

На правах рукописи

САФРОНОВА
Анастасия Сергеевна

**ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
НА РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПАЦИЕНТОК
С ГЛУБОКИМ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

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

Москва 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Буралкина Наталья Александровна

кандидат биологических наук

Высоких Михаил Юрьевич

Официальные оппоненты:

Леваков Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой акушерства и гинекологии.

Дубровина Светлана Олеговна – доктор медицинских наук, профессор, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «15» февраля 2022г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Safronova%20A.S.-dissertation.pdf?876495612>

Автореферат разослан «___» _____ 2021г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАЕКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Эндометриоз является одним из ведущих заболеваний, ассоциированных с женским бесплодием. От 30 до 50% женщин с эндометриозом предъявляют жалобы на отсутствие наступления беременности [M.V. Evans, 2017]. Нередко бесплодие может являться единственным клиническим проявлением эндометриоза. Глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ) представляет собой наиболее тяжелую форму эндометриоза, и по оценкам ряда авторов встречается примерно у 1% женщин репродуктивного возраста [N. Verlanda, 2017]. Отсутствие специфических симптомов является одной из основных причин задержки начала лечения эндометриоза, и составляет в среднем 7 лет от момента появления первых симптомов до постановки диагноза у пациенток с тазовой болью, и 4 года у пациенток с бесплодием [G. Hudelist, 2012; M.S. Arruda, 2003].

Вероятность наступления спонтанной беременности у женщин с минимальным/легким эндометриозом без лечения составляет примерно 50%, в то время как у пациенток с ГИЭ не более 10% [E. Mathieu d'Argent, 2018]. Частота самопроизвольного прерывания беременности при эндометриозе колеблется от 10 до 50%, в связи с чем, проблема эндометриоза приобретает важное медико-социальное значение.

Сигнальные пути, задействованные в развитии эндометриоза, отвечают за процессы пролиферации, апоптоза, адгезии, инвазии, ангиогенеза и реализации иммунной защиты, однако ни одна из существующих в настоящее время этиопатогенетических теорий не раскрывает истинных механизмов эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Негативное влияние эндометриоза на фертильность обусловлено рядом факторов. Недавние исследования показали, что ключевую роль в инициации и прогрессировании эндометриоза играет оксидативный стресс [J. Donnez, 2016]. Особое внимание в последнее время уделяется эндогенным молекулам, ассоциированным с клеточным повреждением (DAMPs), способным инициировать и поддерживать иммунный ответ при асептическом воспалении. Наиболее активными в плане индукции воспаления являются DAMPs митохондриального происхождения (mtDAMPs). Высвобождение mtDAMPs способствует активации иммунитета и дальнейшему повреждению тканей, что может приводить к развитию хронического асептического воспаления [H. Kobayashi, 2014].

Воспалительная среда и повышенное содержание цитокинов также негативно влияет на фолликулогенез, оплодотворение и имплантацию эмбриона. Развитие спаечного процесса малого таза способствует изменению функциональной активности маточных труб и нарушению транспорта гамет, что негативно влияет на репродуктивный потенциал женщин с эндометриозом.

Семейство трансмембранных рецепторов Notch имеет ключевое значение в процессах дифференцировки и пролиферации клеток, в том числе играют важную роль в ремоделировании эндометрия. Недавние исследования показали, что как потеря, так и усиление функции Notch в эндометрии могут приводить к нарушению процессов имплантации [R.W. Su, 2016], а прогестерон-опосредованная регуляция активности Notch вероятно указывает на возможную роль Notch при эндометриозе [Y. Afshar, 2012].

Несмотря на большой интерес к проблеме преодоления эндометриоз-ассоциированного бесплодия, на сегодняшний день не существует единого алгоритма ведения пациенток с ГИЭ и бесплодием.

Степень разработанности темы исследования

Согласно ряду исследований предполагается наличие связи между тяжестью эндометриоза и степенью снижения фертильности [Т. Tanbo, 2017]. Доказано снижение симптомов боли и улучшения качества жизни пациенток после хирургического лечения эндометриоза с полным удалением эндометриoidных гетеротопий [G.A.J. Dunselman, 2014].

В ряде исследований [X. Jin, 2014; J.M. Duffy, 2014] было показано, что удаление очагов перитонеального эндометриоза повышает частоту наступления беременности, в то время как эффективность хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза и его влияние на репродуктивный потенциал на данный момент времени остается предметом дискуссий.

Цель исследования

Оценить репродуктивную функцию и оптимизировать алгоритм ведения пациенток с ГИЭ с учетом параметров овариального резерва и молекулярно-биологических особенностей эутопического и эктопического эндометрия.

Задачи исследования

1. Провести анализ репродуктивных исходов пациенток с ГИЭ после хирургического лечения.
2. Оценить гормональный статус пациенток с ГИЭ с учетом тяжести заболевания и объема оперативного вмешательства.
3. Определить содержание маркеров клеточного повреждения митохондриального происхождения (mtDAMPs) в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с ГИЭ.
4. Изучить влияние сигнального пути ADAM17/Notch на рецептивность эндометрия у пациенток с ГИЭ.

5. Оценить экспрессию рецепторов стероидных гормонов (ER- α , ER- β , PR-B) в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с ГИЭ.
6. На основании полученных данных оптимизировать алгоритм послеоперационного введения пациенток с ГИЭ.

Научная новизна

Выявлено увеличение содержания маркеров клеточного повреждения митохондриального происхождения (mtDAMPs) в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с ГИЭ. Установлено, что TFAM и VDAC1 являются маркерами асептического воспаления в эндометрии и эндометриоидных инфильтратах при ГИЭ.

Определено повышение содержания металлопротеиназы ADAM17 в микровезикулах плазмы крови по сравнению с перитонеальной жидкостью, что свидетельствует о системном воспалении при ГИЭ.

