

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»**

На правах рукописи

САФРОНОВА
Анастасия Сергеевна

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

3.1.4. Акушерство и гинекология

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

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

д.м.н. Буралкина Н.А.

к.б.н. Высоких М.Ю.

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Эпидемиология и классификация глубокого инфильтративного эндометриоза	11
1.2 Влияние глубокого инфильтративного эндометриоза (ГИЭ) на фертильность.....	17
1.3 Молекулярно-биологические механизмы эндометриоз-ассоциированного бесплодия.....	23
1.3.1 Перитонеальный фактор.....	23
1.3.2 Овариальный фактор.....	29
1.3.3 Эндометриальный фактор.....	31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1 Дизайн исследования.....	34
2.2 Методы исследования.....	36
2.2.1 Клинические методы	36
2.2.2 Лабораторные методы	36
2.2.3 Инструментальные методы	37
2.2.4 Эндоскопические и хирургические методы.....	38
2.2.5 Морфологическое исследование.....	40
2.2.6 Специальные методы исследования.....	41
2.3 Статистические методы оценки данных.....	42
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП.....	44
3.1 Клиническая характеристика пациенток группы сравнения.....	45
3.2 Клинико-anamнестическая характеристика пациенток с ГИЭ.....	47
3.3 Лабораторно-инструментальное обследование пациенток исследуемых групп	54

3.4 Хирургическое лечение пациенток с ГИЭ.....	57
3.5 Репродуктивный прогноз и исходы у женщин с ГИЭ.....	62
ГЛАВА 4 МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭУТОПИЧЕСКОГО И ЭКТОПИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИЯ.....	70
4.1 Анализ маркеров клеточного повреждения митохондриального происхождения (mtDAMPs) в эндометрии пациенток с ГИЭ и группы сравнения	70
4.2 Исследование роли передачи сигналов ADAM17/Notch-1 при ГИЭ.....	72
4.3 Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER- α , ER- β , PR-B) и АМГ II типа в эндометрии пациенток с ГИЭ и группы сравнения.....	76
ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	84
ВЫВОДЫ.....	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Эндометриоз является доброкачественным хроническим воспалительным заболеванием, патогенетические механизмы развития которого до настоящего времени остаются не до конца изученными. Точная распространенность эндометриоза неизвестна и по оценкам различных авторов составляет от 10 до 15% среди женщин репродуктивного возраста [1], достигая 50% среди женщин с бесплодием [2]. Патогенез эндометриоза и его влияние на фертильность остаются плохо изученными, что затрудняет разработку эффективных методов ранней диагностики, лечения, профилактики рецидивов, а также способов преодоления эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ) представляет собой наиболее тяжелую форму эндометриоза, и по оценкам ряда авторов встречается примерно у 1% женщин репродуктивного возраста [3]. ГИЭ ассоциируется с болевым синдромом более чем у 95% пациенток. Как правило, болевой синдром проявляется в виде дисменореи, нециклической тазовой боли, а также глубокой диспареунии [4]. 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 [5, 6]. Доказана эффективность проведения хирургического лечения для уменьшения выраженности болевого синдрома, связанного с эндометриозом [7].

Актуальной на сегодняшний день остается проблема бесплодия при эндометриозе. Согласно ряду исследований предполагается наличие связи между тяжестью заболевания и степенью снижения фертильности у пациенток с эндометриозом. 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%. Было показано, что удаление очагов поверхностного эндометриоза улучшает репродуктивные исходы, в то время как

эффективность хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза на данный момент времени обсуждается [8].

Перитонеальная микросреда пациенток с эндометриозом проявляет измененные физиологические характеристики [9], которые негативно влияют на фолликулогенез, оплодотворение, трубный транспорт, имплантацию эмбриона. Недавние исследования показали, что ключевую роль в инициации и прогрессировании эндометриоза играет оксидативный стресс [10, 11]. Связующим звеном между начальным повреждением клеток и последующей активацией иммунных клеток могут являться молекулярные фрагменты, связанные с клеточным повреждением (DAMPs). DAMPs являются эндогенными молекулами, способными инициировать стерильный воспалительный ответ. Высвобожденные из поврежденных клеток DAMPs распознаются TLR-клетками, что вызывает активацию иммунной системы и способствует дальнейшему повреждению тканей [12].

Помимо перитонеального фактора снижение фертильности при эндометриозе может быть обусловлено овуляторными нарушениями, выраженным снижением овариального резерва. Доказано негативное влияние эндометриоидных кист на ткань яичника под действием активных форм кислорода [13]. Хроническое воспаление не только провоцирует бедный овариальный ответ, но и негативно влияет на фолликулогенез и качество ооцитов.

Было показано, что воспаление и оксидативный стресс способны увеличивать экспрессию металлопротеиназы ADAM17, играющей важную роль в сигнальном пути Notch. [14,15]. Семейство белков Notch представляют собой трансмембранные рецепторы, которые регулируют многие процессы, в том числе пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток [16]. Недавние исследования показали, что как потеря, так и усиление функции Notch в эндометрии могут приводить к нарушению процессов имплантации [17]. Прогестерон опосредованная регуляция активности Notch вероятно могут указывать на возможную роль Notch-1 при эндометриозе [18].

При выборе оптимального подхода к лечению пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом необходимо учитывать тяжесть заболевания и репродуктивные планы женщины. Несмотря на значительное количество проведенных в последние годы исследований, на сегодняшний день не существует единого алгоритма ведения пациенток с ГИЭ и бесплодием. В связи с чем, представляет большой интерес изучение вопросов преодоления бесплодия при глубоком инфильтративном эндометриозе.

Степень разработанности темы

Эндометриоз занимает второе место среди причин бесплодия у женщин репродуктивного возраста после воспалительных заболеваний матки и придатков. От 30 до 50% женщин с эндометриозом предъявляют жалобы на бесплодие [19]. Согласно ряду исследований предполагается наличие связи между тяжестью заболевания и степенью снижения фертильности у пациенток с эндометриозом [20]. Вероятность наступления спонтанной беременности у пациенток с ГИЭ составляет около 10%. Хирургическое лечение с удалением очагов поверхностного эндометриоза эффективно с целью уменьшения выраженности болевого синдрома, в то время как вопрос об эффективности хирургического лечения ГИЭ и его влиянии на репродуктивный потенциал на данный момент остается дискуссионным.

Цель исследования

Оценить репродуктивную функцию и оптимизировать алгоритм ведения пациенток с ГИЭ с учетом параметров овариального резерва и молекулярно-биологических особенностей 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 и теоретическая значимость работы

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

Изучена роль передачи сигналов ADAM17/Notch-1 в эутопическом и эктопическом эндометрии при ГИЭ. Определено повышение содержания металлопротеиназы ADAM17 в микровезикулах плазмы крови по сравнению с перитонеальной жидкостью, что свидетельствует о системном воспалительном процессе при ГИЭ.

Показано снижение передачи сигналов Notch-1 в эутопическом эндометрии при ГИЭ. Выявлено 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.

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.

Снижение экспрессии рецепторов Notch-1 и NICD в эутопическом эндометрии может быть одной из причин прогестеронрезистентности, нарушения децидуализации эндометрия и снижения фертильности у пациенток с ГИЭ.

Показано, что хирургическое лечение улучшает шансы наступления беременности у пациенток с ГИЭ. Изучена прогностическая значимость индекса фертильности при эндометриозе (EFI). Доказано, что индекс фертильности является эффективным прогностическим маркером шансов наступления беременности после операции у пациенток с ГИЭ. На основании полученных данных оптимизирован и представлен алгоритм послеоперационного ведения пациенток с ГИЭ.

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 прогестеронорезистентности, 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.

Апробация материалов диссертации

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), 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 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика 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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и классификация глубокого инфильтративного эндометриоза

Эндометриоз – доброкачественное хроническое гинекологическое заболевание, характеризующееся наличием ткани вне полости матки, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию [21]. Проблема эндометриоза является одной из актуальных среди женщин репродуктивного возраста. Истинные показатели распространенности эндометриоза среди женского населения неизвестны. По оценкам различных авторов эндометриоз встречается у 10-15% женщин репродуктивного возраста [22], а также диагностируется практически у 50% женщин с бесплодием [23, 24]. Несмотря на свою распространенность, патогенез заболевания и его влияние на фертильность остаются плохо изученными, что затрудняет разработку эффективных методов ранней диагностики, профилактики и лечения, а также способов преодоления эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Эндометриозное поражение может существовать в разных формах – от небольших очагов на брюшине малого таза до обширных поражений с инвазией в «нерепродуктивные» органы, формированием выраженного спаечного процесса и нарушением архитектоники малого таза. Глубокий эндометриоз представляет собой наиболее тяжелую форму эндометриоза, и по оценкам ряда авторов встречается примерно у 1% женщин репродуктивного возраста [25]. Под глубоким эндометриозом понимают эндометриоз, инфильтрирующий брюшину на глубину более чем 5 мм [26]. Как правило, при таком поражении в эндометриозный инфильтрат вовлекаются: область прямокишечно-маточного углубления, задней стенки матки и влагалища, передней стенки прямой кишки, крестцово-маточные связки. Это приводит к облитерации позадиматочного пространства с изменением анатомии малого таза. Наиболее тяжелой формой ГИЭ является колоректальный эндометриоз, который встречается у 5,3-12% женщин с эндометриозом [27,28].

Основными жалобами, предъявляемыми при эндометриозе, являются болевой синдром и/или бесплодие, однако у ряда пациенток клинически эндометриоз может

никак не проявляться на начальном этапе. Отсутствие специфических симптомов заболевания является одной из основных причин задержки начала лечения эндометриоза, которая 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 [29, 30]. ГИЭ ассоциируется с болевым синдромом более чем у 95% пациенток и проявляется, как правило, в виде дисменореи, нециклической тазовой боли, а также глубокой диспареунии [31]. Окончательный диагноз ГИЭ выставляется исключительно при хирургическом подтверждении, на основании обнаружения эндометриоидных гетеротопий во время оперативного вмешательства с последующей гистологической верификацией диагноза [32]. Доказана эффективность хирургического лечения с целью уменьшения выраженности болевого синдрома, связанного с эндометриозом [33].

С момента появления первых публикаций на тему эндометриоза возникла необходимость создания единой классификации, позволяющей наиболее полно описать форму и распространенность патологического процесса. За это время лидерами в изучении эндометриоза было предложено более 30 различных классификаций [34]. Несмотря на длительно ведущуюся работу в данном направлении, ни одна из предложенных классификаций не является «идеальной», одновременно удовлетворяющей требованиям как практикующих врачей, так и ученых. Также одним из недостатков является тот факт, что все ранее предложенные классификации эндометриоза не учитывают корреляцию степени эндометриоидного поражения с выраженностью болевого синдрома. В настоящее время Американской ассоциацией гинекологов-лапароскопистов (AAGL) ведется разработка классификации, которая будет также включать оценку болевого синдрома [35].

На данный момент получившей широкое международное распространение является классификация Американского Общества Фертильности, предложенная в 1979г. (AFS) и пересмотренная в 1985г. (rAFS) (Таблица 1).

Пересмотренная классификация эндометриоза rAFS, 1985г.

ЭНДОМЕТРИОЗ (гетеротопии)			<1 см	1-3 см	>3 см
Брюшина	Поверхностный		1	2	4
	Глубокий		2	4	6
Яичники	Правый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	6	20
	Левый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	6	20
ОБЛИТЕРАЦИЯ ПОЗАДИМАТОЧНОГО ПРОСТРАНСТВА			частичная		полная
			4		40
СПАЙКИ			<1/3 запаяно	1/3-2/3 запаяно	>2/3 запаяно
Яичники	Правый	тонкие	1	2	4
		плотные	4	8	16
	Левый	тонкие	1	2	4
		плотные	4	8	16
Трубы	Правый	тонкие	1	2	4
		плотные	4	8	16
	Левый	тонкие	1	2	4
		плотные	4	8	16

Согласно классификации rAFS [36] выделяют 4 стадии эндометриоза: стадия I - минимальный эндометриоз (1-5 баллов); стадия II – легкий эндометриоз (6 – 15 баллов); стадия III – умеренный эндометриоз (16 – 40 баллов); стадия IV – тяжелый эндометриоз (более 40 баллов). Данная классификация позволяет оценить тяжесть поверхностных форм эндометриоза, эндометриоидных кист, а также выраженность спаечного процесса малого таза.

В 2003 году для описания ГИЭ С. Charbon предложил «хирургическую» классификацию, которая наиболее подробно описывает анатомическое распространение заболевания, что позволяет прогнозировать объем оперативного вмешательства [37]. Согласно данной классификации, выделяют следующие формы ГИЭ: передний (А) и задний глубокий эндометриоз (Р). К переднему ГИЭ относится поражение мочевого пузыря (А1). Задний ГИЭ подразделяется на Р1 (поражение крестцово-маточных связок), Р2 (поражение влагалища), Р3 (поражение кишечника).

Несколько позже в 2005 году F. Tuttlies и соавт. была предложена, а в 2011 году пересмотрена классификация ENZIAN [38]. Данная классификация в настоящее время позволяет наиболее полно оценить тяжесть ГИЭ, дать максимально точное топографическое описание локализации и степени инвазии эндометриоидного инфильтрата в полость малого таза и смежные органы. Показатель ENZIAN отображает следующие характеристики эндометриоидного очага (E): расположение (A, B/BB, C), степень инвазии (1,2,3), поражение прочих смежных органов (FA, FB, FU, FI, FO).

В пересмотренной версии ENZIAN (2012) (Рисунок 1) забрюшинные морфологические структуры разделены на три компартмента: А – ректовагинальная перегородка и влагалище; В – крестцово-маточная связка и тазовая брюшина; С – прямая и сигмовидная кишка.

Степень инвазии оценивается одинаково для всех компартментов, следующим образом:

- 1 степень** – инвазия <1 см;
- 2 степень** – инвазия 1–3 см;
- 3 степень** – инвазия > 3 см.

Глубокое проникновение эндометриоза за пределы малого таза с инвазией в смежные органы регистрируется отдельно с использованием префикса «F»:

FA – аденомиоз;

FB – глубокое поражение мочевого пузыря;

FU – инфильтрация мочеточников;

FI – поражение толстой кишки (верхнеампулярный отдел прямой кишки, сигмовидная кишка);

FO – другая локализация (легкие, диафрагма, паховая область и др.).

Расположение	A	B/BB*	C
Степень	Ректовагинальная перегородка Влагалище	Крестцово-маточная связка Тазовая брюшина	Толстая кишка

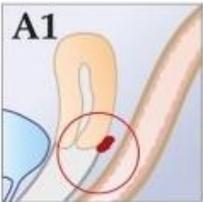
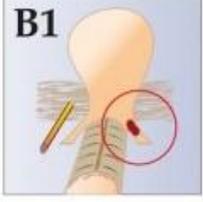
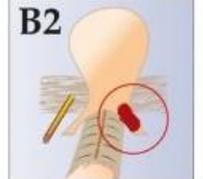
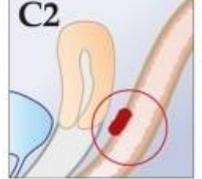
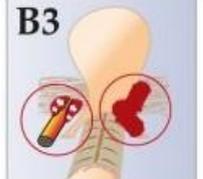
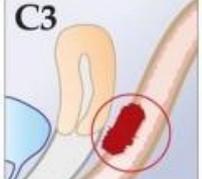
1 <1 см			
2 1-3 см			
3 >3 см			

Рисунок 1. Классификация ENZIAN, 2012г.

*BB – двусторонний процесс

Среди отечественных работ наиболее используемой является классификация ретроцервикального эндометриоза, предложенная в 1993г. академиком Л.В. Адамян [39]. Согласно данной классификации, выделяют 4 стадии ретроцервикального эндометриоза, в зависимости от вовлечения в патологический процесс ректовагинальной клетчатки, крестцово-маточных связок, влагалища, ректосигмоидного отдела толстой кишки.

Классификация ретроцервикального эндометриоза (Л.В. Адамян, 1993г.)

Стадия I – расположение эндометриозных очагов в пределах ректовагинальной перегородки;

Стадия II – инфильтрация очага в шейку матки, стенку влагалища, серозный покров прямой кишки;

Стадия III – распространение патологического процесса на крестцово-маточные связки, серозный и мышечный слой прямой кишки;

Стадия IV – вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки прямой кишки, брюшины прямокишечно-маточного пространства с образованием спаечного процесса в области придатков матки (Рисунок 2).

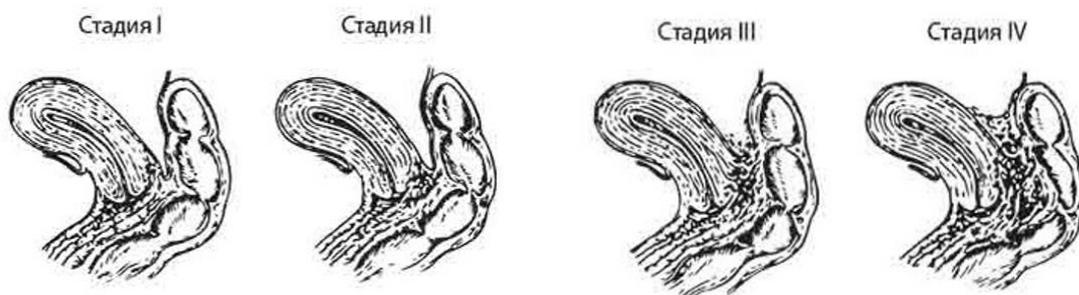


Рисунок 2. Классификация ретроцервикального эндометриоза (Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, 1993г.)

Для прогнозирования наступления беременности после оперативного лечения эндометриоза в 2009 году G. Adamson et D. Pasta [40] предложили использовать Индекс Фертильности при эндометриозе (Endometriosis Fertility Index – EFI). EFI позволяет прогнозировать вероятность наступления беременности, основываясь на данных, полученных во время оперативного вмешательства (состояние яичников и маточных труб, стадия эндометриоза согласно классификации rAFS). Интраоперационные данные дополняются информацией о возрасте пациентки, длительности бесплодия, наличии предыдущих беременностей.

Сумма баллов по каждому вышеуказанному критерию позволяет рассчитать коэффициент EFI (варьирует от 0 до 10) для оценки вероятности наступления беременности у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием после хирургического лечения эндометриоза (Рисунок 3).

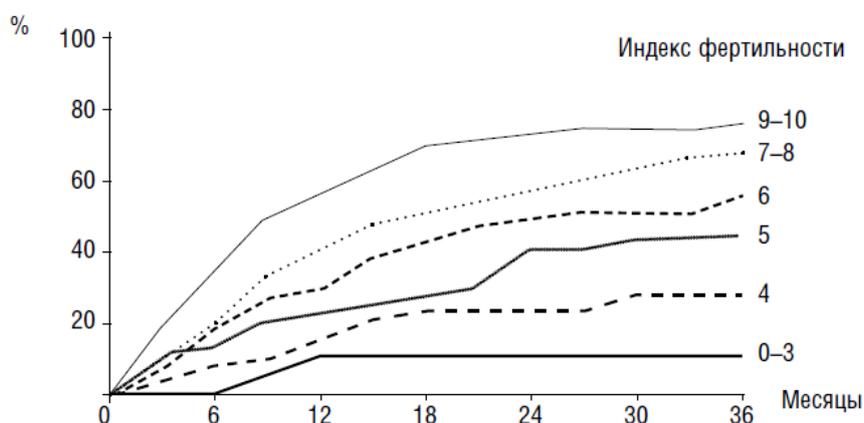


Рисунок 3. Определение вероятности наступления беременности с применением EFI

В 2017 году Всемирным Обществом Эндометриоза был принят консенсус по классификации эндометриоза [41]. Согласно данному консенсусу, рекомендуется использовать комплекс классификаций, включая rAFS, при выявлении ГИЭ дополняя её классификацией ENZIAN. С целью прогнозирования наступления беременности у пациенток с эндометриозом рекомендуется использовать Индекс Фертильности (EFI). Данный подход позволяет не только наиболее полно оценить клиническую картину заболевания, но и сформировать стандартизированные протоколы обследования и лечения пациенток с эндометриозом.

1.2 Влияние глубокого инфильтративного эндометриоза на фертильность

Эндометриоз является одним из ведущих заболеваний, ассоциированных с женским бесплодием. От 30 до 50% женщин с эндометриозом предъявляют жалобы на бесплодие [42]. Среди всех причин женского бесплодия эндометриоз занимает второе место после воспалительных заболеваний органов малого таза [43]. Частота бесплодия при всех локализациях эндометриоза примерно в 3-4 раза превышает частоту бесплодия в популяции [44]. Нередко бесплодие может являться единственным клиническим проявлением эндометриоза. У здоровых женщин вероятность наступления беременности в каждом отдельном менструальном цикле составляет от 15 до 20%, тогда как у женщин с эндометриозом без терапии данный показатель снижается до 2-10%. Частота самопроизвольного прерывания беременности при эндометриозе колеблется от 10 до 50%, в связи с чем, проблема эндометриоза приобретает важное медико-социальное значение.

Рядом авторов предполагается наличие связи между тяжестью эндометриоза и степенью снижения фертильности [45]. Так, вероятность наступления спонтанной беременности у женщин с минимальным/легким эндометриозом без лечения составляет примерно 50%, что сопоставимо с аналогичным показателем у женщин с бесплодием «неясного генеза». При умеренном эндометриозе вероятность наступления спонтанной беременности ниже и достигает лишь 25% [46], в то время как при тяжелом эндометриозе лишь незначительный процент женщин достигает беременности. Согласно данным E. Mathieu d'Argent (2018) вероятность наступления спонтанной беременности у женщин с ГИЭ составляет около 10%, в

то время как после хирургического лечения – 40-85%, при колоректальном эндометриозе – 47-59% [47].

Мнения различных авторов по вопросу влияния хирургического лечения эндометриоза на фертильность неоднозначны. Проведение медикаментозной терапии у пациенток с ГИЭ, в особенности с тяжелыми формами, имеет крайне ограниченную эффективность. Данный факт связан с временным влиянием гормональной терапии на эндометриальный и гладкомышечный компоненты инфильтрата и отсутствием эффекта от терапии на обширный фиброзный компонент [48]. Доказанным является факт снижения симптомов боли и улучшения качества жизни пациенток после хирургического лечения эндометриоза с полным удалением эндометриoidных поражений (ESHRE, 2014) [49]. Согласно недавним исследованиям, не рекомендуется проведение хирургического вмешательства по поводу ГИЭ у женщин с бесплодием с целью улучшения результатов ВРТ [50]. Согласно альтернативному мнению, проведение оперативного лечения по поводу ГИЭ может увеличить частоту наступления спонтанной беременности до 25-35% [51]. У женщин с бесплодием и ГИЭ решение вопроса о хирургическом лечении следует принимать с учетом возраста и показателей овариального резерва. Вопрос о необходимости проведения и объеме хирургического лечения должен решаться при непосредственной оценке всех преимуществ и рисков операции.

S. Bendifallah и соавт. (2017) [51] в своем исследовании сравнил показатели фертильности у пациенток с колоректальным эндометриозом, которым проводили ВРТ в качестве первой линии лечения бесплодия с пациентами, которым первым этапом проводилась операция с последующим проведением ВРТ. Показатели оценивали и сравнивали в соответствии с каждым вариантом лечения в следующих подгруппах: (1) хороший прогноз (возраст 35 лет, АМГ > 2 нг/мл и отсутствие аденомиоза); (2) низкий уровень сывороточного АМГ (<2 нг/мл); (3) возраст (> 35 лет); (4) наличие аденомиоза. При этом совокупный коэффициент рождаемости при первом цикле ЭКО в первой и второй группах составил 13,0% и 32,7% соответственно; во втором цикле – 24,8% и 58,9% и; в третьем – 54,9% и 70,6%.

Согласно данным М. Ballester и соавт. (2017) у пациенток с бесплодием, прошедших предварительное полное хирургическое удаление очагов с последующим проведением ЭКО-ИКСИ суммарная частота наступления беременности составила 41,7% после одного цикла, 65,0% – после двух циклов, 78,1% – после трех циклов ЭКО-ИКСИ [52]. Значительное снижение данного показателя наблюдалось у женщин, которым потребовалась сегментарная резекция толстой кишки по поводу колоректального эндометриоза по сравнению с теми, кому был выполнен «шейвинг» или дисковидная резекция. Также отмечено, что хорошие прогнозы наступления беременности имели женщины, которым первый цикл ЭКО-ИКСИ был проведен спустя не более чем 18 месяцев после операции. Аналогичные данные получены в исследовании N. Bourdel и соавт. (2018), где показатель наступления беременности у пациенток с колоректальным эндометриозом после «шейвинга» составил 73%, после резекции кишки – 69% [53].

С другой стороны, публикации Mathieu d'Argent и соавт. (2010), A. Capelle и соавт. (2015), L. Mounsambote и соавт. (2017) ориентированы на выполнение ЭКО в качестве первой линии лечения бесплодия у пациенток с колоректальным эндометриозом [54, 55, 56].

Результаты наступления беременности у женщин после тяжелых осложнений хирургического лечения колоректального эндометриоза были оценены в исследовании С. Ferrier и соавт. (2018). У 83,3% включенных в исследование пациенток осложнения были классифицированы как IIIb стадия согласно классификации Clavien-Dindo [57]. Общая частота наступления беременности составила 41,2%. У 80% из них беременность наступила спонтанно, в 20% - после применения ВРТ [58].

Рядом авторов проводилась оценка частоты наступления беременности с применением Индекса Фертильности [59,60,61,62]. Согласно исследованию S. Maheux-Lacroix и соавт. (2017) для женщин с эндометриозом III – IV стадии и показателем $EFI > 7$ вероятность рождения живого ребенка после операции без применения ВРТ составляет около 60% через 3 года и возрастает до 75% через 5 лет [63]. Однако при показателе $EFI \leq 2$ вероятность беременности при

выжидательной тактике очень низка (0–10%), в связи с чем в данной группе женщин наиболее целесообразно проведение ВРТ на ранних этапах послеоперационного периода. Однако, даже несмотря на ВРТ у женщин в данной группе уровень живорождений остается менее 40%.

Многие авторы предполагают, что существует выраженная связь между тяжестью эндометриоза и снижением фертильности [64]. По мнению О. Shebl и соавт. (2009) уровни АМГ значительно ниже у пациентов с тяжелым эндометриозом [65]. В исследовании L.A. Lemos и соавт. (2008) сообщили, что даже у пациенток с минимальными и легкими формами эндометриоза наблюдается снижение овариального резерва [66]. Результаты двух метаанализов, опубликованных в 2014 году, показали, что при минимальном и умеренном эндометриозе удаление эндометриоидных имплантатов способствует повышению частоты наступления клинической беременности, а также улучшает шансы на живорождение [67, 68]. В данные метаанализы были включены результаты крупного канадского многоцентрового исследования, согласно которому кумулятивная вероятность наступления беременности увеличилась на 30,7% после лапароскопического удаления очагов поверхностного эндометриоза [69]. Однако существует и альтернативная точка зрения. Так, согласно данным F. Mostaejran и соавт. (2015) не получено корреляции между тяжестью эндометриоза и уровнем АМГ [70].

Частота встречаемости эндометриоидных кист яичников среди женщин с наружным генитальным эндометриозом составляет 17-44%, при этом у 40% из них наблюдается бесплодие [71, 72, 73]. В исследовании P. Santulli и соавт. (2016) высказано мнение, что наличие эндометриоидных кист яичников само по себе не связано с повышенным риском бесплодия и снижением уровня АМГ, в то время как проведение хирургического лечения по поводу эндометриоидных кист способствует более низкому уровню овариального резерва [74]. Авторы отметили, что снижение овариального резерва коррелирует с возрастом пациентки, размером и билатеральностью эндометриозом, опытом хирурга и проведением повторных операций по поводу рецидива эндометриоидных кист. Хирургическое лечение

эндометриоидных кист связано с непреднамеренным удалением или разрушением фолликулов яичников, что может приводить к послеоперационному снижению уровня АМГ в сыворотке крови или количества антральных фолликулов по данным УЗИ [75, 76]. При этом послеоперационный овариальный резерв во многом зависит от предоперационного потенциала яичников [77]. Женщина должна быть проинформирована обо всех возможных рисках, связанных с хирургическим лечением, в том числе о потенциальном снижении овариального резерва.

Согласно метаанализу, проведенному P. Vercellini и соавт. (2014) сочетание аденомиоза с ГИЭ приводит к значительному снижению репродуктивного потенциала [78]. M. Vazot и соавт. (2006) сообщают о распространенности аденомиоза у 27% пациентов с эндометриозом [79]. В исследовании Dai и соавт. (2012) аденомиоз был диагностирован у 15,8% пациентов с ГИЭ и встречался значительно чаще, чем у пациентов без ГИЭ [80,81]. В ряде исследований оценивались репродуктивные прогнозы у пациентов, перенесших хирургическое лечение ректовагинального и колоректального эндометриоза [82,83,84,85,86]. Полученные результаты свидетельствуют о 68%-ном снижении вероятности наступления беременности в группе пациентов с ректовагинальным и колоректальным эндометриозом в сочетании с аденомиозом [36]. Диффузная форма аденомиоза встречается у 50—70% случаев, узловая форма наблюдается реже, лишь у 3—8% женщин с аденомиозом [87, 88, 89]. В исследовании C. Scala и соавт. (2018) впервые было изучено негативное влияние диффузного и очагового аденомиоза на исходы беременности [90]. В данном исследовании авторы отмечают высокий риск дисфункции плаценты у пациенток с диффузным аденомиозом и высокий риск рождения ребенка маловесного к сроку гестации, что требует более тщательного динамического наблюдения во время беременности.

Согласно ряду исследований у пациенток с ГИЭ значительно повышен риск потери беременности на ранних сроках [91]. В исследовании P. Santulli и соавт. (2016) [92] изучалась взаимосвязь между формой и тяжестью эндометриоза и частотой самопроизвольных выкидышей в трех группах: перитонеальный эндометриоз, эндометриоидные кисты яичников и ГИЭ. Было обнаружено, что

частота выкидышей увеличивается при всех формах эндометриоза. Однако, частота выкидышей в анамнезе в группе женщин с перитонеальным эндометриозом по сравнению с женщинами с эндометриодными кистами яичников и ГИЭ была несколько выше, и составила 37,9%, 26,9% и 27,2% соответственно. По мнению авторов исследования, возможным объяснением полученных результатов может являться тот факт, что ранние метаболически более активные очаги могут вызывать молекулярные изменения воспалительного характера, уровень которых выше по сравнению с активностью фиброноизмененных очагов на поздних стадиях эндометриоза. Нарушение репродуктивной функции женщин с тяжелым эндометриозом приводит к общему снижению числа беременностей и, как следствие, снижению частоты выкидышей.

