-3=0,853 P1-3=0,092
Сочетание двух факторов	20 (33,3 %)	18 (30,0 %)	22 (44,0%)	P1-2=0,696 P2-3=0,130 P1-3=0,254

Примечание — * статистически значимые различия

Таким образом, более чем у каждой второй пациентки с эндометриомами диагностирован трубно-перитонеальный и маточный факторы бесплодия, а при

серозной цистаденоме и зрелой тератоме данные факторы бесплодия – только у каждой третьей.

4.4 Восстановление фертильности

На рисунке 20 представлена частота восстановления естественной фертильности после лапароскопической цистэктомии, коррекции трубно-перитонеального и маточного факторов бесплодия у пациенток с различными морфотипами ДНЯ.

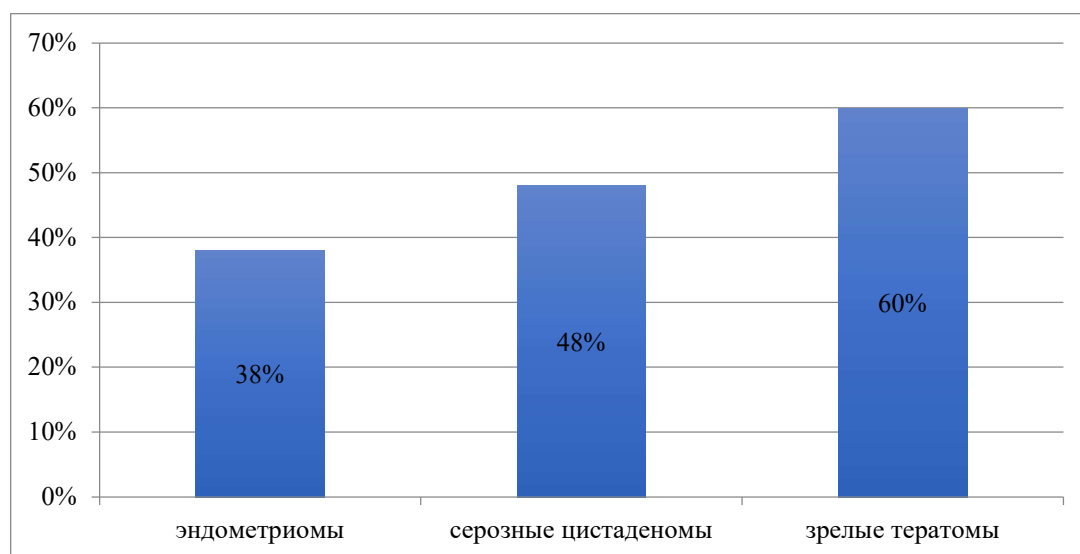


Рисунок 20 — Восстановление естественной фертильности после оперативного лечения у пациенток с ДНЯ

Данные о частоте восстановления естественной фертильности после цистэктомии в зависимости от морфотипа новообразования имеют важное клиническое значение. Статистически значимые различия по частоте восстановления фертильности выявлены между группами с эндометриомами и зрелыми тератомами ($p=0,0242$). Наиболее низкие репродуктивные исходы после органосохраняющих операций при ДНЯ наблюдаются в группе с эндометриомами - лишь 38% пациенток восстанавливают естественную фертильность. Вероятной причиной этого является выраженное снижение овариального резерва, обусловленное деструктивным влиянием данного типа опухолей на ткань яичников.

Кроме того, эндометриомы нередко сочетаются с эндометриозом, который также оказывает негативное воздействие на репродуктивную функцию. У пациенток с серозными цистаденомами и зрелыми тератомами после цистэктомии фертильность восстанавливается значительно чаще - в 48% и 60% случаев соответственно. Это может быть обусловлено меньшим повреждением яичниковой ткани данными гистологическими вариантами новообразования. Полученные результаты имеют практическое значение для прогнозирования репродуктивных исходов в зависимости от морфотипа новообразования и выбора адекватной лечебной тактики у пациенток с бесплодием.

На Рисунке 21 представлены данные об эффективности ЭКО после цистэктомии при разных морфотипах доброкачественных новообразований яичников.

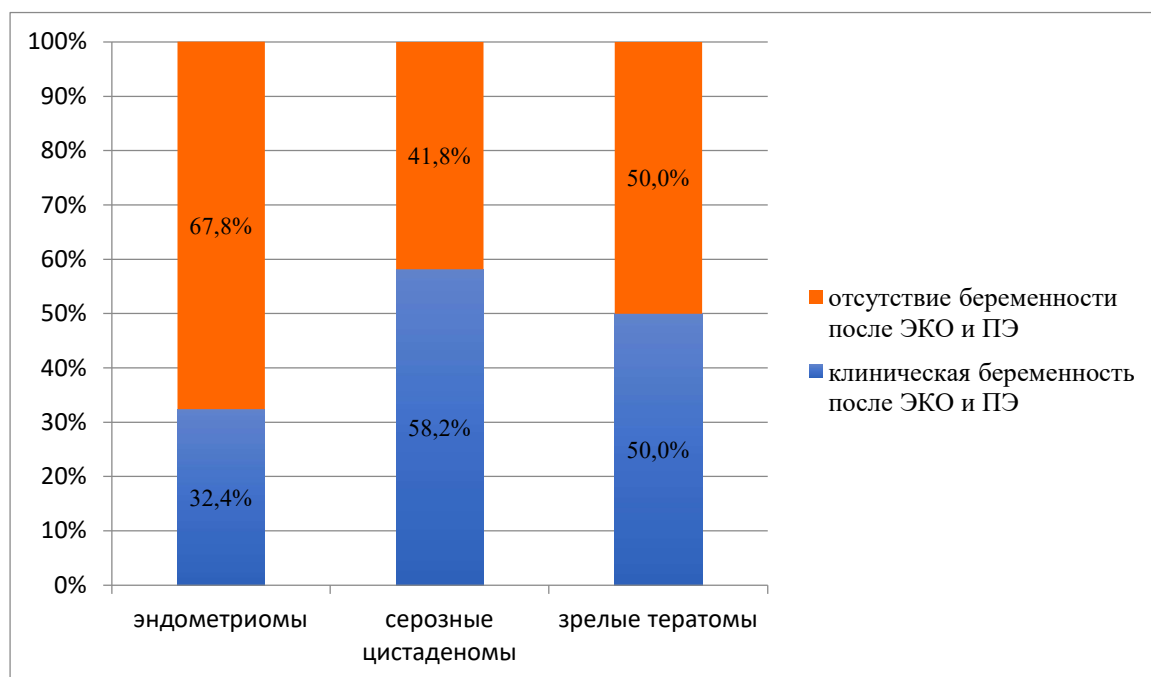


Рисунок 21 — Эффективность ЭКО и ПЭ у пациенток с ДОЯ

Представленные данные об эффективности ЭКО после цистэктомии при разных морфотипах доброкачественных новообразований яичников имеют важное клиническое значение.

Наименьший процент наступления беременности с помощью ЭКО наблюдается в группе с эндометриомами - 32,4%. Причиной этого является

выраженное снижение овариального резерва, обусловленное повреждающим действием данного типа опухолей на ткань яичников.

В группах с серозными цистаденомами и зрелыми тератомами успех ЭКО сопоставим и составляет 58,2% и 50% соответственно. Меньшее повреждение репродуктивных структур яичника объясняет более высокие репродуктивные исходы.

Таким образом, прогнозируя результаты ЭКО после цистэктомии, необходимо учитывать морфотип новообразования. Наибольшие трудности возникают в группе с эндометриомами, требующими особых подходов к стимуляции. Дифференцированная тактика позволит повысить эффективность лечения бесплодия у данной категории пациенток.

В Таблице 18 на Рисунке 22 представлены данные о частоте восстановления фертильности после цистэктомии в результате комплексного лечения бесплодия у пациенток с разными морфотипами ДНЯ.

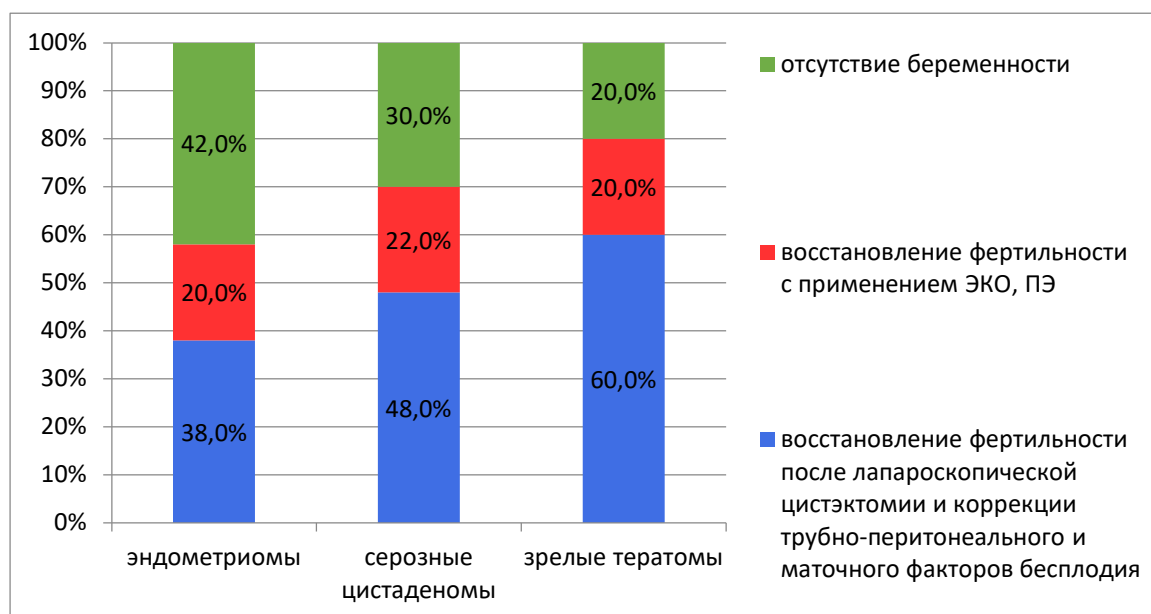


Рисунок 22 — Эффективность комплексного лечения бесплодия при доброкачественных новообразованиях яичников

Таблица 18 — Эффективность комплексного лечения бесплодия при доброкачественных новообразованиях яичников

Группы	Восстановление естественной фертильности	Восстановление фертильности с применением ЭКО	Отсутствие беременности
Эндометриомы (n=60)	23 (38%)	12 (20%)	25 (42%)
Серозные цистаденомы (n=60)	29 (48%)	13 (22%)	18 (30%)
Зрелые тератомы (n=50)	30 (60%)	10 (20%)	10 (20%)
p	P1-2 =0,2710 P1-3 =0,0242 P2-3 =0,8397	P1-2 =0,8229 P1-3 =1 P2-3 =0,8313	P1-2 =0,1845 P1-3 =0,0156 P2-3 =0,2327

Естественная фертильность после органосохраняющих операций чаще восстанавливалась в группе со зрелыми тератомами (60%), реже при серозных цистаденомах (48%) и эндометриомах (38%). Это обусловлено различной степенью повреждения яичниковой ткани разными морфотипами новообразования. Частота наступления беременности с помощью ЭКО после цистэктомии была сопоставима во всех группах и составила около 20%. Следовательно, резерв яичниковой ткани после цистэктомии недостаточен для естественного зачатия, но позволяет рассчитывать на успех ВРТ.

Таким образом, прогноз восстановления фертильности зависит от морфотипа новообразования. Даже при неблагоприятных гистологических вариантах возможно применение ЭКО. Дифференцированный подход позволит улучшить восстановление репродуктивной функции у данной категории пациенток.

Представленные в таблице 18 данные об эффективности комплексного лечения бесплодия при различных морфотипах ДНЯ позволяют сделать следующие выводы.

В группе с эндометриомами отмечаются наименьшие показатели восстановления фертильности. Естественная фертильность восстановилась у 38% пациенток, беременность с помощью ЭКО наступила у 20%, у 42% беременность не наступила. Причиной является выраженное снижение овариального резерва при этом морфотипе новообразования.