Доказано участие передачи сигналов Notch-1 в эутопическом и эктопическом эндометрии при ГИЭ. Показано наличие статистически значимой корреляции между экспрессией рецептора Notch-1 и ER- α , PR-B в эутопическом эндометрии пациенток с ГИЭ, что свидетельствует о влиянии передачи сигналов Notch-1 на рецептивность эндометрия. Снижение экспрессии Notch-1 в эутопическом эндометрии может быть одной из причин прогестеронорезистентности, нарушения децидуализации эндометрия и снижения фертильности у пациенток с ГИЭ.

Практическая значимость

На основании проведенного исследования представлены и научно обоснованы данные о репродуктивном потенциале пациенток

с ГИЭ. Показана роль перитонеального, овариального и эндометриального факторов снижения фертильности при ГИЭ. Установлено, что пациентки с ГИЭ имеют снижение сывороточного уровня АМГ, более выраженное при колоректальном эндометриозе.

Хирургическое лечение улучшает шансы наступления беременности у пациенток с ГИЭ. Доказано, что индекс фертильности является эффективным прогностическим маркером вероятности наступления беременности после операции. Установлена оптимальная длительность послеоперационного периода для наступления беременности пациенток с ГИЭ. На основании полученных данных оптимизирован и представлен алгоритм послеоперационного ведения пациенток с ГИЭ.

Методология и методы исследования

На первом этапе всем пациентам проводилась дооперационная оценка гормонального профиля сыворотки крови (определение уровня АМГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона, пролактина), выполнено УЗ-исследование и/или МРТ органов малого таза. При подозрении на колоректальный эндометриоз пациентам с ГИЭ выполнялась диагностическая колоноскопия перед операцией. Проводился сравнительный анализ клиничко-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных. Всем пациенткам выполнялось плановое оперативное лечение. Полученный во время оперативного вмешательства биоматериал (биоптат эндометрия, очаги эндометриоза различной локализации) направлялся на гистологическое исследование. Образцы крови, перитонеальной жидкости, фрагменты эутопического и эктопического эндометрий направлялись в лабораторию по сбору и хранения биоматериала («Биобанк») ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России для хранения и подготовки к дальнейшим исследованиям. Все

необходимые лабораторные и специальные методы исследования были выполнены на базе научно-диагностической лаборатории (руководитель – д.м.н. Иванец Т.Ю.), лаборатории митохондриальной медицины (руководитель – к.б.н. Высоких М.Ю.), 1-го патологоанатомического отделения (руководитель – д.м.н. Асатурова А.В.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Всем пациенткам с ГИЭ выполнен расчет индекса фертильности при эндометриозе (EFI). Параметры EFI представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Параметры индекса фертильности при эндометриозе

Определение минимальной сохраненной функции по заключению хирурга			
Оценка / Описание	Локализация	Слева	Справа
4 = нормальная	Фаллопиева труба	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3 = легкая степень дисфункции	Фимбрии	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2 = умеренная дисфункция	Яичник	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1 = тяжелая дисфункция		<input type="text"/>	<input type="text"/>
0 = отсутствие органа/потеря функции		<input type="text"/> + <input type="text"/> = <input type="text"/>	
Наименьшая оценка функции (Least Function score, LF)			

Индекс фертильности при эндометриозе (Endometriosis Fertility Index, EFI)			
Анамнестические данные		Данные хирургического вмешательства	
Фактор	Баллы	Фактор	Баллы
Возраст, лет		LF-оценка	
≤35	2	7—8	3
36—39	1	4—6	2
≥40	0	1—3	0
Длительность периода бесплодия, лет		AFS-классификация (оценка эндометриоза)	
≤3	2	менее 16	1
>3	0	≥16	0
Предыдущие беременности		AFS-классификация (полная оценка)	
Наличие	1	менее 71	1
Отсутствие	0	≥71	0
Совокупность факторов анамнеза: <input type="text"/>		Совокупность интраоперационных факторов: <input type="text"/>	
<input type="text"/>		+	<input type="text"/>
<input type="text"/>		=	<input type="text"/>
<input type="text"/>		<input type="text"/>	

Оценка репродуктивной функции пациенток после операции осуществлялась на основании опросника, который включал следующие вопросы: (1) планирование беременности после операции;

- (2) наступление/ненаступление беременности после операции;
- (3) способ наступления беременности (спонтанно/после ВРТ);
- (4) длительность послеоперационного периода до наступления беременности;
- (5) исход беременности.

На основании полученных данных проведен анализ прогностической ценности EFI для оценки шансов наступления беременности после операции, оптимизирована тактика послеоперационного ведения пациенток с ГИЭ в зависимости от репродуктивных планов.

Положения, выносимые на защиту

1. Снижение репродуктивного потенциала пациенток с ГИЭ характеризуется высокой частотой бесплодия, обусловленного наличием спаечного процесса малого таза, высоким процентом ранее перенесенных операций по поводу эндометриоза, в том числе резекций яичников, значимым снижением уровня сывороточного АМГ. Пациентки с колоректальным эндометриозом в 2,8 раза чаще имеют две и более операции по поводу эндометриоза в анамнезе, и в 2 раза чаще резекции яичников по сравнению с пациентками с ГИЭ без поражения толстой кишки.
2. Выполнение оптимального хирургического лечения улучшает шансы наступления беременности у пациенток с ГИЭ, в том числе у пациенток с колоректальным эндометриозом, с наибольшим процентом успеха в течение первых 18 месяцев после операции. Высокую прогностическую значимость для оценки шансов наступления беременности после оперативного лечения имеет индекс фертильности при эндометриозе. При $EFI \geq 5$ шансы наступления беременности в 10,5 раз выше по сравнению с пациентками, которые имеют EFI менее 5.