Наличие ГИЭ во время беременности также связано с высокими рисками акушерских осложнений, в том числе преждевременных родов, предлежания и отслойки плаценты, гипертонии, что видимо является причиной высокого процента кесарева сечения у пациентов данной группы [93]. Риск невынашивания беременности значительно возрастает в группе пациенток с тяжелыми формами диффузного аденомиоза. Вероятно, высокие риски акушерских осложнений у женщин данной группы могут быть обусловлены резистентностью эндометрия к прогестерону, недостаточной сократительной активностью матки, воспалением, аномальной инвазией трофобласта в соединительную зону из-за патологического ремоделирования спиральных артерий миометрия. В работе Yorifuji T. и соавт. (2013) проводилось измерение кровотока в миометрии и плаценте, с использованием магнитно-резонансной ангиографии у женщин с аденомиозом, которые имели серьезное отставание роста плода [94]. Авторами было доказано, что область аденомиоза матки показала обильный кровоток, в то время как в плаценте кровоток был уменьшен. Данный факт подтверждает наличие несбалансированного кровотока в сосудах плаценты как одну из возможных причин задержки роста плода у женщин с аденомиозом.

1.3 Молекулярно-биологические механизмы эндометриоз-ассоциированного бесплодия

1.3.1 Перитонельный фактор

Ни одна из существующих в настоящее время этиопатогенетических теорий не раскрывает истинных механизмов эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Предрасполагающие генетические факторы, гормональные и иммунологические нарушения являются основными звеньями в патогенезе эндометриоза. Остаются неясными причины агрессивного, прогрессирующего, инфильтративного роста эндометриоидной ткани у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза.

Сигнальные пути, задействованные в развитии эндометриоза, отвечают за процессы пролиферации и апоптоза, адгезии и инвазии, ангиогенеза и реализации иммунной защиты. В результате развития иммунного ответа эктопические эндометриоидные поражения вызывают секрецию цитокинов и хемокинов. Появляется все больше данных, свидетельствующих о значительном повышении уровней провоспалительных (ИЛ-1b, ФНО-а) и ангиогенных (лептин, ИЛ-8) цитокинов, ангиогенных факторов роста (VEGF, протеинкиназы СК2) при эндометриозе [95]. Согласно данным А. Invitti и соавт. (2018), хирургическое удаление эндометриоидных очагов приводит к снижению уровня ИЛ-8. Установлено, что ИЛ-8 способствует увеличению адгезии белков внеклеточного матрикса к строме эндометрия с усилением пролиферации клеток и экспрессии металлопротеиназ [96]. Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой внеклеточные эндопептидазы, которые играют значительную роль в процессах клеточной миграции и инвазии, вызывая деградацию и ремоделирование внеклеточного матрикса. В исследовании А. Durmus и соавт. (2019) у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза были получены более высокие уровни ММП-9 по сравнению с пациентками с легкими формами заболевания [97]. Помимо этого, в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом идентифицировано значительное количество иммунно-ассоциированных клеток, включая макрофаги, нейтрофилы, натуральные киллеры, дендритные и тучные клетки. Однако их неспособность обнаружить и устранить эктопические клетки эндометрия

свидетельствует о наличие дефицита иммунной системы у женщин с эндометриозом.

Потенцирующим фактором в развитии эндометриоза является оксидативный стресс, характеризующийся нарушением равновесия между продукцией активных форм кислорода (АФК) и их нейтрализацией антиоксидантной системой. E. Ferreira и соавт. (2019) проведен анализ сывороточного оксидативно-антиоксидантного баланса, который показал, что системный оксидативный стресс, в основном характеризуемый повышением уровня 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8OHdG), более распространен у женщин с бесплодием и эндометриозом I – II стадии [98]. Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что FOX1 (общая концентрация гидропероксидов) может являться надежным предиктором клинической беременности после ИКСИ у женщин без эндометриоза, в то время как ТАС (общая антиоксидантная способность) может быть хорошим предиктором клинической беременности и живорождений у бесплодных женщин с эндометриозом I и II стадии.

Развитие спаечного процесса малого таза приводит к формированию перивариальных и перитубарных спаек, способствует изменению функциональной активности маточных труб, что негативно влияет на репродуктивный потенциал женщин с эндометриозом. González-Foruria и соавт. (2017) провели исследование, в котором оценили влияние оксидативного стресса на активацию сигнального пути ADAM17/Notch и развитие фиброза в очагах эндометриоза [99]. Сигнальный путь Notch имеет ключевое значение в процессах дифференцировки и пролиферации клеток млекопитающих. Данные процессы также играют важную роль в ремоделировании эндометрия и имеют решающее значение для успешной имплантации. Экспрессия металлопротеиназы ADAM17 увеличивается при воспалительных процессах и особенно при воздействии АФК. ADAM17 играет заметную роль в сигнальном пути Notch, вызывая протеолитическое высвобождение активной формы трансмембранных белков Notch (NICD) из рецептора Notch-1. В свою очередь, NICD принимает непосредственное участие в регуляции транскрипции ядерных генов-мишеней,

которые приводят к значительной активации фибробластов [100]. Авторами получены данные, подтверждающие высокую экспрессию ADAM17 в клетках эутопического и эктопического эндометрия. Также были получены более высокие уровни внутриклеточного домена Notch (NICD), маркеров фиброза – гладкомышечного актина и коллагена 1-го типа в стромальных эндометриоидных клетках эктопических очагов у пациенток с ГИЭ. Данный факт может свидетельствовать о том, что оксидативный стресс при эндометриозе коррелирует с гиперактивацией сигнального пути ADAM17/Notch и последующим увеличением фиброза (Рисунок 4).

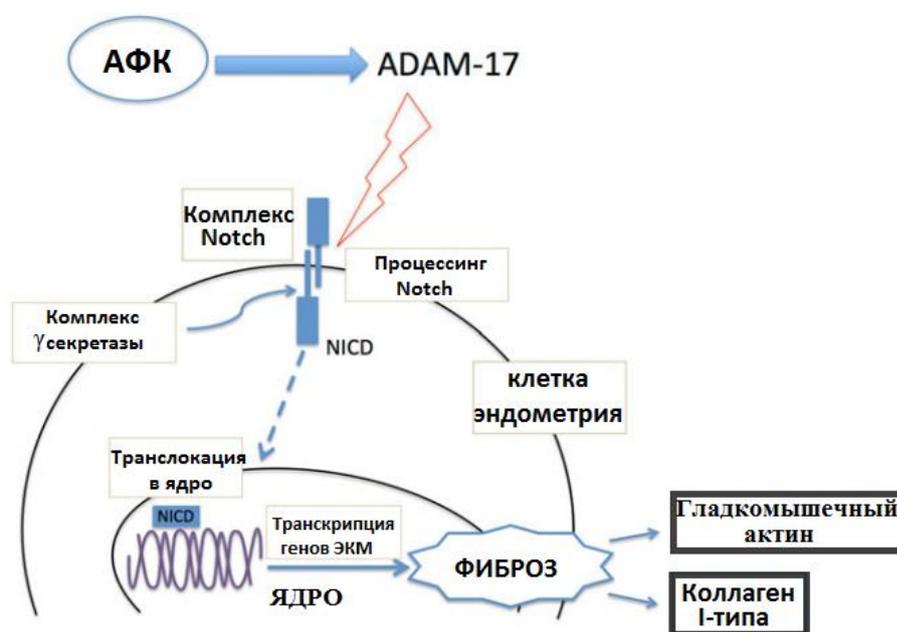


Рисунок 4. ADAM17/Notch-опосредованное влияние оксидативного стресса на развитие фиброза при эндометриозе.

Молекулярная основа резистентности к прогестерону при эндометриозе может быть связана с общим снижением экспрессии рецепторов PR, в особенности PR-B [101], снижением отношения рецепторов PR-B/PR-A в результате повышенного уровня провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости [102]. Кроме того, ER- β , непосредственно связываясь с промоторной областью ER- α -опосредуемого PR в эндометриоидных очагах, способствует подавлению экспрессии ER- α , что может также приводить к состоянию прогестеронорезистентности [103]. Как известно, прогестерон индуцирует экспрессию 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (HSD17B2), которая метаболизирует

биологически активный эстрадиол до менее сильного эстрогена. При эндометриозе повышенная эстрогенная среда на фоне резистентности к прогестерону и потери активности HSD17B2 вызывает воспалительные реакции в эндометрии, что характеризуется повышенным уровнем воспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНА-а [104]. Помимо цитоплазматического и ядерного рецептора ER- α обнаружено, что ER- β присутствует на мембранах митохондрий различных клеток млекопитающих. В недавнем исследовании Т. Liao и соавт. (2019) предложена возможная адаптивная роль митохондриального рецептора эстрогена ER- β в развитии эндометриоза и обеспечении устойчивости к апоптозу, вызванному оксидативным стрессом [105]. Оксидативный стресс был предложен в качестве потенциального фактора, связанного с возникновением и прогрессированием эндометриоза. В ряде исследований показано, что уровни оксидативного стресса и антиоксидантных биомаркеров, обнаруженные в перитонеальной жидкости, значительно различаются между пациентами с эндометриозом и без него [106]. Более того, оксидативный стресс при эндометриозе может быть важным индуктором активации хронического воспаления, опосредованного NF- κ B (ядерный фактор-каппа В), а также выживания и роста эндометриоидных клеток, что составляет основу патофизиологии эндометриоза [107].

Воспалительные реакции являются ключевым звеном в реализации успешной репродуктивной функции [108, 109, 110, 111, 112, 113, 114]. Описана роль избыточного воспаления при таких нарушениях репродуктивной функции, как бесплодие, обусловленное эндометриозом, привычный выкидыш, задержка роста плода, преэклампсия, преждевременные роды [115]. Одной из значимых причин нарушения инвазии трофобласта и ограниченной децидуализации является воспаление, как инфекционного, так и асептического характера [116]. Однако если воспаление инфекционного генеза и его последствия достаточно хорошо изучены, патогенез асептического воспаления остается неясным и представляет собой нерешенную проблему [117]. В качестве индукторов асептических воспалительных реакций исследователи описывают: внеклеточную фетальную ДНК, нуклеосомы,

пурины, белки теплового шока, протеин S100, насыщенные жирные кислоты, антимикробные пептиды и другие факторы [118,119, 120, 121, 122, 123, 124].

В настоящее время большой интерес представляют макромолекулы, попадающие в периферический кровоток при повреждении клеток и тканей в генезе патологий, ассоциированных с оксидативным стрессом [125, 126, 127] (Рисунок 5).

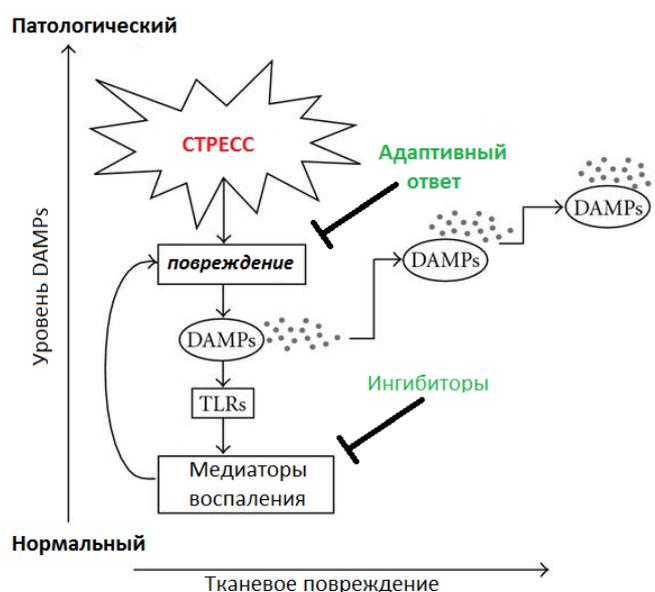


Рисунок 5. Роль оксидативного стресса в тканевом повреждении

Особое внимание в последнее время уделяется так называемым МАСП (молекулы, ассоциированные с повреждением), называемым в иностранных источниках DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns) [128, 129]. DAMPs — это эндогенные молекулы, которые могут инициировать и поддерживать иммунный ответ при неинфекционном воспалении. Среди последних, как наиболее активных в плане индукции воспаления, выделяют DAMPs митохондриального происхождения, такие как митохондриальная ДНК (мтДНК), фактор инициации транскрипции мтДНК (TFAM), аденозинтрифосфат (АТФ), кислые липиды митохондриальных мембран и др. [130, 131]. Особую роль в каскаде реакций, приводящих к развитию воспаления неинфекционного генеза, играют протеолипиды и пептидные фрагменты митохондриальных мембранных белков, содержащие на N-конце остаток формилметионина, сходные по своей иммуностимулирующей активности с бактериальными белками [132, 133].

Одними из наиболее известных mtDAMPs является TFAM и белок внешней мембраны митохондрий VDAC1. Так, для белка TFAM показано наномолярное сродство к гипометилированным последовательностям олигодезоксинуклеотидов, обогащенных CpG последовательностями. Следствием связывания TFAM с такими последовательностями является, во-первых, активация синтеза интерферона- γ дендритными клетками, во-вторых, в присутствии такого комплекса снижается синтез антител В-клетками иммунной системы, то есть оказывается эффекторное воздействие как на врожденный, так и на приобретенный иммунитет [134]. Кроме того, поскольку TFAM обладает высоким сродством к митохондриальной ДНК, часто этот белок остается связанным с мтДНК при высвобождении из поврежденных клеток. Оказалось, что TFAM, связанный с мтДНК (или эквивалентной ДНК, обогащенной CpG), усиливает высвобождение TNF- α из плазматических дендритных клеток (pDC), экспрессирующих TLR-9, за счет вовлечения RAGE - рецепторов, отвечающих на продукты глубокого гликирования белков при окислительном стрессе [135].

Белок VDAC1 представляет собой пороформирующий компонент внешней мембраны митохондрии, отвечая за транспорт и обмен метаболитами между митохондрией и клеткой. Вследствие симбиотического происхождения митохондрий от бактерий, VDAC1 обладает высокой гомологией с бактериальными поринами, так что при внутриклеточной инфекции паразит может встраивать этот белок себе в мембрану, наравне с собственными поринами и использовать для транспорта питательных веществ [136]. Известно, что этот белок часто присутствует в составе экстраклеточных везикул, обладая способностью после встраивания в мембраны снижать их мембранный потенциал, подобно бактериальным токсинам [137]. Поскольку в клетке именно через этот белок происходит реализация ответа на вирусную инфекцию (система белков MAVS на поверхности митохондрий); бактериальную инфекцию (посредством сборки инфламмасом и процессингом процитокинов в зрелые формы); или на проапоптотические стимулы (выход цитохрома C и других белков опосредован VDAC1) легко предположить, что при попадании в клетки мишени в составе

микровезикул этот белок может способствовать аттенюации клеточных сигнальных каскадов [138].

Высвобождение mtDAMPs способствует активации иммунитета и дополнительному повреждению тканей, что может приводить к развитию хронического стерильного воспаления. Воспалительная среда и повышенное содержание цитокинов также негативно влияет на транспорт гамет. Воспаление ухудшает функцию и снижает моторику маточных труб. Нарушенные сокращения миометрия, связанные с эндометриозом, также могут нарушать транспорт гамет и имплантацию эмбриона [139,140].

1.3.2 Овариальный фактор

Снижение фертильности у женщин с эндометриозом может быть обусловлено в том числе овуляторными нарушениями, наблюдаемыми на фоне гипоталамо-гипофизарной дисфункции. Данные изменения могут быть вызваны как гормональным дисбалансом, так и изменениями в ЦНС, формирующимися на фоне хронического болевого синдрома, и проявляться в виде хронической ановуляции или недостаточности лютеиновой фазы. Наблюдаемое снижение пула примордиальных и малых антральных фолликулов у пациенток с эндометриоидными кистами может также негативно влиять на репродуктивный потенциал.

Согласно данным Goodman L.R. и соавт. (2016) женщины с эндометриозами имеют базовые значения АМГ на 36% ниже, чем женщины с перитонеальным эндометриозом и на 45% ниже, чем женщины без признаков эндометриоза при лапароскопии. В качестве возможных причин бесплодия при эндометриозе яичников рассматриваются дистрофические процессы в гранулезных клетках фолликулов, изменение состава фолликулярной жидкости, повышенный апоптотический индекс клеток гранулезы, дегенерация ооцитов [141]. Установлено, что у больных эндометриозом в фолликулярной жидкости наблюдается повышение содержания IL-1 β , IL-6 и TNF- α и снижение уровня VEGF [142,143,144]. Воспаление является центральным процессом при эндометриозе [145]. Повышение уровня цитокинов может вызывать нарушения клеточного цикла

и приводить к замедлению созревания ооцитов [146]. Снижение уровня VEGF у женщин с эндометриозом, в частности за счет нарушений ангиогенеза и трофики клеток яичника, может приводить к снижению качества эмбрионов и вероятности имплантации.

Возрастанию риска «бедного ответа» при эндометриозе может способствовать как выраженное снижение овариального резерва, так и нарушение рецепторной активности ФСГ. Одной из причин блокирования рецепторов ФСГ, и как следствие роста фолликулов, вероятно, является воспалительный эффект эндометриоидных гетеротопий. Формирующиеся на фоне хронического воспаления цитокины способны не только провоцировать бедный овариальный ответ, но и негативно влиять на фолликулогенез и качество ооцитов.

В работах Л.В. Адамян и соавт. было отмечено нарушение фолликулогенеза у женщин с эндометриозом, характеризующееся снижением общего числа фолликулов всех стадий развития [147,148, 149]. При этом степень уменьшения числа фолликулов в яичниках женщин с эндометриозом зависит от стадии распространения патологического процесса и возраста пациентки. При наличии двусторонних эндометриоидных кист наблюдается снижение пула примордиальных фолликулов на 60-80%, а также снижение базального числа малых антральных фолликулов на 80-90% [150].

Негативное влияние эндометриоидных кист на овариальную ткань вызвано в том числе повреждением окружающих кисту тканей под действием АФК. Повреждение ДНК в ткани, окружающей эндометриому, в 10 раз выше, чем при других типах кист яичника [151,152]. АФК и TGF- β вызывают фиброз тканей, в том числе за счет действия протеолитических ферментов [153, 154]. Усиление фиброза вызывает уменьшение количества стромальных клеток коркового слоя, что также является частым патогенетическим признаком потери фолликулов [155,156]. Плотность фолликулов в здоровой ткани как минимум в 2 раза выше, чем в ткани, окружающей эндометриоидную кисту [157]. Структурные изменения, включая потерю стромы яичников, оказывают негативное влияние на

фолликулогенез из-за снижения кровоснабжения фолликулов и снижения факторов роста, секретируемых стромальными клетками [158,159].

У пациенток с эндометриозом наблюдается не только снижение резерва яичников, но снижение реакции на контролируемую стимуляцию яичников, особенно при тяжелых формах эндометриоза [160, 161]. В исследовании Yang С. и соавт. (2015) у женщин с эндометриозом отмечалось уменьшение числа полученных ооцитов, меньшее количество ооцитов в метафазе II и меньшее количество сформированных эмбрионов [162]. Существенные отличия наблюдались при размере кист более 5 см [163]. Кроме того, было показано, что сочетание эндометриоидных кист яичников с ГИЭ вызывает еще более выраженное снижение овариального резерва и качества ооцитов [164].

1.3.3 Эндометриальный фактор

Для успешной имплантации важную роль играют процессы ремоделирования эндометрия. Нарушение процессов дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток может оказывать негативное влияние на децидуализацию и рецептивность эндометрия. Под действием эстрогена и прогестерона стромальные фибробласты трансформируются и дифференцируются в крупные секреторные эпителиоподобные децидуальные клетки во время средней и поздней секреторной фазы менструального цикла, что свидетельствует о том, что прогноз беременности во многом определен еще до появления бластоциты [165]. Из всех неудачных беременностей 75% представляют собой именно неудачу имплантации. Децидуальная оболочка имеет принципиальное значение для регулирования процессов инвазии трофобласта и плаценты [166]. Процессу инвазии трофобласта предшествуют децидуальные изменения, которые начинаются в эндометрии, и распространяются в соединительную зону. Отсутствие или неадекватные физиологические изменения в спиральных артериях соединительной зоны могут приводить к нарушению плацентации, снижению плацентарного кровотока при беременности, осложненного преэклампсией и задержкой роста плода. Таким образом, нарушение децидуализации в секреторной фазе менструального цикла запускает каскад событий, приводящих к неполноценной плацентации, что может

являться причиной снижения фертильности, осложнений во время беременности или привычного выкидыша [167, 168].

Типичное для эндометриоза хроническое воспаление способствует недостаточности процессов секреторной трансформации эндометрия и, как следствие, нарушению его рецептивности. Эндометрий характеризуется наибольшей восприимчивостью к бластоцисте во время «окна имплантации», которое наблюдается на 6-8 день после произошедшей овуляции и пика ЛГ, и длится около 40 часов [169]. Дисбаланс продукции простагландинов, активация аутоиммунных процессов могут дополнительно снижать рецептивность эндометрия во время «окна имплантации».

Наблюдаемая при эндометриозе резистентность к прогестерону способствует увеличению пролиферации и выживаемости клеток, а также повышению уровня рецепторов эстрогена [170,171,172]. Поскольку прогестерон обладает противовоспалительным действием, нечувствительность к прогестерону приводит к провоспалительному состоянию, что также негативно влияет на имплантацию и наступление беременности [173, 174].

Недавние исследования показали, что передача сигналов Notch может играть важную роль в регуляции метилирования генов рецепторов прогестерона, что имеет решающее значение в процессах децидуализации эндометрия [175]. Прогестерон способен осуществлять регуляцию Notch-1 в стромальных клетках эндометрия, что может указывать на возможную роль Notch-1 в развитии заболеваний, связанных с прогестеронорезистентностью, в том числе эндометриоза [176]. Предполагается, что резистентность к прогестерону у пациенток с эндометриозом частично способствует снижению передачи сигналов Notch в эндометрии. Во время нормальной децидуализации прогестерон вместе с Notch-1 регулируют экспрессию FOXO1, одного из самых ранних генов, индуцируемых во время децидуализации. Снижение активности сигнального пути Notch, приводит к снижению экспрессии FOXO1, что негативно влияет на процесс децидуализации. Недавно было показано снижение уровня рецептора Notch-4 в 1,7 раз при раке эндометрия I стадии по сравнению со здоровой тканью, что может

свидетельствовать о том, что сигнальный путь Notch играет скорее противоопухолевую, чем онкогенную роль в эндометрии человека [177].

Наиболее изученной функцией АМГ у женщин является его участие в фолликулогенезе. АМГ выделяется клетками гранулезы растущих фолликулов. После достижения фолликулом размеров 8мм и более уровень АМГ резко падает [178]. В ряде исследований было показано, что у пациенток с полиморфизмом в гене рецептора к АМГ II типа и уменьшенной функцией этого гормона наблюдается более быстрый рост доминантного фолликула. Высказано предположение, что АМГ действует паракринно и способен ингибировать пролиферацию и индуцировать апоптоз как в эпителиальных, так и стромальных клетках эндометрия [179,180]. Исследования, проведенные Namkung J. и соавт., также продемонстрировали, что АМГ активен в эндометриодных клетках *in vitro* и действует в качестве ингибитора клеточного цикла [181, 182]. Таким образом, можно предположить еще одну важную биологическую роль АМГ в качестве индуктора апоптоза как эпителиальных, так и стромальных клеток эндометрия.

Таким образом, до настоящего времени остаются неизвестными истинные причины эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Большинство существующих на сегодняшний день теорий этиопатогенеза продолжают оставаться предметом научных дискуссий. Неэффективность медикаментозного лечения все чаще заставляет делать выбор в пользу хирургического лечения эндометриоза.

В связи с тем, что эффективность программ ВРТ значительно снижается при наличии эндометриоза, а выполнение операции по поводу ГИЭ может значительно отложить время планирования беременности, пациенты должны быть информированы обо всех рисках, связанных как с проведением оперативного лечения, так и с отказом от него. Только на основе тщательного дооперационного обследования пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом, с учетом всех факторов риска снижения овариального резерва можно выработать индивидуальный подход и сохранить репродуктивную функцию женщин.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор - академик РАН, профессор, д.м.н. Г.Т. Сухих). 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 А: ГИЭ с поражением толстой кишки – 63 пациентки;

- подгруппа В: ГИЭ без поражения толстой кишки – 36 пациенток;

Группа II (группа сравнения): трубно-перитонеальное бесплодие – 18 пациенток.

На первом этапе всем пациентам проводилась дооперационная оценка гормонального профиля сыворотки крови (АМГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, пролактин), УЗИ-исследование и/или МРТ органов малого таза. При наличии жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта пациентам с ГИЭ выполнялась диагностическая колоноскопия на дооперационном этапе. Проводился сравнительный анализ клинических, лабораторных, инструментальных и анамнестических данных. Всем пациенткам выполнялось плановое оперативное лечение в необходимом объеме (в зависимости от наличия и стадии эндометриоза). Весь полученный во время оперативного вмешательства биологический материал (биоптат эндометрия, очаги эндометриоза различной локализации) отправлялся на гистологическое исследование. Образцы крови, перитонеальной жидкости, ткани 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.

Оценка репродуктивной функции пациенток после операции осуществлялась на основании опросника, который включал следующие вопросы: (1) планирование беременности после операции; (2) наступление/отсутствие беременности после операции; (3) способ наступления беременности (спонтанно/после ВРТ); (4) длительность послеоперационного периода до наступления беременности; (5) исход беременности.

Всем пациенткам с ГИЭ производился подсчет индекса фертильности при эндометриозе (EFI), с целью прогнозирования вероятности наступления беременности после операции. На основании полученных анамнестических, клинических, лабораторных, интраоперационных данных был проведен анализ прогностической ценности EFI и реальных репродуктивных исходов пациенток, включенных в исследование с целью оптимизации тактики послеоперационного ведения пациенток с ГИЭ.

Критерии включения пациенток в исследование:

1. Возраст пациенток от 18 до 40 лет;
2. Наличие глубокого инфильтративного эндометриоза III-IV стадии (основная группа);
3. Трубно-перитонеальный фактор бесплодия у пациенток без эндометриоза (группа сравнения);
4. Наличие информированного согласия пациентов на включение в исследование.

Критерии невключения пациенток в исследование:

1. Возраст старше 40 лет;
2. Наличие онкологических заболеваний в анамнезе;
3. Наличие инфекционных заболеваний в анамнезе;
4. Наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии;
5. Отсутствие информированного согласия или отказ пациенток от включения в исследование.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинические методы

На первом этапе проводилась тщательная оценка данных анамнеза, в том числе наследственных и перенесенных заболеваний, аллергологический анамнез. Изучалась гинекологическая и сопутствующая экстрагенитальная патология. Проводилась оценка ИМТ (масса тела (кг)/рост²(м)) у пациенток всех групп. Особое внимание уделялось изучению менструальной (возраст менархе, продолжительность менструального цикла, длительность и ритм менструации, наличие нарушений менструального цикла) и репродуктивной функции (беременности и их исходы, бесплодие и попытки ЭКО в анамнезе, предшествующие оперативные гинекологические вмешательства), жалоб (наличие, характер и выраженность болевого синдрома, его связь с менструальным циклом, отсутствие наступления беременности, длительность бесплодия, объем кровопотери во время менструации, изменение характера стула во время менструации).

Клиническое обследование включало: общий осмотр, оценку конституциональных особенностей, состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной, эндокринной и нервной, систем. Определение гинекологического статуса проводилось на основании осмотра, исследования стенок влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануального влагалищного исследования и ректо-вагинального исследования.

2.2.2 Лабораторные методы

Лабораторные исследования проводились согласно стандартным методикам и включали: клинический анализ крови, определение групповой принадлежности и резус-фактора, биохимический анализ крови, оценку параметров состояния свертывающей системы крови, тест на ВИЧ- инфекцию, выявление антигенов вирусного гепатита В и С, антител к бледной трепонеме, общий анализ мочи, микроскопическое исследование отделяемого половых органов. Гормональное исследование сыворотки крови (АМГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиола, прогестерона,

пролактина) проводилось на базе научно-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (руководитель - д.м.н. Т.Ю. Иванец). Использовался радиоиммунологический метод определения концентрации гормонов в крови (тест-системы «Hoffmann La Roche, Ltd.» Швейцария). Непосредственно перед оперативным вмешательством все пациентки были осмотрены терапевтом, анестезиологом, по показаниям осуществлялись консультации профильных специалистов.

2.2.3 Инструментальные методы

В данном исследовании были использованы следующие виды инструментальных методов обследования: ультразвуковое исследование (органов малого таза, брюшной полости, почек), магнитно-резонансная томография. Всем пациенткам перед оперативным вмешательством выполнялась электрокардиография, рентгенологическое обследование органов грудной клетки. По показаниям выполнялась диагностическая гастро- и колоноскопия.

УЗ-исследование проводилось в отделение ультразвуковой и функциональной диагностики (руководитель – д.м.н., профессор. Гус А.И.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. УЗ-исследование проводилось на ультразвуковом приборе Volusion –E8 (General Electric, США) с использованием трансабдоминального (4-8 МГц) и трансвагинального (5-10 МГц) датчика. Для выполнения УЗИ органов малого таза с использованием трансвагинального датчика сканирующая поверхность эхо-излучателя покрывалась специальным гелем, в последующем на него надевался презерватив. Эхографическая оценка с целью диагностики эндометриоза выполнялась по стандартной схеме, с определением параметров:

1. Размеры, форма и положение матки, позиция шейки;
2. М-эхо, ширина полости матки;
3. Эхогенность миометрия;
4. Размеры правого и левого яичников.

Особое внимание уделялось наличию или отсутствию признаков инфильтратов малого таза, состоянию эндометрия, ретроцервикальной области, контурам задней

стенки матки, прямой кишки, наличие эхо-признаков кист яичников, аденомиоза, спаечного процесса малого таза. При выявлении в малом тазу объёмных патологических образований оценивали локализацию, форму, размеры, структуру данных образований, при необходимости выполняли магнитно-резонансную томографию.

МРТ органов малого таза – проводилась в отделении лучевой диагностики отдела визуальной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (руководитель – к.м.н. Быченко В.Г.). МРТ выполняли на аппарате GE Signa 1,5Tc, в T1B, T2B, Fat Sat режимах, в трех проекциях (аксиальная, сагиттальная, коронарная). Основными показаниями к выполнению МРТ органов малого таза являлось подозрение на вовлечение в эндометриоидный процесс кишечника, мочевого пузыря, мочеточников, определение степени распространения эндометриоза, при необходимости проводили контрастное усиление для улучшения дифференциации тканей и органов. Качественная и количественная оценка полученных изображений осуществлялась с помощью программного обеспечения МР-томографа.