При серозных цистаденомах и зрелых тератомах результаты лечения бесплодия значительно лучше. Частота восстановления естественной фертильности и наступления беременности с применением ВРТ сопоставима (48% и 22%, 60% и 20% соответственно).

Таким образом, морфотип новообразования определяет эффективность восстановления фертильности. Самым неблагоприятным морфотипом с точки зрения восстановления фертильности являются эндометриомы.

ГЛАВА 5. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ И БЕСПЛОДИЕМ

В современной репродуктивной медицине прогнозирование результатов лечения приобретает все большую значимость, позволяя реализовать принципы персонализированного подхода к каждой пациентке. Актуальность прогностических моделей особенно высока при лечении женщин с сочетанием ДНЯ и бесплодия, где на результат влияет комплекс взаимосвязанных факторов: от исходного состояния овариального резерва до особенностей хирургического вмешательства.

Создание эффективных прогностических моделей в этой области сопряжено с необходимостью учета множества параметров: клинико-anamnestических характеристик пациентки, особенностей новообразования, факторов бесплодия, хирургической тактики и других значимых показателей. Количественная оценка вклада каждого из этих факторов позволяет не только предсказать вероятность восстановления фертильности, но и определить оптимальную стратегию ведения пациентки, включая выбор метода и времени оперативного вмешательства, необходимость превентивного использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Разработка системы прогнозирования, учитывающей все значимые факторы и их взаимное влияние, представляет собой сложную методологическую задачу, решение которой открывает новые возможности для повышения эффективности лечения и сохранения репродуктивного потенциала пациенток с ДНЯ.

В ходе исследования проведен сравнительный анализ групп пациенток с ДНЯ и бесплодием: с восстановленной репродуктивной функцией (n=117) и без восстановления фертильности (n=53) после проведенного лечения. Общая эффективность лечения составила 68,8% (117 из 170 пациенток). Комплексный анализ клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных данных

позволил выявить ряд значимых факторов, влияющих на восстановление репродуктивной функции (таблица 19). Выявленные факторы включали возрастные характеристики, длительность и факторы бесплодия, параметры новообразования и характер хирургического лечения.

Таблица 19 — Факторы, влияющие на восстановление фертильности у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников: сравнительный анализ

Исследуемые параметры	Без восстановления фертильности N=53	Восстановление фертильности N=117	p	Относительный риск ОР (95% ДИ)
Возраст 25-30 лет	14/53 (26,4 %)	54/117 (46,2 %)	0,0150	0,57 (0,35;0,93)
Возраст 30-35 лет	39/53 (73,6 %)	63/117 (53,8 %)	0,0150	1,37 (1,08;1,72)
Длительность бесплодия 1-3 года	11/53 (20,8 %)	65/117 (55,6 %)	0,0000	0,37 (0,22;0,65)
Длительность бесплодия 3-5 лет	25/53 (47,2 %)	35/117 (29,9 %)	0,0292	1,58 (1,06;2,35)
Длительность бесплодия >5лет	17/53 (32,1 %)	17/117 (14,5 %)	0,0081	2,21 (1,23;3,98)
Отсутствие беременности в анамнезе - первичное бесплодие	44/53 (83 %)	76/117 (65 %)	0,0167	1,28 (1,07;1,53)
Трубно-перитонеальный фактор бесплодия	11/53 (20,8 %)	64/117 (54,7 %)	0,0000	0,38 (0,22;0,66)
Маточный фактор бесплодия	20/53 (37,7 %)	26/117 (22,2 %)	0,0349	1,7 (1,05;2,76)
Ановуляция	22/53 (41,5 %)	27/117 (23,1 %)	0,0140	1,8 (1,14;2,85)
Наличие эндометриомы	26/53 (49,1 %)	34/117 (29,1 %)	0,0115	1,69 (1,14;2,5)
Наличие серозной цистаденомы	23/53 (43,4 %)	37/117 (31,6 %)	0,1368	1,37 (0,91;2,06)
Наличие дермоидной кисты	4/53 (7,5 %)	46/117 (39,3 %)	0,0000	0,19 (0,07;0,51)

Исследуемые параметры	Без восстановления фертильности N=53	Восстановление фертильности N=117	p	Относительный риск ОР (95% ДИ)
Размер кисты от 3,5 до 5 см	21/53 (39,6 %)	82/117 (70,1 %)	0,0002	0,57 (0,4;0,8)
Размер кисты больше 5 см	32/53 (60,4 %)	35/117 (29,9 %)	0,0002	2,02 (1,42;2,87)
Парапортальная (магистральная) локализация кисты	26/53 (49,1 %)	28/117 (23,9 %)	0,0011	2,05 (1,34;3,13)
Периферическая локализация кисты	27/53 (50,9 %)	89/117 (76,1 %)	0,0011	0,67 (0,5;0,89)
Показатели АМГ \geq 1,5 нг/мл	20/53 (37,7 %)	71/117 (60,7 %)	0,0055	0,62 (0,43;0,91)
Показатели АМГ $<$ 1,5 нг/мл	33/53 (62,3 %)	46/117 (39,3 %)	0,0055	1,58 (1,16;2,15)
Цистэктомия с использованием коагуляционного гемостаза	35/53 (66 %)	43/117 (36,8 %)	0,0004	1,8 (1,32;2,44)
Цистэктомия без использования коагуляционного гемостаза	18/53 (34 %)	74/117 (63,2 %)	0,0004	0,54 (0,36;0,8)
Полипы эндометрия, гиперплазия	21/53 (39,6 %)	76/117 (65 %)	0,0020	0,61 (0,43;0,87)
Синехии	16/53 (30,2 %)	35/117 (29,9 %)	0,9712	1,01 (0,62;1,65)

Для разработки прогностической модели был применен метод бинарной логистической регрессии с пошаговым включением факторов. Полученная математическая модель продемонстрировала высокую статистическую значимость ($\chi^2=126,7$; $p<0,0001$) и отличные диагностические характеристики: точность составила 89,66% (95% ДИ: 83,89-89,66%), чувствительность - 91,23% (95% ДИ:

81,06-96,19%), специфичность - 88,89% (95% ДИ: 81,91-93,39%). При построении модели неблагоприятный исход лечения кодировался как 1, благоприятный - как 0. Результаты регрессионного анализа представлены в Таблице 20.

Таблица 20 — Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа прогностических факторов восстановления репродуктивной функции у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников

Исследуемые параметры	Коэффициент В	Стандартная ошибка коэффициент В	р
Свободный член уравнения	7,294	1,875	<0.001
Возраст (0- 25-30 лет 1- 30-35 лет)	-1,094	0,439	0,004
Длительность бесплодия 1- 1-3года, 2- 3-5лет, 3- >5лет	-1,181	0,347	<0.001
Отсутствие беременности в анамнезе - первичное бесплодие (да-1, нет – 0)	-1,150	0,388	<0.001
Трубно-перитонеальный фактор бесплодия (да-1, нет – 0)	-1,047	0,410	<0.001
Маточный фактор бесплодия (да-1, нет – 0)	-0,243	0,119	0,047
Гормональный фактор бесплодия (да-1, нет – 0)	-0,117	0,046	0,042
Наличие эндометриомы (да-1, нет – 0)	-1,304	0,264	<0.001
Наличие цистаденомы -(да-1, нет – 0)	-0,2920	0,152	0,084
Наличие дермоидной кисты (да-1, нет – 0)	-0,118	0,061	0,073
Размер кисты от 3,5 до 5см - 0 Размер кисты больше 5см - 1	-1,132	0,503	<0.001
Парапортальная (магистральная) локализация кисты (1,) Периферическая локализация кисты– 0	-1,224	0,496	<0.001
Показатели АМГ < 1,5 нг/мл (да-1, нет – 0)	-1,608	0,522	<0.001
Цистэктомия с использованием коагуляционного гемостаза (да-1, нет – 0)	-0,894	0,279	0,001

На основании проведенного многофакторного логистического регрессионного анализа была получена статистически значимая математическая модель прогнозирования восстановления репродуктивной функции. Анализ полученных коэффициентов позволил выделить три группы факторов по степени их влияния на прогноз.

К факторам с наибольшим прогностическим значением относятся показатели овариального резерва, характеристики новообразования (морфологический тип, локализация, размер), а также длительность и характер бесплодия. Промежуточное влияние оказывает возраст пациентки и характер проведенного хирургического лечения. Наименьший, но статистически значимый вклад в прогноз вносят маточный и гормональный факторы бесплодия.

Для валидации разработанной прогностической модели была проведена кросс-проверка, результаты которой представлены в Таблицах 21.1–21.2.

Таблица 21.1 — Результаты кросс-проверки математической модели прогнозирования восстановления репродуктивной функции. Распределение прогнозов модели

Прогноз модели	Фертильность не восстановлена (n=57)	Фертильность восстановлена (n=117)
Неуспешное лечение	52 (91,2%)	13 (11,1%)
Успешное лечение	5 (8,8%)	104 (88,9%)

Таблица 21.2 — Результаты кросс-проверки математической модели прогнозирования восстановления репродуктивной функции. Диагностические характеристики модели

Показатель	Значение	95% ДИ
Чувствительность	91,23%	81,06 - 96,19%
Специфичность	88,89%	81,91 - 93,39%
Положительная прогностическая ценность	80,00%	68,73 - 87,92%
Отрицательная прогностическая ценность	95,41%	89,71 - 98,02%
Точность	89,66%	83,89 - 93,52%
ОШ	83,2	28,15 - 245,93
Относительный риск (ОР)	8,21	4,89 - 13,79

Результаты кросс-проверки подтвердили высокую прогностическую ценность разработанной модели. Модель правильно классифицировала 91,2% случаев неуспешного лечения и 88,9% случаев успешного восстановления фертильности. Общая точность прогнозирования составила 89,66% (95% ДИ: 83,89–93,52%). Высокое значение отношения шансов (ОШ=83,2) и относительного риска (ОР=8,21) подтверждает надежность прогностической модели.

Для упрощения практического применения результатов математического моделирования была создана балльная шкала прогнозирования. На основе статистической и клинической значимости каждого фактора проведено преобразование регрессионных коэффициентов в балльные оценки от 1 до 3 баллов. В зависимости от индивидуальных характеристик пациентки суммарный балл может составлять от 8 до 24, где увеличение суммы баллов соответствует снижению вероятности восстановления репродуктивной функции. Распределение баллов по факторам риска представлено в Таблице 22.

Разработанная прогностическая шкала включает 11 ключевых параметров, охватывающих основные клинико-anamnestические, лабораторные и инструментальные характеристики пациенток. Каждому фактору присвоен балл от 1 до 3 в соответствии с его вкладом в прогноз восстановления фертильности.