3. У пациенток с ГИЭ в эутопическом эндометрии и инфильтрате толстой кишки наблюдается значимое повышение уровней маркеров клеточного повреждения митохондриального происхождения (mtDAMPs) TFAM и VDAC1 по сравнению с эктопическим эндометрием брюшины малого таза, что говорит о наличии выраженного клеточного повреждения в следствие окислительного стресса в эндометрии и очагах глубокого инфильтративного эндометриоза. TFAM и VDAC1 могут являться возможными индукторами асептического воспаления в эндометрии и брюшной полости при ГИЭ.
4. В стромальных клетках эутопического эндометрия пациенток с колоректальным эндометриозом отмечено значимое повышение экспрессии рецепторов ER- β , снижение соотношения ER- α /ER- β , а также снижение рецепторов Notch-1 и NICD, что может являться причиной прогестеронрезистентности, нарушения децидуализации эндометрия и приводить к снижению репродуктивного потенциала пациенток с ГИЭ.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в определении тематики научной работы, формулировании цели, задач и выводов исследования. Автор лично участвовала в обследовании, оперативном лечении, послеоперационном ведении пациенток, проводила подбор пациенток в группы исследования, сбор анамнеза, забор и подготовку биологического материала. Автор самостоятельно выполняла анализ, статистическую обработку и интерпретацию полученных данных, публикацию основных результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность данных исследований подтверждается достаточным количеством пациенток, включенных в исследование (117), применением статистических методов обработки данных, проведенных в соответствии с необходимыми требованиями. Результаты, представленные в настоящей диссертации, неоднократно были представлены и обсуждались на всероссийских и международных конгрессах.

Апробация результатов исследования

Апробация диссертации была проведена на межклинической конференции (17 августа 2020г.) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (21 декабря 2020г, протокол №36).

Основные результаты исследования представлены на XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2018), XXXI Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2018), XIX Всероссийском научно – образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2018), 26th European congress of the European Board & Obstetrics and Gynecology (Париж, 2018), 4th European Congress on Endometriosis (Вена, 2018), 5th European

Congress on Endometriosis (Пара, 2019), ESHRE workshop «Endometriosis and infertility: the extent of the problem» (Милан, 2020).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе хирургического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России. По теме диссертационной работы опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционной форме на 120 страницах компьютерного текста. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, общей характеристики групп и методов исследования, глав по результатам собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа содержит 13 таблиц, иллюстрирована 36 рисунками. Библиографический указатель включает 212 источников литературы, в том числе 24 отечественных и 188 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач было проведено когортное проспективное исследование. Все пациентки были разделены на группы: группа I (основная): ГИЭ III-IV стадии – 99 пациенток; подгруппа IA: ГИЭ с поражением толстой кишки – 63 пациентки; подгруппа IB: ГИЭ без поражения толстой кишки – 36 пациенток; группа II (группа сравнения): трубно-перитонеальное бесплодие – 18 пациенток.

Критериями включения в исследование являлись возраст пациенток от 18 до 40 лет; наличие глубокого инфильтративного эндометриоза III-IV стадии (основная группа); трубно-перитонеальный фактор бесплодия у пациенток без эндометриоза (группа сравнения); наличие информированного согласия пациентов на включение в исследование.

Критерии невключения пациенток в исследование: возраст старше 40 лет; наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, онкологических, инфекционных заболеваний в анамнезе; отсутствие информированного согласия или отказ пациенток от включения в исследование. Дизайн исследования подробно представлен на Рисунке 1.



Рис. 1. Дизайн исследования

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно задачам исследования проведен анализ клинико-анамнестических данных пациенток с ГИЭ. Средний возраст

пациенток с ГИЭ составил $32,54 \pm 4,47$ лет. Значимых возрастных различий с группой сравнения не получено ($p=0,74$).

Средний показатель ИМТ в основной группе составил $21,01 \pm 2,9$ кг/м², что было значимо ниже по сравнению с группой сравнения ($p=0,045$). Дефицит массы тела (ИМТ $<18,5$ кг/м²) имели 11,1% пациенток основной группы.

Нарушение полового созревания в основной группе отмечено у 4% пациенток. Продолжительность цикла в данной группе составила $27,9 \pm 1,73$ дней, длительность менструации – $5,4 \pm 1,34$ дней. Обильные менструации отмечали 54,6% пациенток, умеренные – 39,4%, скудные – 5,1%. Процент болезненных менструаций в основной группе был значимо выше, чем в группе сравнения (70,7% против 33,3%, $p=0,005$).

При изучении репродуктивного анамнеза пациенток с ГИЭ выявлено, что 51,5% пациенток предъявляли жалобы на отсутствие наступления беременности. В подгруппах IA и IB процент пациенток с бесплодием составил 54% и 47% соответственно ($p=0,662$). Первичное бесплодие было у 35,4% женщин с ГИЭ, вторичное – у 16,2%. Длительность бесплодия в основной группе составила $3,46 \pm 2,81$ лет (от 1 года до 12 лет), и была сопоставима с группой сравнения. В основной группе 26,3% пациенток имели неразвивающуюся беременность в анамнезе, без значимых различий между подгруппами. Сопутствующий мужской фактор наблюдался в 2,0% случаев в основной группе. В анамнезе у 13,1% были неуспешные попытки ЭКО.

Оценка состояния эндометрия и маточных труб выполнялась на основании результатов гистероскопии и хромогидротубации. Патология эндометрия в основной группе была выявлена в 7,0% случаев, внутриматочные синехии и стриктура цервикального канала по 1,0% соответственно. Непроходимость маточных труб односторонняя выявлена у 29%, с обеих сторон – у 13,7%. В группе

сравнения аналогичный показатель составил 27,8% и 22,2% соответственно.

Для оценки тяжести эндометриоза и выраженности спаечного процесса была использована классификация rAFS (Рис.2А), отечественная классификация ретроцервикального эндометриоза Адамян Л.В., 1993г. (Рис.2Б) и классификация ENZIAN. Согласно последней доля пациенток с аденомиозом (FA) составила 43%, эндометриозом кишечника (FI) – 62%, мочеточников (FU) – 12%, другой локализации (передняя брюшная стенка, FO) – 1% (Рис. 2В).