2.2.4 Эндоскопические и хирургические методы

При подозрении на вовлечение в эндометриоидный процесс кишечника по данным клинического и инструментального обследования с целью подтверждения диагноза и оценки степени вовлеченности стенки толстой кишки в патологический процесс пациенткам проводилась диагностическая **колоноскопия**. Данное исследование выполнялось в хирургическом отделении отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (руководитель – к.м.н. Чупрынин В.Д.). Колоноскопия выполнялась с использованием видеокколоноскопа FUJION EC 590 WI A 010 с анестезией (катеджель с лидокаином). Перед исследованием всем пациенткам была рекомендована специальная подготовка: соблюдение бесшлаковой диеты за двое суток до проведения исследования, прием слабительных препаратов с осмотическими свойствами накануне. Данная схема подготовки позволяет полноценно подготовить толстый кишечник перед исследованием. Основные

задачи колоноскопии включали определение глубины инвазии кишечной стенки эндометриозом и его степени распространения, проведение дифференциальной диагностики эндометриоза с другими заболеваниями толстой кишки, в том числе со злокачественными новообразованиями.

Цистоскопия. В ряде случаев при наличии эндометриоза мочевого пузыря и/или мочеточников требовалось проведение цистоскопии с помощью цистоскопа фирмы "Karl Storz" (Германия). Во время исследования оценивали состояние слизистой мочевого пузыря, наличие или отсутствие вовлечения в инфильтрат стенки мочевого пузыря и устьев мочеточников.

Лапароскопическую диагностику эндометриоза выполняли в условиях эндотрахеального наркоза в положении Тренделенбурга. После опорожнения мочевого пузыря, при горизонтальном положении больной на спине через разрез в области пупка длиной 10мм в брюшную полость вводили иглу Вереша и с помощью инсуфлятора Endoflator или Thermoflator («Karl Storz», Германия) осуществляли наложение карбоксипневмоперитонеума с давлением в 12 мм.рт.ст. Затем производилась установка центрального троакара, введение лапароскопа («Karl Storz», Германия), далее пациентку переводили в положение Тренделенбурга (20-30°). Для дополнительных проколов брюшной стенки использовали 5 и 10 мм троакары. При проведении вмешательств использовали: электрохирургические генераторы Autocon 200 и Autocon 350 и стандартные моно- и биполярные инструменты («Karl Storz», Германия), мощностью до 60 Вт, работающие в непрерывном режиме и режиме ультрапульсации.

При лапароскопии в первую очередь производилась ревизия органов брюшной полости, обращалось внимание на наличие опухолей брюшной полости, состояние кишечника, аппендикса, печени, желчного пузыря, сальника. Далее оценивалась степень выраженности спаечного процесса, характер спаек, их структура, вовлечение в спаечный процесс органов малого таза и брюшной полости. Уточнялась локализация и распространенность эндометриоза, проводился осмотр пузырно-маточного пространства, матки, правых придатков, аппендикса, затем осматривалось прямокишечно-маточное углубление, крестцово-маточные связки,

дистальный отдел толстой кишки, левая подвздошная область, левые придатки. Для оценки состояния матки и придатков проводился осмотр внешней поверхности матки, состояние серозного покрова, оценивались ее размеры, форма, консистенция, подвижность. Оценивалась проходимость маточных труб, состояние фимбрий. Для оценки поражения яичников, уточнялись размеры, количество, характер кистозных образований, их содержимое, одно- или двусторонность поражения, вовлеченность в спаечный процесс.

Диагностическую гистероскопию проводили с целью оценки состояния цервикального канала и полости матки, эндометрия, устьев маточных труб. Данную процедуру осуществляли с использованием жесткого гистероскопа фирмы «Karl Storz» (Германия) с наружным диаметром 5 мм. При необходимости проводили предварительное расширение цервикального канала расширителями Гегара. В качестве среды для расширения полости матки во время гистероскопии использовали стерильный 0,9% раствор NaCl. Всем пациенткам производилась биопсия эндометрия с последующим гистологическим исследованием.

В послеоперационном периоде пациенткам проводилась антибактериальная, инфузионная, симптоматическая терапия, обезболивание, профилактика тромбоэмболических осложнений. Программа ранней послеоперационной реабилитации проводилась с первых суток после операции и включала в себя комплекс реабилитационных мероприятий, направленных на раннюю активизацию, улучшение трофики тканей, профилактику спаечного процесса. В зависимости от объема выполненного оперативного вмешательства послеоперационный период составил от 5 до 21 дня. Все пациентки были выписаны в удовлетворительном состоянии для дальнейшего наблюдения гинекологом по месту жительства.

2.2.5 Морфологическое исследование

Всем пациентам производилось гистологическое исследование макропрепаратов, удаленных в ходе оперативного лечения (иссеченные очаги эндометриоза, резецированные участки кишечника, соскоб эндометрия и эндоцервикса, капсулы кист яичников). Гистологические срезы окрашивали

гематоксилином и эозином (обзорная окраска). Для ИГХ окрашивания использовали кроличьи поликлональные антитела (anti-estrogen receptor alpha, anti-estrogen receptor beta), кроличьи моноклональные антитела (anti-progesterone receptor, antiAMHR2), вторичные антитела (лошадиные антимышинные, лошадиные антикроличьи). Оценка экспрессии рецепторов выполнена с использованием полуколичественной системы гистологической шкалы (HSCORE): $\sum P_i (i+1)$, где i – интенсивность окрашивания (от 0 – слабое до 3 – самое интенсивное окрашивание), P_i – процент окрашивания эпителиальных или стромальных клеток для каждой интенсивности от 0 до 100%.

2.2.6 Специальные методы исследования

Вестерн-блот анализ. Часть материала подвергалась криообработке для хранения, дальнейшего выделения и определения специфических белков методом вестерн-блот. Данный этап исследования проводился в лаборатории митохондриальной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им В.И. Кулакова» Министерства России (руководитель – к.б.н. Высоких М.Ю.).

С целью определения уровня mtDAMPs (VDAC1, TFAM) у пациенток исследуемых групп проводили фракционирование венозной крови. Определение уровня ADAM17 проводили в образцах плазмы крови и перитонеальной жидкости с последующим выделением микровезикул и анализом содержания митохондриальных белков методом вестерн-блот. Забор крови проводили натошак из локтевой вены по стандартной методике в пробирку с ЭДТА. Плазму крови получали методом осаждения форменных элементов крови в течение 10 минут при 3000g, 4°C на центрифуге «Eppendorf 5410R» (США). Микровезикулы плазмы крови и перитонеальной жидкости получали при помощи двукратного центрифугирования – 30 минут при 10000g, 4°C на центрифуге Centrifuge 5430R (США). Осадок ресуспендировали в буфере нанесения для электрофореза. Определение белковых молекул Notch, NICD в блотных пробах тканевых образцов (эндометрий, очаги эндометриоза) проводилось также и использованием вестерн-блот анализа. Определение содержания белка в плазме крови, перитонеальной жидкости и тканях проводили биуретовым методом.

Определение содержания ADAM17 в осадке микровезикул плазмы крови, перитонеальной жидкости, белков TFAM и VDAC1, Notch, NICD в тканях проводили методом иммунодетекции после разделения белков электрофорезом в денатурирующих условиях по методу Лэммли в системе Biorad MiniProtein (США) и последующего переноса белков на нитроцеллюлозную мембрану методом Вестерн-блот. Для блокирования неспецифического связывания первичных антител, мембрану инкубировали в течение 30 мин в 5% растворе сухого молока (Blotting grade blocker, Biorad) в TBST. Раствор первичных антител готовили разведением коммерческого концентрированного раствора в TBST с 5% сухого молока. Инкубировали мембрану с раствором первичных антител при медленном покачивании 60 минут на шейкере, 14 об/мин, 25°C. Затем отмывали от не связавшихся первичных антител 3 раза по 10 мин в TBST при тех же условиях. Инкубировали в течение часа с конъюгированными с пероксидазой хрена вторичными антителами (goat anti-rabbit, rabbit anti-mouse, “Invitrogen” США) при покачивании на шейкере, 14 об/мин, 25°C. Затем отмывали от несвязавшихся вторичных антител TBST 3 раза по 10 мин. Участки связывания вторичных антител на мембране выявляли хемилюминесцентным методом при помощи набора реагентов для проведения реакции окисления люминола в присутствии перекиси водорода пероксидазой хрена (Novex®, США, ECL Chemiluminescent Substrate Reagent Kit). Выявленные участки интенсивного свечения документировали при помощи системы ChemiDoc™ MP imager (Biorad” США). Определение идентифицированных компонентов в полосе соответствующего молекулярного веса полипептидов на нитроцеллюлозной мембране проводили при помощи системы Geldoc (США) с нормировкой на актин.

2.3 Статистические методы оценки данных

Статистический анализ клинико-лабораторных данных был произведен на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», программ «Statistica V10» (США), GraphPad Prism 9.0.0.121 (США).

Анализ качественных переменных производился с вычислением частот и долей (%). Для анализа таблиц сопряженности и сравнения категориальных данных в

двух и более группах, а также для оценки значимых различий между ними использовали тест χ^2 , включая поправку Йейтса на непрерывность в случае малых частот. Сравнение бинарных данных и определение статистической значимости связи между фактором риска и исходом производилось с помощью расчета отношения шансов (OR) с доверительным интервалом 95% (95% CI). Для анализа количественных данных в группах сравнения определялся вид распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова). При наличии нормального распределения данных определялись средние значения со стандартным отклонением, для оценки различий в группах применялись методы параметрической статистики (t-тест). При ненормальном распределении данных определялись медианы с интерквартильным размахом, для оценки различий в группах применялись методы непараметрической статистики (тест Манна-Уитни). Зависимые данные оценивались с помощью коэффициента корреляции. Корреляционный анализ проводился с использованием непараметрического корреляционного критерия Спирмена. Различия статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

В соответствии с поставленными целями и задачами в проспективное исследование были включены 106 пациенток с клиническим диагнозом ГИЭ (основная группа). Группу сравнения составили 24 пациентки с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. Всем пациенткам проводилась диагностическая лапароскопия и гистероскопия с биопсией эндометрия, хромогидротубация (с целью оценки состояния маточных труб), по показаниям выполнялись сальпинго- и овариолизис. У 7 пациенток основной группы клинический диагноз не подтвердился интраоперационно и гистологически, у 6 пациенток группы сравнения во время операции был выявлен эндометриоз, в связи с чем они были исключены из исследования. Таким образом, основную группу составили 99 пациенток с хирургически и морфологически подтвержденным ГИЭ, группу сравнения – 18 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием.

В исследование вошли пациентки, проживающие в 54 регионах Российской Федерации. Наибольший процент составили пациентки из Москвы и Московской области (40,6%), реже Красноярского (3,6%) и Краснодарского (2,9%) края и других регионов России (Рисунок 6).

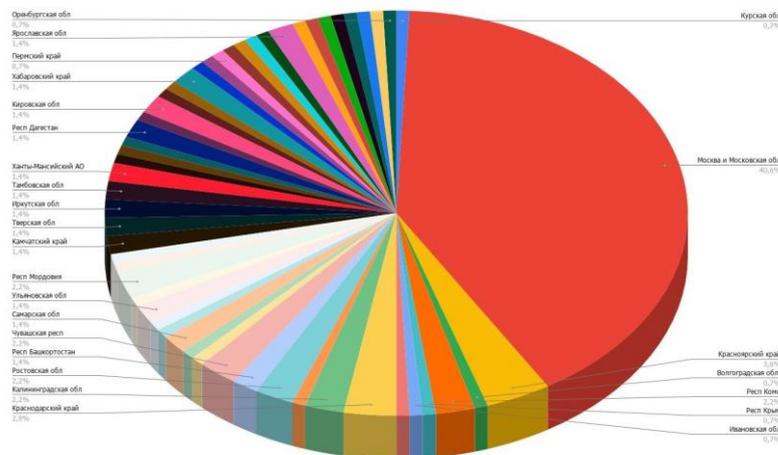


Рисунок 6. Регионы проживания пациенток исследуемых групп, %

3.1 Клиническая характеристика пациенток группы сравнения

Средний возраст пациенток группы сравнения составил $32,7 \pm 4,6$ лет (минимальный – 22 года, максимальный – 40 лет). Учитывая роль ожирения [183,184] и курения [185] как возможных независимых факторов бесплодия, нами был проведен сравнительный анализ антропометрических показателей и анамнестических данных пациенток. Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) пациенток в данной группе был равен $23,5 \pm 5,4$ кг/м². Практически у всех пациенток данной группы ИМТ находился в пределах референсных значений. Ожирение I степени (ИМТ ≥ 35 , менее 40 кг/м²) было выявлено у 5,6% пациенток. Табакокурение отмечено в 5,6% случаев.

На следующем этапе нами был проведен анализ хронической соматической патологии. Заболевания органов ЖКТ диагностированы у 27,8% пациенток (хронический гастрит – 22,2%, ЖКБ – 5,6%, хронический холецистит – 5,6%), заболевания ЛОР – органов (хронический тонзиллит), органов зрения (миопия слабой степени) и мочевыводящей системы (хронический цистит, хронический пиелонефрит) по 5,6% соответственно (Таблица 2).

При изучении сопутствующей гинекологической патологии выявлено, что воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) в анамнезе отмечены у 33,3% пациенток, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) у 11,1%, патология шейки матки у 5,6%.

В анамнезе у 66,7% пациенток группы сравнения отмечено наличие предшествующих оперативных вмешательств, у 58,3% – две и более операции. Среди экстрагенитальных операций в анамнезе наиболее часто выполнялась аппендэктомия (16,7%). В структуре гинекологических оперативных вмешательств наиболее часто отмечено РДВ эндометрия (22,2%), адгезиолизис и тубэктомия (по 16,7% соответственно), реже миомэктомия (11,1%), резекция яичников (5,6%). Предшествующих операций по поводу эндометриоза у пациенток данной группы не было.

При изучении менструальной функции пациенток выявлено, что средний возраст наступления менархе составил $12,9 \pm 0,87$ лет (минимальный – 11 лет,

максимальный – 14 лет), средняя продолжительность цикла была равной $28,2 \pm 1,31$ дней (от 25 до 32 дней), длительность менструации – $5,2 \pm 1,04$ дней (от 3 до 7 дней). Наличие обильных менструаций отмечали 33,3% пациенток, умеренных – 61%, скудных – 5,6%. Болезненные менструации зарегистрированы у 33,3% пациенток.

Анализ репродуктивной функции показал, что длительность бесплодия в группе составила $5,1 \pm 4,19$ лет (от 1 года до 15 лет). Из них, у 72,2% было первичное бесплодие, у 27,8% – вторичное (из них у 40% было более 1 беременности). В 28,6% случаев беременность завершилась срочными родами. У 14,3% – прерыванием беременности на ранних сроках (медицинский аборт), у 42,9% зарегистрирована неразвивающаяся беременность, у 14,3% – внематочная (трубная) беременность. Отмечали наличие сопутствующего мужского фактора бесплодия в паре 11,1% пациенток. Неуспешные попытки ЭКО в анамнезе имели 5,6% пациенток.

После стандартного предоперационного обследования всем пациенткам группы сравнения выполнялась диагностическая лапароскопия и гистероскопия в связи с бесплодием. Стандартный лапароскопический доступ был выполнен в 94,4% случаев, открытая лапароскопия доступом по Хассону (в связи с наличием выраженного спаечного процесса в брюшной полости) – в 5,6% случаев. В ходе операции адгезиолизис был проведен 61,1% пациенток, удаление параовариальных кист – 16,7% случаев, иссечение стенки серозоцеле малого таза – 11,1%. По результатам гистероскопии гиперпластические процессы эндометрия диагностированы у 11,1% пациенток, внутриматочные синехии, неполная внутриматочная перегородка, стриктура цервикального канала у 5,6% соответственно. Всем пациенткам группы сравнения проводилась проверка проходимости маточных труб раствором индигокармина. Непроходимость маточных труб с обеих сторон была выявлена у 27,8% пациенток, с одной стороны – у 22,2%. В связи с чем, в 5,6% случаев была выполнена фимбриопластика, в 16,7% – тубэктомия (при наличии информированного согласия). Средняя длительность операции в группе сравнения составила $49,44 \pm 31,05$ мин (от 15 до 130 мин), объем интраоперационной кровопотери – $51,67 \pm 34,51$ мл (от 10 до 150 мл). По результатам гистологического заключения хронический сальпингит с формированием

гидросальпинкса диагностирован у 16,7%, парамезонефральная киста мезосальпинкса – у 11,1%, полип эндометрия – у 16,7%, внутриматочные синехии – у 5,6%. Данных за эндометриоз у пациенток группы сравнения получено не было.

3.2 Клинико-anamнестическая характеристика пациенток с ГИЭ

Согласно задачам исследования проведен анализ клинико-anamнестических данных пациенток с ГИЭ (основная группа). В зависимости от наличия или отсутствия эндометриоидного поражения толстой кишки все пациентки основной группы были стратифицированы на 2 подгруппы: подгруппа А - с поражением толстой кишки (n=63), подгруппа В - без поражения (n=36).

Средний возраст пациенток с ГИЭ составил $32,54 \pm 4,47$ лет (от 21 года до 40 лет). Средний возраст пациенток в подгруппах А и В составил $32,83 \pm 4,27$ лет и $32,03 \pm 4,83$ лет соответственно. 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 (от 15 до 29), что было значимо ниже по сравнению с группой сравнения ($p=0,045$). ИМТ в подгруппе А составил $21,38 \pm 2,52$ кг/м² (от 16 до 28), в подгруппе В – $20,30 \pm 3,48$ кг/м² (от 15 до 29), и значимо не различался между подгруппами, ($p=0,06$). Дефицит массы тела (ИМТ <18,5 кг/м²) имели 11,1% пациенток основной группы, значимых различий между подгруппами и группой сравнения не было. Пациентки с ГИЭ имели никотиновую зависимость в 9,1% случаев, что значимо не отличалось от данного показателя в группе сравнения ($p=0,972$). В подгруппе А процент курящих пациенток составил 11,1%, в подгруппе В – 5,6% ($p=0,574$).

Наличие сопутствующей хронической соматической патологии выявлено у 57,6% пациенток основной группы. Наиболее часто у пациенток данной группы отмечены заболевания ЖКТ (25,3%), что было сопоставимо с группой сравнения ($p=0,946$). Заболевания мочевыводящей системы встречались у 16,2% пациенток с ГИЭ, в том числе хронический цистит (10,1%), хронический пиелонефрит (5,1%), мочекаменная болезнь (2,0%). Отмечено, что в подгруппе В заболевания мочевыводящей системы встречались в 27,8% случаев, что значимо выше по сравнению с подгруппой А – 9,5% ($p=0,037$). Реже у пациенток основной группы

встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (11,1%), эндокринной системы (9,1%), органов зрения (9,1%), органов дыхания (5,0%) и ЛОР-органов (4,0%) (Таблица 2).

Таблица 2

Экстрагенитальная патология пациенток исследуемых групп

Заболевания	Группы исследования								P1	P2	P3	P4				
	Основная группа (ГИЭ)	Основная группа						Группа сравнения								
		Подгруппа А		Подгруппа В												
		ГИЭ с поражением толстой кишки		ГИЭ без поражения толстой кишки												
	n=99		n=63		n=36		n=18						1-4	2-3	2-4	3-4
	1		2		3		4									
Абс	%	абс	%	абс	%	абс	%									
Заболевания ССС	11	11,1	4	6,3	7	19,4	–	–	0,295	0,097	0,631	0,115				
ГБ 1 ст.	4	4,0	1	1,6	3	8,3	–	–	0,871	0,267	0,501	0,529				
ПМК	2	2,0	–	–	2	5,6	–	–	0,704	0,251	–	0,799				
Варикозное расширение вен н/к	7	7,1	3	4,8	4	11,1	–	–	0,533	0,437	0,814	0,358				
Заболевания органов дыхания	5	5,1	4	6,3	1	2,8	–	–	0,733	0,762	0,631	0,721				
БА	4	4,0	3	4,8	1	2,8	–	–	0,871	0,962	0,814	0,721				
Хронический бронхит	1	1,0	1	1,6	–	–	–	–	0,335	0,776	0,501	–				
Заболевания ЛОР-органов (Хрон. тонзиллит)	4	4,0	2	3,2	2	5,6	1	5,6	0,733	0,962	0,814	0,529				
Заболевания органов ЖКТ	25	25,3	16	25,4	9	25	5	27,8	0,946	0,844	0,919	0,913				
Хрон. гастрит	21	21,2	13	20,6	8	22,2	4	22,2	0,829	0,944	0,855	0,729				
Язвенная болезнь 12-ти перстной кишки	1	1,0	–	–	1	2,8	–	–	0,335	0,776	–	0,721				
ЖКБ	2	2,0	1	1,6	1	2,8	1	5,6	0,950	0,736	0,924	0,799				
ДЖВП	5	5,1	3	4,8	2	5,6	–	–	0,733	0,762	0,814	0,799				
Синдром Жильбера	1	1,0	1	1,6	–	–	–	–	0,335	0,776	0,501	–				
Хрон. холецистит	2	2,0	2	3,2	–	–	1	5,6	0,950	0,736	0,814	0,721				
Заболевания мочевыводящей системы	16	16,2	6	9,5	10	27,8	2	11,1	0,848	0,037	0,804	0,298				
МКБ	2	2,0	–	–	2	5,6	–	–	0,704	0,222	–	0,756				

Продолжение таблицы №2

Хрон. Цистит	10	10,1	2	3,2	8	22,2	1	5,6	0,866	0,007	0,814	0,245
Хрон. пиелонефрит	5	5,1	4	6,3	1	2,8	1	5,6	0,623	0,762	0,666	0,799
Заболевания молочных желез ФКМ	5	5,1	3	4,8	2	5,6	–	–	0,733	0,762	0,814	0,799
Эндокринные заболевания	9	9,1	7	11,1	2	5,6	1	5,6	0,972	0,574	0,804	0,529
Узловой эутиреоидный зоб	4	4,0	3	4,8	1	2,8	–	–	0,871	0,962	0,814	0,721
ХАИТ	3	3,0	2	3,2	1	2,8	–	–	0,950	0,618	0,924	0,721
СД 1 типа	1	1,0	1	1,6	–	–	–	–	0,335	0,776	0,501	–
Ожирение	1	1,0	1	1,6	–	–	1	5,6	0,704	0,776	0,924	0,721
Заболевания органов зрения	9	9,1	5	7,9	4	11,1	1	5,6	0,972	0,869	0,865	0,868
Миопия: слабой степени	7	7,1	4	6,3	3	8,3	1	5,6	0,785	0,970	0,666	0,854
высокой степени	2	2,0	1	1,6	1	2,8	–	–	0,704	0,736	0,501	0,721

Примечание: данные представлены как абсолютное число пациенток, %, χ^2 тест

Среди сопутствующей гинекологической патологии в анамнезе в основной группе ВЗОМТ имели 16,2% пациенток, ИППП – 14,1%, патологию шейки матки – 20,2%.

Среди экстрагенитальных операций в анамнезе (72,7%) наиболее часто встречались аппендэктомия (9,1%), тонзилэктомия (4,0%) и холецистэктомия (2,0%). В числе предшествующих гинекологических оперативных вмешательств наиболее часто выполнялась резекция яичников (47,5%), что было значимо выше, чем в группе сравнения (5,6%) ($p=0,002$). Процент ранее выполненной резекции яичников в подгруппах А и В составил 61,9% и 30,6% соответственно, и был значимо выше у пациенток с колоректальным эндометриозом ($p=0,005$). Данный факт, вероятно, объясняет снижение овариального резерва у пациенток с ГИЭ, более выраженное у пациенток с колоректальным эндометриозом. Реже у пациенток данной группы в анамнезе отмечены РДВ (26,3%), тубэктомия (4,0%), миомэктомия (2,0%), что сопоставимо с группой сравнения.

Операции по поводу эндометриоза в анамнезе отмечены у 46,5% пациенток с ГИЭ. Из них, однократное оперативное вмешательство ранее выполнено у 34,3% пациенток, два и более вмешательства – у 12,1% пациенток. Обращает внимание

тот факт, что у пациенток с колоректальным эндометриозом процент ранее выполненных операций по поводу эндометриоза был значимо выше по сравнению с пациентками подгруппы В, и составил 60,3% и 22,2% соответственно ($p=0,001$). Данные о ранее перенесенных оперативных вмешательствах представлены в Таблице 3.

Таблица 3

Сведения о ранее перенесенных операциях у пациенток исследуемых групп

Показатели	Основная группа (ГИЭ)		Основная группа				Группа сравнения		P1	P2	P3	P4
			Подгруппа А		Подгруппа В							
			ГИЭ с поражением толстой кишки		ГИЭ без поражения толстой кишки							
	n=99		n=63		n=36		n=18					
	I		2		3		4		I-4	2-3	2-4	3-4
абс	%	абс	%	абс	%	абс	%					
Экстрагенитальные операции												
Операции в анамнезе, n	72	72,7	54	85,7	18	50	12	66,7	0,810	0,0003	0,136	0,384
1 операция	34	34,3	27	42,9	7	19,4	5	27,8	0,786	0,032	0,378	0,729
2 и более операции	38	38,4	27	42,9	11	30,6	7	38,9	0,824	0,319	0,976	0,760
Тонзилэктомия	4	4,0	2	3,2	2	5,6	—	—	0,871	0,962	0,924	0,799
Аппендэктомия	9	9,1	5	7,9	4	11,1	3	16,7	0,581	0,869	0,518	0,886
Холецистэктомия	2	2,0	1	1,6	1	2,8	—	—	0,704	0,736	0,501	0,475
Гинекологические операции												
Операции по поводу эндометриоза, n	46	46,5	38	60,3	8	22,2	—	—	0,001	0,001	0,0001	0,078
1 операция	34	34,3	28	44,4	6	16,7	—	—	0,008	0,01	0,001	0,168
2 и более операции	12	12,1	10	15,9	2	5,6	—	—	0,256	0,233	0,162	0,799
Адгезиолизис	17	17,2	9	14,3	8	22,2	3	16,7	0,773	0,465	0,900	0,905
Резекция яичников	47	47,5	39	61,9	11	30,6	1	5,6	0,002	0,005	0,0001	0,083
Оварэктомия	3	3,0	2	3,2	1	2,8	—	—	0,950	0,618	0,924	0,721
Тубэктомия	4	4,0	4	6,3	—	—	3	16,7	0,871	0,311	0,631	—
Миомэктомия	2	2,0	2	3,2	—	—	2	11,1	0,704	0,736	0,924	—
РДВ	26	26,3	15	23,8	11	30,6	4	22,2	0,946	0,620	0,861	0,747

Примечание: данные представлены как абсолютное число пациенток, %; χ^2 тест.

Следующим этапом проведен анализ менструальной функции пациенток с ГИЭ. Установлено, что средний возраст наступления менархе составил $12,99 \pm 0,99$ лет (минимальный – 10 лет, максимальный – 16 лет). Нарушение полового созревания отмечено у 4% пациенток: раннее менархе – 1%, позднее – 3%.

Продолжительность цикла в данной группе составила $27,9 \pm 1,73$ дней (от 19 до 35 дней), длительность менструации – $5,4 \pm 1,34$ дней (от 2 до 10 дней). Нарушение ритма менструаций в виде полименореи отмечено у 1,0% пациенток. 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%, $p=0,005$). В подгруппах А и В данный показатель составил 69,8% и 72,2%, соответственно ($p=0,983$) (Таблица 4).

Таблица 4

Характеристика менструальной функции у пациенток исследуемых групп

Показатели	Основная группа (ГИЭ)		Основная группа				Группа сравнения		P1	P2	P3	P4
			Подгруппа А		Подгруппа В							
			ГИЭ с поражением толстой кишки		ГИЭ без поражения толстой кишки							
			n=99		n=63							
1		2		3		4		1-4	2-3	2-4	3-4	
абс %		абс %		абс %		Абс %						
Возраст менархе, лет*	13 (10-16)		13 (10-16)		13 (11-15)		13 (11-14)		0,735	0,831	0,655	0,944
≤10 лет	1	1,0	1	1,59	–	–	–	–	0,335	0,757	0,484	–
>15 лет	3	3,0	3	4,76	–	–	–	–	0,950	0,471	0,814	–
Длительность менструального цикла, дней*	28 (19-35)		28 (19-30)		28 (24-35)		28 (25-32)		0,581	0,339	0,385	0,958
<21 дня	1	1,0	1	1,59	–	–	–	–	0,335	0,757	0,484	–
Длительность менструации, дней*	5 (2-10)		5 (2-10)		5 (2-8)		5 (3-7)		0,794	0,788	0,880	0,699
Менструации обильные умеренные скудные	54	54,5	38	60,3	16	44,4	6	33,3	0,162	0,188	0,079	0,624
	39	39,4	24	38,1	15	41,7	11	61,1	0,146	0,892	0,142	0,290
	5	5,1	1	1,6	4	11,1	1	5,6	0,623	0,109	0,924	0,868
Болезненные менструации	70	70,7	44	69,8	26	72,2	6	33,3	0,005	0,983	0,011	0,014
Межменструальные кровянистые выделения	18	18,2	14	22,2	4	11,1	1	5,6	0,323	0,268	0,207	0,868

Примечание: Данные представлены как абсолютное число пациенток, %; χ^2 тест.

* медиана с минимальным и максимальным значениями; Манна-Уитни тест

При изучении репродуктивного анамнеза пациенток с ГИЭ выявлено, что у 51,5% из них были жалобы на отсутствие наступления беременности. В подгруппах А и В 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. У 38% пациенток основной группы, имевших беременности в анамнезе, в 76,3% случаев беременность завершилась срочными родами (подгруппа А – 33,3%, подгруппа В – 27,8%), в 18,4% – искусственным прерыванием беременности на ранних сроках (в подгруппе А – 6,3%, в подгруппе В – 8,3%), в 26,3% – неразвивающейся беременностью (в подгруппе А – 9,5%, в подгруппе В – 11,1%). Сопутствующий мужской фактор наблюдался в 2,0% случаев в основной группе. В анамнезе у 13,1% были неуспешные попытки ЭКО (Таблица 5).