Таблица 22 — Бальная шкала прогнозирования восстановления репродуктивной функции

Параметры		ОП	ОР	ОШ	p	Баллы
Возраст	25-29,9 лет	0,42	0,57 (0,35;0,93)	0,42 (0,21;0,85)	0,0150	1
	30-35 лет	2,39	1,37 (1,08;1,72)	2,39 (1,17;4,86)	0,0150	3
Длительность бесплодия	1-2,9 лет	0,21	0,37 (0,22;0,65)	0,21 (0,1;0,45)	0,0001	1
	3-5лет	2,09	1,58 (1,06;2,35)	2,09 (1,07;4,08)	0,0292	2
	>5лет	2,78	2,21 (1,23;3,98)	2,78 (1,28;6,02)	0,0081	3
Тревожное расстройство		2,64	1,28 (1,07;1,53)	2,64 (1,17;5,94)	0,0167	3
Трубно-перитонеальное бесплодие		0,22	0,38 (0,22;0,66)	0,22 (0,1;0,46)	0,0001	1
Маточный фактор бесплодия		2,12	1,7 (1,05;2,76)	2,12 (1,05;4,3)	0,0349	1
Ановуляция		2,37	1,8 (1,14;2,85)	2,37 (1,18;4,74)	0,0140	3
Эндометриома		2,35	1,69 (1,14;2,5)	2,35 (1,2;4,6)	0,0115	3
Серозная цистаденома		1,66	1,37 (0,91;2,06)	1,66 (0,85;3,23)	0,1368	2
Зрелая тератома		0,13	0,19 (0,07;0,51)	0,13 (0,04;0,37)	0,0001	1
Размер кисты	от 3,5 до 5см	0,28	0,57 (0,4;0,8)	0,28 (0,14;0,55)	0,0002	1
	больше 5см	3,57	2,02 (1,42;2,87)	3,57 (1,81;7,03)	0,0002	2
Локализация кисты	Парапортальная (магистральная)	3,06	2,05 (1,34;3,13)	3,06 (1,54;6,08)	0,0011	2
	Периферическая	0,33	0,67 (0,5;0,89)	0,33 (0,16;0,65)	0,0011	1
Уровень АМГ	≥ 1,5 нг/мл	0,39	0,62 (0,43;0,91)	0,39 (0,2;0,77)	0,0055	1
	< 1,5 нг/мл	2,55	1,58 (1,16;2,15)	2,55 (1,31;4,97)	0,0055	3
Цистэктомия с коагуляцией		3,55	1,8 (1,32;2,44)	3,35 (1,69;6,61)	0,004	3
Цистэктомия без коагуляции		0,30	0,54 (0,36;0,8)	0,3 (0,15;0,59)	0,004	1

Максимальное количество баллов (3) присваивается факторам, наиболее значимо снижающим вероятность успешного лечения:

- возраст старше 30 лет

- длительность бесплодия более 5 лет
- наличие тревожного расстройства
- эндометриома яичника
- низкий уровень АМГ (<1,5 нг/мл)
- использование коагуляционного гемостаза при цистэктомии
- ановуляторное бесплодие

Благоприятные прогностические факторы оцениваются в 1-2 балла, что позволяет дифференцированно подходить к оценке риска неэффективности лечения у каждой пациентки.

Высокая диагностическая значимость шкалы подтверждается значением площади под ROC-кривой 0,897 (Рисунок 23), что свидетельствует о надежности разработанного инструмента для прогнозирования результатов лечения и определения оптимальной тактики ведения пациенток.

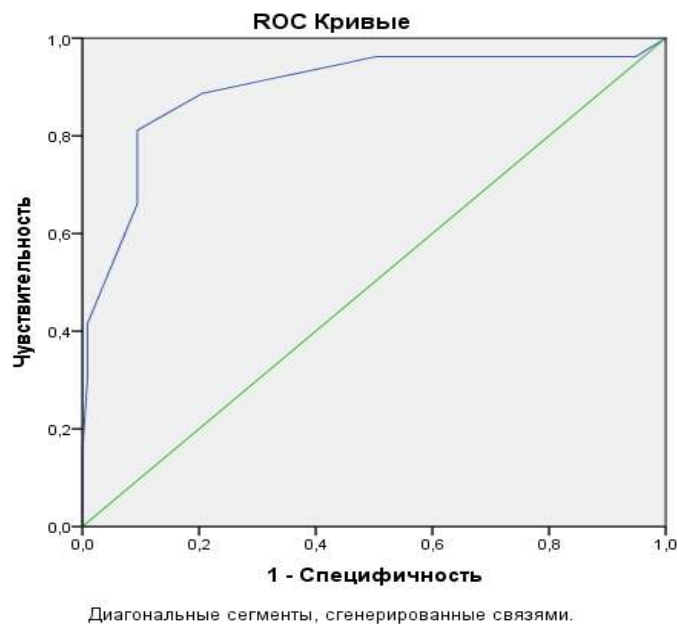


Рисунок 23 — ROC-анализ Прогностическая модель (вероятность невосстановления фертильности: значения логистической функции P)

Проверка полученных суммарных баллов у пациенток в группах позволила с высокой вероятностью спрогнозировать исход лечения. Так, в группе с

восстановлением фертильности суммарный балл составил $15,4 \pm 2,2$, а в группе без восстановления фертильности – $20,1 \pm 2,7$, $p = 0,016$.

ROC-анализ позволил определить оптимальную точку разделения пациенток на группы риска - 18 баллов. Превышение данного порогового значения ассоциировано с существенным увеличением риска неэффективности лечения ($OR=5,19$; 95% ДИ: 3,44–7,82). Высокое значение площади под ROC-кривой ($AUC=0,897 \pm 0,03$) подтверждает отличные дискриминационные характеристики разработанной прогностической модели.

Был разработан онлайн-калькулятор, позволяющий оптимизировать использование балльной шкалы прогнозирования восстановления репродуктивной функции у пациенток с ДНЯ и бесплодием (рисунок 24).



Рисунок 24 — QR-код-балльная шкала прогнозирования восстановления репродуктивной функции (онлайн)

Разработанная балльная шкала демонстрирует высокую прогностическую эффективность: точность составляет 84,7%, при специфичности 82,9% и чувствительности 88,7%. Эти характеристики позволяют использовать шкалу как надежный инструмент для персонализации лечебной тактики у пациенток с ДНЯ и бесплодием.

В ходе исследования проведено комплексное лечение 170 пациенток, при этом восстановление фертильности достигнуто в 68,8% случаев (117 пациенток). Достижение столь высоких результатов стало возможным благодаря индивидуализированному подходу к ведению пациенток репродуктивного возраста до 35 лет и применению органосберегающей хирургической техники с

минимальным использованием коагуляционного гемостаза при выполнении цистэктомии.

На основании данных диссертационного исследования был разработан комплексный алгоритм, включающий прогнозирование, органосохраняющее лечение и вспомогательные репродуктивные технологии для максимального сохранения и восстановления фертильности:

1. На этапе планирования лечения инфертильных женщин с ДНЯ, наряду с оценкой овариального резерва, необходимо особое внимание уделять таким клиничко-anamnestическим данным, как возраст полового дебюта, эпизоды воспаления в анамнезе, инфекции, передаваемые половым путем, дисменорея, диспареуния, хронические тазовые боли, внутриматочные манипуляции в анамнезе, гиперплазия и полипы эндометрия, тревожные расстройства.

2. При использовании QR-кода следует заполнить определенную таблицу с указанием параметров, имеющих предиктивное значение. Вводить параметры в таблицу могут и лечащий врач, и пациентка. Результатом будет определение условной цифры в баллах, которая коррелируется с вероятностью восстановления репродуктивной функции.

3. Во время дооперационного обследования необходимо использовать предлагаемый алгоритм ведения инфертильных пациенток с ДНЯ. При получении в ходе оценки по предлагаемой балльной шкале 18 баллов и более следует относить пациентку к группе высокого риска неудачи преодоления инфертильности после операции. Таким женщинам необходимо рекомендовать забор ооцитов и их криоконсервацию до выполнения оперативного вмешательства.

4. В ходе цистэктомии необходимо стремиться к минимальному использованию коагуляционного гемостаза как фактора, потенциально снижающего овариальный резерв. Методом выбора при использовании коагуляционного гемостаза является прицельная аргоноплазменная коагуляция. При достаточной квалификации эндоскопического хирурга необходимость интраоперационного гемостаза в зависимости от морфотипа новообразования при эндометриомах можно снизить на 20,0%, при серозных цистаденомах — на 65,0%,

при зрелых тератомах — на 82,0%. Для минимизации травмы яичника захват и его удержание следует осуществлять исключительно мягким зажимом.

5. После оперативного вмешательства в объеме цистэктомии и успешной коррекции других факторов бесплодия во время лапароскопии целесообразна выжидательная тактика в течение 12 месяцев. В случае не наступления беременности необходимо применить ЭКО и ПЭ.

Схематическая визуализация разработанного клинического алгоритма представлена на Рисунке 25.



Рисунок 25 — Алгоритм ведения инфертильных пациенток с ДНЯ

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ДНЯ, такие как эндометриомы и серозные цистаденомы, зрелые тератомы широко распространены среди женщин репродуктивного возраста [7, 21, 29, 160]. Эти новообразования могут негативно влиять на репродуктивную функцию вследствие компрессии окружающих тканей и нарушения гормонального баланса [1, 80, 107, 112, 121, 122]. Особенно выраженное отрицательное воздействие на фертильность оказывают эндометриомы, что связано с локальным воспалительным процессом и нарушением нормальной архитектоники яичниковой ткани [83, 101, 137]. Для лечения данных новообразований обычно применяется лапароскопическая цистэктомия. Однако хирургическое вмешательство также может ухудшать состояние яичников, о чем свидетельствует снижение послеоперационных уровней таких маркеров овариального резерва, как АМГ и КАФ [16, 22]. Предполагается, что основным повреждающим фактором является применение электрокоагуляции, которая приводит к термическому воздействию на яичниковую ткань [49].

Исследования показывают сходное снижение маркеров овариального резерва как при удалении эндометриомы, так и других ДНЯ [54, 147]. Однако некоторые данные свидетельствуют о более выраженном негативном эффекте цистэктомии при эндометриомах, что может быть обусловлено особенностями этого заболевания [4, 28].

Таким образом, существующие на сегодняшний день данные позволяют заключить, что как сами ДНЯ, так и их хирургическое лечение оказывают негативное влияние на овариальный резерв и репродуктивную функцию. Для минимизации ущерба требуются дальнейшие исследования патофизиологических механизмов этого воздействия и разработка щадящих методов хирургического вмешательства с максимальным сохранением фертильности пациенток.

Описанные негативные эффекты ДНЯ в и их хирургического лечения на репродуктивную функцию обуславливают актуальность детального изучения данной проблемы. Углубленный анализ влияния различных гистологических типов

новообразований и особенностей оперативных вмешательств позволит оптимизировать диагностику, лечение и послеоперационное наблюдение пациенток для максимального сохранения их фертильности. Разработка персонифицированного подхода на основании полученных данных будет способствовать улучшению репродуктивных исходов у женщин репродуктивного возраста с ДНЯ.

Проведенный анализ клинической характеристики пациенток изучаемой когорты продемонстрировал, что при различных морфотипах ДНЯ не выявлено специфических особенностей анамнеза, соматического и гинекологического статуса пациенток. Возраст, данные наследственности, индекс массы тела, вредные привычки, сопутствующие заболевания, характеристики менструальной и репродуктивной функции были сходными в группах и не зависели от гистологической структуры новообразования ($p > 0,05$).

Согласно полученным данным, клиничко-анамнестическими особенностями инфертильных женщин с ДНЯ оказались: половой дебют в возрасте до 15 лет (ОШ=2,03; 95% ДИ: 1,1-3,73); дисменорея (ОШ=5,46; 95% ДИ: 1,16-21,64); диспареуния (ОШ=4,56; 95% ДИ: 0,96-17,63); хронические тазовые боли (ОШ=3,51; 95% ДИ: 1,07-11,49); воспалительные заболевания матки и придатков (ОШ=2,47; 95% ДИ: 1,35-4,52); инфекции, передаваемые половым путем (ОШ=2,47; 95% ДИ: 1,42-4,3); внутриматочные манипуляции (ОШ=2,82; 95% ДИ: 1,36-5,85); гиперплазия эндометрия (ОШ=3,1; 95% ДИ: 0,76-11,83); полип эндометрия (ОШ=2,71; 95% ДИ: 0,9-8,14); тревожное расстройство (ОШ=2,96; 95% ДИ: 1,31-6,69).

Полученные данные о высокой распространенности дисменореи у пациенток с бесплодием и ДНЯ согласуются с исследованиями других авторов. Дисменорея - распространенный симптом, ассоциированный с ДНЯ, в особенности с эндометриомами [88]. Данный синдром характеризуется болезненными менструациями и может существенно влиять на качество жизни женщины. В ряде исследований изучалась связь между дисменореей и ДНЯ. Установлено, что женщины с эндометриомами отмечают высокий уровень распространённости

дисменореи в сравнении с пациентками с другими морфотипами новообразований яичников [88], что согласуется с полученными нами данными. В другом исследовании было показано, что выраженность дисменореи увеличивается с увеличением стадии эндометриоза [102]. Считается, что причиной этого синдрома являются персистирующие системная и локальная воспалительные реакции и спаечный процесс, образующиеся в результате наличия эктопической ткани эндометрия за пределами матки. Исследования демонстрируют, что лапароскопическая цистэктомия может снизить выраженность данного синдрома у женщин с эндометриомами яичников [83].