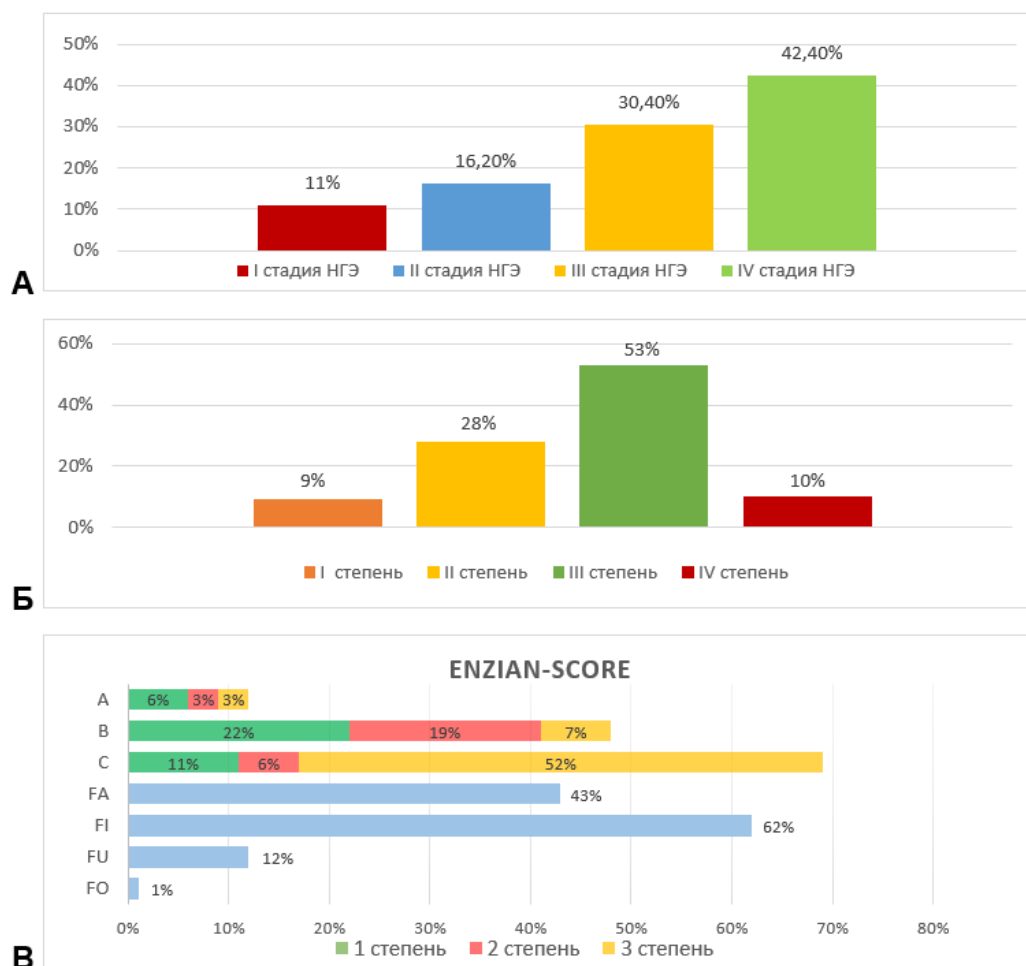


Рис.2 А – Соотношение стадий НГЭ (согласно классификации rAFS) в основной группе пациенток; Б – Соотношение стадий ретроцервикального эндометриоза согласно классификация Адамян Л.В.,1993г; В – Классификация ГИЭ у пациенток основной группы (ENZIAN-score)

Отмечено, что пациентки с колоректальным эндометриозом также имели показатель r-AFS-score в 4,4 раза выше, чем пациентки с ГИЭ

без поражения толстой кишки ($p < 0,0001$), что указывает на более выраженный спаечный процесс у пациенток с колоректальным эндометриозом.

Пациентки с ГИЭ наиболее часто (76,8%) предъявляли жалобы на боли внизу живота, не связанные с менструальным циклом. Также пациентки отмечали наличие альгодисменореи (41,4%) и диспареунии (33,3%). Пациентки с колоректальным эндометриозом чаще предъявляли жалобы на дисхезию (17,5%), метеоризм (4,8%), примесь крови (9,5%) и наличие слизи (6,3%) в кале (Рис.3).

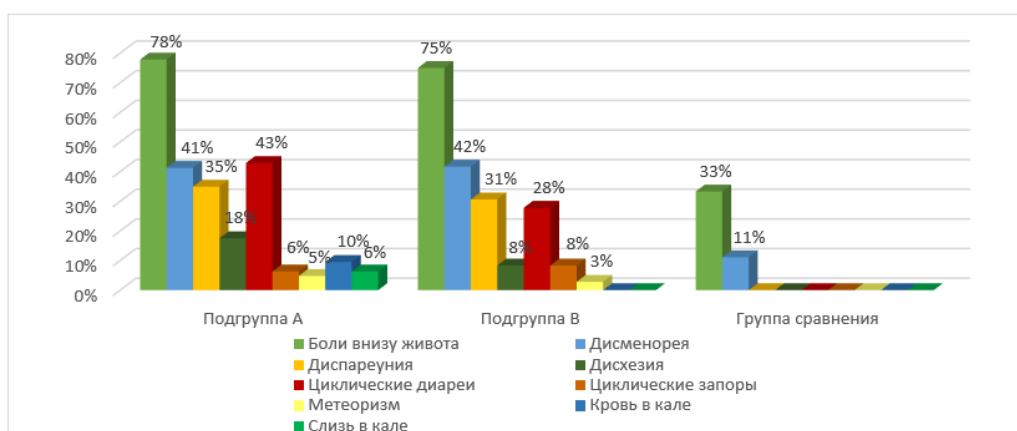


Рис.3. Характеристика жалоб пациенток групп исследования, %.

В основной группе 40% пациенток получали гормональную терапию до операции. Наиболее часто отмечен прием препаратов, содержащих Диеногест (2мг) и КОК. В анамнезе у каждой 4-ой – прием двух и более препаратов, при этом средняя длительность приема гормональных препаратов составила 6,5 месяцев.

Операции по поводу эндометриоза в анамнезе отмечены у 46,5% пациенток с ГИЭ, при этом у каждой 8-й ранее было выполнено две и более операции. Обращает внимание тот факт, что у пациенток с колоректальным эндометриозом процент ранее выполненных операций по поводу эндометриоза был значительно выше по сравнению с пациентками подгруппы В, и составил 60,3% и 22,2% соответственно ($p=0,001$), что может объяснять наличие выраженного спаечного

процесса и более высокий процент выполняемого адгезиолиза (92%) у пациенток данной группы. Также отмечено, что 47,5% пациенток с ГИЭ в анамнезе уже имели резекцию яичников, значимо чаще в подгруппе пациенток с колоректальным эндометриозом (61,9%).