Таблица 5

Репродуктивный анамнез пациенток с ГИЭ и группы сравнения

Показатели	Основная группа (ГИЭ)		Основная группа				Группа сравнения		P1	P2	P3	P4
			Подгруппа А		Подгруппа В							
			ГИЭ с поражением толстой кишки		ГИЭ без поражения толстой кишки							
			n=99		n=63							
I		2		3		4		1-4	2-3	2-4	3-4	
абс %		абс %		абс %		абс %						
Бесплодие, n	51	51,5	34	53,9	17	47,2	18	100	0,0003	0,662	0,001	0,0004
Первичное	35	35,4	23	36,5	12	33,3	13	72,2	0,008	0,921	0,016	0,016
Вторичное	16	16,2	11	17,5	5	13,9	5	27,8	0,397	0,857	0,526	0,386
Длительность бесплодия, лет*	2,5 (1-12)		2,75 (1-12)		2 (1-10)		3 (1-15)		0,217	0,899	0,248	0,309
Беременность в анамнезе, n	39	39,4	26	41,3	13	36,1	5	27,8	0,502	0,771	0,445	0,760
Роды, n	29	29,3	20	31,7	9	25,0	2	11,1	0,188	0,631	0,151	0,403
Аборт, n	8	8,1	5	7,9	3	8,3	1	5,6	0,912	0,754	0,865	0,854
Самопроизвольный выкидыш, n	2	2,0	1	1,6	1	2,8	—	—	0,704	0,736	0,501	0,721
Неразвивающаяся беременность, n	7	7,1	4	6,3	3	8,3	3	16,7	0,378	0,970	0,369	0,646
Внематочная беременность, n	1	1,0	1	1,6	—	—	1	5,6	0,704	0,776	0,924	0,721
Неуспешные ЭКО в анамнезе	7	7,1	7	11,1	—	—	1	5,6	0,785	0,096	0,804	0,721
Сопутствующий мужской фактор	2	2,0	1	1,6	1	2,8	2	11,1	0,212	0,736	0,238	0,529

Примечание: Данные представлены как абсолютное число пациенток, %; χ^2 тест.

* медиана с минимальным и максимальным значениями; Манна-Уитни тест.

При изучении анамнеза выявлено, что пациентки с ГИЭ значимо чаще получали гормональную терапию, чем пациентки группы сравнения (40,4% против 5,6%, $p=0,01$). Наиболее часто отмечен прием препаратов, содержащих Диеногест (2 мг) и КОК (57,5 и 50% соответственно). У каждой 4-ой из них отмечен прием двух и более гормональных препаратов в анамнезе. Длительность гормональной терапии в основной группе пациенток составила 6,5 мес (от 2 до 48), без достоверной разницы между подгруппами (Рисунок 7).

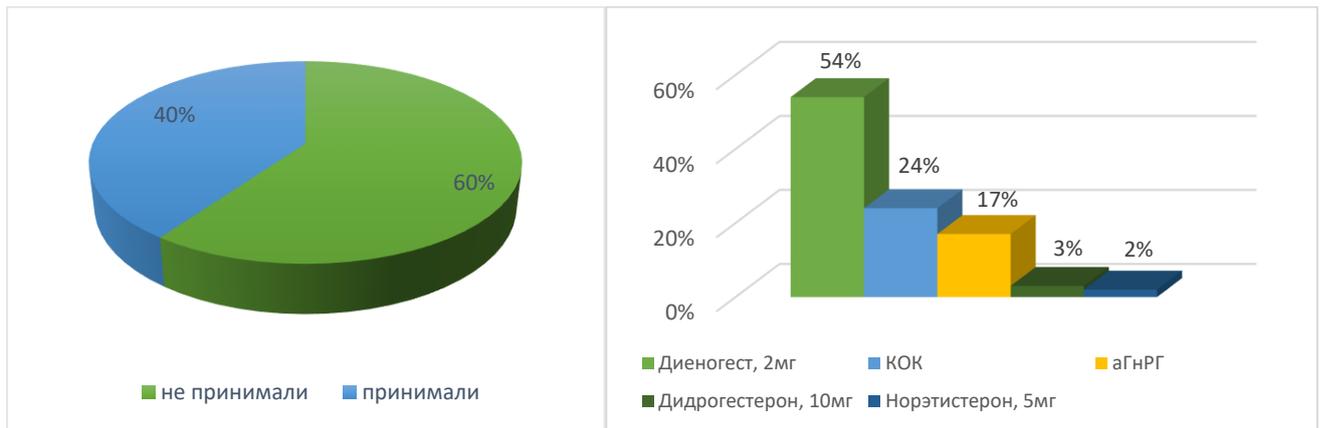


Рисунок 7. Прием гормональной терапии в анамнезе в группе пациенток с ГИЭ, %

Основной жалобой пациенток с ГИЭ были боли внизу живота, не связанные с менструальным циклом, что значимо выше по сравнению с группой трубно-перитонеального бесплодия (76,8% против 33,3%, $p=0,0006$). Менее часто пациентки предъявляли жалобы на дисменорею – 41,4% ($p=0,03$), диспареунию – 33,3% ($p=0,009$) и жидкий стул во время менструации – 42,9% ($p=0,004$). В подгруппе пациенток с колоректальным эндометриозом также встречались жалобы на дисхезию (17,5%), метеоризм (4,8%) примесь крови (9,5%) и наличие слизи (6,3%) в кале (Рисунок 8).

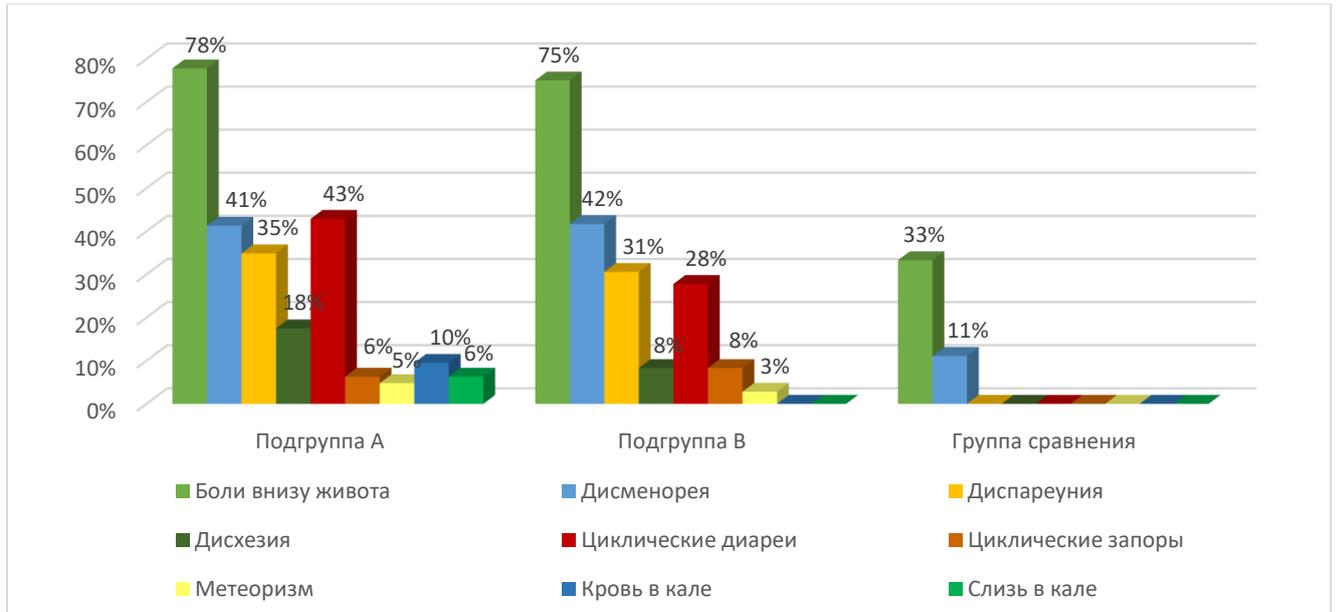


Рисунок 8. Характеристика жалоб пациенток групп исследования (подгруппа А – ГИЭ с поражением толстой кишки, подгруппа В – ГИЭ без поражения толстой кишки, групп сравнения – трубно-перитонеальное бесплодие), %

3.3 Лабораторно-инструментальное обследование

пациенток исследуемых групп

При проведении сравнительного анализа показателей стандартного предоперационного обследования значимых различий в группах и подгруппах не выявлено. Также не получено значимых различий в уровне эстрадиола, прогестерона, ФСГ, ЛГ, пролактина в сыворотке периферической крови у пациенток основной и группы сравнения (Таблица 6).

Таблица 6

Гормональный профиль пациенток исследуемых групп

Показатели	Основная группа (ГИЭ)	Основная группа		Группа сравнения	P1	P2	P3	P4
		Подгруппа А	Подгруппа В					
		ГИЭ с поражением толстой кишки	ГИЭ без поражения толстой кишки					
		n=99	n=63					
1	2	3	4					
ЛГ, МЕ/л	7,65 (5,06 – 11,91)	7,63 (4,89 – 11,08)	7,68 (5,12 – 14,33)	7,56 (6,21 – 11,32)	0,60	0,63	0,44	0,90
ФСГ, МЕ/л	5,85 (3,99 – 8,14)	5,99 (3,95 – 7,91)	5,84 (4,09 – 8,31)	4,42 (2,98 – 5,70)	0,05	0,77	0,06	0,08
Прогестерон, нмоль/л	4,00 (0,75 – 26,25)	4,27 (0,76 – 29,22)	3,38 (0,72 – 26,11)	7,9 (1,63 – 48,44)	0,14	0,86	0,16	0,17

Эстрадиол, пмоль/л	415,1 (207,9 – 650,5)	400,3 (207,8 – 544,1)	451,5 (207,7 – 744)	413,1 (214,8 – 927)	0,47	0,29	0,30	0,81
Пролактин, мМЕ/л	260 (193 – 387,5)	265 (205 – 394,3)	258 (179 – 388,5)	271 (185 – 475)	0,67	0,34	0,88	0,49

Примечание: Данные представлены как медиана (25 – 75 процентиля), Манна-Уитни тест.

На следующем этапе проведен анализ результатов УЗИ и МРТ исследований органов малого таза. По результатам УЗИ органов малого таза кисты яичников выявлены у 40,4% (односторонние – 30,3%, двусторонние – 10,1%), аденомиоз – 43,4%, ретроцервикальный эндометриоз – 33,3% (Таблица 7). В основной группе у пациенток с колоректальным эндометриозом (подгруппа IA) значимо чаще по сравнению с подгруппой IB выявлен ретроцервикальный эндометриоз ($p=0,001$).

Таблица 7

Данные УЗИ органов малого таза пациенток исследуемых групп

Показатели	Основная группа (ГИЭ)	Основная группа		Группа сравнения	P1	P2	P3	P4
		Подгруппа А	Подгруппа В					
		ГИЭ с поражением толстой кишки	ГИЭ без поражения толстой кишки					
		n=99	n=63					
1	2	3	4	1-4	2-3	2-4	3-4	
Длина тела матки, см	5,3 (3,8-8,9)	5,3 (3,8-8,9)	5,2 (4,1-8,8)	4,8 (3,9-7)	0,172	0,926	0,176	0,234
Переднезадний размер матки, см	4,1 (2,7-7,4)	4,1 (2,9-7,4)	4 (2,7-6,6)	3,6 (2,9-7)	0,229	0,736	0,171	0,543
Ширина матки, см	5,2 (2-8,1)	5,3 (2-7,9)	5,1 (4,1-8,1)	4,9 (4,4-7,6)	0,517	0,987	0,589	0,467
М-эхо, см	0,7 (0,2-1,8)	0,73 (0,2-1,8)	0,65 (0,2-1,3)	0,7 (0,24-1,4)	0,794	0,168	0,892	0,403
ДМЦ	12 (4-37)	13,5 (5-45)	11 (4-37)	14,5 (5-3,6)	0,486	0,492	0,582	0,465
Правый яичник, P1, см	3,7(1,1-7,9)	3,65 (1,7-7,9)	3,8 (1,1-7,2)	3,8 (2,5-8,9)	0,895	0,912	0,903	0,963
Правый яичник, P2, см	2,3 (0,8-6,5)	2,3 (1-5,2)	2,2 (0,8-6,5)	2,2 (1-5,1)	0,428	0,539	0,307	0,783
Правый яичник, P3, см	2,4 (0,9-7,8)	2,4 (1,2-7,8)	2,3 (0,9-6,8)	2,6 (1,7-6,5)	0,294	0,476	0,401	0,205
Объем правого яичника, см ³	9,2 (2,1-114,4)	8,7 (2,1-29,5)	12,1 (4,2-114,4)	7,8 (2,2-15,4)	0,981	0,154	0,634	0,512
Диаметр кисты справа, см ³	2,85 (1,4-6,7)	2,65 (1,4-3,9)	3,3 (1,9-6,7)	—	—	0,102	—	—
Левый яичник, P1, см	3,3 (1,9-7)	3,1 (1,9-6,9)	3,3 (1,9-6,7)	3,6 (2,4-5,8)	0,553	0,175	0,316	0,895
Левый яичник, P2, см	2,2 (0,7-5,9)	2,1 (0,7-5,9)	2,25 (1,2-4,6)	1,9 (0,9-4)	0,648	0,218	0,975	0,268
Левый яичник, P3, см	2,3 (0,9-5)	2,3 (0,9-4,6)	2,35 (1,1-5)	2,2 (1,8-5,1)	0,498	0,511	0,412	0,745
Объем левого яичника, см ³	9,65 (0,6-84,2)	5,8 (0,6-28,5)	10,4 (4,1-84,2)	7 (2,3-12,5)	0,883	0,07	0,403	0,216
Диаметр кисты слева, см ³	3,35 (0,9-8,3)	2,75 (0,9-5,3)	3,6 (1,4-8,3)	—	—	0,234	—	—
РЦЭ, n*	33 33,3%	30 47,6%	4 1,11%	—	—	0,001	—	—

Аденомиоз, п*	43	43,4%	29	46%	14	38,9%	—	—	0,632	—	—
---------------	----	-------	----	-----	----	-------	---	---	-------	---	---

Примечание: Данные представлены как медиана с минимальным и максимальным значениями; Манна-Уитни тест; *абсолютное число пациенток, %; χ^2 тест.

Всем пациенткам основной группы с подозрением на вовлечение в эндометриозный процесс кишечника, мочевого пузыря, мочеточников на дооперационном этапе было рекомендовано проведение МРТ органов малого таза с целью детализации патологического процесса. Проведение МРТ органов малого таза и **диагностической колоноскопии** (Рисунок 9) перед операцией пациенткам с подозрением на колоректальный эндометриоз позволяет эффективно оценить степень вовлеченности в патологический процесс стенки толстой кишки, определить наиболее эффективную хирургическую тактику.

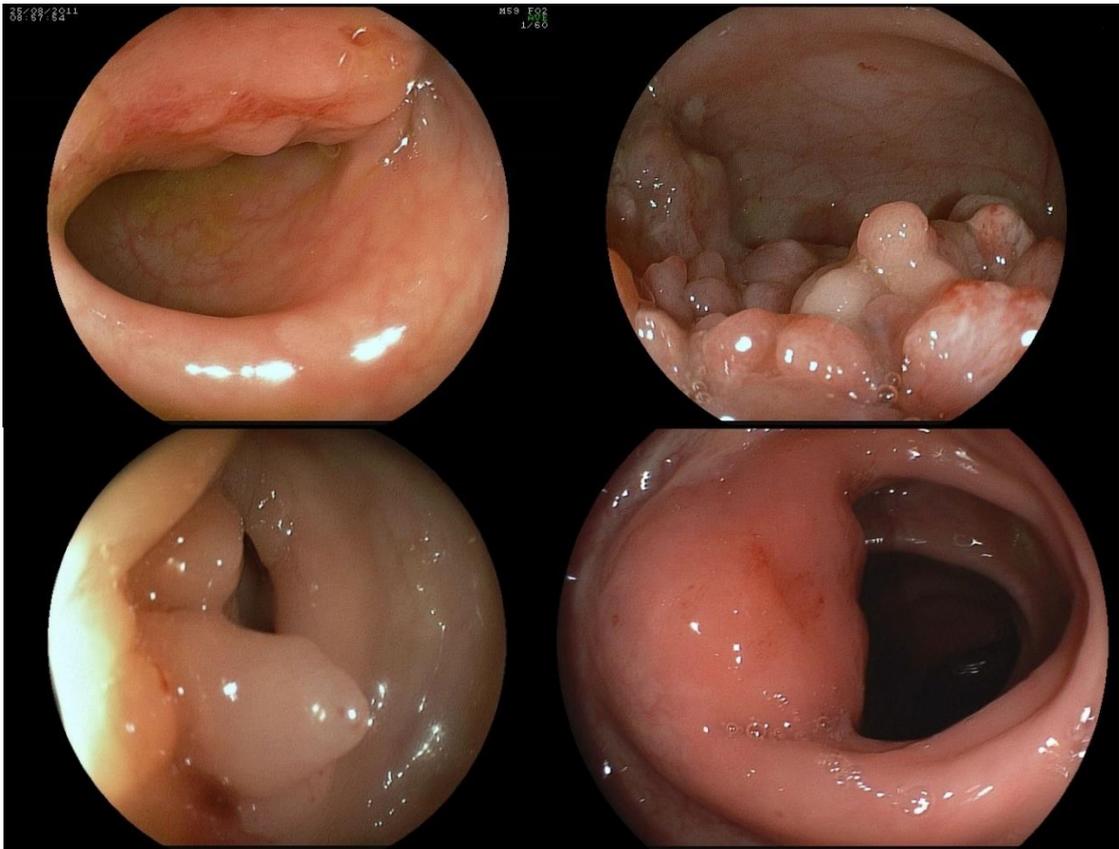


Рисунок 9. Диагностическая колоноскопия при колоректальном эндометриозе. Инфильтративно-стенозирующая форма эндометриоза кишечника с прорастанием слизистой оболочки.

На МР-томограммах колоректальный эндометриоз определялся как располагающееся по задней стенке шейки матки образование неправильной формы, по структуре аналогичное очагу эндометриоза, с признаками фиксации

и/или инвазии стенки кишки, с указанием глубины и протяженности поражения (Рисунок 10Б). В нашем исследовании инфильтрат прорастал всю толщю стенки кишки включая слизистую у 10% пациенток, инвазия до подслизистого выявлена у 7%, до мышечного слоя – у 14%. Вовлеченность серозного покрова стенки толстой кишки в эндометриоидный инфильтрат была у 28% пациенток с колоректальным эндометриозом. Средний размер инфильтрата составил $3,7 \pm 1,84$ см (Рисунок 10А).

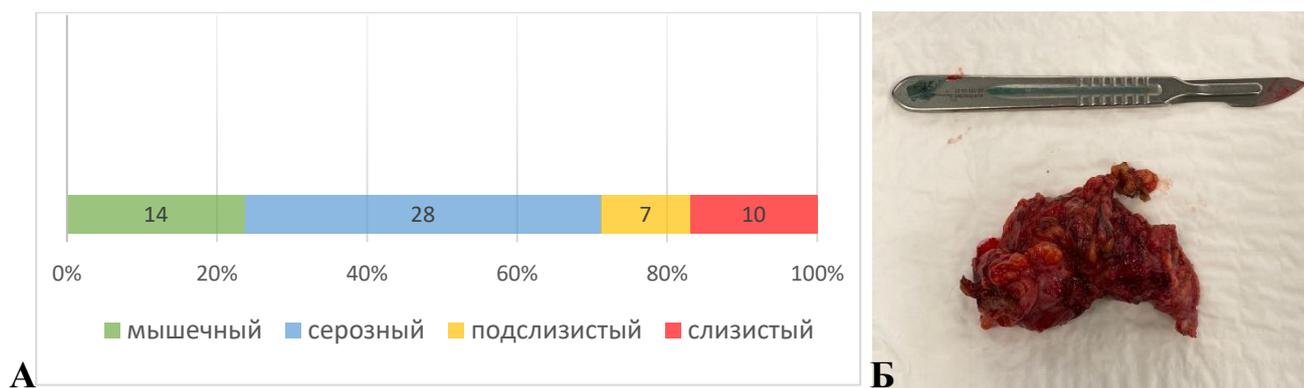


Рисунок 10. А. Степень инвазии эндометриоидного инфильтрата в стенку толстой кишки по данным МРТ у пациенток с колоректальным эндометриозом, %. Б. Резецированный фрагмент толстой кишки с эндометриоидным инфильтратом (размеры 7,0x5,0см).

3.4 Хирургическое лечение пациенток с ГИЭ

После стандартного предоперационного обследования, осмотра анестезиолога и подписания информированного согласия на проведение лечения пациенткам основной группы было выполнено оперативное вмешательство. У всех пациенток основной группы операция выполнялась стандартным лапароскопическим доступом с обязательным выполнением ревизии органов малого таза и брюшной полости. В ходе операции у 74% пациенток с ГИЭ в малом тазу визуализировался спаечный процесс, в связи с чем на первом этапе выполнялся адгезиолизис с целью восстановления анатомии малого таза и создания оптимальных условия для выполнения дальнейших этапов оперативного вмешательства. Адгезиолизис чаще выполнялся в подгруппе А, и составил 92% против 44% в подгруппе В ($p=0,012$).

Формирование группы и подгрупп пациенток с ГИЭ проводилось на основании следующих классификаций: rAFS, ENZIAN-score, ретроцервикального эндометриоза Адамян Л.В. [186,187]. Для оценки тяжести эндометриоза и

выраженности спаечного процесса была использована классификация rAFS, согласно которой НГЭ I-II стадии отмечен у 27% пациенток основной группы, III-IV стадии – у 73% (Рисунок 11А).

Отечественная классификация ретроцервикального эндометриоза (Адамян Л.В.) позволила оценить степень инвазии инфильтрата для данной локализации эндометриоза. В основной группе доля РЦЭ I степени составила 9%, II степени – 28%, III степени – 53% и IV степени – 10%. (Рисунок 11Б).

Для уточнения локализации, билатеральности, размера эндометриоидного очага и поражения тела матки была использована классификация ENZIAN. В основной группе пациентки с аденомиозом (FA) составили 43%, эндометриозом кишечника (FI) – 62%, мочеточников (FU) – 12%, другой локализации (передняя брюшная стенка, FO) – 1% (Рисунок 11В).

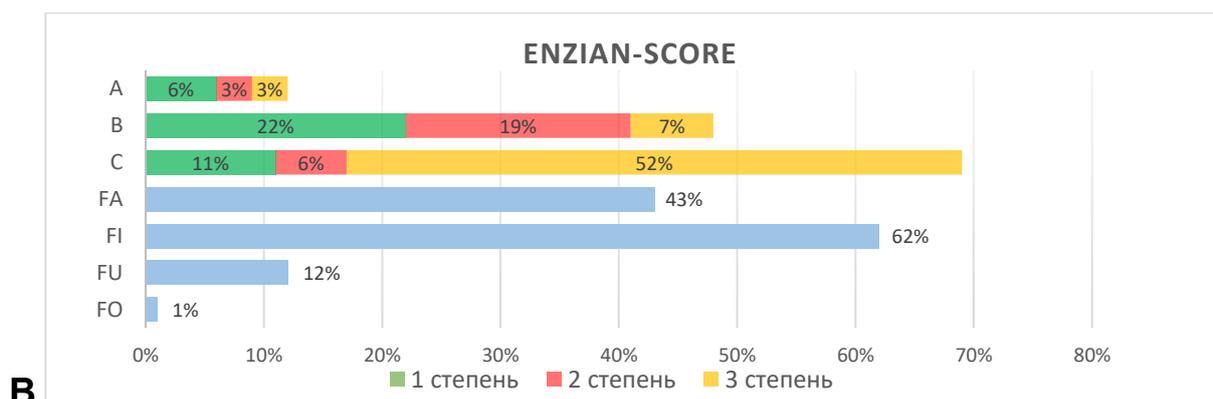
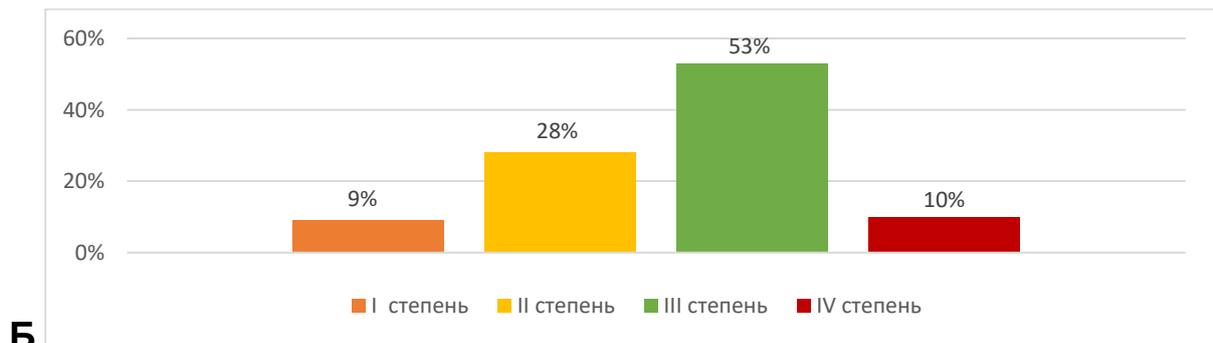
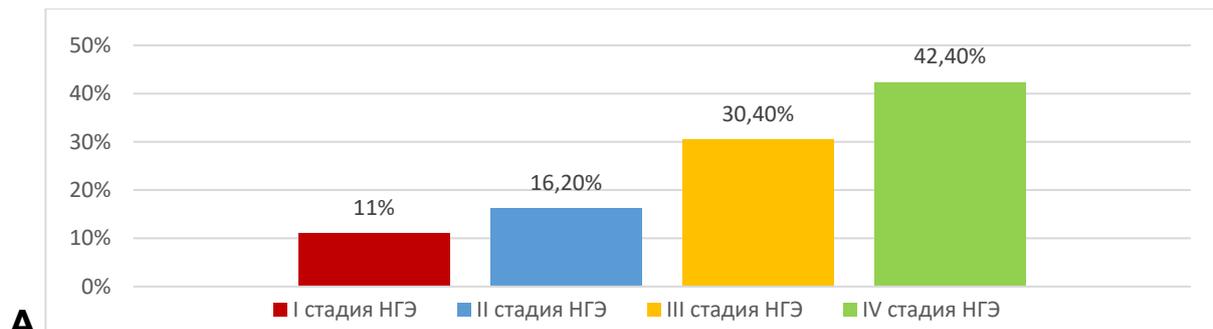


Рисунок 11. А – Соотношение стадий НГЭ (согласно классификации rAFS) в основной группе пациенток; Б – Соотношение стадий ретроцервикального эндометриоза согласно классификация Адамян Л.В.,1993г; В – Классификация ГИЭ у пациенток основной группы (ENZIAN-score) с учетом расположения (А, В, С), размера инфильтрата (степень 1, 2, 3); аденомиоз (FA) и экстрагенитальные формы ГИЭ (FI, FU, FO).

Оценка состояния эндометрия и маточных труб была выполнена на основании результатов гистероскопии и хромогидротубации. Патология эндометрия отмечена в 7,0% случаев (полип эндометрия – 5,0%, гиперплазия – 2,0%), внутриматочные синехии и стриктура цервикального канала по 1,0% соответственно. Маточные трубы проходимы с обеих сторон у 57,3% пациенток основной группы, с одной стороны – у 29%, не проходимы с обеих сторон – у 13,7%.

Таблица 8

Объем оперативного вмешательства у пациенток исследуемых групп

Показатели	Основная группа (ГИЭ)		Основная группа				Группа сравнения		P1	P2	P3	P4
			Подгруппа А		Подгруппа В							
			ГИЭ с поражением толстой кишки		ГИЭ без поражения толстой кишки							
			n=99		n=63							
1		2		3		4		1-4	2-3	2-4	3-4	
абс	%	абс	%	абс	%	абс	%					
Лапароскопия	99	100	63	100	36	100	17	94,4	0,019	0,99	0,06	0,153
Открытая лапароскопия	—	—	—	—	—	—	1	5,6	0,019	—	0,06	0,153
Адгезиолизис	74	74,7	58	92	16	44,4	11	61,1	0,622	0,012	0,831	0,098
Миомэктомия	13	13,1	11	17,5	2	5,6	—	—	0,221	0,168	0,129	0,799
Резекция яичников	59	59,6	42	66,7	17	47,2	—	—	0,0001	0,092	0,0001	0,0013
Удаление параовариальных кист	4	4,0	1	1,6	3	8,3	3	16,7	0,124	0,267	0,047	0,646
Иссечение стенок серозоцеле	1	1,0	1	1,6	—	—	2	11,1	0,092	0,776	0,238	0,203
Тубэктомия	3	3,0	2	3,2	1	2,8	3	16,7	0,067	0,618	0,123	0,198
Фимбриопластика	2	2,0	2	3,2	—	—	1	5,6	0,950	0,736	0,814	0,721
Бужирование цервикального канала	1	1,0	1	1,6	—	—	1	5,6	0,704	0,776	0,924	0,721
Разрушение внутриматочных синехий	1	1,0	—	—	1	2,8	2	11,1	0,092	0,776	0,069	0,529
Полипэктомия	5	5,1	2	3,2	3	8,3	1	5,6	0,623	0,515	0,814	0,854

Примечание: * Данные представлены как абсолютное число пациенток, %; χ^2 тест.

На брюшине малого таза в 90% случаев визуализировались эндометриоидные очаги, последние иссекались при помощи монополярной коагуляции. У 84% пациенток основной группы был выявлен ретроцервикальный эндометриоз, с

вовлечением крестцово-маточных связок (44,4%), ректовагинальной перегородки и влагалища (26,2%). Эндометриоз мочевого пузыря выявлен у 3,0% пациенток основной группы, пузырно-маточной складки – у 28,2%, передней брюшной стенки – у 1,0%. Вовлечение мочеточников в эндометриоидный инфильтрат отмечено у 20,2% пациенток, в связи с чем выполнялся уретеролиз, который в 7,1% случаев потребовал проведения стентирования мочеточников. Сочетание ГИЭ с односторонними кистами яичников наблюдалось у 38,4% пациенток, с двусторонними – 21,2%. При обнаружении кист яичников всем пациенткам выполнялась цистэктомия в пределах здоровых тканей (Рисунок 12).