Высокая распространенность диспареунии у пациенток с бесплодием и ДНЯ согласуется с исследованиями других авторов. Диспареуния - распространенный симптом, связанный как с эндометриозом, так и с другими ДНЯ [101]. Этиология диспареунии при этих заболеваниях включает различные факторы, в том числе генетическую предрасположенность. Исследования типологии боли показали, что женщины с хирургически визуализированным эндометриозом испытывают более сильную хроническую/циклическую боль и более выраженную диспареунию по сравнению с женщинами без эндометриоза [101]. Хотя исследований, непосредственно рассматривающих диспареунию в связи с другими морфотипами ДНЯ, немного, многие авторы предполагают, что и в этих случаях болевые симптомы обусловлены сходными механизмами [110]. Необходимы дальнейшие исследования для изучения конкретных механизмов, лежащих в основе диспареунии при ДНЯ, и определения эффективных стратегий диагностики и лечения этого симптома.

Данные о высокой распространенности хронической тазовой боли у пациенток с бесплодием и ДНЯ подтверждались исследованиями других авторов. Как демонстрируют актуальные исследования, хроническая тазовая боль является распространенным симптомом у пациенток с эндометриомами, зрелыми тератомами и серозными цистаденомами яичников [137, 159].

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – распространенная группа гинекологических заболеваний, которые могут приводить

к различным осложнениям, включая ДНЯ и бесплодие. В ряде исследований изучалась связь между ВЗОМТ и этими исходами. В исследовании "случай-контроль", проведенном Stewart et al. [136], было обнаружено повышение риска развития серозной пограничной опухоли, ассоциированное со ВЗОМТ (OR = 1,47). В другом исследовании "случай-контроль", проведенном Booth et al. [42], также отмечено повышение риска доброкачественных эпителиальных новообразований яичников при ВЗОМТ (OR = 1,95). Эти данные позволяют предположить, что между ВЗОМТ и развитием некоторых видов новообразований яичников может существовать связь, что было подтверждено и в нашем исследовании — ОШ=2,47; 95% ДИ: 1,35–4,52.

Имеются данные, указывающие на возможную связь между ИППП, такими как хламидийная и ВПЧ-инфекция, с ДНЯ и бесплодием [104, 119]. Бактериальный дисбиоз в верхних отделах женского репродуктивного тракта, штаммы ВПЧ высокого риска и эпигенетические изменения, индуцированные хламидийной инфекцией, могут способствовать развитию новообразований яичников и бесплодия [60]. В нашем исследовании также была статистически значимо высокая распространенность ИППП в анамнезе у пациенток с бесплодием и ДНЯ (ОШ=2,47; 95% ДИ: 1,42–4,3). Однако для полного понимания механизмов, лежащих в основе этих ассоциаций, и разработки более эффективных стратегий профилактики необходимы дальнейшие исследования.

Гиперплазия эндометрия и полипы эндометрия – широко распространенные нозологические единицы в популяции пациенток, страдающих бесплодием, которые, согласно исследованиям последних лет, могут быть ассоциированы с другими гинекологическими заболеваниями, в том числе ДНЯ [36, 140]. Исследование 90 бесплодных пациенток в возрасте от 25 до 45 лет показало высокую частоту коморбидности по таким гинекологическим заболеваниям, как ДНЯ (55%), доброкачественные болезни шейки матки (67,5%), гиперпластические процессы эндометрия (37,5%), полипы (увеличение в 2,9 раза), лейомиомы и аденомиоз (увеличение в 2,3 раза) [140]. Данное исследование представляет собой доказательство III уровня, подтверждающее связь между ДНЯ

и гиперплазией эндометрия. Эти данные согласуются с нашими результатами статистического анализа клинической характеристики пациенток: установлена ассоциация ДНЯ и внутриматочных манипуляции (ОШ=2,82; 95% ДИ:1,36-5,85), гиперплазии эндометрия (ОШ=3,1; 95% ДИ:0,76-11,83) и полипов эндометрия (ОШ=2,71; 95% ДИ:0,9-8,14).

Тревожное расстройство – распространенный психический синдром, которым страдают миллионы людей во всем мире. Исследователи установили ассоциации расстройств психоэмоциональной сферы со многими различными соматическими заболеваниями, включая новообразования яичников [31]. Есть основания предполагать, что существует связь между тревожным расстройством и ДНЯ. Исследования показали, что тревожное расстройство часто встречается у женщин с этими типами новообразований и может быть связана с нарушением иммунной функции [125]. В исследовании Hsu et al. изучались распространенность и спектр неврологических расстройств у пациенток с ДНЯ. Было установлено, что такие симптомы, как тревожное расстройство или пониженное настроение, наблюдались в 84% случаев [123]. Кроме того, психосоматические факторы, такие как неблагоприятные жизненные события и психическое состояние, могут способствовать развитию новообразований яичников [114]. В нашем исследовании также установлена ассоциация данного фактора с ДНЯ и бесплодием — ОШ=2,96; 95% ДИ: 1,31–6,69. Необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания механизмов, лежащих в основе этой взаимосвязи, и разработки целевых мероприятий для лиц, входящих в группу риска.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали достоверное снижение предоперационных уровней АМГ, КАФ, ИВ и ИК во всех группах пациенток с ДНЯ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Наименьшие показатели овариального резерва были выявлены в группе пациенток с эндометриомами: средний уровень АМГ составил 1,65 нг/мл, КАФ — 3,5, ИВ — 0,98, а ИК — 22,5. В группах женщин с серозными цистаденомами и зрелыми тератомами яичников отмечалась тенденция к менее выраженному снижению показателей овариального резерва по сравнению с контролем. Таким образом, все

гистологические варианты ДНЯ оказывают негативное воздействие на фолликулярный аппарат яичников, однако наибольшее угнетение фолликулогенеза отмечено при эндометриомах. Показано, что предоперационный уровень АМГ и КАФ статистически значимо ниже при эндометриомах по сравнению с неэндометриоидными кистами [75, 139]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами, которые имеют важное клиническое значение для прогнозирования репродуктивных исходов и выбора оптимальной лечебной тактики у пациенток репродуктивного возраста с ДНЯ.

Лапароскопическая цистэктомия имела особенности в зависимости от морфотипа новообразования. Так, при цистэктомии эндометриом возникли сложности при выделении капсулы кисты у 65% пациенток. В то же время, при цистэктомии серозных цистаденом подобные сложности возникли лишь у 26,7% пациенток. Это может быть связано с различиями в толщине стенки новообразования разных морфотипов. Действительно, морфологическое исследование подтвердило, что минимальная, медианная и максимальная толщина стенки серозных цистаденом составила 110 мкм, 130 мкм и 190 мкм соответственно. Для зрелых тератом эти показатели были выше: 215 мкм, 248 мкм и 296 мкм. Соответственно, средняя толщина стенки серозных цистаденом — $139,8 \pm 23,3$ мкм, зрелых тератом — $247,7 \pm 20,69$ мкм. Кроме того, морфотип новообразования влиял и на объем оперативного вмешательства. При лапароскопии помимо цистэктомии у 100% пациенток в 56,4% случаев требовалось рассечение спаек, а в 55,3% — сальпингоовариолизис. Это обусловлено тем, что эндометриомы чаще сопровождаются спаечным процессом в малом тазу.

Морфология различных типов ДНЯ действительно может сильно различаться [6, 66, 70, 107, 109, 112, 121, 124, 154]. Эндометриомы представляют собой четко очерченные однородные образования с внутренними включениями или перегородками [66, 154]. Дермоидные кисты имеют сложный состав твердых и кистозных компонентов, часто содержат жир или другие виды тканей [70, 112, 121, 124]. Серозные цистаденомы представляют собой крупные унилокулярные или мультилокулярные тонкостенные структуры [6, 107, 124].

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что хирургическое лечение ДНЯ оказывает негативное влияние на овариальный резерв пациенток. После удаления новообразований во всех группах наблюдалось достоверное снижение показателей овариального резерва, таких как уровень АМГ, КАФ, ИВ и ИК, по сравнению с дооперационными значениями и в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). Это указывает на ухудшение функционального состояния яичников после хирургического вмешательства.

Особенно выраженное снижение овариального резерва отмечено в группе пациенток с эндометриомами. Вероятно, это связано с более агрессивным ростом данного типа новообразований и необходимостью большего объема резекции ткани яичника. В группах же с серозными цистаденомами и зрелыми тератомами снижение оказалось менее значительным. Можно предположить, что морфологические особенности этих новообразований позволяют выполнить органосохраняющие операции с меньшей потерей функционально активной ткани яичников. Это подтверждает предположение о том, что степень повреждения яичников и снижения их функциональной активности зависит от морфологических особенностей новообразования. Агрессивный рост эндометриом требует большего объема резекции яичниковой ткани, что и приводит к более резкому снижению овариального резерва.

Кроме того, была выявлена прямая корреляционная зависимость между частотой применения интраоперационной коагуляции при цистэктомии и степенью снижения овариального резерва ($r=0,76$, $p < 0,01$). Это говорит о том, что применение коагуляции, необходимое для остановки кровотечения, также оказывает повреждающее действие на яичниковую ткань и ухудшает ее функциональное состояние после операции.

Цистэктомия яичников является основным хирургическим вмешательством, выполняемым у пациенток с ДНЯ. Однако данные о влиянии цистэктомии на овариальный резерв, особенно в зависимости от морфотипа новообразования, ограничены. В нескольких исследованиях изучалось влияние лапароскопической цистэктомии на овариальный резерв у пациенток с новообразованиями яичников.

Mansouri et al. провели проспективное исследование 113 женщин и обнаружили, что лапароскопическая цистэктомия снижает уровень АМГ в сыворотке крови после операции [73]. Аналогичным образом Ergun et al. наблюдали значительное снижение уровня АМГ после лапароскопической цистэктомии [58]. Эти данные свидетельствуют о том, что лапароскопическая цистэктомия может оказывать негативное влияние на овариальный резерв. Помимо уровня АМГ, оценивались и другие маркеры овариального резерва. Sweed et al. показали значительное уменьшение КАФ и объема яичников после лапароскопической цистэктомии [120]. Другими авторами обнаружено значительное снижение уровня АМГ независимо от типа используемого герметика после лапароскопической цистэктомии яичников с использованием гемостатических герметиков FloSeal или TachoSil в качестве [65]. Гистология и размер/тип кисты яичника также могут влиять на влияние цистэктомии на овариальный резерв. В журнале *Womens Health* (2018) сообщается, что размер и морфотип новообразования имеют значимую ассоциацию со снижением уровня АМГ в сыворотке крови после лапароскопической цистэктомии [117]. Kang et al. также обнаружили, что эндометриомы ассоциируются с большим снижением уровня АМГ по сравнению с другими морфотипами [65]. Эти данные позволяют предположить, что эндометриомы оказывают большее влияние на овариальный резерв в результате цистэктомии. Также изучались сроки проведения операции и объем коагуляции, используемых во время операции. Mansouri et al. обнаружили отрицательную значимую связь между объемом коагуляции и уровнем АМГ в сыворотке крови после операции [154]. Это позволяет предположить, что хирургическая техника, применяемая при цистэктомии, может влиять на овариальный резерв.

Таким образом, полученные результаты имеют важное практическое значение для выбора адекватной хирургической тактики с целью максимального сохранения овариального резерва у пациенток с ДНЯ. Необходим индивидуальный подход с учетом особенностей новообразований, а также поиск щадящих методов гемостаза для снижения повреждающего действия на яичники. Это позволит сохранить репродуктивный потенциал пациенток после оперативного лечения.

Проведенный анализ показал, что наименьшая частота восстановления естественной фертильности наблюдается при эндометриомах - только у 38% пациенток ($p=0,0242$). Это можно объяснить выраженным снижением овариального резерва вследствие деструктивного воздействия данного типа новообразования на ткань яичника. При серозных цистаденомах и зрелых тератомах показатели восстановления фертильности значительно выше - 48% и 60% соответственно. Вероятно, это связано с меньшим объемом повреждения репродуктивно значимых структур яичника при этих гистологических вариантах. Сходная закономерность прослеживается при анализе результатов ЭКО. Частота наступления беременности после ЭКО минимальна у пациенток с эндометриомами (32,4%), и выше при других морфотипах новообразований (50–58%). Аналогично, наименьшая эффективность комплексного лечения бесплодия отмечается в группе с эндометриомами, что обусловлено существенным снижением овариального резерва.