Оценка уровня сывороточного АМГ, как наиболее точного маркера овариального резерва выявила более выраженное снижение уровня АМГ у пациенток с колоректальным эндометриозом. В нашем исследовании уровень сывороточного АМГ в подгруппах 1А и 1В составил соответственно 1,37 нг/мл и 2,50 нг/мл соответственно. Также отмечено, что число пациенток со сниженным овариальным резервом (АМГ менее 1 нг/мл) в подгруппе колоректального эндометриоза было значимо выше по сравнению с группой контроля (30,2% против 5,6%, $p=0,03$) (Рис.4).

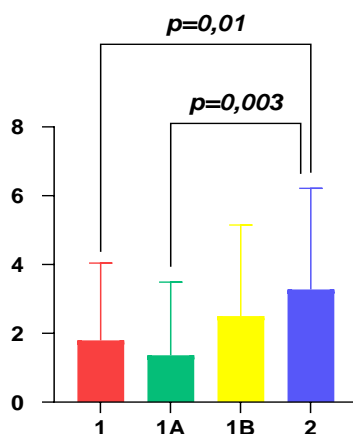


Рис.4 Сравнительный анализ уровня сывороточного АМГ у пациенток с ГИЭ (1), ГИЭ с поражением толстой кишки (подгруппа 1А), ГИЭ без поражения толстой кишки (подгруппа 1В), группы сравнения (2).

Значимых различий в уровне эстрадиола, прогестерона, пролактина, ФСГ, ЛГ сыворотки крови в исследуемых группах получено не было.

Проведенный в нашем исследовании анализ факторов, влияющих на наступление беременности у пациенток с ГИЭ, не выявил значимых различий в возрасте, индексе массы тела, уровне сывороточного АМГ, стадии НГЭ у пациенток с наступившей и не

наступившей беременностью после хирургического лечения эндометриоза.

Вероятность наступления беременности после хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза оценивалась с использованием индекса фертильности при эндометриозе (EFI). Так, медиана EFI составила 6 в подгруппе IA, что значимо ниже по сравнению с подгруппой IB, где данный показатель составил 7,5 ($p=0,0037$). Также нами был получен значимо более высокий уровень EFI в группе пациенток с наступившей беременностью по сравнению с пациентами, у которых беременность не наступила (7 против 4, $p=0,0002$). Согласно результатам ROC-анализа лучшая точка отсечения для EFI составила 5,5 баллов (чувствительность – 79,3%, специфичность – 63,2%) (Рис. 5А, Б).

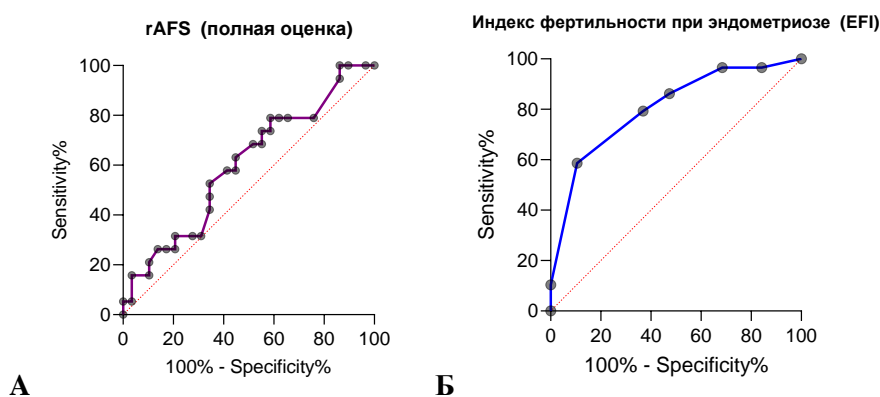


Рис.5 А - ROC-анализ показателя rAFS-score (полная оценка) ($p=0,242$, $AUC=0,6007$); Б - ROC-анализ коэффициента индекса фертильности при эндометриозе (EFI) у пациенток с ГИЭ ($*p=0,0004$, $AUC=0,8049$)

Согласно нашим данным, хирургическое лечение улучшило шансы наступления беременности на 47,1% у пациенток с ГИЭ без поражения толстой кишки, и на 35,5% у пациенток с колоректальным эндометриозом. В 73,7% случаев беременность наступила спонтанно, в результате ВРТ – 26,3%. Средний показатель длительности послеоперационного периода до наступления беременности в подгруппе IA составил 15 месяцев, в подгруппе IB – 8 месяцев. У 68,4% пациенток с ГИЭ беременность завершилась своевременными

родами, оперативное родоразрешение было выполнено в 66,7% случаев. Средний вес новорожденного в основной группе пациенток составил $3566 \pm 544,56$ г, рост – $54 \pm 2,32$ см. У 7,7% пациенток основной группы отмечено наличие предлежания плаценты. Самопроизвольное прерывание беременности на сроке 17-18 недель отмечали 7,7% пациенток. На момент проведения исследования 26,3% пациенток пролонгируют беременность, находясь на различных сроках гестации. Суммарная частота наступления спонтанной беременности в группе пациенток с $EFI < 5$ не превышала 50% в течение 24 месяцев после операции, в то время как в группе $EFI \geq 5$ уже через 18 месяцев после операции данный показатель составил 84,2%. Суммарная частота наступления спонтанной беременности в обеих группах в течение первых 6, 12 и 18 месяцев после операции составила 32, 53 и 68% соответственно, с учетом применения ВРТ – 32, 58 и 84% (Рис.6).