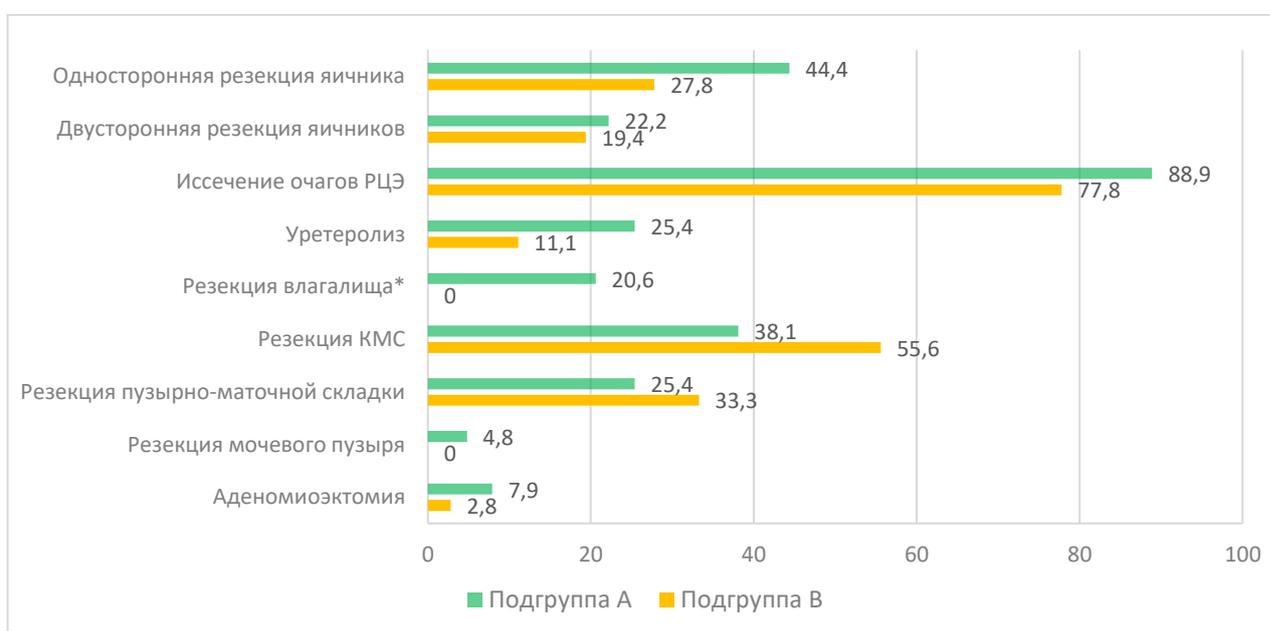


Рисунок 12. Объем оперативного вмешательства у пациенток с ГИЭ (подгруппа А – ГИЭ с поражением толстой кишки, подгруппа В – без поражения толстой кишки), * $p=0,009$, χ^2 тест.

Все пациентки с ГИЭ с подозрением на вовлечение в инфильтрат толстой кишки были информированы хирургом о возможности резекции толстой кишки и выведении протективной колостомы. В подгруппе пациенток с колоректальным эндометриозом наиболее часто в эндометриоидный инфильтрат вовлекалась прямая кишка (47,6%), ректосигмоидный отдел (36,5%), сигмовидная кишка (20,6%). Эндометриоидный инфильтрат локализовался на $11,5 \pm 2,9$ см от анального сфинктера, протяженность инфильтрата составила $3,42 \pm 1,84$ см. Сочетанное поражение толстой и тонкой кишки было выявлено в 4,8% случаев, что потребовало выполнения резекции участка тонкой кишки. Эндометриоидное

поражение червеобразного отростка наблюдалось у 4,8% пациенток, в связи с чем выполнялась аппендэктомия (Рисунок 13).

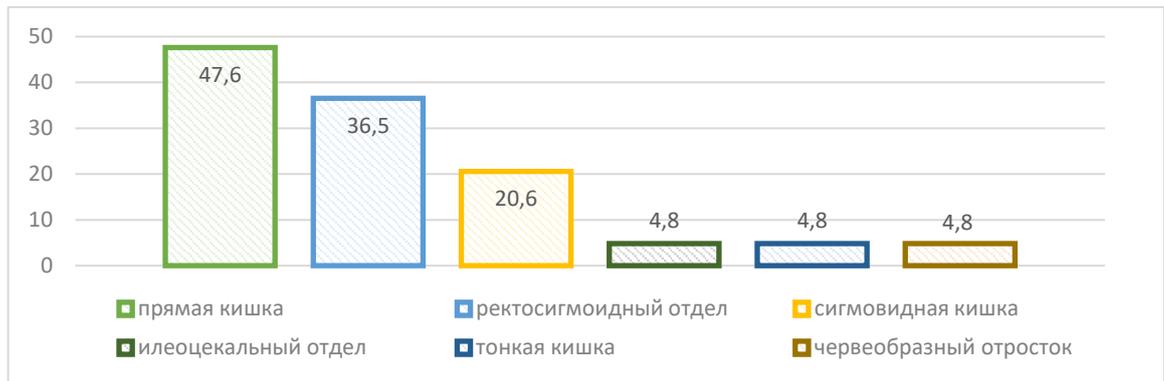


Рисунок 13. Локализация эндометриоидного инфильтрата у пациенток с колоректальным эндометриозом (подгруппа IA)

При вовлечении в эндометриоидный инфильтрат серозного слоя толстой кишки выполнялось иссечение очагов эндометриоза с использованием техники «shaving» (40,0%). При поражении более глубоких слоев стенки кишки (по данным колоноскопии), а также при наличии выраженной деформации стенки толстой кишки выполнялась дисковидная (6,0%) или сегментарная (54,0%) резекция. Следующим этапом осуществлялась конверсия доступа и наложение аппаратного циркулярного шва, и создание анастомоза по типу «конец-в-конец» (77,1%), «конец-в-бок» (14,3%) или «бок-в-бок» (8,6%). Для оценки состоятельности анастомоза проводилась проба Мишлена. При низком расположении сформированного толстокишечного анастомоза (ниже 8 см), а также при сочетании с резекцией влагалища осуществлялось выведение временной протективной сигмостомы (9,1%). У всех пациенток с ГИЭ диагноз подтвержден результатами гистологического исследования.

Средняя продолжительность оперативного вмешательства у пациенток основной группы составила $112,7 \pm 65,1$ мин (подгруппа А – $143,7 \pm 59,1$ мин, подгруппа В – $53,6 \pm 18,0$ мин), ($p=0,0001$). Объем интраоперационной кровопотери составил $129,3 \pm 94,7$ мл (подгруппа А – $163,7 \pm 98,8$ мл, подгруппа В – $64,6 \pm 33,4$ мл), ($p=0,0001$).

В основной группе послеоперационные осложнения отмечены в 2,0% случаев, и были классифицированы как хирургические осложнения III-б-степени (по

классификации Clavien-Dindo). В обоих случаях осложнения раннего послеоперационного периода возникли у пациенток с тяжелыми формами ГИЭ, которым проводилась сегментарная резекция толстой кишки. Данные осложнения потребовали проведения повторного хирургического лечения, по результатам которого выявлена несостоятельность кишечного анастомоза, в связи с чем выполнено ушивание дефекта кишки, выведение временной сигмостомы.

3.5 Репродуктивный прогноз и исходы у пациенток с ГИЭ

Согласно задачам исследования всем пациенткам с ГИЭ, планирующим беременность оценка вероятности наступления беременности после операции, осуществлялось на основании индекса фертильности при эндометриозе (EFI) [188]. Параметры EFI представлены в Таблице 9.

Таблица 9

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:	1	Совокупность интраоперационных факторов:	2
1		+	2
		=	EFI

При оценке параметров EFI выявлено, что у пациенток с колоректальным эндометриозом показатель rAFS-score (полная оценка) соответствовал более тяжелой степени эндометриоза и спаечного процесса, и был в 4,4 раза выше по сравнению с пациентками с ГИЭ без поражения толстой кишки (48 против 11, $p < 0,0001$). Не было получено различий в возрасте, длительности бесплодия, количестве беременностей в анамнезе, а также состоянии яичников и маточных труб между подгруппами пациенток с колоректальным эндометриозом и ГИЭ без поражения толстой кишки. В подгруппе А медиана EFI составила 6 (3-10), что было значимо ниже, чем в подгруппе В – 7,5 (3-10), ($p=0,0037$) (Таблица 10).

Таблица 10

Оценка индекса фертильности при эндометриозе (EFI) у пациенток с ГИЭ

Показатели	Основная группа (ГИЭ)		Основная группа				P
			Подгруппа А		Подгруппа В		
	ГИЭ с поражением толстой кишки		ГИЭ без поражения толстой кишки		2-3		
	n=99		n=63			n=36	
	1		2			3	
Абс	%	абс	%	абс	%		
Возраст, лет	33 (21-40)		33 (21-40)		32 (21-40)		0,557
Длительность бесплодия, лет	2,5 (1-12)		2,75 (1-12)		2 (1-10)		0,899
Беременности в анамнезе, n*	39	39,4	26	41,3	13	36,1	0,771
Оценка состояния яичников	5 (0-8)		4 (0-8)		5 (0-8)		0,071
Оценка состояния маточных труб	16 (0-16)		13 (0-16)		16 (0-16)		0,088
Балл (по rAFS)	32 (2-126)		48 (4-126)		11 (2-104)		<0,0001
Индекс фертильности при эндометриозе (EFI)	7 (3-10)		6 (3-10)		7,5 (3-10)		0,0037

Примечание: Данные представлены как медиана с минимальным и максимальным значениями; Манна-Уитни тест. * данные представлены как абсолютное число пациенток, %; χ^2 тест.

Для прогнозирования фертильности нами оценен уровень сывороточного АМГ, как наиболее точного маркера овариального резерва [189]. Уровень АМГ от 1,0 до 3,5 нг/мл рассматривается в качестве предиктора нормального ответа яичников на овариальную стимуляцию [190]. Пороговое значение АМГ находится в диапазоне от 0,5 до 1,1 нг/мл [191].

По результатам данного исследования выявлено значительное снижение уровня АМГ у пациенток с ГИЭ. Так, уровень АМГ в основной группе и группе сравнения составил соответственно 1,80 и 3,28 нг/мл ($p=0,01$). При этом в подгруппе А наблюдалось еще большее снижение уровня АМГ (1,37 нг/мл), что было также значимо ниже, чем в группе сравнения ($p=0,003$). В подгруппе В, где медиана уровня АМГ составила 2,50 нг/мл, значимых различий с группой сравнения получено не было ($p=0,14$) (Рисунок 14).

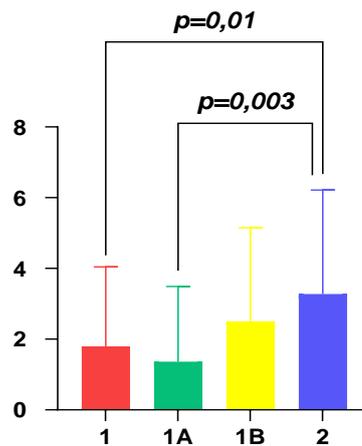


Рисунок 14. Сравнительный анализ уровня сывороточного АМГ у пациенток с ГИЭ (1), ГИЭ с поражением толстой кишки (подгруппа 1А), ГИЭ без поражения толстой кишки (подгруппа 1В), группы сравнения (2).

Согласно рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE, Болонские критерии) АМГ $<0,5-1,1$ нг/мл, а также возраст ≥ 40 лет входят в число факторов риска «бедного» ответа на стимуляцию яичников. В связи с чем, на следующем этапе все пациентки были разделены на две группы в зависимости от уровня АМГ: (1) $0,01 - 1,0$ нг/мл (сниженный ОР); (2) АМГ $\geq 1,0$ нг/мл (нормальный ОР). Отмечено, что в группе пациенток с колоректальным эндометриозом процент пациенток со сниженным ОР был значимо выше по сравнению с группой сравнения (30,2% против 5,6%, $p=0,03$). У пациенток основной группы отмечен значимо более высокий процент резекции яичников в анамнезе, чем в группе сравнения (47,5% против 5,6% соответственно, $p=0,002$). Также наблюдалась значимая разница между подгруппами А и В (61,9% против 30,6% соответственно, $p=0,005$), что возможно объясняет более низкий уровень АМГ у пациенток с колоректальным эндометриозом (Таблица 11).

Факторы риска снижения репродуктивного потенциала у пациенток с ГИЭ и группы сравнения

Показатели	Основная группа (ГИЭ)		Основная группа				Группа сравнения		P1	P2	P3	P4
			Подгруппа А		Подгруппа В							
			ГИЭ с поражением толстой кишки		ГИЭ без поражения толстой кишки							
	n=99		n=63		n=36		n=18		1-4	2-3	2-4	3-4
	1		2		3		4					
АМГ, нг/мл*	1,80 (0,82 – 4,04)		1,37 (0,80 – 3,49)		2,50 (1,04 – 5,15)		3,28 (1,90 – 6,22)		0,01	0,12	0,003	0,14
0,01 – 1,0 нг/мл	26	26,3	19	30,2	7	19,4	1	5,6	0,07	0,34	0,03	0,24
≥1,0 нг/мл	73	73,7	44	69,8	29	80,6	17	94,4				
Уровень ФСГ, МЕ/л*	5,85 (3,99 – 8,14)		5,99 (3,95 – 7,91)		5,84 (4,09 – 8,31)		4,42 (2,98 – 5,70)		0,05	0,77	0,06	0,08
Возраст, лет												
<30 лет	25	25,3	15	23,8	10	27,8	5	27,8	0,95	0,84	0,97	0,74
30-35 лет	47	47,5	31	49,2	16	44,4	7	38,9	0,68	0,80	0,61	0,92
>35 лет	27	27,3	17	27,0	10	27,8	6	33,3	0,81	0,88	0,82	0,92
Резекция яичников в анамнезе	47	47,5	39	61,9	11	30,6	1	5,6	0,002	0,005	0,0001	0,08
Кисты яичников												
Односторонние	38	38,4	28	44,4	10	27,8	-	-	-	0,15	-	-
Двусторонние	21	21,2	14	22,2	7	19,4	-	-	-	0,94	-	-

Примечание: Данные представлены как абсолютное число пациенток, %; χ^2 тест.

* данные представлены как медиана с минимальным и максимальным значениями; Манна-Уитни тест.

На следующем этапе нами оценены репродуктивные исходы у пациенток с ГИЭ. Из всех пациенток основной группы 48,5% планировали беременность после операции. У 40,4% пациенток с ГИЭ беременность наступила через 10,5 (1-25) месяцев. Процент наступления беременности в основной группе составил 40,4%. В подгруппе пациенток с колоректальным эндометриозом данный показатель был равен 35,5%, что было ниже по сравнению с подгруппой пациенток с ГИЭ без поражения толстой кишки (47,1%), однако значимых различий не получено ($p>0,05$). Длительность послеоперационного периода до наступления беременности в подгруппе А составила 15 мес (2-25 мес), в подгруппе В – 8 мес (1-21 мес). В основной группе в 68,4% случаев беременность наступила спонтанно, в

31,6% – в результате ВРТ. Значимой разницы в способе наступления беременности между подгруппами отмечено не было.

У 68,4% пациенток основной группы беременность завершилась своевременными родами живым плодом. Оперативное родоразрешение выполнялось в 66,7% случаев. В 7,7% случаев отмечено наличие предлежания плаценты в основной группе пациенток. У 7,7% пациенток произошло самопроизвольное прерывание беременности на сроке 17-18 недель (ИЦН). Средний вес новорожденного в основной группе пациенток составил $3566 \pm 544,56$ г, рост – $54 \pm 2,32$ см. На момент проведения исследования 26,3% пациенток пролонгируют беременность, находясь на различных сроках гестации (Таблица 12).

Таблица 12

Характеристика репродуктивных исходов пациенток с ГИЭ

Показатели	Основная группа (ГИЭ)		Основная группа				P	
			Подгруппа А		Подгруппа В			
	ГИЭ с поражением толстой кишки		ГИЭ без поражения толстой кишки					
	n=99		n=63		n=36			2-3
	1	2	3					
Планировали беременности после операции, n	48	48,5	31	49,2	17	47,2	0,99	
Беременность наступила, n	19	40,4	11	35,5	8	47,1	0,49	
	Спонтанно, n	14	73,7	8	72,7	6	75,0	0,99
	После ВРТ, n	5	26,3	3	27,3	2	25,0	0,99
Роды, n	13	68,4	7	63,6	6	75,0	0,99	
Пролонгируют беременность	5	26,3	3	27,3	2	25,0		
Самопроизвольное прерывание беременности	1	5,3	1	9,1	–	–		
Период времени после операции, мес*	10,5 (1-25)		15 (2-25)		8 (1-21)		0,55	
EFI, балл	7 (3-10)		6 (4-8)		7 (3-10)			
	<5 баллов	2	10,5	2	18,2	–	–	
	≥5 баллов	17	89,5	9	81,8	8	100	

Примечание: Данные представлены как абсолютное число пациенток, %; χ^2 тест.

* данные представлены как медиана с минимальным и максимальным значениями; Манна-Уитни тест.

Был проведен анализ факторов, влияющих на шансы наступления беременности у пациенток с ГИЭ. Не было выявлено влияния возраста, ИМТ гинекологической и соматической заболеваемости, репродуктивной функции, акушерского анамнеза на шансы наступления беременности у пациенток с ГИЭ

после оперативного лечения. Уровень АМГ также не влиял на репродуктивные исходы после хирургического лечения ГИЭ, однако был связан с резекцией яичников в анамнезе ($p=0,048$).

Оценка прогностической ценности показателя rAFS-score и EFI для оценки шансов наступления беременности у пациенток с ГИЭ была проведена на основании ROC-анализа. Было показано, что оценка EFI была связана с более высокой площадью под кривой ($AUC=0,8049$, $p=0,0004$) по сравнению с rAFS-score ($AUC=0,6007$, $p=0,242$), что свидетельствует о высокой степени связи EFI с наступлением беременности (Рисунок 15А, Б).

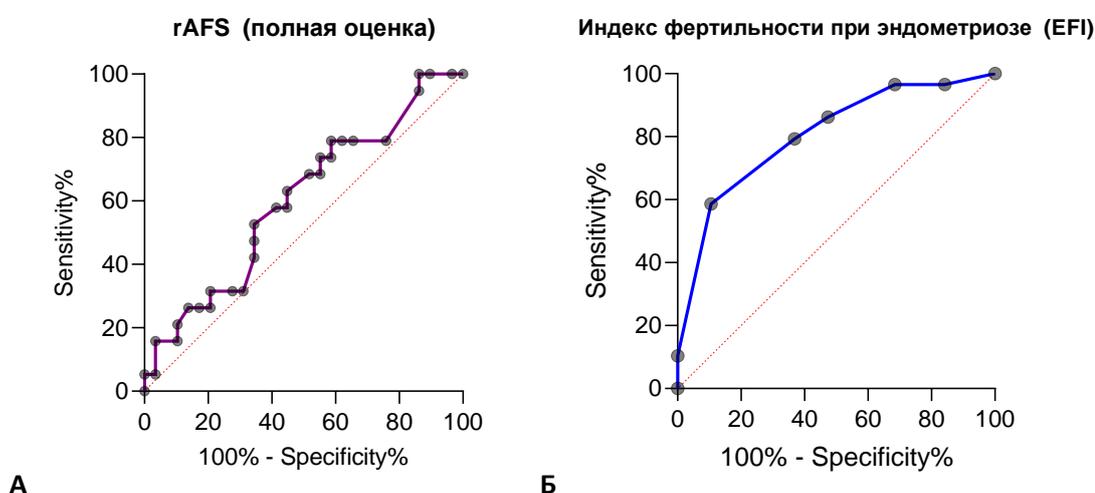


Рисунок 15. А - ROC-анализ показателя rAFS-score (полная оценка) ($p=0.242$, $AUC=0,6007$); Б - ROC-анализ коэффициента индекса фертильности при эндометриозе (EFI) у пациенток с ГИЭ ($*p=0,0004$, $AUC=0,8049$)

На основании полученных данных можно сделать вывод, что индекс фертильности при эндометриозе (EFI) является фактором, значимо влияющим на шансы наступления беременности у пациенток с ГИЭ. Подробнее данные представлены в Таблице 13.

Таблица 13

Влияние различных факторов на репродуктивные исходы пациенток с ГИЭ

Показатели	Основная группа (ГИЭ)				P
	Беременность наступила		Беременность не наступила		
	n=19		n=29		
	абс	%	абс	%	
Возраст, лет	31 (27-33)		33 (30,5-35)		0,224
<35 лет	15	78,9	21	72,4	0,176
≥35 лет	4	21,1	8	27,6	

Продолжение таблицы №13

ИМТ		20 (19 – 22,5)	21 (19,25 – 23)	0,455	
АМГ, нг/мл		2,06 (0,97-3)	1,23 (0,76-4,65)	0,774	
rAFS, балл		44 (18- 44)	56 (32-98)	0,246	
EFI, балл		7 (5-8)	4 (4-5)	0,0002	
	<5	2	10,5	16	55,2
	≥5	17	89,5	13	44,8
Резекция яичников в анамнезе *					
	Да	12	63,2	18	62,1
	Нет	7	36,8	11	37,9
Аденомиоз*					
	Да	7	36,8	15	51,7
	Нет	12	63,2	14	48,3

Примечание: Данные представлены как медиана, 25-75 перцентили; Манна-Уитни тест.

* данные представлены как абсолютное число пациенток, %; χ^2 тест.

Между пациентками двух групп наблюдались значимые различия в значении индекса фертильности при эндометриозе (EFI). Данный показатель был значимо выше в группе пациенток, с наступившей беременностью по сравнению с пациентками, у которых беременность не наступила (7 против 4, $p=0,0002$) (Рисунок 16).

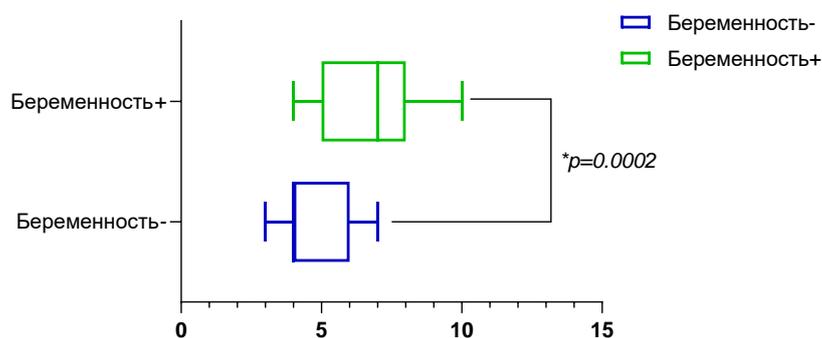


Рисунок 16. Сравнительный анализ EFI в группах: беременность + (1), беременность – (2), Манна-Уитни тест, * $p=0,0002$

По результатам ROC-анализа для коэффициента EFI лучшая точка отсечения составила 5,5 баллов (чувствительность – 79,3%, специфичность – 63,2%; 95% ДИ: 0,6796 – 0,9302). На основании полученных данных мы классифицировали все случаи на 2 группы: $EFI \geq 5$ баллов и $EFI < 5$ баллов. Шансы наступления беременности в группе $EFI \geq 5$ в 10,5 раз выше по сравнению с пациентками, которые имеют $EFI < 5$. Для оценки суммарной частоты наступления беременности использовалась оценка Каплана-Мейера.

Суммарная частота наступления беременности без применения ВРТ в обеих группах в течение первых 6, 12 и 18 месяцев после операции составила 31,6%,

52,6% и 68,4%, с учетом ВРТ – 31,6%, 57,9% и 84,2% соответственно. Частота наступления беременности была выше в группе $EFI \geq 5$ баллов, чем в группе $EFI < 5$ баллов (Рисунок 17).

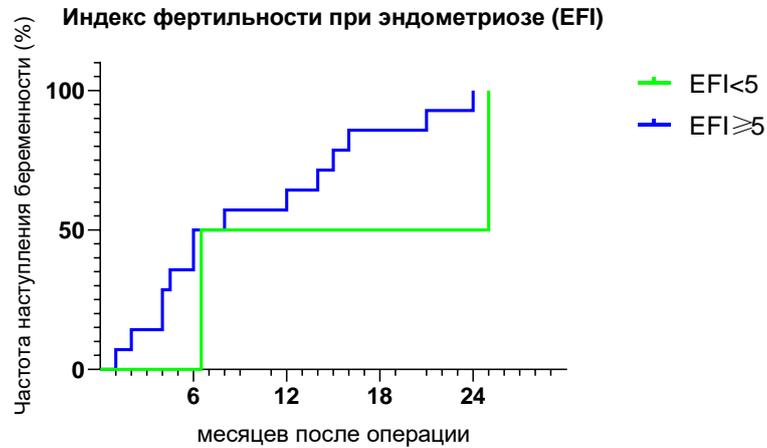


Рисунок 17. Кривые Каплана-Мейера для оценки суммарной частоты наступления беременности (%) в группах: (1) $EFI \geq 5$, (2) $EFI < 5$.

Таким образом, проведенное исследование позволило произвести оценку репродуктивной функции пациенток с ГИЭ до и после хирургического лечения. Полученные данные позволили сделать выводы о влиянии хирургического лечения на фертильность пациентов с ГИЭ и оптимизировать алгоритм послеоперационного ведения пациенток с ГИЭ, заинтересованных в реализации репродуктивной функции.

ГЛАВА 4 МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭУТОПИЧЕСКОГО И ЭКТОПИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИЯ

В настоящее время поиск биомаркеров для неинвазивной диагностики и прогноза течения заболевания является одним из наиболее приоритетных направлений в изучении эндометриоза. Последние годы все больший интерес в этом плане представляет поиск биомаркеров эндометриоза в эутопическом эндометрии [192,193]. Способность клеток эндометрия воспринимать и правильно реагировать на свое микроокружение составляет основу тканевого гомеостаза. Ошибки в сигнальных взаимодействиях клеток эндометрия могут являться причиной ряда патологических изменений в эндометрии, тяжесть которых может варьировать от нарушения восприимчивости до рака [194].

4.1 Анализ маркеров клеточного повреждения митохондриального происхождения (mtDAMPs) в эндометрии пациенток с ГИЭ и группы сравнения

Хроническое воспаление асептического генеза рассматривается как одно из возможных ключевых звеньев в патогенезе бесплодия, обусловленного эндометриозом. В качестве вероятных индукторов асептического воспаления все чаще обсуждается роль DAMPs, наиболее активными из которых являются провоспалительные факторы митохондриального происхождения (mtDAMPs). Прогностическая ценность mtDAMPs для развития и формирования очагов эндометриоза остается неясной. В связи с чем одной из задач исследования явилось изучение уровня провоспалительных митохондриальных белков, а именно TFAM и VDAC1, в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с ГИЭ.

TFAM или транскрипционный фактор А митохондрий участвует в инициации транскрипции митохондриальной ДНК (mtДНК) и представляет собой нестабильный белок, быстро разрушающийся при высвобождении из комплекса с mtДНК, которая обладает выраженным провоспалительным действием, проявляющимся в активации нейтрофилов и индукции провоспалительных реакций в отсутствие инфекционного агента.

Нами был проведен анализ содержания TFAM в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток трех групп исследования. При анализе полученных данных в группе ГИЭ с поражением толстой кишки выявлено значимое повышение содержания TFAM в эндометриоидном инфильтрате толстой кишки, а также прилежащем к инфильтрату участку толстой кишки по сравнению с эутопическим эндометрием, очагом брюшины малого таза и капсулой эндометриоидной кисты яичника ($p < 0,05$) (Рисунок 18А).

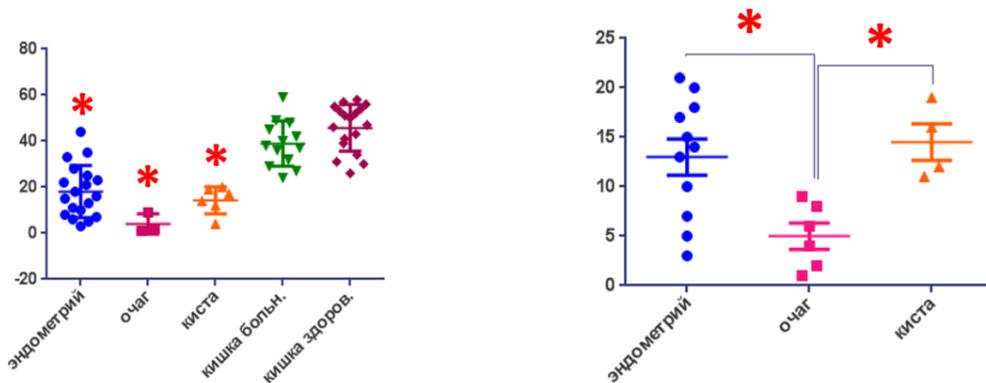


Рисунок 18. А. Содержание TFAM в тканях эутопического эндометрия, очага брюшины малого таза, капсулы кисты яичника, инфильтрата и непораженного участка толстой кишки у пациенток 1-ой группы (ГИЭ с поражением толстой кишки), (* $p < 0,05$, критерий Крускала-Уолиса). **Б.** Содержание TFAM в тканях эутопического эндометрия, очага брюшины малого таза и капсуле кисты яичника пациенток 2-ой группы (ГИЭ без поражения толстой кишки), (* $p < 0,05$, критерий Крускала-Уолиса).

В группе пациенток с ГИЭ без поражения толстой кишки отмечено значимое повышение содержания TFAM в эутопическом эндометрии ($p = 0,033$) и капсуле кисты яичника ($p = 0,05$) по сравнению с очагом брюшины малого таза (Рисунок 18Б). Значимых различий в содержании TFAM в эутопическом эндометрии пациенток трех групп получено не было ($p > 0,05$).

На следующем этапе нами был проведен сравнительный анализ содержания митохондриального белка VDAC1 в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с ГИЭ. В литературе показана ведущая роль VDAC1 в образовании мультибелковой структуры, ответственной за реализацию феномена неспецифической транзитной поры, приводящей к набуханию митохондрий, разрыву их внешней мембраны и выходу в цитозоль проапоптотических белков с последующей индукцией каскада реакций апоптоза [195].

Сравнительный анализ содержания VDAC1 в группе колоректального эндометриоза показал значимое повышение содержания белка VDAC1 в эутопическом эндометрии по сравнению с эктопическим эндометрием брюшины малого таза ($p=0,028$), что, по-видимому, может свидетельствовать об усилении процессов апоптоза в эутопическом эндометрии пациенток с тяжелыми формами ГИЭ (Рисунок 19).

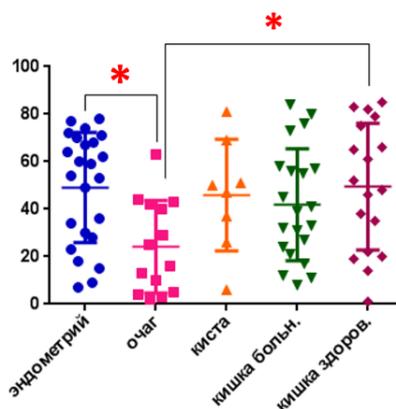


Рисунок 19. Содержание VDAC1 в эутопическом эндометрии, очаге брюшины малого таза, капсуле кисты яичника, инфильтрате и неповрежденном участке толстой кишки у пациенток 1-ой группы (ГИЭ с поражением толстой кишки), (* $p<0,05$, критерий Крускала-Уолиса).

Также было отмечено значимое повышение содержания VDAC1 в ткани неповрежденного фрагмента толстой кишки, прилегающего к инфильтрату по сравнению с эктопическим эндометрием очага брюшины малого таза у пациенток с колоректальным эндометриозом ($p=0,04$) (Рисунок 19). Сравнительный анализ содержания VDAC1 в эутопическом эндометрии пациенток трех групп значимых различий не показал ($p>0,05$).