Влияние цистэктомии на фертильность и успех ЭКО у пациенток с ДНЯ изучено достаточно широко [8, 78, 90, 135, 141]. В ряде исследований изучалось влияние хирургического удаления эндометриомы на овариальный резерв, результаты фертильности и частоту успешных ЭКО. В систематическом обзоре, проведенном Kheil et al., оценивалось влияние хирургического удаления эндометриомы на результаты ВРТ. Они обнаружили, что хирургическое лечение эндометриомы может привести к повреждению овариального резерва и снижению шансов на оплодотворение [78]. Однако частота наступления беременности, имплантации, оплодотворения и рождения живых детей в обеих группах была одинаковой [78]. Gomez et al. провели крупное исследование, чтобы определить, как влияет удаление новообразования яичника на показатели успешности ЭКО/ИКСИ. Они проанализировали данные 550 пациенток, прошедших процедуру ЭКО/ИКСИ в период с 2002 по 2011 год с новообразованиями яичников ≤ 5 см до начала лечения [90]. Было установлено, что у пациенток после цистэктомии количество извлеченных ооцитов было значительно ниже, чем в контрольной группе, но при этом частота наступления клинической беременности и частота живорождения были одинаковыми [90]. В другом ретроспективном когортном

исследовании Garcia-Velasco et al. изучали, улучшает ли органосохраняющая операция по удалению эндометриомы яичника перед циклом ЭКО результаты фертильности [135]. Они не обнаружили существенных различий между женщинами, которые сразу приступили к ЭКО без операции, и теми, кто перенес консервативную операцию на яичниках, в отношении ответа на гонадотропины, частоты оплодотворения, частоты имплантации и частоты наступления беременности [135]. В ретроспективном исследовании "случай-контроль", проведенном Roustan et al., сравнивались результаты ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом, вызванным предшествующей цистэктомией эндометриомы, и у женщин с идиопатической недостаточностью яичников [141]. Они обнаружили, что результаты ЭКО и частота живорождения были значительно ниже у женщин со снижением овариального резерва после цистэктомии по поводу эндометриомы по сравнению с группой сравнения [141]. Кроме того, в систематическом обзоре Miller была поставлена задача определить парадигму лечения эндометриомы в контексте сохранения фертильности. В обзоре сделан вывод о том, что при эндометриоме размером ≥ 3 см, вызывающей боль или бесплодие, следует проводить иссечение капсулы. Также было высказано предположение, что хирургическое вмешательство может повысить количество антральных фолликулов и частоту имплантации [116].

Таким образом, тип ДНЯ оказывает определяющее влияние на прогноз восстановления фертильности после органосохраняющего лечения. Эти данные необходимо учитывать при выборе хирургической тактики и методов вспомогательных репродуктивных технологий для оптимизации лечения бесплодия в каждом конкретном клиническом случае.

Восстановление фертильности у пациенток репродуктивного возраста с ДНЯ является важной клинической задачей. Успех зависит от множества факторов, что требует разработки инструментов для прогнозирования исходов лечения. В связи с этим целью данного диссертационного исследования стала разработка балльной шкалы на основании полученных в результате ретро- и проспективного анализа значимых клинических, анамнестических и инструментальных показателей для

оптимизации персонализированного подхода к ведению пациенток с ДНЯ и бесплодием.

Балльная шкала была разработана с использованием методов многомерного статистического анализа. В исследование были включены наиболее значимые предикторы репродуктивного прогноза, выявленные в ходе однофакторного и многофакторного анализа. Для каждого фактора рассчитывали ОШ и определяли количество баллов (от 1 до 3) в зависимости от силы влияния на прогноз. Суммирование баллов позволило значимо разделить пациенток на группы высокого и низкого риска по неэффективности лечения бесплодия.

Разработанная балльная шкала позволяет оптимизировать выбор лечебной тактики с учетом индивидуального прогноза восстановления фертильности у конкретной пациентки. Шкала учитывает 11 наиболее значимых клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных факторов. Каждому фактору присваивается определенное количество баллов от 1 до 3 в зависимости от его прогностической роли.

Анализ показал, что наибольшее количество баллов получают такие неблагоприятные факторы, как возраст старше 30 лет, длительное бесплодие, тревожное расстройство, гормональные нарушения, эндометриоидный морфотип новообразования, низкий уровень АМГ и применение коагуляционного гемостаза при операции. Суммирование баллов по всем показателям позволяет разделить пациенток на группы высокого и низкого риска по неэффективности лечения бесплодия. Пороговое значение составило 18 баллов. Диагностическая ценность шкалы подтверждена высоким показателем площади под ROC-кривой. Чувствительность модели составила 88,7%, специфичность — 82,9%.

Клиническая апробация шкалы в исследуемой группе из 170 пациенток показала ее высокую прогностическую значимость. Фертильность удалось восстановить у 117 пациенток (68,8%). Разработан онлайн-калькулятор для удобства использования шкалы в клинической практике (Рисунок 24). Его применение позволяет оптимизировать планирование лечения с учетом индивидуального прогноза восстановления фертильности.

Таким образом, предложенная балльная шкала является эффективным инструментом персонифицированного подхода к ведению пациенток репродуктивного возраста с ДНЯ. Ее использование повышает вероятность успешного восстановления фертильности за счет выбора оптимальной хирургической тактики и методов вспомогательных репродуктивных технологий в каждом конкретном клиническом случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие важные выводы. Во-первых, у пациенток с ДНЯ и бесплодием отмечается снижение овариального резерва по сравнению со здоровыми женщинами. Во-вторых, степень снижения овариального резерва зависит от морфологического типа новообразования и имеет следующую последовательность: наибольшее снижение наблюдается при эндометриомах, меньшее - при серозных цистаденомах и зрелых тератомах. В-третьих, цистэктомия приводит к дополнительной потере овариального резерва, причем наибольшая потеря резерва отмечается после удаления эндометриом, меньшая - после удаления серозных цистаденом и зрелых тератом. Таким образом, полученные данные имеют важное клиническое значение для прогнозирования состояния овариального резерва и репродуктивного потенциала у пациенток с ДНЯ.

Результаты исследования показывают, что в пределах одного морфологического типа новообразования у женщин аналогичного возраста степень снижения овариального резерва зависит от локализации и размеров новообразования. В частности, при парапортальном расположении новообразования отмечается достоверно более выраженное снижение овариального резерва по сравнению с периферическим расположением ($p < 0,05$). Кроме того, с увеличением размеров новообразования также наблюдается достоверно более значимое снижение овариального резерва ($p < 0,05$). Полученные данные демонстрируют, что помимо морфологического типа новообразования, на величину снижения овариального резерва влияют такие факторы, как локализация и размеры новообразования. Эти факторы необходимо учитывать при оценке репродуктивного потенциала пациенток с ДНЯ.

Исследование показало, что у пациенток с ДНЯ и бесплодием частота восстановления фертильности после лечения зависит от морфологического типа новообразования. Так, общая частота наступления беременности после удаления эндометриом составила 58% (из них 38% - спонтанная беременность, 20% - с применением ВРТ). После удаления серозных цистаденом частота беременности

составила 70% (48% — спонтанная, 22% — с помощью ВРТ). Наилучшие результаты получены в группе пациенток с дермоидными кистами - частота беременности 80% (60% — спонтанная, 20% — ВРТ). Таким образом, тип новообразования яичников является важным фактором, влияющим на прогноз восстановления репродуктивной функции после органосохраняющего лечения доброкачественных новообразований. Эти данные необходимо учитывать при консультировании пациенток относительно перспектив сохранения фертильности.

Балльная шкала прогнозирования позволяет с точностью в 84,7% (специфичность 82,9%, чувствительность 88,7%) прогнозировать восстановление фертильности у больных с ДНЯ и бесплодием, что позволяет выработать персонифицированный подход к ведению таких пациенток.

Комплексное лечение бесплодия у 170 пациенток с ДНЯ привело к восстановлению фертильности у 117 пациенток (68,8%). Относительно высокая частота восстановления фертильности связана с персонифицированным ведением пациенток, с максимально щадящей цистэктомией, в подавляющем большинстве случаев без коагуляционного гемостаза.

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

1. Клинико-anamnestическими особенностями когорты инфертильных женщин с доброкачественными новообразованиями яичников выступают дисменорея (ОШ=5,46; 95% ДИ: 1,16-21,64), диспареуния (ОШ=4,56; 95% ДИ: 0,96-17,63), хронические тазовые боли (ОШ=3,51; 95% ДИ: 1,07-11,49), гиперплазия (ОШ=3,1; 95% ДИ: 0,76-11,83) и полипы эндометрия (ОШ=2,71; 95% ДИ: 0,9-8,14), тревожные расстройства (ОШ=2,96; 95% ДИ: 1,31-6,69), внутриматочные манипуляции в анамнезе (ОШ=2,82; 95% ДИ: 1,36-5,85), воспалительные заболевания матки и придатков (ОШ=2,47; 95% ДИ: 1,35-4,52), перенесенные ранее инфекции, передаваемые половым путем (ОШ=2,47; 95% ДИ: 1,42-4,3), а также половой дебют в возрасте до 15 лет (ОШ=2,03; 95% ДИ: 1,1-3,73).

2. Снижение овариального резерва пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников и бесплодием зависит от морфотипа, размеров и

локализации новообразования. Наиболее оно выражено при эндометриомах, меньше — при серозных цистаденомах и в наименьшей степени — при зрелых тератомах. Максимально овариальный резерв снижается при парапортальной локализации образования, минимально — при его периферическом расположении ($r=0,57$, $p < 0,05$). При этом размер новообразования имеет обратную корреляцию с показателями овариального резерва ($r = -0,8$, $p < 0,05$).

3. В снижении овариального резерва пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников существенная роль принадлежит хирургической технике выполнения цистэктомии. Для минимизации возможного отрицательного влияния на овариальный резерв захват и удержание яичника необходимо проводить только мягким зажимом, следует также минимизировать применение коагуляционного гемостаза и наложение швов. При необходимости выполнения коагуляционного гемостаза методом выбора следует считать прицельную аргоноплазменную коагуляцию.

4. Балльная шкала прогнозирования восстановления репродуктивной функции пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников и бесплодием, разработанная на основе созданной математической модели с учетом сочетанного влияния пред- и интраоперационных факторов риска, позволяет с точностью 84,7% (специфичность — 82,9%, чувствительность — 88,7%) прогнозировать результативность восстановления репродуктивной функции после хирургического лечения.

5. Персонализированный алгоритм ведения инфертильных женщин с доброкачественными новообразованиями яичников и бесплодием с использованием балльной шкалы позволяет повысить частоту наступления беременности в целом в 2,5 раза (68,8% против 27,5%, $p < 0,0001$), при эндометриомах — в 2,9 раза (58,0% против 20,0%, $p < 0,0001$), при серозных цистаденомах — в 2 раза (70,0% против 34,4%, $p < 0,0001$), при зрелых тератомах — в 1,9 раза (80,0% против 41,8%, $p < 0,0001$).

Полученные результаты позволяют сформулировать **практические рекомендации:**

1. На этапе планирования лечения инфертильных женщин с ДНЯ, наряду с оценкой овариального резерва, необходимо особое внимание уделять таким клинико-anamnestическим данным, как возраст полового дебюта, эпизоды воспаления в анамнезе, инфекции, передаваемые половым путем, дисменорея, диспареуния, хронические тазовые боли, внутриматочные манипуляции в анамнезе, гиперплазия и полипы эндометрия, тревожные расстройства.

2. При использовании QR-кода следует заполнить определенную таблицу с указанием параметров, имеющих предиктивное значение. Вводить параметры в таблицу могут и лечащий врач, и пациентка. Результатом будет определение условной цифры в баллах, которая коррелируется с вероятностью восстановления репродуктивной функции.

3. Во время дооперационного обследования необходимо использовать предлагаемый алгоритм ведения инфертильных пациенток с ДНЯ. При получении в ходе оценки по предлагаемой балльной шкале 18 баллов и более следует относить пациентку к группе высокого риска неудачи преодоления инфертильности после операции. Таким женщинам необходимо рекомендовать забор ооцитов и их криоконсервацию до выполнения оперативного вмешательства.

4. В ходе цистэктомии необходимо стремиться к минимальному использованию коагуляционного гемостаза как фактора, потенциально снижающего овариальный резерв. Методом выбора при использовании коагуляционного гемостаза является прицельная аргоноплазменная коагуляция. При достаточной квалификации эндоскопического хирурга необходимость интраоперационного гемостаза в зависимости от морфотипа новообразования при эндометриомах можно снизить на 20,0%, при серозных цистаденомах — на 65,0%, при зрелых тератомах — на 82,0%. Для минимизации травмы яичника захват и его удержание следует осуществлять исключительно мягким зажимом.

5. После оперативного вмешательства в объеме цистэктомии и успешной коррекции других факторов бесплодия во время лапароскопии целесообразна

выжидательная тактика в течение 12 месяцев. В случае не наступления беременности необходимо применить ЭКО и ПЭ.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективны разработки моделей прогнозирования восстановления репродуктивной функции у пациенток с иными (не включенными в данное исследование) ДНЯ. Учитывая тотальный тренд на отсроченное деторождение, актуально создание моделей, позволяющих рассчитать индивидуальный прогноз восстановления репродуктивной функции после цистэктомии у инфертильных пациенток позднего репродуктивного возраста с ДНЯ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ — антимюллеров гормон

ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ВПЧ — вирус папилломы человека

ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии

ДИ — доверительный интервал

ДНЯ — доброкачественные новообразования яичников

ИВ — индекс васкуляризации

ИК — индекс кровотока

ИКСИ — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

ИМТ — индекс массы тела

ИППП — инфекции, передаваемые половым путем

КАФ — количество антральных фолликулов

ОР — отношение риска

ОШ — отношение шансов

ПЭ — перенос эмбриона

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

AUC — площадь под ROC-кривой

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айрапетян, А.А. Связь между кистой яичника и бесплодием. XVI международная научно-практическая конференция / А.А. Айрапетян, Е.С. Бурак // МЦНС «НАУКА И ПРОСВЕЩЕНИЕ» : сборник статей XVI Международной научно-практической конференции. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение». – 2022. – 306 с.
2. Анненкова, Е.И. Методы улучшения исходов лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриоидными кистами яичников / Е.И. Анненкова, В.Е. Радзинский // Доктор.Ру. — 2020. — №19(1). — С. 30–33.
3. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом яичников: современный взгляд на проблему / М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, М.З. Абитова [и др.] // Гинекология. — 2020. — № 22 (5). — С. 44–49.
4. Влияние эпигенетических процессов на экспрессию генов стероидных рецепторов при миоме матки / Ф.М. Есенева, О.Н. Шалаев, А.А. Оразмурадов [и др.] // Трудный пациент. — 2017. — №1-2. — С. 23–26.
5. Гасымова, Д.М. Клинико-анамнестические особенности пациенток с осложнениями доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников / Д.М. Гасымова, Н.Н. Рухляда // Российский вестник акушера-гинеколога. —2017. — №17(4). — С.72-77.
6. Гинекология: национальное руководство / под ред. В. И. Кулакова [и др.] - 2-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1040 с.
7. Дорфман, М. Ф. Моделирование и хирургическая навигация в оперативной гинекологии / М. Ф. Дорфман, А. С. Гаспаров // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. — 2020. — №3 (29). — С. 18–24.
8. Дубинская, Е. Д. Отдаленные результаты лечения бесплодия у пациенток с эндометриомами / Е. Д. Дубинская, А. А. Дутов // Тенденции развития науки и образования. – 2018. – № 42–4. – С. 52–56.

9. Жуковская, С. В. Оптимизация тактики преодоления бесплодия у женщин с овариальным эндометриозом / С. В. Жуковская, С. В. Жуковская // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2021. – Т. 11. — № 2. – С. 207-216.
10. Клинические рекомендации МЗ РФ. Неэпителиальные опухоли яичников, 2020 год, ID:541.
11. Лабораторные предикторы восстановления фертильности у пациенток с кистами яичников после лапароскопического лечения бесплодия / О.Б. Калинин, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. - 2019. - Т. 19. - №1-2. - С. 54-58.
12. Лечение эндометриоидных кист яичника с позиции сохранения фертильности: обзор современных методов / Б.И. Айзикович, С.В. Зотов, В.М. Кулешов [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. — 2021.— №2(85). — С. 32–39.
13. Матейкович, Е. А. Доброкачественные опухоли и опухолеподобные поражения яичников: структура, методы диагностики, тактика оказания медицинской помощи / Е. А. Матейкович, Т. П. Шевлюкова, А. Л. Чернова // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – Т. 22, № 1(105). – С. 100-104.
14. Моделирование и хирургическая навигация при лечении доброкачественных новообразований яичников / М.Ф. Дорфман, А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. — 2023. — Т. 11. — С. 18–24.
15. Морфофункциональное состояние и рецептивность эндометрия у пациенток с эндометриозом яичников / Л.М. Михалева, А.А. Соломатина, Т.Н. Хованская [и др.] // Проблемы репродукции. — 2020. — №26(3). — С. 68–75.
16. Морфофункциональное состояние эндометрия у пациенток до и после органосохраняющих операций по поводу доброкачественных опухолей яичников / А.А. Соломатина, Л.М. Михалёва, М.Ю. Тюменцева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2022. — №21(3). — С. 45–52.
17. Муллина, И. А. Прогнозирование и профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте : специальность 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия : диссертация на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Муллина Ирина Александровна ; Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы. – Москва, 2024.

18. Необходимость оперативного лечения эндометриоза в репродуктивном периоде / Е. В. Попова-Петросян, А. А. Довгань, Э. И. Ряпова, М. А. Довгань // Таврический медико-биологический вестник. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 105-110.

19. Овариальный резерв и имплантационные свойства эндометрия у пациенток после органосохраняющих операций по поводу эндометриозных образований яичников / А.А. Соломатина, Л.М. Михалёва, И.З. Хамзин [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2021. — №20(1). — С. 64–70.

20. Овариальный резерв при различных морфотипах доброкачественных опухолей яичников у пациенток с бесплодием / А.С. Гаспаров, С.Л. Вартамян, М.Ф. Дорфман [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2022. — № 21(6). — С. 59–64.

21. Отдаленные результаты лечения бесплодия у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников / С.Л. Вартамян, А.С. Гаспаров, М.Ф. Дорфман [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. — 2023. — Т.11. Спецвыпуск. — С. 54–58.

22. Отдаленные результаты органосохраняющего лечения доброкачественных новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста / Н.М. Подзолкова, Н.Л. Шамугия, В.Б. Осадчев [и др.] // Проблемы репродукции. — 2021. — №27(5). — С. 84–91.

23. Парапортальная локализация эндометриозной кисты яичника и ее влияние на овариальный резерв и интенсивность хронических тазовых болей / А.С. Гаспаров, М.Ф. Дорфман, Е.Д. Дубинская [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 27–33.

24. Прединформативный подход к менеджменту женщин, страдающих гиперплазией эндометрия без атипии / М.Р. Оразов, Р.Е. Орехов, Л.М. Михалёва, И.А. Муллина // Медицинский алфавит. — 2023. — №3. — С. 8–13.

25. Принципы диагностики новообразований яичника: минимизация ошибок / А.Э. Протасова, А.А. Цыпурдеева, Н.Д. Цыпурдеева, И.А. Солнцева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 4. – С. 71–82.
26. Прогнозирование пролиферативной активности лейомиомы матки. Модель дифференциальной диагностики простой и клеточной лейомиомы / А.С. Гаспаров, М.Ф. Дорфман, Е.Д. Дубинская [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2022. — №21(3). — С. 63–69.
27. Прогностическая значимость клинико-лабораторных и ультразвуковых показателей простой и клеточной миомы матки / А.С. Гаспаров, М.Ф. Дорфман, Е.Д. Дубинская, Е.В. Губанова // Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии», Сочи, 07–10 сентября 2022 года. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 20-22.
28. Радзинский, В.Е. Предиктивное акушерство / Радзинский В.Е. — М.: StatusPraesens, 2021. — 520 с.
29. Рецептивный статус эндометрия при доброкачественных опухолях яичников до и после органосохраняющих операций / Е.А. Тумасян, А.Е. Бирюков, Н.А. Грачева [и др.] // Архив патологии. — 2022. — №84(4). — С. 29-37.
30. Роговская, С. И. Практическая кольпоскопия / С. И. Роговская. – М: ГЭОТАР–Медиа, 2020. – 256 с.
31. Связь депрессии и тревоги с соматическими заболеваниями: роль негативных внешних факторов / Г.В. Рукавишников, А.С. Ракитько, Е.Д. Касьянов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. — 2023. — №123(4-2). — С. 74-80.
32. Смирнова, А. В. Особенности ранней диагностики новообразований яичников / А.В. Смирнова, А.И. Малышкина, Е.П. Хрушкова // РМЖ. Мать и дитя. — 2023. — №2. — С. 105-111.
33. Современные методы исследования в диагностике доброкачественных новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста / З.М. Икромова,

С.Х. Холова, Э.Х. Хушвахтова, М.Х. Курбанова // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2017. — №1. — С. 26-30.

34. Соломатина, А.А. Влияние современных методов гемостаза на овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках / А.А. Соломатина, И.З. Хамзин, М.Ю. Тюменцева // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6. — № 4. – С. 45-51.

35. Состояние овариального резерва у пациенток с бесплодием после операций по поводу двусторонних эндометриоидных кист яичников / И.Ю. Ершова, К.В. Краснопольская, А.А. Попов [и др.] // Проблемы репродукции. — 2021. — №27(4). — С. 56–63.

36. Спиридонова, Н. В. Оценка сопутствующей гинекологической патологии в группе пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников / Н. В. Спиридонова, А. А. Демура, В. Ю. Щукин // Медицинский алфавит. — 2020. — №16. — С. 10–14.

37. Течение беременности и родов у пациенток с доброкачественными образованиями яичников / А. А. Калашник, Л. Н. Щербакова, М. В. Алексеенкова, О. Б. Панина // Хирургическая практика. – 2020. – № 1(41). – С. 64-71.

38. Чугунова, Н. А. Овариальный резерв у больных с пограничными опухолями яичников после хирургического лечения / Н. А. Чугунова, Л. В. Покуль // Медицинский алфавит. – 2020. – № 16. – С. 21-25.

39. Уварова, А.И. Органосохраняющая тактика лечения эндометриоза яичников, как метод сохранения овариального резерва / А.И. Уварова, З.С. Румянцева, Н.И. Волоцкая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70. — №4. – С. 41558125.

40. Эндометриома: овариальный резерв и тактика ведения / Л. Г. Пивазян, А. Л. Унанян, О. Ф. Пойманова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27. — №5. – С. 77–83.

41. Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина [и др.] // Гинекология. — 2019. — №21 (1). — С. 38–43.