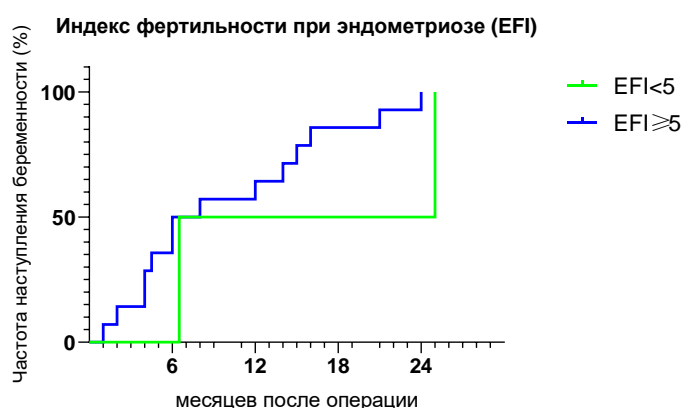


Рис.6 Кривые Каплана-Мейера для оценки суммарной частоты наступления беременности (%) в группах: (1) $EFI \geq 5$, (2) $EFI < 5$.

Аналогичные данные получены в исследовании С. Tomassetti (2013). При этом авторы отмечают, что при каждом увеличении на 1 балл показателя EFI шанс забеременеть увеличивался на 31% [С. Tomassetti, 2013].

Таким образом, EFI можно рассматривать в качестве надежного прогностического маркера наступления беременности и рекомендовать определение EFI всем пациенткам с ГИЭ,

планирующим беременность после операции. Так, при EFI менее 5 пациенткам необходимо рекомендовать проведение ВРТ, в связи с низкими шансами наступления спонтанной беременности. При EFI равном и более 5 пациенткам можно рекомендовать планирование спонтанной беременности в течение не более 18 месяцев после операции. После 18 месяцев с момента операции наблюдается значительное снижение шансов наступления спонтанной беременности, в связи с чем пациенткам также необходимо рекомендовать планирование беременности в программе ВРТ.

Согласно Болонским критериям, уровень АМГ менее 0,5-1,1 нг/мл рассматривается в качестве одного из факторов риска «бедного ответа» яичников. В связи с чем, всем пациенткам с ГИЭ, заинтересованных в наступлении беременности помимо показателя EFI необходимо учитывать уровень АМГ сыворотки крови для определения наиболее правильной тактики послеоперационного ведения. Не менее важно при планировании беременности учитывать мужской фактор бесплодия. Проведение исследования качества спермы супруга может значительно сократить период времени до наступления беременности, сформировать наиболее оптимальную тактику для пары. Подробно алгоритм периоперационного ведения пациенток с ГИЭ представлен в Приложении.

В последнее время все чаще обсуждается роль маркеров клеточного повреждения митохондриального происхождения (mtDAMPs) в качестве активных индукторов асептического воспаления. В группе пациенток с ГИЭ определяются повышенные уровни mtDAMPs, а именно TFAM и VDAC1 в эутопическом эндометрии, а также эндометриоидном инфильтрате толстой кишки и прилегающем к инфильтрату участку толстой кишки ($p < 0,05$) (Рис.7).

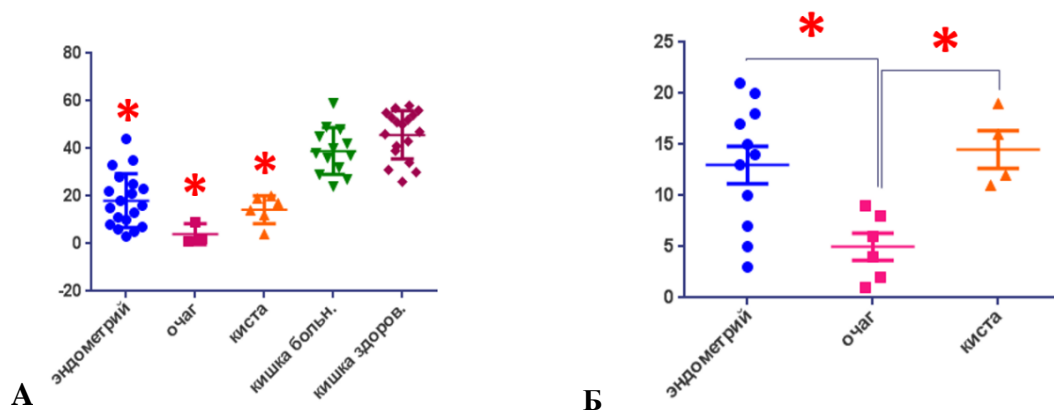


Рис.7. А. Содержание TFAM в тканях у пациенток с колоректальным эндометриозом (* $p < 0,05$, критерий Крускала-Уолиса). Б. Содержание TFAM в тканях у пациенток с ГИЭ без поражения толстой кишки (* $p < 0,05$, критерий Крускала-Уолиса).

Данный факт может свидетельствовать о наличии дисбаланса провоспалительного ответа в эндометрии способным негативно влиять на успешность процессов имплантации.

Оксидативный стресс является частью воспалительного процесса и играет ключевую роль в возникновении и прогрессировании различных форм эндометриоза, приводя к повышенному синтезу металлопротеиназ, и как следствие поддержанию и усилению клеточного повреждения. Члены семейства ADAM протеолитически активны в отношении большого количества целевых белков с иммунологической активностью, например ADAM17 для Notch. В нашем исследовании наблюдался дисбаланс гомеостаза ADAM17 у пациенток с эндометриозом. Содержание ADAM17 в микровезикулах плазмы крови в подгруппах IA и IB определялось у 79,1% и 76,9% пациенток соответственно, в то время как в группе пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием лишь у 25%. При этом у пациенток с ГИЭ содержание ADAM17 в микровезикулах плазмы крови было значимо выше по сравнению с его содержанием в перитонеальной жидкости, в отличие от пациенток группы сравнения.

Известно, что семейство трансмембранных белков Notch участвуют в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток. Активация рецептора Notch сопровождается

протеолитическим высвобождением внутриклеточного домена NICD, который принимает непосредственное участие в регуляции транскрипции ядерных генов – мишеней [R.L. Williams, 2019].