4.2 Исследование роли передачи сигналов ADAM17/Notch-1 при ГИЭ

Сигнальный путь Notch играет важную роль в регуляции ряда важных процессов жизнедеятельности клеток, в том числе пролиферации, дифференцировки и апоптоза. Недавние исследования показали, что сигнальный путь Notch имеет решающее значение в процессах децидуализации и рецептивности эндометрия. Согласно исследованию R. Su и соавт. (2016) как потеря, так и усиление функции Notch могут приводить к нарушению имплантации. Активация трансмембранного рецептора Notch сопровождается двумя

последовательными расщеплениями активированного рецептора с участием протеаз ADAM и γ -секретазы с последующим высвобождением NICD, являющегося активным внутриклеточным доменом рецептора Notch. Перемещаясь в ядро, NICD непосредственно участвует в регуляции транскрипции ряда ядерных генов-мишеней.

Согласно задачам исследования нами произведена оценка содержания металлопротеиназы ADAM17 в перитонеальной жидкости и микровезикулах плазмы крови. ADAM17 в перитонеальной жидкости был обнаружен у 57,3% пациенток группы контроля (трубно-перитонеальное бесплодие). У пациенток с колоректальным эндометриозом содержание ADAM17 определилось у 35,7%, что было значимо реже по сравнению с контрольной группой ($p=0,024$). Сравнительный анализ содержания ADAM17 в перитонеальной жидкости в группе пациенток с ГИЭ без поражения толстой кишки и группе контроля значимых различий не показал ($p>0,05$).

Содержание ADAM17 в микровезикулах плазмы крови определялось лишь у 25% пациенток контрольной группы, по сравнению с 79,1% в группе колоректального эндометриоза и 76,9% пациенток в группе ГИЭ без поражения кишки. Однако, значимых различий в содержании ADAM17 в микровезикулах плазмы крови между группами получено не было ($p>0,05$). У пациенток с ГИЭ содержание ADAM17 в микровезикулах плазмы крови было значимо выше, чем в перитонеальной жидкости ($p=0,004$). В группе пациенток без эндометриоза значимой разницы в содержании ADAM17 не выявлено ($p=0,363$).

На следующем этапе мы провели сравнительный анализ уровня экспрессии Notch-1 в эутопическом эндометрии пациенток исследуемых групп. Проведенный нами анализ показал значимо более низкий уровень Notch-1 в эутопическом эндометрии пациенток с колоректальным эндометриозом по сравнению с группой трубно-перитонеального бесплодия ($p=0,046$), без значимых различий между пациентками подгруппами (Рисунок 20 А).

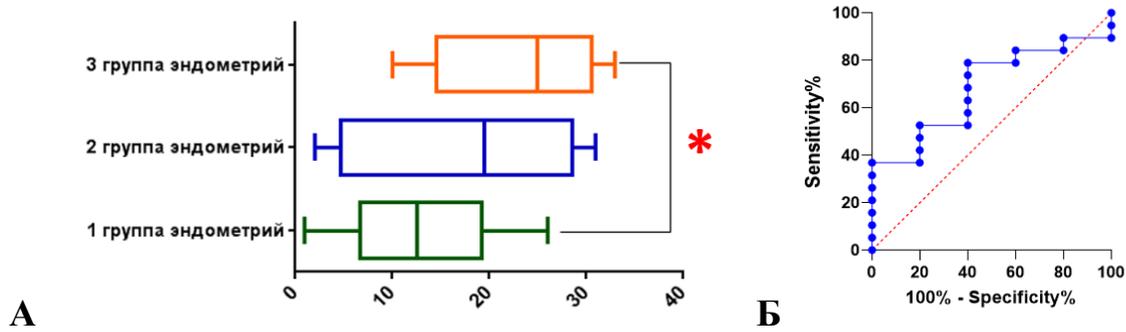


Рисунок 20. А. Сравнительный анализ уровня экспрессии Notch-1 в ткани эутопического эндометрия в группах исследования: (1) ГИЭ с поражением толстой кишки, (2) ГИЭ без поражения толстой кишки, (3) трубно-перитонеальное бесплодие. ($p=0.046$, критерий Крускала-Уолиса). Б. ROC-анализ уровня экспрессии рецептора Notch-1 в эутопическом эндометрии пациенток групп исследования

При проведении ROC-анализа уровня экспрессии рецептора Notch-1 в эутопическом эндометрии наилучшая точка отсечения соответствовала значению 0,0229 (чувствительность 78,95 95% ДИ 56,67% – 91,49%, специфичность 60,0% 95% ДИ 23,07% – 92,89%) (Рисунок 20 Б).

Также, отмечено значимое снижение экспрессии Notch-1 в эктопическом эндометрии очагов брюшины малого таза по сравнению с капсулой эндометриоидной кисты яичника ($p=0,012$) (Рисунок 21А).

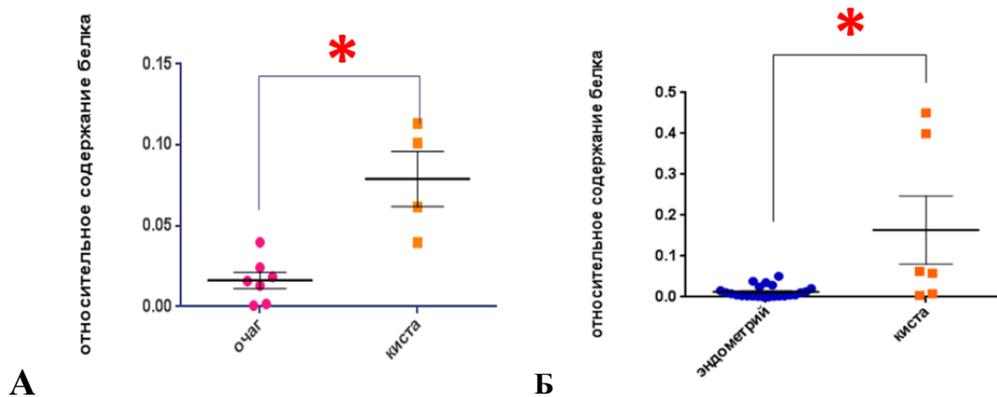


Рисунок 21. А Уровень экспрессии Notch-1 в тканях: (1) эктопический эндометрий очага брюшины малого таза, (2) капсула эндометриоидной кисты (ГИЭ без поражения толстой кишки) ($p=0.012$, Манна-Уитни тест). Б. Уровень экспрессии Notch-1 в тканях: (1) эутопический эндометрий, (2) капсула эндометриоидной кисты в группе пациенток с ГИЭ с поражением толстой кишки, ($p=0.0136$, Манна-Уитни тест).

В группе пациенток с колоректальным эндометриозом также наблюдалось значимое более низкий уровень экспрессии Notch-1 в эутопическом эндометрии по сравнению с капсулой эндометриоидной кисты яичника ($p=0,0136$) (Рисунок 21Б).

Далее мы сравнили уровень экспрессии NICD (внутриклеточный домен рецептора Notch) в тканях эутопического эндометрия пациенток исследуемых групп. Было выявлено значимое снижение экспрессии домена NICD в эутопическом эндометрии пациенток с колоректальным эндометриозом по сравнению с группой контроля ($p=0,015$) (Рисунок 22).

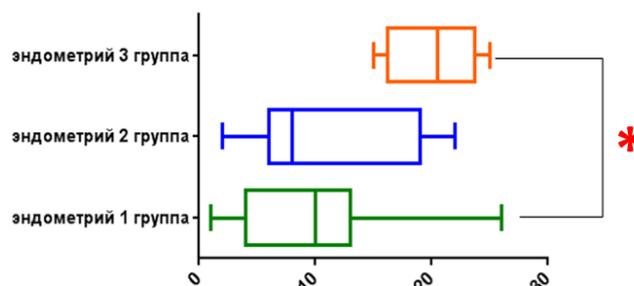


Рисунок 22. Сравнительный анализ экспрессии домена NICD в ткани эутопического эндометрия в группах исследования: (1) ГИЭ с поражением толстой кишки, (2) ГИЭ без поражения толстой кишки, (3) группа контроля, (* $p=0.015$, критерий Крускала-Уолиса).

Полученные данные об уровне экспрессии внутриклеточного домена рецептора Notch-1 – NICD в эутопическом эндометрии пациенток всех групп исследования согласуются с уровнем экспрессии трансмембранного рецептора Notch-1 в аналогичных тканях, что подтверждается данными корреляционного анализа. Выявлена высокая положительная корреляционная связь между Notch-1 и доменом NICD у пациенток с ГИЭ ($r=0,80$, $p=0,02$), что отражает наличие сильной прямой корреляционной связи между данными параметрами (Рисунок 23).

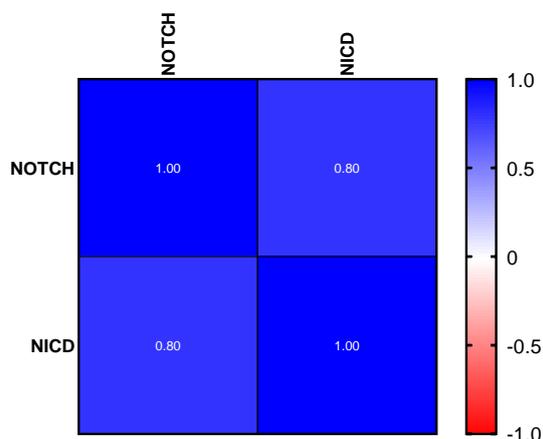


Рисунок 23. Корреляционная матрица относительного содержания Notch-1/NICD в эутопическом эндометрии пациенток с ГИЭ (коэффициент корреляции $r=0,80$, прямая сильная корреляционная связь).

4.3 Результаты иммуногистохимического исследования уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER- α , ER- β , PR-B) и АМГ II типа в эндометрии пациенток с ГИЭ и группы сравнения

Нами проведен иммуногистохимический анализ экспрессии изоформ ядерных рецепторов эстрогена (ER- α , ER- β), прогестерона (PR-B), а также рецептора АМГ II типа в железистых и стромальных клетках эутопического эндометрия и очагов эндометриоза пациенток с ГИЭ.

Была выявлена значимо более высокая экспрессия рецепторов ER- α в эутопическом эндометрии пациенток с ГИЭ в фазу пролиферации по сравнению с секреторной фазой. Данные изменения наблюдались как в железистых ($p=0,0037$), так и в стромальных ($p=0,0025$) клетках эндометрия (Рисунок 24 А, Б).

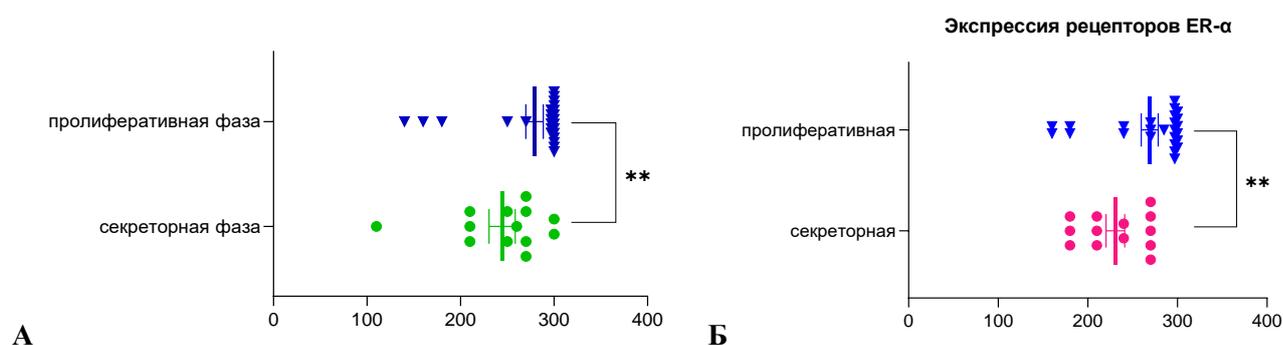


Рисунок 24. Экспрессия рецепторов ER- α в железистых клетках (А) и стромальных (Б) клетках эутопического эндометрия пациенток с ГИЭ в зависимости от фазы менструального цикла (* $p=0.0037$, и 0.0025 соответственно, Манна-Уитни тест).

При этом, уровень экспрессии рецепторов ER- α значимо не различался в железистых и стромальных клетках эутопического эндометрия как у пациенток с ГИЭ, так и в группе контроля ($p>0.05$).

При сравнении выраженности экспрессии рецепторов ER- α в железистых клетках эутопического и эктопического эндометрия в группе пациенток с ГИЭ наблюдалась значимо более высокая экспрессия данного рецептора в эутопическом эндометрии и очагах брюшины малого таза по сравнению с капсулой эндометриозной кисты яичника ($p=0,0068$ и $p=0,01$ соответственно) (Рисунок 25).

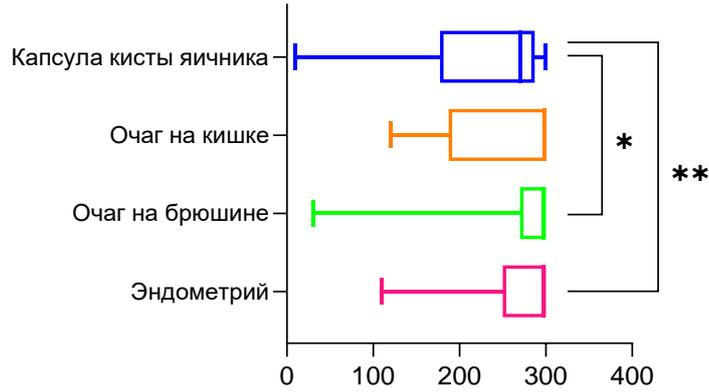


Рисунок 25. Экспрессия ER- α рецепторов в железистых клетках эутопического эндометрия, очагов эндометриоза и капсулы кисты яичника в группе ГИЭ (* $p=0,0068$, ** $p=0,01$, Манна-Уитни тест).

Экспрессия ER- α в стромальных клетках эутопического эндометрия и очагов эндометриоза у пациенток с ГИЭ значимо не различалась ($p>0,05$).

При оценке уровня экспрессии рецепторов ER- β в тканях эутопического эндометрия пациенток всех групп исследования отмечено значимо более высокая экспрессия ER- β в стромальных клетках по сравнению с железистыми клетками ($p=0,0001$) (Рисунок 26).

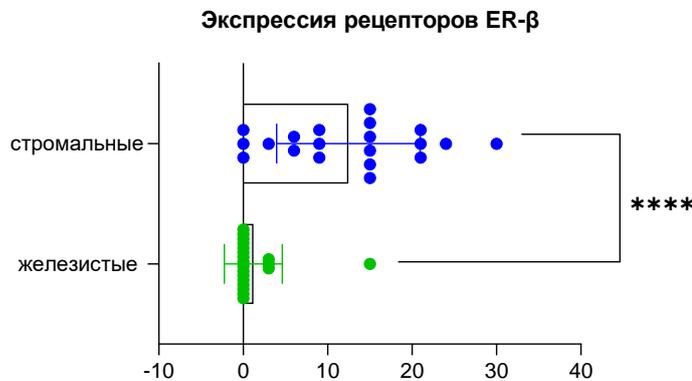


Рисунок 26. Сравнительный анализ экспрессии рецепторов ER- β в железистых и стромальных клетках эутопического эндометрия пациенток с колоректальным эндометриозом (**** $p<0.0001$, Манна-Уитни тест).

Наблюдалось значимое повышение уровня экспрессии ER- β в стромальных клетках эутопического эндометрия в группе пациенток с колоректальным эндометриозом по сравнению с группой ГИЭ без поражения толстой кишки ($p=0,016$), без значимых различий в уровне экспрессии ER- β в железистых клетках эутопического эндометрия ($p>0,05$) (Рисунок 27).

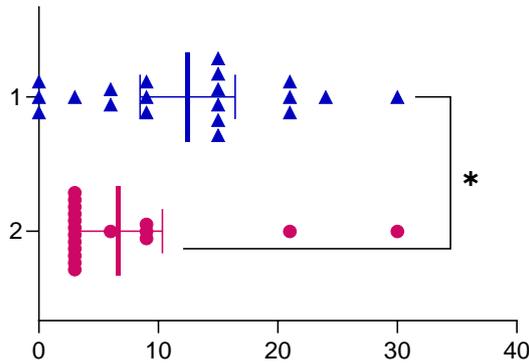


Рисунок 27. Экспрессия ER- β в стромальных клетках эутопического эндометрия в группах: (1) ГИЭ с поражением толстой кишки, (2) ГИЭ без поражения толстой кишки (* $p=0.016$, Манна-Уитни тест).

При сравнительном анализе экспрессии ER- β в стромальных клетках эутопического и эктопического эндометрия пациенток с ГИЭ получена значимо более высокая экспрессия ER- β в эутопическом эндометрии ($p=0,01$) и капсуле эндометриоидной кисты ($p=0,02$) по сравнению с эктопическим эндометрием очага эндометриоза брюшины малого таза (Рисунок 28).

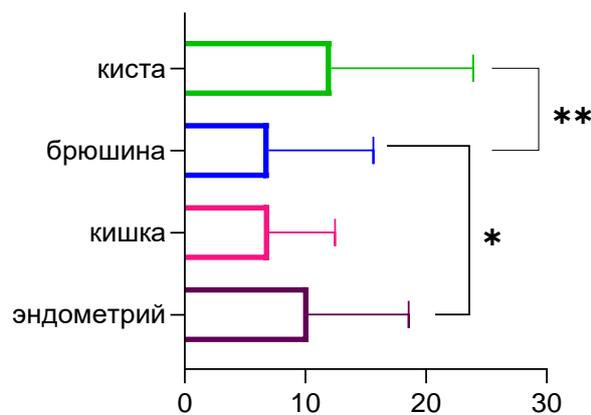


Рисунок 28. Экспрессия ER- β в стромальных клетках эутопического эндометрия, очага брюшины, инфильтрате кишки, капсуле эндометриоидной кисты яичника (* $p=0.01$, ** $p=0.02$, Манна-Уитни тест).

При этом, уровень экспрессии ER- β в железистых клетках эутопического и эктопического эндометрия значимо не различался ($p>0,05$).

Высокий уровень экспрессии ER- β в тканях может вызывать подавление экспрессии ER- α . Дефицит ER- α в свою очередь приводит к снижению способности эстрадиола индуцировать экспрессию рецепторов прогестерона, что способствует вторичному дефициту прогестерона и прогестеронорезистентности у женщин с эндометриозом [196]. Более низкое соотношение ER α /ER β в эндометриоидных

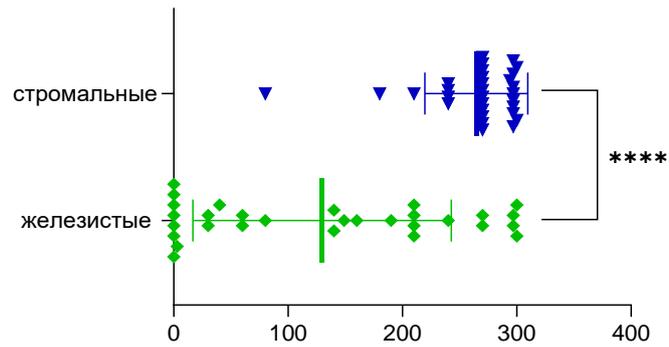


Рисунок 30. Экспрессия рецепторов PR-B в железистых и стромальных клетках капсулы эндометриоидной кисты яичника (* $p < 0.0001$, Манна-Уитни тест).

Сравнительный анализ экспрессии PR-B в железистых клетках эутопического и эктопического эндометрия также показал значимое более высокие уровни экспрессии PR-B в эутопическом эндометрии ($p < 0,0001$), эктопическом эндометрии очагов брюшины малого таза ($p < 0,0001$) и инфильтрата толстой кишки ($p = 0,0008$) по сравнению с железами капсулы эндометриоидной кисты яичника (Рисунок 31).

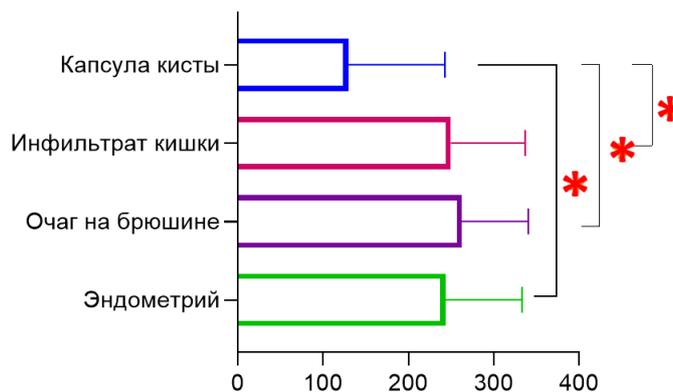


Рисунок 31. Экспрессия PR-B рецепторов в железистых клетках эутопического, эктопического эндометрия очага брюшины и стенки толстой кишки, капсулы кисты яичника (* $p < 0,05$, Манна-Уитни тест).

Сравнительный анализ экспрессии PR-B в стромальных клетках показал значимое повышение экспрессии PR-B в эутопическом эндометрии пациенток с ГИЭ по сравнению с капсулой эндометриоидной кисты яичника ($p = 0,03$) (Рисунок 32).

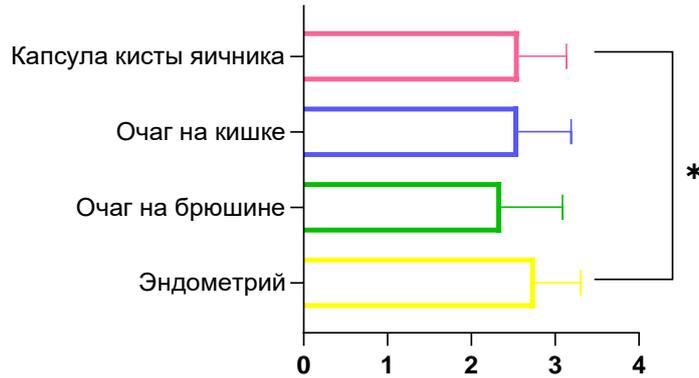


Рисунок 32. Экспрессия PR-V рецепторов в стромальных клетках эутопического, эктопического эндометрия и капсулы кисты яичника (* $p=0,0254$, Манна-Уитни тест).

Для оценки взаимосвязи между Notch-1 и внутриклеточным доменом NICD и ядерными стероидными рецепторами, а именно ER- α , ER- β , PR-V в эутопическом эндометрии пациенток с ГИЭ был проведен корреляционный анализ. Анализ полученных данных показал наличие прямой умеренной корреляционной связи между доменом NICD и ER- α в железистых клетках эутопического эндометрия ($r=0,51$, $p<0,05$) (Рисунок 33А). Также было выявлено наличие корреляционной взаимосвязи между экспрессией PR-V и ER- α в стромальных клетках эутопического эндометрия ($r=0,65$, $p<0,05$) (Рисунок 33Б).

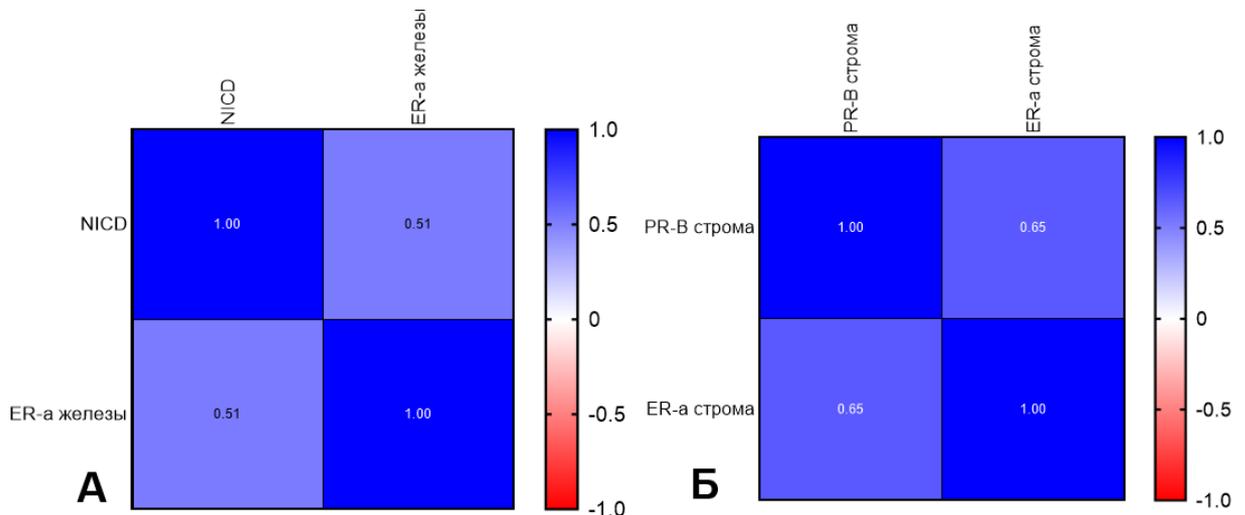


Рисунок 33. Корреляционные матрицы: **А.** Корреляционная взаимосвязь между доменом NICD и ER- α в железистых клетках эутопического эндометрия (коэффициент корреляции $r=0,51$, $p<0,05$, коэффициент корреляции Спирмена); **Б.** Корреляционная связь между PR-V и ER- α в стромальных клетках эутопического эндометрия ($r=0,65$, $p<0,05$, коэффициент корреляции Спирмена).

При анализе экспрессии рецепторов АМГ II типа выявлена статистически значимая разница экспрессии АМГ II типа в железистых и стромальных клетках. Обращает на себя внимание тот факт, что экспрессия АМГ II типа в стромальных клетках эутопического эндометрия была значимо выше по сравнению с железистыми клетками во всех группах исследования ($p < 0,05$), без значимых различий между группами (Рисунок 34).

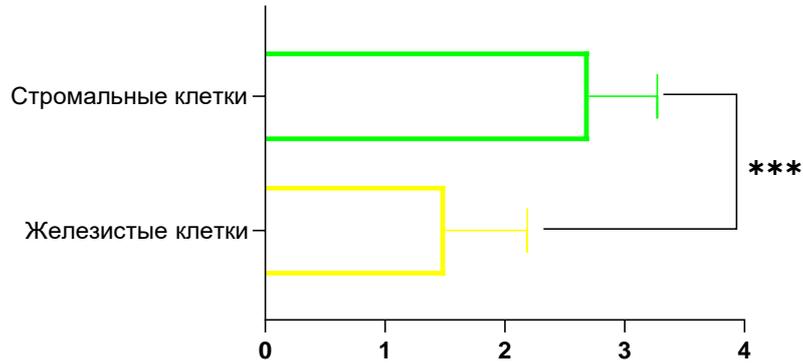


Рисунок 34. Экспрессия рецепторов АМГ II типа в железистых и стромальных клетках эутопического эндометрия у пациенток с ГИЭ (* $p = 0,0001$, Манна-Уитни тест).

При сравнении уровня экспрессии рецепторов АМГ II типа в стромальных клетках эутопического и эктопического эндометрия была отмечена значимо более высокая экспрессия АМГ II типа в эутопическом эндометрии по сравнению с эктопическим эндометрием очагов брюшины малого таза ($p = 0,0437$) (Рисунок 35).

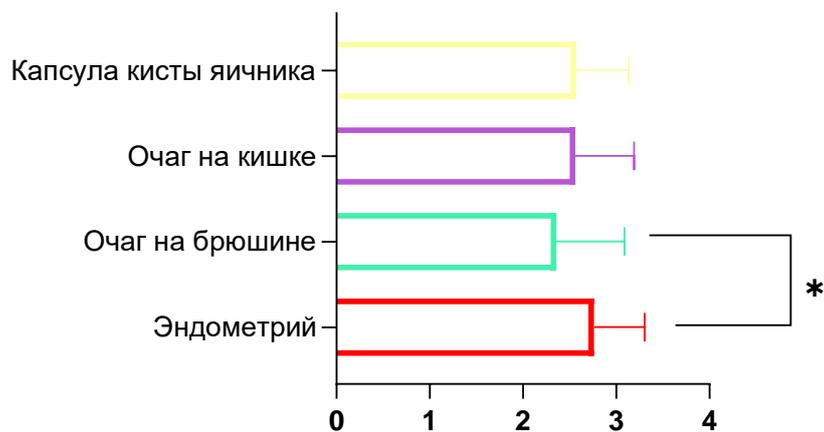


Рисунок 35. Экспрессия рецепторов АМГ II типа в стромальных клетках эутопического эндометрия, эктопического эндометрия очагов брюшины малого таза и капсулы кисты яичника (* $p = 0,0437$, Манна-Уитни тест).

В железистых клетках эутопического эндометрия также наблюдалась значимо более высокая экспрессия рецепторов АМГ II типа по сравнению с эктопическим эндометрием очагов брюшины малого таза ($p=0,011$).

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить наличие взаимосвязи между экспрессией рецепторов Notch-1 и PR-B и АМГ II типа в железистых клетках эутопического эндометрия пациенток с ГИЭ. Полученные данные свидетельствуют о наличии прямой корреляционной связи между экспрессией Notch-1 и PR-B в железистых клетках эутопического эндометрия ($r=0,60$, $p<0,05$) (Рисунок 36А). В тоже время, между экспрессией рецепторов Notch-1 и АМГ II типа железистых клеток эутопического эндометрия наблюдалась обратная корреляционная связь ($r=-0,51$, $p<0,05$) (Рисунок 36Б).

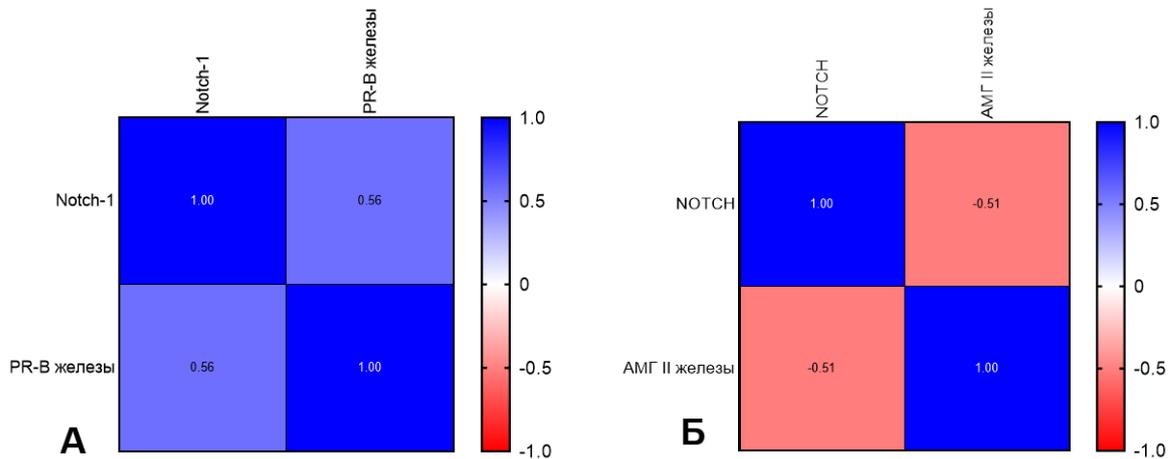


Рисунок 36. Корреляционные матрицы: **А.** Корреляционная связь между экспрессией Notch-1 и PR-B в железистых клетках эутопического эндометрия ($r=0,60$, $p<0,05$, прямая умеренная корреляционная связь, коэффициент корреляции Спирмена) **Б.** Корреляционная связь экспрессии Notch-1 и АМГ II типа в эутопическом эндометрии пациенток с ГИЭ ($r=-0,51$, $p<0,05$, обратная умеренная корреляционная связь, коэффициент корреляции Спирмена).