42. A case-control study of benign ovarian tumours / M. Booth, V. Beral, N. Maconochie [et al.] // *J. Epidemiol. Community Health*. — 1992. — N46(5). — P. 528–531.
43. A panel of eight microRNAs is a good predictive parameter for triple-negative breast cancer relapse / H.C. Hong, C.H. Chuang, W.C. Huang [et al.] // *Theranostics*. — 2020. — N10(19). — P. 8771-8789.
44. Advancing precision medicine for acute respiratory distress syndrome / J.R. Beitler, B.T. Thompson, R.M. Baron [et al.] // *Lancet Respir. Med*. — 2022. — N10(1). — P. 107-120.
45. Alammari, R. Impact of Cystectomy on Ovarian Reserve: Review of the Literature / R. Alammari, M. Lightfoot, H.C. Hur // *J. Minim. Invasive Gynecol*. — 2017. — N24(2). — P. 247-257.
46. Anti-Müllerian Hormone and OPU-ICSI Outcome in the Mare / M. Papas, J. Govaere, S. Peere [et al.] // *Animals (Basel)*. — 2021. — N11(7). — P. 2004.
47. Antimüllerian hormone as a predictor of live birth following assisted reproduction: an analysis of 85,062 fresh and thawed cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System database for 2012-2013 / R. Tal, D.B. Seifer, E. Wantman [et al.] // *Fertil. Steril*. — 2018. — N109. — P. 258–265.
48. Anti-Mullerian Hormone Changes Following Laparoscopic Ovarian Cystectomy: A Prospective Comparative Study / H.Y. Cho, S.T. Park, S.H. Park, M.S. Kyung // *Int. J. Womens Health*. — 2021. — N13. — P. 691-698.
49. Antman, E.M. Precision medicine in cardiology / E.M. Antman, J. Loscalzo // *Nat. Rev. Cardiol*. — 2016. — N13(10). — P. 591-602.
50. Are ovarian reserve tests reliable in predicting ovarian response? Results from a prospective, cross-sectional, single-center analysis / C. Peluso, R. Oliveira, G.Z. Laporta [et al.] // *Gynecol. Endocrinol*. — 2021. — N37(4). — P. 358-366.
51. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-

stimulating hormone level / D.J. Hendriks, B.W. Mol, L.F. Bancsi [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2005. — Vol. 83(2). — P. 291-301.

52. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone / R. Fleming, D.B. Seifer, J.L. Frattarelli, J. Ruman // *Reprod. Biomed. Online.* —2015. — N 31. — P. 486–496.

53. Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve / M. Kitajima, K. Newaz Khan, A. Harada [et al.] // *Front. Biosci. (Elite Ed)* — 2018. — N10(1). — P. 92–102.

54. Association of Endometrioma Size with Serum Anti-mullerian Hormone / O.K. Akgul, H. Guraslan, E.E. Kovalak [et al.] // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* — 2022. — №32(9). — P. 1132-1136.

55. Bedenk, J. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility / J. Bedenk, E. Vrtačnik-Bokal, I. Virant-Klun // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2020. — №37(1). — P. 89-100.

56. Campbell, S. Ultrasound Evaluation in Female Infertility: Part 1, the Ovary and the Follicle / S. Campbell // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* — 2019. — №46(4). — P. 683-696.

57. Cedars, MI. Evaluation of Female Fertility-AMH and Ovarian Reserve Testing / M.I. Cedars // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2022. — Vol. 17;107(6). — P. 1510-1519.

58. Changes in markers of ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy / B. Ergun, M. Ozsurmeli, O. Dunder [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* — 2015. — N22. — P. 997–1003.

59. Characteristics of patients with stage III and IV ovarian endometriomas and trends in postoperative anti-Mullerian hormone changes / K. Gao, W. Lian, R. Zhao, J. Xiong // *Arch. Med. Sci.* — 2023. — N19(3). — P. 800-804.

60. Chronic Chlamydia infection in human organoids increases stemness and promotes age-dependent CpG methylation / M. Kessler [et al.] // *Nat. Commun.* — 2019. — N10(1). — P. 1194.

61. Chun, S. Comparison of early postoperative decline of serum antimullerian hormone levels after unilateral laparoscopic ovarian cystectomy between patients categorized according to histologic diagnosis / S. Chun, H.J. Cho, Y.I. Ji // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* — 2016. — N 55. — P. 641–645.
62. Clinical Advances in Sex- and Gender-Informed Medicine to Improve the Health of All: A Review // D. Bartz, T. Chitnis, U.B. Kaiser [et al.] // *JAMA Intern. Med.* — 2020. — N180(4). — P. 574-583.
63. Comparing four ovarian reserve markers—associations with ovarian response and live births after assisted reproduction / T. Brodin, N. Hadziosmanovic, L. Berglund [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol.Scand.* — 2015. — N 94. — P. 1056–1063.
64. Comparing Two- and Three-dimensional Antral Follicle Count in Patients with Endometriosis / A.R.O. Rodrigues, R.A.M. de Sá, G.C. Velarde [et al.] // *J. Med. Ultrasound.* — 2022. — N30(4). — P. 282-286.
65. Comparison of hemostatic sealants on ovarian reserve during laparoscopic ovarian cystectomy / J.H. Kang, Y.S. Kim, S.H. Lee, W.Y. Kim // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2015. — N194. — P. 64-67.
66. Comparison of immunohistochemical characteristics of endometriomas with non-endometriotic benign ovarian cysts / F.T. Cagiran, Z. Kali, P. Kirici, O. Celik // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2022. — N26(20). — P.7594-7599.
67. Comparison of the impact of laparoscopic endometriotic cystectomy and vaporization on postoperative serum anti-Mullerian hormone levels / N. Saito, Y. Yamashita, K. Okuda [et al.] // *Asian. J. Endosc.Surg.*
68. Decline of serum antimullerian hormone levels after laparoscopic ovarian cystectomy in endometrioma and other benign cysts: a prospective cohort study / S.K. Kwon, S.H. Kim, S.C. Yun [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2014. — N101. — P. 435–441.
69. DeMeo, D.L. Sex and Gender Omic Biomarkers in Men and Women With COPD: Considerations for Precision Medicine / D.L. DeMeo // *Chest.* — 2021. — N160(1). — P. 104-113.

70. Desita, F. Typical and atypical magnetic resonance imaging manifestation of ovarian mature cystic teratomas: A report of two cases / F. Desita, L. Mardiyana // *Radiol. Case Rep.* — 2023. — N18(9). — P. 2948-2954.
71. Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines / M. Hirsch, M.R. Begum, É. Paniz [et al.] // *BJOG.* — 2018. — N125. — P. 556–564.
72. Does Anti-Müllerian hormone vary during a menstrual cycle? A systematic review and meta-analysis / R. Khodavirdilou, M. Pournaghi, Y. Rastgar Rezaei [et al.] // *J. Ovarian. Res.* — 2022. — N15(1). — P. 78.
73. Effect of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with ovarian cyst / G. Mansouri, M. Safinataj, A. Shahesmaeili [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* — 2022. — N13:964229.
74. 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. — N215. — P. 589.
75. Effects of cystectomy for ovary benigncyst on ovarian reserveand pregnancy outcomeofin vitro fertilization-embryo transfer cycle / X.R. Zhang, L.L. Ding, R. Tang [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* — 2016. — N51(3). — P. 180-185.
76. Effects of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with endometrioma and dermoid cyst / C. Karadağ, S. Demircan, A. Turgut, E. Çalışkan // *Turk. J. Obstet. Gynecol.* — 2020 — N17(1). — P. 15-20.
77. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization / J.L. Evers, P. Slaats, J.A. Land [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1998. — N69. — 1010–1014.
78. Endometrioma And Assisted Reproductive Technology: A Review / M.H. Kheil [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2022. — N39(2). — P. 283-290.
79. Endometrioma \leq 3 cm in diameter per se does not affect ovarian reserve in intracytoplasmic sperm injection cycles / I. Esinler, G. Bozdog, I. Arikan [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2012. — N74. — P. 261–264.

80. Endometriosis / K.T. Zondervan, C.M. Becker, K. Koga [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* — 2018. — N4. — P. 9.
81. ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis / F. Tuttlies, J. Keckstein, U. Ulrich [et al.] // *Zentralbl. Gynakol.* — 2005. — N127. — P. 275-281.
82. ESHRE guideline: endometriosis / C.M. Becker, A. Bokor, O. Heikinheimo [et al.] // *Hum. Reprod. Open.* — 2022. — 2022(2): hoac009.
83. ETIC Endometriosis Treatment Italian Club. When more is not better: 10 'don'ts' in endometriosis management. An ETIC* position statement. / *Hum. Reprod. Open.* — 2019. — Vol. hoz009.
84. European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G.A. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2014. — N29. — P. 400–412.
85. Evaluation of Ovarian Reserve Tests and Age in the Prediction of Poor Ovarian Response to Controlled Ovarian Stimulation-A Real-World Data Analysis of 89,002 Patients / X. Wang, L. Jin, Y.D. Mao [et al.] // *Front. Endocrinol (Lausanne).* — 2021. — N12:702061.
86. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata / R.J. Hart, M. Hickey, P. Maouris, W. Buckett // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008:CD004992–CD004992.
87. Female age, serum antimüllerian hormone level, and number of oocytes affect the rate and number of euploid blastocysts in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles / A. La Marca, M.G. Minasi, G. Sighinolfi [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2017. — N 108. — P. 777–783.
88. Female reproductive health impacts of Long COVID and associated illnesses including ME/CFS, POTS, and connective tissue disorders: a literature review / B. Pollack, E. von Saltza, L. McCorkell [et al.] // *Front. Rehabil. Sci.* — 2023. — N4:1122673.
89. Female subfertility / C.M. Farquhar, S. Bhattacharya, S. Repping [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* — 2019. — N5.– P. 7.

90. Fertility After Ovarian Cystectomy: How Does Surgery Affect IVF/ICSI Outcomes? / R. Gomez [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* — 2019. — N79(1). — P. 72-78.
91. Fertility preservation in women with benign gynaecological conditions / P. Santulli, C. Blockeel, M. Bourdon [et al.] // *Hum. Reprod. Open.* — 2023;2023(2): hoad012. Published 2023 Apr 6.
92. Fertility Preservation in Women with Endometriosis / S. Rangi, C. Hur, E. Richards, T. Falcone // *J. Clin. Med.* — 2023. — N12(13). — P. 4331.
93. From a circle to a sphere: the ultrasound imaging of ovarian follicle with 2D and 3D technology / C. Re, M. Mignini Renzini, A. Rodriguez [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* — 2018. — N 3. — P. 1–5.
94. Gardner, D.K. Assessment of human embryo development using morphological criteria in an era of time-lapse, algorithms and 'OMICS': is looking good still important? / D.K. Gardner, B. Balaban // *Mol. Hum. Reprod.* — 2016. — Vol. 22(10). —P. 704-718.
95. Gauze packing may be a better hemostatic method to protect ovarian reserve during laparoscopic endometrioma cystectomy than conventional hemostatic methods / S. Chen, D. Chen, L. Wang, M. Xie // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2023. —N308(3). — P. 927-934.
96. Grisendi, V. Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of Poseidon Classification / V. Grisendi, E. Mastellari, A. La Marca // *Front Endocrinol (Lausanne).* — 2019. — N10. — P. 281.
97. Hulka, J. F. Classification of adnexal adhesions: a proposal and evaluation of its prognostic value / J. F. Hulka, K. Omran, G. S. Berger // *Fertil. Steril.* – 1978. – Vol. 30, № 6. – P. 661–665.
98. 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. — N94. — P. 343–349.

99. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis / J.S. Younis, N. Shapso, R. Fleming [et al.] // *Hum. Reprod. Update*. 2019. — N25. — P. 375–391.

100. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery / I. Streuli, D. de Ziegler, V. Gayet. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2012. — N27. — P. 3294–3303.

101. Indications for Pelvic Examination / D. Evans, S. Goldstein, A. Loewy, A.D. Altman // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2019. — N41(8). — P. 1221-1234.

102. Inflammation related to high-mobility group box-1 in endometrial ovarian cyst / M. Ikeda, Y. Negishi, S. Akira [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* — 2021. — N145:103292.

103. Influence of endometrioma size on ART outcomes / M. Bourdon, Y. Dahan, C. Maignien [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. — 2022. — N45(6). — P. 1237-1246.

104. Is There a hidden burden of disease as a result of epigenetic epithelial-to-mesenchymal transition following Chlamydia trachomatis genital tract infection? / M. Cazzaniga [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2021. — N224. — S. 2 — P. 128-136.

105. Jee, B.C. Efficacy of ablation and sclerotherapy for the management of ovarian endometrioma: A narrative review / B.C. Jee // *Clin. Exp. Reprod. Med.* — 2022. — №49(2). — P. 76-86.

106. Jiang, D. Effect of endometrioma and its surgical excision on fertility (Review) / D. Jiang, X. Nie // *Exp. Ther. Med.* — 2020. — N20(5). — P. 114.

107. Limaiem, F. Ovarian Cystadenoma / F. Limaiem, M.R. Lekkala, M. Mlika // In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*.

108. Łuczak, J. What recent primary studies tell us about ovarian teratomas in children: a scoping review / J. Łuczak, M. Bağlaj, P. Dryjański // *Cancer. Metastasis. Rev.* — 2020. — N39(1). — P. 321-329.

109. Mansour, S. Spectrum of Ovarian Incidentalomas: Diagnosis and Management / S. Mansour, S. Hamed, R. Kamal // *Br. J. Radiol.* — 2023. — N96(1142):20211325.

110. Massive Leiomyomata and Severe Endometriosis Resulting in a Frozen Pelvis in an Asymptomatic Patient / H. Wazir, M.S. Jain, E. Luvsannyam [et al.] // *Cureus*. — 2020. — N12(12):e12097.

111. Mature cystic teratoma of the ovary with a grossly visible, completely developed intestinal loop: A case report and review of the literature / Y. Cao, B. Wang, A.R. Jia [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2023. — N102(26). — P. 34081.

112. Mature Cystic Teratoma: An Integrated Review / L. Cong, S. Wang, S.Y. Yeung [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2023. — N24(7). — P. 6141.

113. Menopause: a cardiometabolic transition / R.E. Nappi, P. Chedraui, I. Lambrinoudaki, T. Simoncini // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2022. — N10(6). — P. 442-456.

114. Miao, Q. A case-control study on etiology of epithelial ovarian cancer in Shandong Province / Q. Miao, B.H. Kong // *Ai Zheng*. — 2006. — N25(7). — P. 871-875.

115. Milestones of Precision Medicine: An Innovative, Multidisciplinary Overview / García-Foncillas J., Argente J., Bujanda L. [et al.] // *Mol. Diagn. Ther.* — 2021. — 25(5). — P. 563-576.

116. Miller, C.E. The Endometrioma Treatment Paradigm when Fertility Is Desired: A Systematic Review / C.E. Miller // *J. Minim. Invasive Gynecol.* — 2021. — N28(3). — P. 575-586.

117. Ovarian cyst removal influences ovarian reserve dependent on histology, size and type of operation / M. Henes, T. Engler, F.A. Taran [et al.] // *Womens Health (Lond)*. — 2018. — N14:1745506518778992.

118. Ovarian Masses in Children and Adolescents: A Review of the Literature with Emphasis on the Diagnostic Approach / E. Birbas, T. Kanavos, F. Gkrozou [et al.] // *Children (Basel)*. — 2023. — N10(7). — P. 1114.

119. Ovarian microbiota, ovarian cancer and the underestimated role of HPV / M. Cazzaniga, M. Cardinali, F. Di Pierro, A. Bertuccioli // *Int J Mol Sci.* — 2022. — Vol. 16. — Iss. 23(24). — P. 16019.

120. Ovarian Reserve Following Laparoscopic Ovarian Cystectomy vs Cyst Deroofing for Endometriomas / M.S. Sweed, A.K. Makled, M.A. El-Sayed [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* — 2019. — N26(5). — P. 877-882.

121. Ovarian teratomas in women with anti-n-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: topography and composition of immune cell and neuroglial populations is compatible with an autoimmune mechanism of disease / A. Nolan, N. Buza, M. Margeta, J.T. Rabban // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2019. — N43(7). — P. 949-964.

122. Ovarian teratomas: Clinical features, imaging findings and management / M. Saleh, P. Bhosale, C.O. Menias [et al.] // *Abdom. Radiol.* — 2021. — N46. — P. 2293–2307.

123. Paraneoplastic neurological disorders in children with benign ovarian tumors / M.H. Hsu, C.C. Huang, P.L. Hung [et al.] // *Brain Dev.* — 2014. — N36(3). — P. 248-253.

124. Park, S.B. MRI features of ovarian cystic lesions / S.B. Park, J.B. Lee // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2014. — N40(3). — P. 503-515.

125. Peripheral lymphocyte populations in ovarian cancer patients and correlations with clinicopathological features / S. Ye, W. Chen, Y. Zheng [et al.] // *J. Ovarian. Res.* — 2022. — N15(1). — P. 43.

126. Predicting pressure injury using nursing assessment phenotypes and machine learning methods / W. Song, M.J. Kang, L. Zhang [et al.] // *J. Am. Med. Inform. Assoc.* — 2021. — N28(4). — P. 759-765.

127. Prediction model of gonadotropin starting dose and its clinical application in controlled ovarian stimulation / L. Hua, Y. Zhe, Y. Jing [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* — 2022. — N22(1). — P. 810.

128. Predictive value of antral follicle count and serum anti-Müllerian hormone: which is better for live birth prediction in patients aged over 40 with their first IVF treatment? / Y. Lee, T.H. Kim, J.K. Park [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2018. — N221. — P. 151–155.

129. Pregnancy and herbal medicines: An unnecessary risk for women's health-A narrative review / L.O. Bruno, R.S. Simoes, M. de Jesus Simoes [et al.] // *Phytother. Res.* — 2018. — N32(5). — P. 796-810.

130. Pregravid contraceptive use and fecundability: prospective cohort study / J.J. Yland, K.A. Bresnick, E.E. Hatch [et al.] // *BMJ.* — 2020. — №371: m3966 .

131. Preoperative serum anti-mullerian hormone level in women with ovarian endometrioma and mature cystic teratoma / J.Y. Kim, B.C. Jee, C.S. Suh, S.H. Kim // *Yonsei Med. J.* — 2013. — N54. — P. 921–926.

132. Prognostic indicators of assisted reproduction technology outcomes of cycles with ultralow serum antimüllerian hormone: a multivariate analysis of over 5,000 autologous cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System database for 2012-2013. / D.B. Seifer, O. Tal, E. Wantman [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2016. — Vol. 105(2). — P. 385-93.

133. Quality of Life (WHOQOL)-BREF [Electronic resource]. — Australia: World Health Organization, 2004. — Accessed: http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/whoqolbref/ru.

134. Reliability of AMH and AFC measurements and their correlation: a large multicenter study / P. Arvis, C. Rongièrès, O. Pirrello, P. Lehert // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2022. — N39(5). — P. 1045-1053.

135. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study / J.A. Garcia-Velasco [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2004. — N81(5). — P. 1194-1197.

136. Risk of high-grade serous ovarian cancer associated with pelvic inflammatory disease, parity and breast cancer / L.M. Stewart, K. Spilsbury, S. Jordan [et al.] // *Cancer. Epidemiol.* — 2018. — N55. — P. 110-116.

137. Sachedina, A. Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents / A. Sachedina, N. Todd // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* — 2020. — N12. — S. 17-17.

138. Serum anti-müllerian hormone is an effective indicator of antral follicle counts but not primordial follicle counts / Y. Zhou, K.L. Scott, E. Quin, M.W. Pankhurst // *Endocrinology*. — 2023. — N164(8):bqad098.

139. Short-term impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve tests in bilateral and unilateral endometriotic and nonendometriotic cysts / K.N. Salihoglu, B. Dilbaz, D.A. Cirik [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* — 2016. — №23. — P. 719–725.

140. Sonoelastography evaluation in the diagnosis of endometrial pathology combined with chronic endometritis in infertile women / I.K. Orishchak, O.M. Makarchuk, N.I. Henyk [et al.] // *J. Med. Life*. — 2022. — N15(3). — P. 397-404.

141. Surgical diminished ovarian reserve after endometrioma cystectomy versus idiopathic DOR: comparison of in vitro fertilization outcome / A. Roustan [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2015. — N4. — P. 840-847.

142. The characteristic ultrasound features of specific types of ovarian pathology (review) / A. Sayasneh, C. Ekechi, L. Ferrara [et al.] // *Int. J. Oncol.* — 2015. — N46(2). — P. 445-58.

143. The clinical outcome of laparoscopic surgery for endometriosis on pain, ovarian reserve, and cancer antigen 125 (CA-125): a cohort study / F. Sarbazi, E. Akbari, A. Karimi [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* — 2021. — N15(4). — P. 275-279.

144. The Effect of Laparoscopic Endometrioma Surgery on Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis / J. Moreno-Sepulveda, C. Romeral, G. Niño, A. Pérez-Benavente // *JBRA Assist. Reprod.* — 2022. — N26(1). — P. 88-104.

145. The effect of medication on serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in women of reproductive age: a meta-analysis / W.W. Yin, C.C. Huang, Y.R. Chen [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* — 2022. — N22(1). — P. 158.

146. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding / I. S. Fraser, H. O. Critchley, M. Broder, M. G. Munro // *Semin. Reprod. Med.* — 2011. — Vol. 29, № 5. — P. 383–390.

147. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve and the exploration of related factors assessed by serum anti-Mullerian hormone: a prospective cohort study / Y. Chen, H. Pei, Y. Chang [et al.] // *J. Ovarian. Res.* — 2014. — N7. — P. 108.

148. The optimal time for laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a prospective randomized controlled trial / Q. Wu, Q. Yang, Y. Lin [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2023. — N21(1). — P. 59.

149. The risk of infertility after surgery for benign ovarian cysts / L.M. Shandley, J.B. Spencer, L.M. Kipling [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt).* — 2023. — N32(5). — P. 574-582.

150. The role of blood flow in corpus luteum measured by transvaginal two-dimensional and three-dimensional ultrasound in the prediction of early intrauterine pregnancy outcomes / H. Han, X. Mo, Y. Ma [et al.] // *Front. Pharmacol.* — 2019. — N10. — P. 767.

151. The role of color Doppler in assisted reproduction: A narrative review / N. Sharma, M. Saravanan, L. Saravanan Mbbs, S. Narayanan // *Int. J. Reprod. Biomed.* — 2019. — N17(11). — P. 779-788.

152. The Stability of the Anti-Müllerian Hormone in Serum and Plasma Samples under Various Preanalytical Conditions / R. Vrzáková, V. Šimánek, O. Topolčan [et al.] // *Diagnostics (Basel).* — 2023. — N13(8). — P. 1501.

153. The Value of Anti-Müllerian Hormone in the Prediction of Spontaneous Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Lin, M. Jing, W. Zhu [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* — 2021. — N12. — P. 695157.

154. Tumour markers and histopathologic features of ovarian endometriotic cysts / S. Selcuk, M. Kucukbas, N. Koc [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2021. — N41(5). — P. 763-768.

155. Unoperated ovarian endometriomas and responsiveness to hyperstimulation / L. Benaglia, R. Pasin, E. Somigliana. [et al.] // *Hum. Reprod* — 2011. — N26. — P. 1356– 1361.

156. Usefulness of hemostatic sealants for minimizing ovarian damage during laparoscopic cystectomy for endometriosis / C. Choi, W.Y. Kim, D.H. Lee, Lee S.H. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* — 2018. — N44. — P. 532–539.

157. Using a Modified Polysaccharide as a Hemostatic Agent Results in Less Reduction of the Ovarian Reserve after Laparoscopic Surgery of Ovarian Tumors-Prospective Study / R. Moszynski, B. Burchardt, S. Sajdak [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. — 2022. — N59(1). — P. 14.

158. Wang, W.Q. A comparison of Doppler measures of ovarian blood flow between women with and without ovarian dysfunction and correlations of Doppler indices with ovarian dysfunction markers: a meta-analysis / W.Q. Wang, G.H. Chu, X.X. Hou // *Ann. Transl. Med.* — 2023. — N11(2). — P. 110.

159. Yarbrough, A. An Adolescent Girl with Acute-on-Chronic Abdominal Pain / A. Yarbrough, K. Kramolis, N. Patel // *Pediatr. Ann.* — 2023. — N52(1). — P. 36-38.

160. Young, R.H. Ovarian tumors: a survey of selected advances of note during the life of this journal / R.H. Young // *Hum. Pathol.* — 2020. — N95. — P. 169-206.

161. Younis, J.S. Is ovarian reserve reduction following endometriotic cystectomy predicted? The implication for fertility preservation counseling / J.S. Younis, N. Shapso, I. Izhaki // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. — 2022. — N13:996531.