Проведенный сравнительный анализ показал значимое снижение экспрессии Notch-1 и NICD в эутопическом эндометрии пациенток с колоректальным эндометриозом по сравнению с группой сравнения ($p=0,024$ и $0,01$ соответственно) (Рис.8).

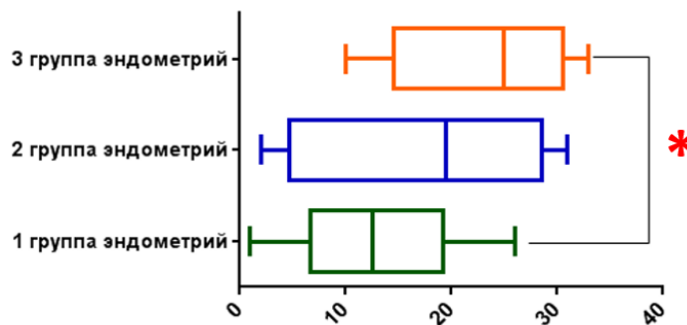


Рис.8 Сравнительный анализ уровня экспрессии Notch-1 в ткани эутопического эндометрия (1) ГИЭ с поражением толстой кишки, (2) ГИЭ без поражения толстой кишки, (3) трубно-перитонеальное бесплодие. ($p=0,046$, критерий Крускала-Уолиса).

При этом, уровень экспрессии NICD имел прямую корреляционную связь с экспрессией Notch-1 в эндометрии у пациенток с ГИЭ ($r=0,73$, $p=0,02$), и характеризовался высокой силой связи между изучаемыми параметрами.

Передача сигналов Notch также важна для «коммуникации» между эндометрием и плодным яйцом во время имплантации и плацентации. В ряде исследований показано, что как активация, так и подавление передачи сигналов Notch может приводить к нарушению децидуализации стромальных клеток эндометрия за счет уменьшения экспрессии рецепторов прогестерона (PR). Сообщается, что обратная связь между активацией Notch-1 и экспрессией PR связана с бесплодием, в то время как потенциальная связь с эндометриозом не исследовалась [D.M. Brown, 2018].

В ходе иммуногистохимического исследования отмечено значимое повышение экспрессии ER- β , а также снижение соотношения ER- α /ER- β в подгруппе пациенток с колоректальным эндометриозом по сравнению с пациентками с ГИЭ без поражения толстой кишки (Рис.9).

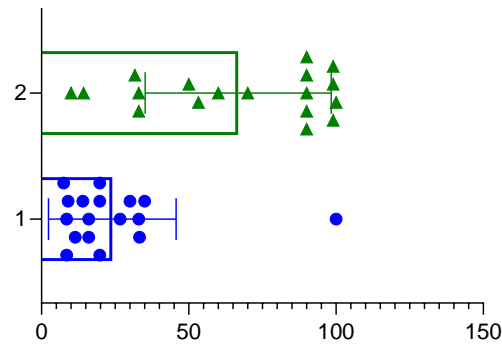


Рис.9 Соотношение рецепторов ER- α /ER- β в стромальных клетках эутопического эндометрия в группах: (1) ГИЭ с поражением толстой кишки, (2) ГИЭ без поражения толстой кишки (* $p=0,0003$, Манна-Уитни тест).

Выявлено наличие корреляционной связи между экспрессией рецептора Notch-1 и NICD с экспрессией рецепторов ER- α , PR-B в железистых клетках эутопического эндометрия пациенток с ГИЭ, что может свидетельствовать о влиянии передачи сигналов Notch-1 на стероидную рецептивность эндометрия (Рис.10).

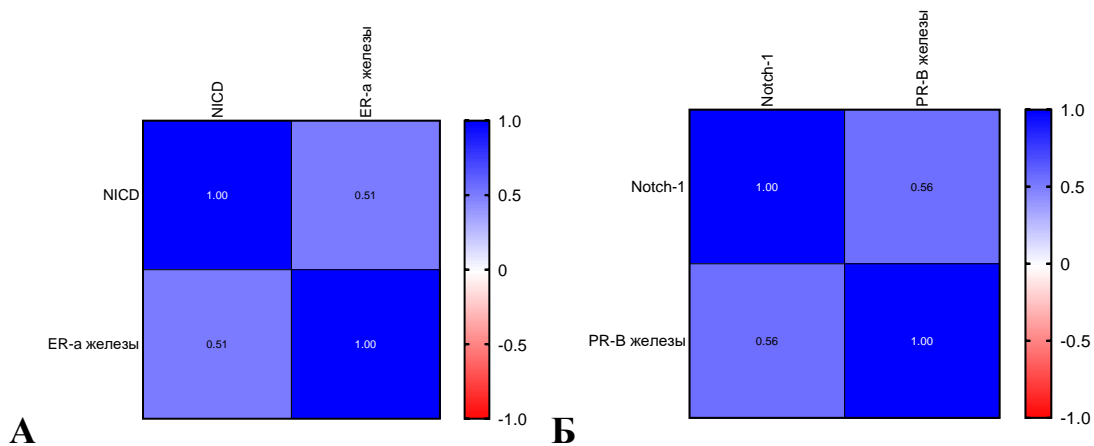


Рис.10 Корреляционные матрицы: **А.** Корреляционная взаимосвязь между доменом NICD и ER- α в железистых клетках эутопического эндометрия ($r=0,51$); **Б.** Корреляционная связь между экспрессией Notch-1 и PR-B в железистых клетках эутопического эндометрия ($r=0,56$, $p<0,05$, коэффициент корреляции Спирмена).

В результате проведенного исследования выявлены клинико-анамнестические особенности пациенток с тяжелыми формами глубокого инфильтративного эндометриоза, изучены молекулярно-биологические особенности эндометрия пациенток с ГИЭ. Полученные данные свидетельствуют о значимом снижении сывороточного уровня АМГ у пациенток с ГИЭ, более выраженном – у пациенток с колоректальным эндометриозом. В ходе исследования определено, что прогностически значимым маркером оценки шансов наступления беременности после хирургического лечения является индекс фертильности при эндометриозе (EFI). Предложен алгоритм послеоперационного ведения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом и бесплодием.