Таким образом, в ходе исследования проведен анализ содержания провоспалительных факторов митохондриального происхождения TFAM и VDAC1, показана их возможная роль в качестве индукторов асептического воспаления в эндометрии и брюшной полости при ГИЭ. Корреляционный анализ выявил наличие статистически значимой связи между экспрессией рецептора Notch-1 и ER- α , PR-B, АМГ II типа в эутопическом эндометрии пациенток с ГИЭ, что может свидетельствовать о влиянии передачи сигналов Notch-1 на рецептивность эндометрия.

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Несмотря на то, что с момента появления первого описания эндометриоза К. Рокитанским в 1860 году прошло более 150 лет, современные представления о данной патологии все ещё так и не смогли дать исчерпывающий ответ о патогенезе эндометриоза. Наибольшую тревогу представляет тот факт, что именно женщины репродуктивного возраста наиболее часто сталкиваются с данной проблемой, а эндометриоз является одним из ведущих заболеваний, ассоциированных с женским бесплодием.

Отсутствие специфических симптомов и, как следствие, задержка постановки диагноза и несвоевременное начало лечения, во многом являются причиной диагностирования эндометриоза уже на поздних стадиях, когда требуется проведение радикального хирургического лечения, имеющего высокие риски осложнений. Несмотря на то, что более чем у 95% пациенток эндометриоз ассоциируется с болевым синдромом, в ряде случаев единственным симптомом эндометриоза является бесплодие. Негативное влияние эндометриоза на фертильность обусловлено не только отсутствием наступления беременности среди пациенток репродуктивного возраста, но и значительно повышает риски прерывания беременности на ранних сроках, сопряжено с высоким риском акушерских осложнений.

Высокая распространенность аденомиоза у пациентов с глубоким инфильтративным эндометриозом может действовать как фактор, влияющий на аномалии прикрепления плаценты. В нашем исследовании ГИЭ в 43,4% случаев сочетался с аденомиозом. В большом проценте случаев наблюдается сочетание глубокого инфильтративного эндометриоза с эндометриоидными кистами яичников (от 17 до 44%). В нашем исследовании отмечено, что 47,5% пациенток с ГИЭ в анамнезе уже имели резекцию яичников. Наибольший процент резекций яичников в анамнезе отмечен в подгруппе пациенток с колоректальным эндометриозом (61,9%). Помимо этого, почти половина пациенток с ГИЭ (46,5%) имели операции по поводу эндометриоза в анамнезе, при этом у каждой 8-й было две и более операции в анамнезе. В подгруппе пациенток с колоректальным

эндометриозом отмечен более высокий процент операций по поводу эндометриоза в анамнезе (60,3%), что может объяснять наличие выраженного спаечного процесса и более высокий процент выполняемого адгезиолизса (92%) у пациенток данной группы.

Согласно нашим данным, 40% пациенток с ГИЭ 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. Проведение медикаментозной терапии у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом, в особенности с тяжелыми формами, имеет крайне ограниченную эффективность. В настоящее время, препараты, применяемые для лечения эндометриоза, обладают скорее симптоматическим, чем патогенетическим эффектом. Положительное влияние ограничивается длительностью приема препарата, в связи с чем прием гормональной терапии может иметь более важное значение после проведения хирургического лечения чем перед или вместо него.

Пациентки с ГИЭ наиболее часто предъявляли жалобы на боли внизу живота, не связанные с менструальным циклом (76,8%). Помимо этого, частыми жалобами были альгодисменорея и диспареуния, что согласуется с данными литературы. Пациентки с колоректальным эндометриозом имели специфические симптомы (дисхезия, метеоризм, примесь крови во время менструации).

В литературе неоднократно обсуждался вопрос эффективности хирургического лечения при минимальных и легких формах эндометриоза с целью повышения шансов наступления беременности [197]. В то время как вопрос о преимуществах хирургического лечения тяжелых форм эндометриоза по сравнению с выжидательной тактикой или применением программы ВРТ длительно время оставался спорным [198].

Оценка уровня сывороточного АМГ, как наиболее точного маркера овариального резерва выявила более выраженное снижение уровня АМГ у пациенток с колоректальным эндометриозом. Полученные данные согласуются с

данными О. Shebl и соавт. (2009) о том, что уровни АМГ значительно ниже у пациенток с тяжелым эндометриозом [199]. Однако не всеми авторами поддерживается данная точка зрения. Так, в исследовании F. Mostaejarian и соав. (2015) не получена корреляция между тяжестью эндометриоза и уровнем АМГ в сыворотке крови [200]. В нашем исследовании уровень сывороточного АМГ в подгруппах А и Б составил соответственно 1,37 нг/мл и 2,50 нг/мл. Отмечено, в подгруппе пациенток с колоректальным эндометриозом число пациенток со сниженным овариальным резервом (менее 1 нг/мл) было значимо выше по сравнению с группой контроля (30,2% против 5,6%, $p=0,03$). При этом нами не было получено значимых различий в уровне эстрадиола, прогестерона, пролактина, ФСГ, ЛГ сыворотки крови в исследуемых группах.

В исследовании E. Mathieu d'Argent и соав. (2018) вероятность наступления спонтанной беременности у женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом составила около 10%, в то время как после хирургического лечения ГИЭ без поражения толстой кишки – от 40 до 85%, ГИЭ с поражением толстой кишки – от 47 до 59% [201].

С тех пор, как в 2010 году G. Adamson, D. Pasta [202] было впервые предложено использование индекса фертильности при эндометриозе (EFI) в качестве инструмента для консультирования пациентов о подходах ведения после операции с целью достижения фертильности, был опубликован ряд исследований, которые неоднозначно оценивали клиническую ценность EFI.

В нашем исследовании вероятность наступления беременности после хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза оценивалась с использованием индекса фертильности при эндометриозе (EFI). Применение EFI с целью прогнозирования вероятности наступления беременности поддержано Всемирным Обществом Эндометриоза и рекомендовано к использования наряду с классификацией r-AFS и ENZIAN (Консенсус Всемирного общества эндометриоза, 2017г).

Согласно полученным данным, показатель EFI различался в зависимости от тяжести эндометриоза. Так, медиана EFI составила 6 в подгруппе колоректального

эндометриоза, что значимо ниже по сравнению с подгруппой ГИЭ без поражения толстой кишки, где данный показатель составил 7,5 ($p=0,0037$). 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.

Процент инфертильных пациенток с ГИЭ составил 54% и 47% в подгруппах А и Б, в том числе с первичным бесплодием 68% и 71% соответственно. 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. Однако, 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 исследованию N. Negi (2019) [203] при EFI от 6 до 10 пациенткам можно рекомендовать самостоятельную беременность; при EFI от 4 до 5 желательно проведение индукции овуляции (КИО) с или без внутриматочной инсеминацией, в зависимости от анализа спермы мужа. В случае EFI менее 3 – возможность выбора между КИО±(ИИСМ/СД) и экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО).

В нашем исследовании, по результатам ROC-анализа лучшая точка отсечения для EFI составила 5,5 баллов (чувствительность – 79,3%, специфичность – 63,2%). Согласно полученным данным, мы рекомендуем использовать следующий алгоритм. 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.

Несмотря на высокую прогностическую значимость индекса фертильности при эндометриозе, мы рекомендуем дополнять данный показатель результатами АМГ. 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, все пациенткам с ГИЭ, заинтересованных в наступлении беременности необходимо рекомендовать дополнять показатель EFI как уровнем АМГ для определения наиболее правильно тактики послеоперационного ведения. Не менее важно заранее учитывать мужской фактор и качество спермы мужа, особенно в случае самопроизвольного планирования беременности после операции. Данный факт может значительно сократить период времени до наступления беременности, сформировать наиболее оптимальную тактику для пары. У женщин с бесплодием и ГИЭ решение вопроса о тактике ведения следует принимать совместно с репродуктологом, с учетом возраста, показателей овариального резерва и ряда других факторов. Более подробно данный алгоритм представлен в Приложении.

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 группе пациенток с колоректальным эндометриозом составил 15 месяцев (2-25), 8 месяцев (1-21) в подгруппе ГИЭ без поражения толстой кишки. У 68,4% пациенток с ГИЭ беременность завершилась своевременными родами, оперативное родоразрешение было выполнено в 66,7% случаев. 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%.

Аналогичные данные получены в исследовании С. Tomassetti (2013) Так, кумулятивная частота наступления беременности через 12 месяцев после операции составила 45,5%, при этом данный показатель достигал 16,67% для EFI от 0 до 3 баллов и 62,55% для EFI 9–10. Интересен тот факт, что при каждом увеличении на 1 балл показателя EFI относительный риск забеременеть увеличивался на 31% [204]. Таким образом, EFI можно рассматривать в качестве надежного прогностического маркера наступления беременности и рекомендовать определение EFI всем пациенткам с ГИЭ, планирующим беременность после операции.

Негативное влияние эндометриоза на фертильность обусловлено рядом факторов, в том числе измененной перитонеальной средой, формирующейся на фоне хронического асептического воспаления, выраженным спаечным процессом. При этом, асептическое воспаление при эндометриозе может наблюдаться не только в брюшной полости, но и в полости матки. Воспалительная среда и повышенное содержание цитокинов также вызывает снижение моторики маточных труб, нарушает сокращения миометрия, что в свою очередь может нарушать транспорт гамет и имплантацию эмбриона.

В последнее время все чаще обсуждается роль митохондриальных DAMPs в качестве активных индукторов асептического воспаления. В группе пациенток с ГИЭ определяются повышенные уровни содержания маркеров клеточного повреждения митохондриального происхождения (mtDAMPs), а именно TFAM и VDAC1 в аутопическом эндометрии, а также эндометриоидном инфильтрате толстой кишки и прилежающем к инфильтрату участку толстой кишки по сравнению с эктопическим эндометрием очага брюшины малого таза и капсулой эндометриоидной кисты яичника ($p < 0,05$). Данный факт может свидетельствовать о наличии выраженного клеточного повреждения в очагах глубокого инфильтративного эндометриоза, играющего ведущую роль в поддержании хронического асептического воспалительного процесса в брюшной полости и

полости матки. Вероятно, при эндометриозе в эутопическом эндометрии наблюдается дисбаланс провоспалительного ответа способный 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 ГИЭ с поражением и без поражения толстой кишки определялось у 79,1% и 76,9% пациенток соответственно, в то время как в группе трубно-перитонеального бесплодия лишь у 25% пациенток. При этом у пациенток с ГИЭ содержание ADAM-17 в микровезикулах плазмы крови было значимо выше по сравнению с его содержанием в перитонеальной жидкости. Обращает на себя внимание тот факт, что различий в содержании ADAM-17 не наблюдалось у пациенток контрольной группы.

Семейство трансмембранных белков Notch участвуют в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток. Активация рецептора Notch сопровождается протеолитическим высвобождением внутриклеточного домена NICD при связывании мембранных лигандов семейства Delta Serrate Lag-2 (DLL-1, 3, 4 и Jagged-1, 2). NICD принимает непосредственное участие в регуляции транскрипции ядерных генов – мишеней. Примечательно, что все классические концепции эндометриоза соответствуют измененной функции стволовых клеток эндометрия. Так, ключевая роль стволовых клеток вносит вклад в процесс метаплазии. Перенос стволовых клеток в контексте теории ретроградной менструация способствует образованию стойких эктопических поражений, обладающих такими специфическими свойствами как неограниченная пролиферация и высокая пластичность. Протеолитическое расщепление γ -

секретазой является ключевым этапом активации Notch. Учитывая ключевую роль Notch в концепции эндометриоидных стволовых клеток, применение ингибиторов γ -секретазы может быть многообещающим в контексте эндометриоза [205].

Проведенный сравнительный анализ уровня экспрессии Notch-1 и NICD в эутопическом эндометрии, показал значимо более низкий уровень Notch-1 и внутриклеточного домена NICD в эутопическом эндометрии пациенток с колоректальным эндометриозом по сравнению с группой контроля ($p=0,024$ и $0,01$ соответственно). 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.

Ранее проведенные исследования продемонстрировали, что гиперактивация передачи сигналов Notch-1 в эктопическом эндометрии может способствовать развитию очагов путем регулирования фиброза и ангиогенеза [206]. Ключевую роль на ранних стадиях данного процесса играют железистые клетки. В работах R. Su и соавт., 2016 обсуждается роль Notch в регуляции метилирования генов рецепторов прогестерона, что может иметь решающее значение для децидуализации и рецептивности эндометрия [207]. Данный факт подтверждается полученными результатами, согласно которым в железистых клетках эутопического эндометрия отмечается наличие прямой корреляционной связи между экспрессией Notch-1 и PR-B ($r=0,60$). Таким образом, можно предположить, что снижение экспрессии рецепторов Notch-1 может оказывать влияние на экспрессию PR-B у пациенток с ГИЭ, что в свою очередь способствует прогестеронорезистентности, ухудшению имплантации и репродуктивных исходов у данной когорты больных.

Передача сигналов Notch 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.

Известно, что активация передачи сигналов Notch-1 наблюдается только в начале процесса децидуализации, благодаря чему осуществляется дифференцировка стромальных клеток. Постепенно в ходе децидуализации передача сигналов Notch подавляется, что также является детерминированным процессом. Усиление экспрессии внутриклеточного домена NICD способно опосредованно через цАМФ подавлять передачу сигнала Notch. Таким образом, сверхэкспрессия NICD способна не только подавлять дифференцировку и децидуализацию стромальных клеток, но и вызывает нарушение регуляции передачи сигналов прогестерона и эстрадиола, что также способствует нарушению децидуализации. Активация передачи сигналов Notch-1, подтвержденная увеличением уровня внутриклеточного домена NICD, связана с уменьшенной экспрессией рецепторов прогестерона. В совокупности результаты проведенных исследований показывают, что активация сигналов Notch-1 может осуществлять передачу сигнала прогестерона, который может различаться в нормальных и патологических условиях. Сообщается, что обратная связь между активацией Notch-1 и экспрессией рецепторов прогестерона связана с бесплодием, в то время как потенциальная связь с эндометриозом не исследовалась [208].

В ходе иммуногистохимического исследования эутопический и эктопический эндометрий продемонстрировал положительную иммунореактивность по отношению к рецепторам ER- α , ER- β и PR-B. Передача сигналов эстрогена регулируется балансом между экспрессией двух изоформ рецептора – ER- α и ER- β , которые кодируются разными генами. Несмотря на присутствие как ER- α , так и ER- β , основным медиатором эстрогенного действия в эндометрии является ER- α [209]. ER- β участвует в поддержании воспалительного ответа, а также регуляции биосинтеза митохондрий и клеточного метаболизма. Выживание эндометриальных клеток обеспечивается за счет сверхэкспрессии антиоксидантных ферментов, изменения биосинтеза митохондрий и метаболического сдвига от окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу. Все вышеуказанное может являться эволюционными изменениями эндометриальных клеток, адаптированных к «стрессовой» среде.

Молекулярная основа резистентности к прогестерону при эндометриозе возможно связана с общим снижением экспрессии рецепторов PR, в особенности PR-B [210]. В нашем исследовании не получено значимой разницы в экспрессии рецепторов PR-B у пациенток с ГИЭ и трубно-перитонеальным бесплодием в эутопическом эндометрии в период «окна имплантации». Однако нами 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. Данный факт подтверждает данные литературы о наличии ER- α -опосредованного подавления рецепторов PR в эндометриодных очагах, что может также приводить к состоянию прогестеронорезистентности [211].

Известно, что у мужских эмбрионов АМГ секретируется в клетках Сертоли и способствует регрессу мюллерова протока. У женщин АМГ начинает секретироваться клетками гранулезы яичника уже постнатально и участвует в подавлении начального рекрутирования примордиальных фолликулов. Несмотря на то, что данная функция АМГ достаточно хорошо изучена, его роль в физиологии эндометрия только изучена недостаточно [212]. Учитывая проапоптотический эффект АМГ на мюллеровы протоки, можно предположить, что в эндометрии его влияние также обусловлено усилением процессов клеточного апоптоза.

Обращает на себя внимание тот факт, что экспрессия АМГ II типа в стромальных клетках эутопического эндометрия была значимо выше по сравнению с железистыми клетками ($p < 0.05$). При этом, экспрессия АМГ II типа в стромальных клетках эутопического эндометрия значимо выше по сравнению с эктопическим эндометрием очагов брюшины малого таза ($p = 0,0437$), что подтверждает снижение проапоптотических свойств эктопических очагов эндометриоза. Интересен тот факт, что между экспрессией рецепторов Notch-1 и АМГ II типа железистых клеток эутопического эндометрия наблюдалась обратная корреляционная связь ($r = -0,51$, $p < 0,05$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что при эндометриозе наблюдается как снижение уровня Notch-1, так и повышение уровня АМГ II типа в железистых клетках эутопического эндометрия,

что может оказывать антипролиферативный эффект в эндометрии. Однако, для более точного понимания эффектов АМГ в эндометрии необходимо проведение дальнейших исследований.

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии значимых различий в экспрессии стероидных рецепторов в эутопическом эндометрии и эктопических очагах у пациенток с ГИЭ. Наличие корреляционной связи экспрессии рецептора Notch-1 и его внутриклеточного домена NICD с экспрессией рецепторов ER- α , PR-B и АМГ II типа в железистых клетках эутопического эндометрия пациенток с ГИЭ могут свидетельствовать о влиянии передачи сигналов Notch-1 на стероидную рецептивность эндометрия.

В результате проведенного исследования выявлены клиничко-анамнестические особенности пациенток с тяжелыми формами глубокого инфильтративного эндометриоза. Полученные данные свидетельствуют о значимом снижении сывороточного уровня АМГ у пациенток с ГИЭ, более выраженном – у пациенток с колоректальным эндометриозом. Определено, что прогностически значимым маркером оценки шансов наступления беременности после хирургического лечения является индекс фертильности при эндометриозе (EFI). В работе предложен оптимизированный 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 эндометриоидный 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 менее 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. Всем пациенткам, планирующим беременность после операции, помимо оценки EFI рекомендуется определение уровня сывороточного АМГ, анализ спермограммы супруга с целью выбора наиболее эффективной тактики достижения беременности.

Алгоритм дооперационного и послеоперационного ведения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ	– антимюллеров гормон
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
ДИ	– доверительный интервал
ИГХ	– иммуногистохимия
ММП	– матриксные металлопротеиназы
НГЭ	– наружный генитальный эндометриоз
ГИЭ	– глубокий инфильтративный эндометриоз
ОР	– овариальный резерв
КРЭ	– колоректальный эндометриоз
УЗИ	– ультразвуковое исследование
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ЭКЯ	– эндометриоидные кисты яичников
E2	– эстрадиол
ER (α, β)	– изоформы рецептора эстрогена
ESHRE	– Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии
PR-B	– рецептор прогестерона-B
R-AFS	– пересмотренная классификация Американского общества фертильности
EFI	– индекс фертильности при эндометриозе
mtDAMPs	– маркеры клеточного повреждения митохондриального происхождения
TFAM	- фактор инициации транскрипции митохондриальной ДНК (mtДНК)
VDAC1	- пороформирующий белок внешней мембраны митохондрий
ENZIAN	– классификация глубокого инфильтративного эндометриоза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Endometriosis still a challenge / C. Mehedintu, M.N. Plotogea, S. Ionescu [et al.] // J Med Life. – 2014. – vol. 7 №3. - p.349-357.
2. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G.A.J. Dunselman, N. Vermeulen, C.Becker [et al.] // Human Reproduction. –2014. –vol.29 №3. -p.400-12.
3. Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician? / N. Berlanda, E. Somigliana, M.P. Frattaruolo [et al.] // European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive biology. – 2017. – 209. – p.67-71.
4. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study Part 1. / K.D. Ballard, H.E. Seaman, C.S. de Vries [et al.] // BJOG. – 2008. - vol.115. – p.1382-1391.
5. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences / G. Hudelist, N. Fritzer, A. Thomas [et al.] // Human Reproduction. – 2012. – vol. 27, №1. – p.3412-3416.
6. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women / M.S. Arruda, C.A. Petta, M.S. Abrao [et al.] // Hum Reprod. - 2003. – vol. 18. – p.756-759.
7. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis / T.Z. Jacobson, J.M. Duffy, D. Barlow [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. - 2009.
8. Tanbo, T. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options / T. Tanbo, P. Fedorcsak // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2017. – vol. 96. – p.659-667.
9. Medical management of endometriosis: emerging evidence linking inflammation to disease pathophysiology / K.L. Bruner-Tran, J.L. Herington, A.J. Duleba [et al.] // Minerva Ginecol. – 2013. – vol. 65, №2. – p.199-213.
10. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis / J. Donnez, M.M. Binda, O. Donnez [et al.] // Fertility and Sterility. – 2016. – vol. 106, №5. – p.1011-1017.

11. Oxidative stress and Endometriosis: a systematic review of the literature / G. Scutiero, P. Iannone, G. Bernardi [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017.
12. Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review) / H. Kobayashi, Y. Higashiura, H. Shigetomi [et al.] // *Molecular Medicine Reports.* – 2014. -vol. 9, №1. – p.9-15.
13. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury / D. Meirow, J. Dor, B. Kaufman [et al.] // *Hum Reprod.* – 2007. – vol.22, №6. – p.1626-1633.
14. Reactive oxygen species mediate tumor necrosis factor alpha-converting, enzyme-dependent ectodomain shedding induced by phorbol myristate acetate / Z. Zhang, P. Oliver, Jr. Lancaster [et al.] // *FASEB J.* – 2001. -vol.15, №2. – p.303-305.
15. Reactive oxygen species and p38 mitogen-activated protein kinase mediate tumor necrosis factor alpha-converting enzyme (TACE/ADAM-17) activation in primary human monocytes / A.J. Scott, K.P. O’De, D. O’Callaghan [et al.] // *J Biol Chem.* – 2011. -vol. 286. - 35466-35476.
16. Hori, K. Notch signaling at a glance / K. Hori, A. Sen, S. Artavanis-Tsakonas // *J Cell Sci.* – 2013. -vol.126. – p.2135-2140.
17. Abberant activation of canonical Notch 1 signaling in the mouse uterus decreases progesterone receptor by hypermethylation and leads to infertility / R.W. Su, M.R. Strung, J.W. Jeong [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2016. – vol.113. – p,2300-2305.
18. Afshar, Y. Notch1 is regulated by chorionic gonadotropin and progesterone in endometrial stromal cells and modulates decidualization in primates / Y. Afshar, L. Miele, A.T. Fazleabas // *Endocrinology.* – 2012. – vol.153. – p.2884-2896.
19. Evans, M.B. Fertility and endometriosis / M.B. Evans, A.H. Decherney // *Clinical obstetrics and gynecology.* – 2017. – vol.60, №3. – p. 497-502.
20. Tanbo, T. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options / T. Tanbo, P. Fedorcsak // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2017. -vol.96. – p.659-667.

21. Prognostic Factors for Assisted Reproductive Technology in Women with Endometriosis Related Infertility / C. Maignien, P. Santulli, V. Gayet [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. - 2016.
22. Endometriosis still a challenge / C. Mehedintu, M.N. Plotogea, S. Ionescu [et al.] // *J Med Life*. – 2014. – vol. 7, №3. – p.349-357.
23. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G.A.J. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker [et al.] // *Human Reproduction*. – 2014. – vol. 29, № 3. - p.400-412.
24. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners / C. Meuleman, B. Vandenabeele, S. Fieuws [et al.] // *Fertil Steril*. – 2008.
25. Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician? / N. Berlanda, E. Somigliana, M.P. Frattaruolo [et al.] // *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive biology*. – 2017. -vol. 209. -p.67-71.
26. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment / P.R. Koninckx, A. Ussia, L. Adamyan [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2012. -vol.98, №3. – p.564-571.
27. Colorectal endometriosis-associated infertility: should surgery precede ART? / S. Bendifallah, H. Roman, E. Mathieu d'Argent [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2017.
28. Darai, E. Colorectal endometriosis and fertility / E. Darai, J. Cohen, M. Ballester // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2017. – vol.209. – p.86-94.
29. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences / G. Hudelist, N. Fritzer, A. Thomas [et al.] // *Human Reproduction*. – 2012. -vol.27, №12. – p.3412-3416.
30. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women / M.S. Arruda, C.A. Petta, M.S. Abrao [et al.] // *Hum Reprod*. – 2003. -vol.18. – p.756-759.
31. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study Part 1. / K.D. Ballard, H.E. Seaman, C.S. de Vries [et al.] // *BJOG*. – 2008. - vol.115. – p.1382-1391.

32. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G.A.J. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker [et al.] // *Hum Reprod.* – 2014. – vol. 29, №3. – p.400-412.
33. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis / T.Z. Jacobson, J.M. Duffy, D. Barlow [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2009.
34. Классификация эндометриоза / Э.К. Айламазян, М.И. Ярмолинская, А.С. Молотков [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней.* - 2017 – Т. 66, №2. -с.77-92.
35. Rolla, E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment / E. Rolla // *F1000Res.* – 2019. -vol.23, №8.- 529.
36. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses / D. Haas, O. Shebl, A. Shamiyeh [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2013. – vol.92, №1. – p.3-7.
37. Deep pelvic endometriosis: management and proposal for a "surgical classification" / C. Chapron, J.B. Dubuisson, N. Chopin [et al.] // *Gynecol Obstet Fertil.* – 2003. – vol.31, №3. – p.197-206.
38. The ENZIAN score as a preoperative MRI-based classification instrument for deep infiltrating endometriosis / L. Burla, D. Scheiner, E.P. Samartzis [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2019. – vol.300, №1. – p.109-116.
39. Адамян, Л. В. Эндометриозы / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева // *Медицина.* – Москва. – 2006.
40. Adamson G.D. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system / G.D. Adamson, D.J. Pasta // *Fertil Steril.* – 2010. -vol.94, №5. - p.1609-1615.
41. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis / N.P. Jonson, L. Hummelshoj, G.D. Adamson [et al.] // *Hum Reprod.* – 2017. – Vol.32, N 2. – P.315-324.
42. Evans M.B. Fertility and endometriosis / M.B. Evans, A.H. Decherney // *Clinical obstetrics and gynecology.* – 2017. – vol. 60, №3. – p.497-502.

43. Чернуха Г.Е. Глубокий инфильтративный эндометриоз: послеоперационные рецидивы и возможные пути их профилактики // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – Vol. 8. – P. 39–46.
44. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы / М.И. Ярмолинская, Э.К. Айламяян // *Спб. – Эко-Вектор*. М – 2017.
45. Tanbo T. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options / T. Tanbo, P. Fedorcsak // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2017. – vol. 96. – p.659-667.
46. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. The Canadian Collaborative Group on Endometriosis / S. Berube, S. Marcoux, M. Langevin [et al.] // *Fertil Steril*. – 1998. – vol.69. – p.1034-41.
47. Deeply infiltrating endometriosis and infertility: CNGOF-HAS / E. Mathieu d'Argent, J. Cohen, C. Chauffour [et al.] // *Endometriosis Guidelines*. – 2018. – vol.46, №3. – p.357-367.
48. Medical treatment or surgery for colorectal endometriosis? Results of a shared decision-making approach / P. Vercellini, M.P. Frattaruolo, R. Rosati [et al.] // *Human Reproduction*. – 2017. – vol.1. – p.10.
49. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G.A.J. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker [et al.] // *Hum Reprod*. – 2014. – vol.29, №3. – p.400-412.
50. Does preoperative antimullerian hormone level influence postoperative pregnancy rate in women undergoing surgery for severe endometriosis? / E. Stochino-Loi, B. Darwish, O. Mircea [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2017. - Vol. 107, N. 3. – p. 0015-0282
51. Colorectal endometriosis-associated infertility: should surgery precede ART? / S. Bendifallah, H. Roman, E. Mathieu d'Argent [et al.] // *Fertil Steril*. – 2017. -vol.108 №3. – p.525-531.
52. Prior colorectal surgery for endometriosis-associated infertility improves ICSI-IVF outcomes: results from two expert centres / M. Ballester, H. Roman, E. Mathieu [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017. – 209. – p.95–99.

53. Long-term evaluation of painful symptoms and fertility after surgery for large rectovaginal endometriosis nodule: a retrospective study / N. Bourdel, A. Comptour, P. Bouchet [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2018. – vol.97, №2. – p.158-167.
54. Results of first in vitro fertilization cycle in women with colorectal endometriosis compared with those with tubal or male factor infertility / E. Mathieu d'Argent, C. Coutant, M. Ballester [et al.] // *Fertil Steril.* – 2010. – vol.94, №6. – p.2441-2443.
55. Surgery for deep infiltrating endometriosis before in vitro fertilization: no benefit for fertility? / A. Capelle, J. Lepage, C. Langlois [et al.] // *Gynecol Obstet Fertil.* – 2015. – vol.43, №2. – p.109-16.
56. Deep infiltrative endometriosis without digestive involvement, what is the impact of surgery on in vitro fertilization outcomes? A retrospective study / L. Mounsambote, J. Cohen, S. Bendifallah [et al.] // *Gynecol Obstet Fertil Senol.* – 2017. – vol.45, №1. – p.15-21.
57. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications Five-Year Experience / P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. Oliveira [et al.] // *Ann Surg.* – 2009. – 250. – p.187–196.
58. Fertility outcomes in women experiencing severe complications after surgery for colorectal endometriosis / C. Ferrier, H. Roman, Y. Alzahrani [et al.] // *Human Reproduction.* – 2018. – vol.33, N.3. –p.411-415.
59. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery / C. Tomassetti, B. Geysenbergh, C. Meuleman [et al.] // *Human Reproduction.* – 2013. – vol. 28. – p.1280–1288.
60. Endometriose profonde et fertilité / J. Cohen, E. Mathieu d'Argent, L. Salleret [et al.] // *Presse Med.* – 2017. – 46. – p.1184-1191
61. External validation of the Endometriosis Fertility Index in a French population / J. Boujenah, C. Bonneau, J.N. Hugues [et al.] // *Fertil Steril.* – 2015. – vol.104, №1. – p.119-123

62. Relationship between endometriosis fertility index and pregnancies after laparoscopic surgery in endometriosis-associated infertility / D.M. Wei, Q. Yu, A.J. Sun [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2011. – vol.46, №11. – p.806-808.
63. Endometriosis fertility index predicts live births following surgical resection of moderate and severe endometriosis / S. Maheux-Lacroix, E. Nesbitt-Hawes, R. Deans [et al.] // *Human Reproduction.* 2017. – vol. 32, №11. – p.2243–2249.
64. Lessey, B.A. Assessment of endometrial receptivity / B.A. Lessey // *Fertil Steril.* - 2011. – 96. – p.522–529.
65. Anti-Mullerian Hormone serum levels in women with endometriosis: A case-control study / O. Shebl, T. Ebner, M. Summergruber [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2009. – 25. – p.713–716.
66. Decreased anti-Müllerian hormone and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis / N.A. Lemos, E. Arbo, R. Scalco [et al.] // *Fertil Steril.* – 2008. – 89. – p.1064–1068.
67. Jin, X. Laparoscopic surgery for subfertility related to endometriosis: a meta-analysis / X. Jin, J. Ruiz Beguerie // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2014. – 53. – p.303–308.
68. Laparoscopic surgery for endometriosis / J.M. Duffy, K. Arambage, F.J. Correa [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – 4. – CD011031.
69. Marcoux, S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis Canadian Collaborative Group on Endometriosis / S. Marcoux, R. Maheux, S. Berube // *N Engl J Med.* – 1997. – 337. – p.217–222.
70. Mostaejeran, F. Evaluation of antimullerian hormone levels before and after laparoscopic management of endometriosis / F. Mostaejeran, Z. Namoush, S. Rouholamin // *Adv Biomed Res.* 2015. – 4. – p. 182.
71. Современный взгляд на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников (обзор литературы) / Е.С. Филиппова, И.Ф. Козаченко, А.Г. Быков [и др.] // *Проблемы репродукции.* - 2017. – 2. – с.72- 80.

72. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas / S. Alborzi, P. Keramati, M. Younesi [et al.] // *Fertil.Steril.* – 2014. – vol.101, №2. – p. 427-434.
73. Адамян Л.В. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему / Л.В. Адамян, С.А. Гаспарян // Монография. – Ставрополь. – СГМА. М – 2004.
74. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility / P. Santulli, M.C. Lamau, L. Marcellin [et al.] // *Human Reproduction.* – 2016. – vol.31, No.8. – p.1765-1775.
75. Working group of ESGE, ESHRE and WES Recommendations for the Surgical Treatment of Endometriosis. Part 1: Ovarian Endometrioma / E. Saridogan, C.M. Becker [et al.] // *Hum Reprod Open.* – 2017. – 4.
76. Goodman L.R. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls / L.R. Goodman, J.M. Goldberg, R.L. Flyckt // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – 215. – p.589.
77. Влияние хирургического лечения эндометриоидных кист яичников на состояние овариального резерва у женщин репродуктивного возраста / Е.С. Филиппова, И.Ф. Козаченко, Л.В. Адамян [и др.] // *Проблемы репродукции.* 2018. – 4.
78. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis / P. Vercellini, D. Consonni, G. Barbara [et al.] // *Reproductive Biomedicine Online.* – 2014. – 28. – p.704-713.
79. Bazot, M. Adenomyosis in endometriosis— prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging / M. Bazot, O. Fiori, E. Darai // *Hum Reprod.* – 2006. – 21. – p.101–1102.
80. Patients with adenomyosis are more likely to have deep endometriosis / M. Gonzales, L.A. de Matos, M.O. da Costa Gonçalves [et al.] // *Gynecol Surg.* – 2012. – 9. – p.259–264.

81. Anatomical distribution of pelvic deep infiltrating endometriosis and its relationship with pain symptoms / Y. Dai, J.H. Leng, J.H. Lang [et al.] // *Chin Med J (Engl)*. – 2012. – 125. – p.209–213.
82. Fertility after laparoscopic colorectal resection for endometriosis: preliminary results / E. Darai, O. Marpeau, I. Thomassin [et al.] // *Fertil. Steril*. – 2005. – 84. – p.945–950.
83. Determinant factors of fertility outcomes after laparoscopic colorectal resection for endometriosis / E. Darai, M. Carbonnel, G. Dubernard [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. – 2010. – 49. – p.210–214.
84. Fertility and clinical outcome after bowel resection in infertile women with endometriosis / A. Stepniewska, P. Pomini, M. Scioscia [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. 2010. – 20. – p.602–609.
85. Fertility after bowel resection for endometriosis / S. Ferrero, P. Anserini, L.H. Abbamonte [et al.] // *Fertil. Steril*. - 2009. – 92. – p.41–46.
86. The influence of adenomyosis in patients laparoscopically treated for deep endometriosis / S. Landi, L. Mereu, G. Pontrelli [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol*. – 2008. – 15. – p.566–570.
87. Клинико-морфологические особенности диффузной и узловой форм аденомиоза / А.А. Шкляр, Л.В. Адамян, Е.А. Коган [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 2015. – №1.
88. Дамиров, М.М. Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение / М.М. Дамиров – Москва. – 2002. – 294с.
89. Рухляда, Н.Н. Диагностика и лечение манифестного аденомиоза / Н.Н. Рухляда // СПб. – 2004. – 205с.
90. Influence of adenomyosis on pregnancy and perinatal outcomes in women with endometriosis / C. Scala, L.R. Maggiore, A. Racca [et al.] // *Ultrasound obstet gynecol*. – 2018. – 52. – p.666–671.
91. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study / L. Saraswat, D.T. Ayansina, K.G. Cooper [et al.] // *BJOG*. – 2017. – vol.124, №3. – p.444-452.

92. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women / P. Santulli, L. Marcellin, S. Menard [et al.] // *Hum Reprod.* – 2016. – vol. 31, №5. – p. 1014-1023.
93. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis / C. Exacoustos, I. Lauriola, L. Lazzeri [et al.] // *Fertility and Sterility.* 2016. – vol. 106, N. 5. – p.0015-0282
94. Time spatial labeling inversion pulse magnetic resonance angiography in pregnancy with adenomyosis / T. Yorifuji, S. Makino, Y. Yamamoto [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2013. – 39. – p.1480–1483.
95. Pathogenesis of endometriosis: The role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review) / H. Kobayashi, Y. Higashiura, H. Shigetomi [et al.] // *Molec Med Reports.* – №9. – p.9-15.
96. Inflammatory cytokine profile of co-cultivated primary cells from the endometrium of women with and without endometriosis / A.L. Invitti, E. Schor, R.M. Parreira [et al.] // *Molecular Medicine Reports.* – 2018. – 18. – p.1287-1296.
97. The levels of matrix metalloproteinase-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in different stages of endometriosis / A.B. Durmus, S.D. Cengiz, H. Yılmaz [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2019. – vol.39, №7. – p.991-995.
98. Systemic oxidative stress in the early follicular phase as a possible mechanism underlying the pathogenesis of mild endometriosis-related infertility and a helpful tool to predict ICSI outcomes: a pilot study / E.M. Ferreira, V.S. Innocenti Giorgi, J.K. Rodrigues [et al.] // *Reproductive BioMedicine Online.* – 2019.
99. Dysregulation of the ADAM17/Notch signalling pathways in endometriosis:from oxidative stress to fibrosis / I. González-Foruria, P. Santulli, S. Chouzenoux [et al.] // *Molecular Human Reproduction.* – 2017. –vol.23, N.7. – p.488–499.
100. Targeting ADAM-17/notch signaling abrogates the development of systemic sclerosis in a murine model / N. Kavian, A. Servettaz, C. Mongaret [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – vol.62, №11. – p.3477–3487.

101. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol / S.E. Bulun, Y.H. Cheng, P. Yin [et al.] // *Mol Cell Endocrinol.* – 2006. – N.248. – p.94-103.
102. Decreased Progesterone Receptor B/A Ratio in Endometrial Cells by Tumor Necrosis Factor-Alpha and Peritoneal Fluid from Patients with Endometriosis.Yonsei / U. Chae, J.Y. Min, S.H. Kim. [et al.] // *Med J.* – 2016. - vol.57, №6. – p.1468-1474
103. Role of estrogen receptor-beta in endometriosis / S.E. Bulun, D. Monsavais, M.E. Pavone [et al.] // *Seminars in reproductive medicine.* – 2012. – N.30. – p.39–45.
104. Lessey, B.A. Eutopic endometrium in women with endometriosis: ground zero for the study of implantation defects / B.A. Lessey, D.I. Lebovic, R.N. Taylor // *Semin Reprod Med.* – 2013. – N.31. – p.109-24
105. Mitochondrial translocation of estrogen receptor β affords resistance to oxidative insult-induced apoptosis and contributes to the pathogenesis of endometriosis / T. Liao, Lee Yu-Ching, Chii-Ruey Tzeng [et al.] // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2019. – N.134. – p.359-373.
106. Pathophysiology of Endometriosis: Role of High Mobility Group Box-1 and Toll-Like Receptor 4 Developing Inflammation in Endometrium / B.H. Yun, S.J. Chon, Y.S. Choi [et al.] // *PLoS One.* – 2016. -vol.11, №2.
107. Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review) / H. Kobayashi, Y. Higashiura, H. Shigetomi [et al.] // *H Mol Med Rep.* – 2014. – vol.9, №1. – p.9-15.
108. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review / M. Nadeau-Vallée, D. Obari, J. Palacios. [et al.] // *Reproduction.* – 2016. – vol.152, №6. – p.277-292.
109. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility / S. Gupta, J.M. Goldberg, N. Aziz [et al.] // *Fertil. Steril.* - 2008. – vol.90, №2. – p.247-257.
110. Intra-amniotic administration of HMGB1 induces spontaneous preterm labor and birth / N. Gomez-Lopez, R. Romero, O. Plazyo [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – vol.75, №1. – p.3-7.

111. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births / H. Blencowe, S. Cousens, D. Chou [et al.] // *Reprod. Health.* – 2013. – vol.10, (Suppl. 1). - S2.
112. Inflammation in preterm and term labour and delivery / R. Romero, J. Espinoza, L.F. Goncalves [et al.] // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2006. – vol.11, N5. – p.317-26.
113. Inflammatory processes in preterm and term parturition / I. Christiaens, D.B. Zaragoza, L. Guilbert [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2008. – vol.79. – p.50-7.
114. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care / J. Boivin, L. Bunting, J.A. Collins [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2007. -vol. 22. – p.1506-12.
115. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor / H. S. Seong, S.E. Lee, J.H. Kang [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – vol.199, No.4. – p.375.
116. Уровень интерлейкина-6, растворимых рецепторов интерлейкина-6, сосудисто-эндотелиального фактора роста при срочных родах, угрозе преждевременных родов и преэклампсии / В.И. Щербаков, И.М. Поздняков, А.В. Ширинская [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2017. – №3. – с.50-4.
117. Особенности антиоксидантной защиты беременных в системе «мать-плацента-плод» при внутриутробной инфекции / Н.Е. Кан, Е.А. Сироткина, В.Л. Тютюнник [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2016. - №1. – с. 40-6.
118. Грачева, М.И. Роль внеклеточной фетальной ДНК в ранней диагностике осложнений беременности / М.И. Грачева, Н.Е. Кан, А.М. Красный. // *Акушерство и гинекология.* – 2016. - №10. – с.5-10.
119. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review / M. Nadeau-Vallée, D. Obari, J. Palacios [et al.] // *Reproduction.* – 2016. – vol.152, No.6. – p.277-92.
120. Circulating cytokines and alarmins associated with placental inflammation in high-risk pregnancies / S. Girard, A.E.P. Heazell, H. Derricott [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – vol.72, No.4. – p.422-34.
121. Phillippe, M. Cell-free fetal DNA, telomeres, and the spontaneous onset of parturition / M. Phillippe // *Reprod. Sci.* – 2015. – vol.22, No.10. – p.1186-201.

122. High plasma levels of high mobility group box 1 is associated with the risk of sepsis in severe blunt chest trauma patients: a prospective cohort study / X.W. Wang, A. Karki, X.J. Zhao [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. -No.9, p.133.
123. Expression and functional characterization of NOD2 in decidual stromal cells isolated during the first trimester of pregnancy / Y.Y. Zhang, H. Chen, C. Sun [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – vol.9, No.6. – p.99612.
124. Mitochondrial peptides are potent immune activators that activate human neutrophils via FPR-1 / M. Raoof, Q. Zhang, K. Itagaki [et al.] // *J. Trauma.* – 2010. – vol.68, No.6. – p.1328-32.
125. Raj Rai. Debate: Should immunotherapy be used? No. In: Howard J. A. Carp, ed. *Reccurent pregnancy loss. Causes, controversies, and treatment* / R. Raj // 2nd ed. CRC Press. – 2015. – p.265-9.
126. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury / Q.Zhang, M.Raoof, Y. Chen [et al.] // *Nature.* – 2010. –vol.464, N.7285. – p.104-7.
127. On the significance of new biochemical markers for the diagnosis of premature labour / R. Rzepka, B. Dołęgowska, A. Rajewska [et al.] // *Mediators Inflamm.* - 2014. – p.251451.
128. Working Group on DAMPs in Cardiovascular Disease. Mitochondrial damage-associated molecular patterns and vascular function / C.F. Wenceslau, C.G. McCarthy [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2014. – vol.35, No18. – p.172-177.
129. Bianchi, M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger / M.E. Bianchi // *J. Leukoc. Biol.* – 2007. – vol. 81, No.1. – p.1-5.
130. Burnstock, G. Blood cells: an historical account of the roles of purinergic signaling / G. Burnstock // *Purinergic Signal.* – 2015. – vol.11, No.4. – p.411-34.
131. Danger signals from ATP and adenosine in pregnancy and preeclampsia / F. Spaans, P. de Vos, W.W. Bakker [et al.] // *Hypertension.* – 2014. –vol.63, No.6. –p.1154-60.
132. Charnock-Jones, D.S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis I. Molecular regulation / D.S. Charnock-Jones, P. Kaufmann, T.M. Mayhew // *Placenta.* – 2004. – vol.25, N.2-3. – p.103-13.

133. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности / Ю.Э. Доброхотова, Л.В. Ганковская, И.В. Бахарева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2016. - №7. – с.5-10.
134. Mechanism of Mitochondrial Transcription Factor A Attenuation of CpG-Induced Antibody Production / C.S. Malarkey, C.E. Gustafson, J.F. Saifee [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – vol.11, N.6. – e0157157.
135. Mitochondrial transcription factor A, an endogenous danger signal, promotes TNF α release via RAGE- and TLR9-responsive plasmacytoid dendritic cells / M. W. Julian, G. Shao, Z. C. Vangundy [et al.] // *PLoS One*. – vol.8, N.8. – e72354.
136. Emelyanov, V.V. On the nature of obligate intracellular symbiosis of rickettsiae--*Rickettsia prowazekii* cells import mitochondrial porin / V.V. Emelyanov, M.Y. Vyssokikh // *Biochemistry (Moscow)*. – 2006. – vol.71, N.7. – p.730-735.
137. The proteome of the presynaptic active zone: from docked synaptic vesicles to adhesion molecules and maxi-channels / M. Morciano, T. Beckhaus, M. Karas [et al.] // *J Neurochem*. – 2009. – vol.108, N.3. – p.662-75.
138. The role of the mitochondrial protein VDAC1 in inflammatory bowel disease: a potential therapeutic target / A. Verma, S. Pittala, B. Alhozeel [et al.] // *Mol Ther*. – 2021. – S1525-0016, N.21. – 00354-3.
139. Macer, M.L. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility / M.L. Macer, H.S. Taylor. // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2012. – vol.39, N.4. – p.535-549.
140. Holoch, K.J. Endometriosis and infertility / K.J. Holoch, B.A. Lessey // *Clin Obstet Gynecol*. – 2010. -vol.53, N.2. – p.429-38.
141. Адамян, Л.В. Состояние ооцит-фолликулярной системы яичников пациентов с эндометриоидными кистами яичников. Третий международный конгресс по репродуктивной медицине / Л.В. Адамян, Л.Ф. Курило, И.Ю. Шуляк // *Проблемы репродукции (специальный выпуск)*. – 2009. – с.223.
142. Профилирование микроРНК и мРНК в тканях эутопического и эктопического эндометрия при эндометриоидных кистах яичников / Е.С. Филиппова, Н.А.

- Межлумова, А.М. Гамисония [и др.] // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, N.2. – с.27-45.
143. The follicular and endocrine environment in women with endometriosis: local and systemic cytokine production / A. Pellicer, C. Albert, A. Mercader [et al.] // *Fertil Steril.* – 1998. – N.70. – p.425–31.
144. Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis / N. Garrido, J. Navarro, J. Remohi [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2000. – N.6, p.67–74.
- 145 Endometriosis / S.E. Bulun, B.D. Yilmaz, C. Sison [et al.] // *Endocr Rev.* – 2019. – vol.40, N.4. – p.1048-1079.
146. The pathophysiology of endometriosis-associated infertility: follicular environment and embryo quality / A. Pellicer, C. Albert, N. Garrido [et al.] // *J Reprod Fertil Suppl.* – 2000. – N.55. – p.109–119.
147. Адамян, Л.В. Состояние ооцит-фолликулярной системы яичников пациентов с эндометриоидными кистами яичников / Л.В. Адамян, Л.Ф. Курило, И.Ю. Шуляк // Проблемы репродукции (специальный выпуск). – 2009. – с.223.
148. Адамян, Л.В. Фолликулогенез яичников женщин с некоторыми формами эндометриоза / Л.В. Адамян, Л.Ф. Курило, И.Ю. Шуляк // Проблемы репродукции. – 2009. – Т.15, N.1. – с.78-85.
149. Курило, Л.Ф. Количественный анализ состава фолликулов яичника при эндометриозе / Л.Ф. Курило, Л.М. Михалева, Л.В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2006. – №3. – с.53-56.
150. Краснопольская, К.В. Лечение бесплодия при эндометриозе: взгляд репродуктолога / К.В. Краснопольская. – М.: МЕДпресс-информ. – 2019.
151. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary / A.M. Sanchez, P. Viganò, E. Somigliana [et al.] // *Human Reproduction Update.* – 2014. – vol.20, N.2. – p.217–30.

152. Matsuzaki, S. Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis / S. Matsuzaki, B. Schubert // *Fertil Steril.* – 2010. - vol. 93. – p.2431-2432.
153. Reactive oxygen species (ROS)–a family of fate deciding molecules pivotal in constructive inflammation and wound healing / N. Bryan, H. Ahswin, N. Smart [et al.] // *Eur Cell Mater.* – 2012. – vol. 24. – p.249-265.
154. Samarakoon, R. TGF- β signaling in tissue fibrosis: redox controls, target genes and therapeutic opportunities / R. Samarakoon, J.M. Overstreet, P.J. Higgins // *Cell Signal.* – 2013. – vol.25, N.1. – p.264-8.
155. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury / D. Meirow, J. Dor, B. Kaufman [et al.] // *Hum Reprod.* – 2007. – vol.22, N.6. – p.1626-1633.
156. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis / M. Kitajima, S. Defrère, M.M. Dolmans [et al.] // *Fertil Steril.* – 2011. – vol.96, N.3. – p.685-91.
157. Histological assessment of impact of ovarian endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve / M. Kuroda, K. Kuroda, A. Arakawa [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2012. – vol.38, N.9. – p.1187-93.
158. Chronic Niche Inflammation in Endometriosis-Associated Infertility: Current Understanding and Future Therapeutic Strategies / Y.H. Lin, Y.H. Chen, H.Y. Chang [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2018. – vol.19, N.8. – p.2385.
159. Intraovarian control of early folliculogenesis / A.J. Hsueh, K. Kawamura, Y. Cheng [et al.] // *Endocr Rev.* – 2015. – vol.36, N.1. – p.1-24.
160. Age-related trends in anti-Mullerian hormone serum level in women with unilateral and bilateral ovarian endometriomas prior to surgery / D. Nieweglowska, I. Hajdyla-Banas, K. Pitynski [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2015. -vol. 13. – p.128.
161. Ovarian reserve markers and assisted reproductive technique (ART) outcomes in women with advanced endometriosis / S.A. Wahd, S.K. Alalaf, T. Al-Shawaf [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2014. – vol.12. – p.120.

162. Impact of ovarian endometrioma on ovarian responsiveness and IVF: a systematic review and meta-analysis / C. Yang, Y. Geng, Y. Li [et al.] // *Reprod Biomed Online*. – 2015. – vol.31, N.1. – p.9-19.
163. Impact of large ovarian endometriomas on the response to superovulation for in vitro fertilization: A retrospective study / S. Ferrero, C. Scala, E. Tafi [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2017. – vol.213. – p.17-21.
164. Deep pelvic endometriosis negatively affects ovarian reserve and the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization / E. Papaleo, J. Ottolina, P. Viganò [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2011. – vol.90, N.8. – p.878-84.
165. Endometrial decidualization: the primary driver of pregnancy health / Ng. Shu-Wing, G.A. Norwitz, M. Pavlicev [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2020. – vol.21, N.11. – p.4092.
166. Brosens, J.J. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: A review of the literature / J.J. Brosens, R. Pijnenborg, I.A. Brosens // *Am J Obstet Gynecol*. – 2002. – vol.187. – p.1416–1423.
167. Endometrial decidualization: Of mice and men / C.Y. Ramathal, I.C. Bagchi, R.N. Taylor [et al.] // *Semin Reprod Med*. – 2010. – vol.28. – p.17–26.
168. Maruyama T. Molecular and cellular mechanisms for differentiation and regeneration of the uterine endometrium / T. Maruyama, Y. Yoshimura // *Endocr J*. – 2008. – vol.55. – p.795–810.
169. Краснопольская К.В. Лечение бесплодия при эндометриозе: взгляд репродуктолога / К.В. Краснопольская. – Москва: МЕДпресс-информ. – 2019.
170. Lessey, B.A. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why / B.A. Lessey, J.J. Kim // *Fertil Steril*. – 2017. – vol.108, N.1. – p.19-27.
171. Endometrium from women with endometriosis shows increased proliferation activity / J.S. Park, J.H. Lee, M. Kim [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2009. – vol.92. – p.1246–1249.
172. Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and defects in uterine receptivity in women / B. A. Lessey, W.A. Palomino, K.B. Apparao [et al.] // *Reproductive biology and endocrinology*. – 2006. – vol.4, N.1. – S9.

173. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions / B.G. Patel, M. Rudnicki, J. Yu [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2017.
174. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology / B. Patel, S. Elguero, S. Thakore [et al.] // *Human reproduction update.* – 2015. – vol.21. – p.155–173.
175. Abberant activation of canonical Notch1 signaling in the mouse uterus decreases progesterone receptor by hypermethylation and leads to infertility / R.W. Su, M.R. Strug, J.W. Jeong [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2016. – vol.113. – p.2300-5.
176. Afshar Y. Notch1 is regulated by chronic gonadotropin and progesterone in endometrial stromal cells and modulates decidualization in primates / Y. Afshar, L. Miele, A.T. Fazleabas // *Endocrinology.* – 2012. – vol.153, N.6. – p.2011-2122.
177. NOTCH1, NOTCH3, NOTCH4, and JAG2 protein levels in human endometrial cancer / A. Sasnauskienė, V. Jonušienė, A. Krikštaponienė [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2014. – vol.50. N.1. – p.14-8.
178. Боярский, К.Ю. Роль антимюллера гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях / К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков, Е.А. Машкова // *Журнал Акушерства и женских болезней.* – 2009. – N.3.
179. Evidence for a Mullerianinhibiting substance autocrine/paracrine system in adult human endometrium / J. Wang, C. Dicken, J.W. Lustbader [et al.] // *Fertil Steril.* – 2009/ - vol.91. – p.1195–1203.
180. Signorile, P.G. Anti-mullerian hormone is expressed by endometriosis tissues and induces cell cycle arrest and apoptosis in endometriosis cells / P.G. Signorile, F. Petraglia, A. Baldi // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* – 2014. – vol.33, N.1. – p.46
181. Mullerian inhibiting substance induces apoptosis of human endometrial stromal cells in endometriosis / J. Namkung, J.Y. Song, H.H. Jo [et al.] // *J ClinEndocrinolMetab.* – 2012. – vol. 97. – p.3224-3230.
182. Mullerian inhibiting substance suppresses proliferation and induces apoptosis and autophagy in endometriosis cells in vitro / M.A. Borahay, F. Lu, B. Ozpolat [et al.] // *ISRN Obstet Gynecol.* – 2013. – p.361489

183. Broughton, D.E. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact / D.E. Broughton, K.H. Moley // *Fertil Steril.* – 2017. – vol.107, N.4. – p. 840-847.
184. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort / D.K. Shah, K.F. Correia, A.F. Vitonis [et al.] // *Hum Reprod.* – 2013. – vol.28, N.7. – p.1783–1792.
185. Smoking and infertility: a committee opinion Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertil Steril.* –2018. –vol.110,N.4. –p.611-18.
186. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses / D. Haas, O. Shebl, A. Shamiyeh [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2013. – 92. №1. – p.3-7.
187. Enzian classification: does it correlate with clinical symptoms and the rASRM score? / D. Haas, P. Oppelt, O. Shebl [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2013. – vol.92, N.5. – p.562-566.
188. Adamson, G.D. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system / G.D. Adamson, D.J. Pasta // *Fertility and Sterility.* –2010.– vol.94, N.5.
189. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications / S.L. Broer, F.J. Broekmans, J.S. Laven [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2014. – vol.20, No.5. – p.688-701.
190. Tal R. Ovarian reserve testing: a user's guide / R. Tal, D.B. Seifer // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – vol.217, N.2. – p.129-140.
191. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria / A.P. Ferraretti, A.L. Marca, B.C. Fauser [et al.] // *Hum Reprod.* – 2011. – vol.26, N.7. – p.1616-24.
192. Адамян Л.В. Биомаркеры эндометриоза — современные тенденции / Л.В. Адамян, Я.Б. Азнаурова // *Проблемы репродукции.* – 2018. – N.1, -с.57-62.

193. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы) / Л.В. Адамян, К.Н. Фархат, З.Н. Макиян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. -Т.21, №5. – с.8-16.
194. Inside the Endometrial Cell Signaling Subway: Mind the Gap(s) / S. Makieva, E. Giacomini, J. Ottolina [et al.] // Int J Mol Sci. – 2018. – vol.19, N.9. – p.2477.
195. Proteinaceous complexes from mitochondrial contact sites / M.Y. Vyssokikh, N.Y. Goncharova, A.V. Zhuravlyova [et al.] // Biochemistry (Moscow). – 2011. -vol.64, №4. – p.390-398.
196. Role of estrogen receptor- β in endometriosis / S.E. Bulun, D. Monsavais, M.E. Pavone [et al.] // Semin Reprod Med. – 2012. – vol.30, N.1. – p.39-45.
197. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment / H. K. Opøien, P. Fedorcsak, T. Byholm [et al.] // Reprod Biomed Online. – 2011. -vol. 23. – p.389-395.
198. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement / C. Meuleman, C. Tomassetti, A. D'Hoore [et al.] // Human Reproduction Update. – 2011. – vol.7, N.3. – p.311–326.
199. Anti-Mullerian Hormone serum levels in women with endometriosis: A case-control study / O. Shebl, T. Ebner, M. Summergruber [et al.] // Gynecol Endocrinol. – 2009. – vol.25. –p.713–6.
200. Mostaejran, F. Evaluation of antimullerian hormone levels before and after laparoscopic management of endometriosis / F. Mostaejran, Z. Hamoush, S. Rouholamin // Adv Biomed Res. – 2015. – vol.31, N.4. – p.182.
201. Deeply infiltrating endometriosis and infertility: CNGOF-HAS / E. Mathieu d'Argent, J. Cohen, C. Chauffour [et al.] // Endometriosis Guidelines. – 2018. – vol.46, N.3. – p.357-367.
202. Adamson G.D. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system / G.D. Adamson, D.J. Pasta // Fertil Steril. – 2010. – vol.94. – p. 1609-1615.
203. Clinical Outcome Analysis and Correlation of Reproductive Outcome with Endometriosis Fertility Index in Laparoscopically Managed Endometriosis Patients:

- A Retrospective Cohort Study / N. Negi, K.K. Roy, S. Kumar [et al.] // *J Hum Reprod Sci.* – 2019. – vol.12, N.2. – p.98-103.
204. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery / C. Tomassetti, B. Geysenbergh, C. Meuleman [et al.] // *Human Reproduction.* – 2013. – vol.28, N.5. – p.1280–1288.
205. γ -Secretase inhibition affects viability, apoptosis, and the stem cell phenotype of endometriotic cells / R.L. Williams, K. Brüggemann, M. Hubert // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2019. – vol.98, N.12. – p.1565-1574.
206. Interleukin-6 (IL-6) Activates the NOTCH1 Signaling Pathway Through E-Proteins in Endometriotic Lesions / Y. Song, R.W. Su, N.R. Joshi [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2020. – vol.105, N.5. – p.1316–1326.
207. Aberrant activation of canonical Notch1 signaling in the mouse uterus decreases progesterone receptor by hypermethylation and leads to infertility / R.W. Sua, M.R. Struga, J.W. Jeonga [et al.] // *PNAS.* – 2016. - vol.113, N.8. – p. 2300-5.
208. Notch-1 Signaling Activation and Progesterone Receptor Expression in Ectopic Lesions of Women with Endometriosis / D.M. Brown, H.C. Lee, S. Liu [et al.] // *J Endocr Soc.* – 2018. – vol.2, N.7. – p.765-778.
209. Prossnitz, E.R. Estrogen biology: new insights into GPER function and clinical opportunities / E.R. Prossnitz, M. Barton // *Mol Cell Endocrinol.* – 2014. – vol.389, N.1-2. – p.71-83.
210. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol / S.E. Bulun, Y.H. Cheng, P. Yin [et al.] // *Mol Cell Endocrinol.* – 2006. – vol. 248. p.94-103.
211. Role of estrogen receptor-beta in endometriosis / S.E. Bulun, D. Monsavais, M.E. Pavone [et al.] // *Seminars in reproductive medicine.* – 2012. –vol.30. – p.39–45.
212. Evidence for a Müllerian-inhibiting substance autocrine/paracrine system in adult human endometrium / J. Wang, C. Dicken, J.W. Lustbader [et al.] // *Fertil Steril.* – 2009. – vol.91, N.4. – p.1195-203.