ВЫВОДЫ

1. У 46,5% пациенток с ГИЭ в анамнезе имеются предшествующие операции по поводу эндометриоза, 26% из них имеют 2 и более операции в анамнезе. При этом, пациентки с колоректальным эндометриозом в 2,7 раз чаще имеют операции по поводу эндометриоза в анамнезе, и в 2 раза чаще – резекции яичников.
2. Пациентки с колоректальным эндометриозом имеют более выраженный спаечный процесс малого таза, что подтверждается данными о том, что в данной группе показатель rAFS-score (полная оценка) в 4,4 раза выше по сравнению с пациентками с ГИЭ без поражения толстой кишки, и в 2 раза чаще выполнением адгезиолизиса при колоректальном эндометриозе по сравнению с пациентками аналогичной группы.
3. Пациентки с ГИЭ имеют значимое снижение сывороточного уровня АМГ, более выраженное у пациенток с колоректальным эндометриозом по сравнению с пациентками с трубно-перитонеальным бесплодием.

4. Бесплодие наблюдается у 51,5% пациенток с ГИЭ. Хирургическое лечение улучшает шансы наступления беременности на 47,1% у пациенток с ГИЭ, и на 35,5% у пациенток с колоректальным эндометриозом. Наибольший процент наступления беременности отмечается в течение первых 18 месяцев после операции.
5. Суммарная частота наступления спонтанной беременности у пациенток с ГИЭ в течение первых 6, 12 и 18 месяцев после операции составляет 31,6%, 52,6% и 68,4%, с учетом применения ВРТ – 31,6%, 57,9% и 84,2% соответственно. Индекс фертильности при эндометриозе (EFI) может эффективно использоваться с целью прогнозирования шансов наступления беременности после хирургического лечения ГИЭ.
6. В эутопическом эндометрии пациенток с ГИЭ отмечается значимое повышение уровня провоспалительных факторов митохондриального происхождения TFAM и VDAC1 и снижение экспрессии рецепторов Notch-1 и NICD. Содержание металлопротеиназы ADAM17 значимо выше в экзосомах плазмы крови чем в перитонеальной жидкости у пациенток с ГИЭ.
7. В стромальных клетках эутопического эндометрия пациенток с колоректальным эндометриозом отмечено значимое повышение экспрессии ER- β , а также снижение соотношения ER- α /ER- β по сравнению с пациентками с ГИЭ без поражения толстой кишки.
8. В железистых клетках эутопического эндометрия отмечается наличие прямой корреляционной связи между экспрессией рецепторов Notch-1 и PR-B, а также NICD и ER- α .

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациенткам с ГИЭ необходимо проводить тщательный сбор анамнеза и жалоб. При подозрении на вовлечение в эндометриозидный процесс смежных органов малого таза

(мочеточники, мочевого пузыря, толстая кишка) рекомендуется выполнять МРТ исследование, колоноскопию, цистоскопию с целью определения оптимальной хирургической тактики. Пациентки с ГИЭ должны быть заранее информированы о возможных рисках и осложнениях, связанных как с проведением оперативного лечения, так и с отказом от него.

2. Хирургическое лечение ГИЭ необходимо выполнять в оптимальном объеме с максимальным удалением очагов глубокого эндометриоза, разделением спаек, максимальным сохранением овариальной ткани. Данный подход позволяет проводить оперативное лечение в оптимальном объеме и минимизировать количество выполняемых операций у пациенток с ГИЭ. Всем пациенткам с глубоким эндометриозом и бесплодием необходимо обязательное проведение оценки состояния эндометрия и маточных труб во время операции.
3. Пациенткам с ГИЭ, планирующим беременность рекомендовано определение индекса фертильности, как наиболее надежного прогностического маркера шансов наступления беременности после операции. При $EFI < 5$ необходимо рекомендовать проведение ВРТ, в связи с низкими шансами наступления спонтанной беременности. При $EFI \geq 5$ пациенткам можно рекомендовать планирование спонтанной беременности в течение 18 месяцев после операции. После 18 месяцев с момента операции наблюдается значительное снижение шансов наступления спонтанной беременности, в связи с чем пациенткам необходимо рекомендовать проведение ВРТ.
4. Пациенткам с ГИЭ, планирующим беременность после операции, помимо оценки EFI рекомендуется определение уровня сывороточного АМГ, анализ спермограммы супруга с целью выбора наиболее эффективной тактики достижения беременности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Прогнозирование репродуктивных исходов у пациенток с глубоким эндометриозом после хирургического лечения / **А.С. Сафронова**, Н.А. Буралкина, В.Д. Чупрынин, М.М. Черемин // **Акушерство и гинекология.** – 2021. – №7. – С.158-164
2. Современные молекулярно-биологические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия / **А.С. Сафронова**, М.Ю. Высоких, В.Д. Чупрынин, Н.А. Буралкина // **Гинекология.** – 2019. – Т. 21. – №5. – С. 12-15.
3. Репродуктивный потенциал пациенток с различными формами эндометриоза (обзор литературы) / **А.С. Сафронова**, Н.А. Буралкина, А.Г. Бурдули, А.С. Аракелян, В.Д. Чупрынин, Л.В. Адамян // **Проблемы репродукции.** – 2021. – Т.27. – №1. – С. 24-32.
4. Гормональный профиль пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом / **А.С. Сафронова**, Н.А. Буралкина, В.Д. Чупрынин, Т.Ю. Иванец // **Медицинский Совет.** – 2021. – №3. – С.39-43.
5. Surgical treatment of deep infiltrative endometriosis (abstract) / **A.S. Safronova**, M.V. Melnikov, V.D. Chuprynin, N.A. Buralkina // Abstract book. 14th world congress on endometriosis. – 2021. – p.314.
6. Complications of surgical treatment of colorectal endometriosis. (abstract) / **A. S. Safronova**, V.D. Chuprynin, M.V. Melnikov, N. A. Buralkina, T.Y. Smolnova // Abstract book. 14th world congress on endometriosis. – 2021. – p.166.

Приложение 1

Алгоритм дооперационного и послеоперационного ведения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом

