

Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, А.А. Дутов,
М.Р. Оразов, М.А. Союнов



Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

Прогнозирование изменений овариального резерва после цистэктомии при эндометриомах с помощью балльной диагностической шкалы

Обоснование. Эндометриоз яичников наиболее агрессивно влияет на овариальный резерв в сравнении с другими типами доброкачественных новообразований яичников. «Золотым стандартом» диагностики эндометриоза в клинической практике на сегодняшний день остается лапароскопия с патоморфологической верификацией. Отсутствие четких критериев прогнозирования повреждения овариального резерва после хирургического лечения и будущего репродуктивного потенциала женщины, а также невозможность персонализации лечения обусловили цель и задачи настоящего исследования. **Цель исследования** — разработать балльную шкалу прогнозирования изменений овариального резерва после цистэктомии при эндометриоме яичников на основании комплексной предоперационной оценки базовых клинических, ультразвуковых и молекулярно-биохимических параметров. **Методы.** Проводилось одноцентровое наблюдательное когортное проспективное сравнительное исследование в течение 5 лет. В исследование было включено 238 женщин в возрасте $24,4 \pm 3,1$ года с патоморфологически верифицированным эндометриозом яичников, обратившихся в клинику с жалобами на боли различной интенсивности. **Результаты.** Содержание антимюллера гормона (АМГ) менее 1,5 нг/мл достоверно высоко коррелировало с неблагоприятным исходом оперативного вмешательства ($r = 0,723$). Наиболее сильно со снижением овариального резерва и интраовариального кровотока после цистэктомии коррелировали наибольший диаметр образования более 5 см ($r = 0,826$) и его «магистральная» локализация ($r = 0,743$). При ROC-анализе (receiver operating characteristic) и оценке площади под ROC-кривой (показатель AUC — area under ROC curve) было выявлено, что определяющим значением точки «cut off» для ЛДГ сыворотки крови явилось значение 107,35 Ед/л, для ИЛ-8 — 94,55 пг/мл и ИЛ-6 — 82,4 пг/мл, при повышении которого вероятность снижения АМГ возрастает более чем на 50%. **Заключение.** Разработанная балльная шкала, включающая в себя комплексную дооперационную оценку ультразвуковых параметров (размеры эндометриомы, локализация, билатеральность) и молекулярно-биохимических маркеров токсичности на системном уровне (ЛДГ, ИЛ-6 и ИЛ-8), позволяет прогнозировать изменения овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом яичников.

Ключевые слова: овариальный резерв, эндометриоз яичников, цистэктомия

Для цитирования: Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Дутов А.А., Оразов М.Р., Союнов М.А. Прогнозирование изменений овариального резерва после цистэктомии при эндометриомах с помощью балльной диагностической шкалы. Вестник РАМН. 2022;77(1):5–12. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1533>

E.D. Dubinskaya, A.S. Gasparov, A.A. Dutov, M.R. Orazov, M.A. Soyunov

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

The Prediction of Ovarian Reserve Changes after Cystectomy in Patients with Endometrioma Using the Point Scale System

Background. Ovarian endometriosis has the most aggressive effect on the ovarian reserve compared to other types of benign ovarian neoplasms. Laparoscopic cystectomy with pathomorphological verification remains the “gold standard” for the diagnosis of endometriosis in clinical practice. It is the lack of clear criteria for predicting damage to the ovarian reserve after surgical treatment and the future reproductive potential of a woman, as well as the inability to personalize treatment, that determined the purpose and objectives of this study. **Aims** — to develop a score scale for predicting changes in the ovarian reserve after cystectomy in ovarian endometriosis based on a comprehensive preoperative assessment of basic clinical, ultrasound, and molecular-biochemical parameters. **Materials and methods.** A single-center observational cohort prospective comparative study was conducted for 5 years. The study included 238 women aged 24.4 ± 3.1 years with pathomorphologically verified ovarian endometriosis, who came to the clinic with complaints of pain of varying intensity. **Results.** The content of anti-Muller hormone (AMH) less than 1.5 ng/ml was significantly highly correlated with the unfavorable outcome of surgery ($r = 0.723$). The largest diameter of the formation more than 5 cm ($r = 0.826$) and its “main” localization ($r = 0.743$) correlated most strongly with a decrease in HR and intraovarian blood flow after cystectomy. The ROC analysis (receiver operating characteristic) and the evaluation of the area under the curve — the AUC indicator (area under ROC curve) revealed that the determining value of the “cut off” point for serum LDH was 107.35 U/l, for IL-8 — 94.55 pg/ml and IL-6 — 82.4 pg/ml, with an increase in which the probability of reducing AMH increases by more than 50%. **Conclusions.** The point scale system including preoperative assessment of ultrasound parameters (endometrioma size, localization, and bilaterality) and biochemical markers of toxicity in serum helps to predict changes of ovarian reserve after cystectomy (LDH, IL-6, IL-8).

Keywords: ovarian reserve, ovarian endometriosis, cystectomy

For citation: Dubinskaya ED, Gasparov AS, Dutov AA, Orazov MR, Soyunov MA. The Prediction of Ovarian Reserve Changes after Cystectomy in Patients with Endometrioma Using the Point Scale System. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022;77(1):5–12. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1533>

Обоснование

По данным российских и зарубежных авторов, около 176 млн женщин репродуктивного возраста в мире страдают эндометриозом [1]. Из них у 17–44% диагностируют эндометриоз яичников (ЭЯ) (N80.1) [2]. Более точно характер этой болезни отражает МКБ-11, в которой этот вариант представлен как «Глубокий эндометриоз яичников» (GA10.3).

Известно, что эндометриоз яичников наиболее агрессивно влияет на овариальный резерв (ОР) в сравнении с другими типами доброкачественных новообразований яичников (дермоидные кисты, цистаденомы), при этом и цистэктомия при эндометриозе также является наиболее травматичной [3].

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о роли и месте хирургических методов лечения ЭЯ: отсутствуют данные о размерах кисты, при которых можно безопасно избежать оперативного лечения [4]. С одной стороны, очевидно травмирующее действие цистэктомии на овариальный резерв, с другой — не установлен баланс между пользой для репродуктивной системы и риском малигнизации образования [5, 6].

«Золотым стандартом» диагностики ЭЯ в клинической практике на сегодняшний день остается лапароскопия с патоморфологической верификацией [7]. В то же время не существует однозначного решения о целесообразности цистэктомии при размерах кист до 3–4 см. Так, согласно Глобальному консенсусу по современному ведению эндометриоза (2013), лапароскопическую экцизию следует проводить при эндометриозах размером более 4 см в диаметре. При этом, в соответствии с утвержденными Минздравом России в 2020 г. клиническими рекомендациями по эндометриозу, оперативное лечение лапароскопическим доступом является преимущественным для диагностики и лечения впервые выявленного ЭЯ с целью верификации диагноза, при этом не указаны размеры ЭЯ, подлежащих хирургическому лечению.

Именно отсутствие четких критериев прогнозирования повреждения овариального резерва после хирургического лечения и будущего репродуктивного потенциала женщины, а также невозможность персонализации лечения на основании клинических, инструментальных и лабораторных исследований обусловили цель и задачи настоящего исследования.

Методы

Дизайн исследования

Одноцентровое, наблюдательное, когортное, проспективное сравнительное исследование.

Критерии соответствия

Критериями включения пациенток в основную группу исследования являлись:

- репродуктивный возраст от 20 до 35 лет;
- эндометриоз яичников более 3 см в диаметре, верифицированный при лапароскопии и гистологическом исследовании;
- отсутствие в анамнезе использования гормональных препаратов в течение последних 3 мес и более;
- регулярный менструальный цикл;
- отсутствие других патологических изменений со стороны органов репродуктивной системы по данным УЗИ;

- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Из исследования во избежание искажения его результатов были исключены пациентки, ранее перенесшие оперативные вмешательства на яичниках, с эндокринными заболеваниями, с сочетанными гинекологическими заболеваниями.

Условия проведения

Настоящее исследование выполнено в период 2014–2019 гг. на базе ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», г. Москва, и Университетской клиники «Я Здорова» — клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО РУДН (зав. кафедрой — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор В.Е. Радзинский) в рамках основной научно-исследовательской деятельности «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70007346, шифр темы 317712).

Продолжительность исследования

Обследование и хирургическое лечение проводились в период с января 2014 по декабрь 2019 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациенткам было выполнено удаление эндометриом (цистэктомия) в первую фазу менструального цикла, лапароскопическим доступом в пределах здоровой ткани яичника, с использованием эндовидеохирургической системы Karl Storz (Германия) по разработанной оригинальной методике, сочетающей в себе технологию striping и абляции.

Разработанная технология выполнения цистэктомии была представлена в следующем виде:

- 1) адгезиолизис и восстановление нормальной анатомии яичника;
- 2) вскрытие капсулы кисты с помощью ножниц без использования какой-либо энергии в месте, наиболее удаленном от мезовариума;
- 3) тщательная ирригация и аспирация содержимого кисты;
- 4) отделение капсулы кисты от коркового слоя яичника с помощью бережных контртракций без использования какой-либо энергии (striping);
- 5) при достижении зоны плотного прикрепления капсулы (основания) тракции прекращают, и после аргоноплазменной коагуляции капсулы в зоне прикрепления отсекают от яичника с помощью ножниц (ablation);

6) «точный» гемостаз с помощью высокочастотной аргоноплазменной коагуляции (аппарат «ФОТЕК EA 142» производственного объединения «Фотек» (г. Екатеринбург, Россия)) в режиме «СПРЕЙ» (36–40 Вт с экспозицией от 2 до 4 с) для «мягкой», плавной аргоноплазменной коагуляции на глубину от 0,1 мм.

Для выполнения всех этапов операции использовали три манипуляционных 5-миллиметровых троакара, что позволяло обеспечить адекватную визуализацию сосудов ложа кисты и осуществлять своевременную ирригацию операционного поля в требуемом режиме. Техника выполнения цистэктомии описана нами ранее [8]. Интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений не выявлено ни в одном случае.

Исходы исследования

Основным исходом исследования считали показатель уровня АМГ через 3 мес после цистэктомии: при его снижении более чем на 50% от первоначальных значений исход классифицировали как неблагоприятный; при снижении АМГ менее чем на 50% от первоначальных значений считали, что цистэктомия в данном случае не оказала выраженного влияния на овариальный резерв.

Методы регистрации исходов

Все пациентки были обследованы в соответствии с приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н. Согласно статистической классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) формулировался клинический диагноз.

Для оценки овариального резерва определяли содержание уровня антимюллерова гормона (АМГ) на 2–3-й день менструального цикла, до операции и через 3 мес после операции, в сыворотке крови на автоматическом иммунохимическом анализаторе (UniCel D×I 800, США).

Эхографические исследования проводились на аппарате экспертного класса Voluson E6 GE Healthcare, обеспечивающем трехмерную реконструкцию, с использованием конвексных мультимодальных эндовагинальных трансдюсеров частотой 3,6–8,8 МГц, с углом обзора 121–1800 в режиме реального времени по стандартной методике, одним специалистом. С помощью прикладной программы VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis) определяли объем яичниковой ткани, прилежащей к образованию, в дооперационном периоде, и объем интактного яичника в ручном режиме (Manual). После выполнения расчетов объема яичника в программе визуализации VOCAL™ на экран выводилась автоматически рассчитанная гистограмма трехмерного изображения (Color Angio) с показателями кровотока — индексом васкуляризации (VI) и индексом кровотока (FI). Особое внимание при проведении УЗИ обращали на локализацию кисты в яичнике относительно магистральных сосудов. В том случае, если полюс образования располагался более 5 мм от зоны магистральных сосудов яичника, то такую локализацию расценивали как «краевое» расположение кисты; если киста локализовалась менее 5 мм от зоны магистральных сосудов яичника, такую локализацию кисты классифицировали как «магистральное» расположение.

Для объективной оценки «токсичности» эндометриом определяли содержание искомым молекулярно-биохимических маркеров токсичности (лактатдегидрогеназа (ЛДГ), цитокины (интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8)), ионы железа (Fe^{2+})) в сыворотке крови и перитонеальной жидкости. Материалом для этого исследования служили образцы сыворотки крови, полученной центрифугированием венозной крови в течение 20 мин со скоростью вращения 3500 оборотов в минуту, а также образцы перитонеальной жидкости, центрифугированные в течение 20 мин со скоростью вращения 3500 оборотов в минуту (лабораторная центрифуга Elmi CM-6MT.02 (Латвия)).

ЛДГ и Fe^{2+} в сыворотке крови и перитонеальной жидкости определяли на полностью автоматизированном биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU 5800 (США). Достоверная проверка проб гарантировалась датчиком сгустка и системой предотвращения аварий анализатора AU5800.

Цитокины (IL-6, IL-8) в полученной сыворотке крови и перитонеальной жидкости определяли на полностью

автоматизированной аналитической системе Immulite 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США). Метод анализа — твердофазный пробирочный — имеет высокую аналитическую чувствительность.

Этическая экспертиза

Все пациентки добровольно подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике Медицинского института РУДН (протокол № 22 от 30.10.2020). Обследования выполнялись в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2013).

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью программ Microsoft Excel, SPSS Statistics v. 18 for Windows (США). Анализировали количественные и качественные параметры.

В основу математической обработки материала были положены как параметрические методы (*t*-критерий Стьюдента для нормально распределенных показателей), так и непараметрические методы прикладной математической статистики (*U*-критерий Манна–Уитни, Уилкоксона, Колмогорова–Смирнова). Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса, а также точный критерий Фишера для малых выборок. Нормальность распределения в группах оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка (*W*-тест). Для количественных показателей рассчитывали: среднее значение (*M*), стандартное отклонение (δ), ошибку среднего (*m*), медиану (*Me*), 95%-й доверительный интервал и интерквартильный размах (Q_1 – Q_3). В работе применялся ROC-анализ (receiver operating characteristic) с построением ROC-кривых. При этом если площадь под ROC-кривой составляла 0,9–1,0, то диагностическая ценность признака была очень высокой; если площадь была равна 0,5–0,6 — неудовлетворительной. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-й уровень значимости). Связь между изучаемыми параметрами определяли с помощью корреляционного анализа Пирсона (*r*) и Спирмена (*R*).

Для построения прогностической модели был использован метод линейной регрессии. Модель линейной регрессии применяли для определения характеристик, ассоциированных с овариальным резервом. Логистическая регрессия использовалась для моделирования факторов, связанных со снижением овариального резерва после оперативного лечения. Значение коэффициента детерминации (R^2 — *R*-квадрат) принимали от 0 до 1 для модели с константой. Модель считалась приемлемой, если коэффициент детерминации был не менее 50% (в этом случае коэффициент множественной корреляции превышал по модулю 70%). Модели с коэффициентом детерминации выше 80% признавались достаточно хорошими (коэффициент корреляции превышал 90%). Значение коэффициента детерминации 1 означал функциональную зависимость между переменными.

Работа выполнена в рамках одного из основных направлений научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения

Таблица 1. Основные характеристики объектов исследования, *n*, %

Параметр	<i>n</i> = 340 (100)
Возраст, лет	24,4±3,1
ИМТ, кг/м ²	26,4±4,8
Продолжительность менструального цикла, дни	28,3±2,4
Хроническая тазовая боль	340 (100)
Овуляторные боли	111 (32,6)
Дисменорея	60 (17,6)
Диспареуния	16 (4,7)
Количество беременностей Из них:	60 (17,6)
• физиологические роды	40 (1,2)
• искусственные аборты	14 (4,1)
• самопроизвольные аборты	6 (1,8)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер государственной регистрации 01.9.70007346, шифр темы 317712).

8

Результаты

Объекты (участники) исследования

В соответствии с поставленными задачами в период 2014–2019 гг. было проведено обследование пациенток основной группы — 238 женщин с патоморфологически верифицированным эндометриозом яичников, обратившихся в клинику с жалобами на боли различной интенсивности.

Основные характеристики объектов исследования представлены в табл. 1.

Основные результаты исследования

Результаты анализа содержания молекулярно-биохимических маркеров токсичности на системном и локальном уровнях и лапароскопические особенности ЭЯ в зависимости от состояния овариального резерва представлены нами ранее [9].

В рамках данного исследования линейные регрессии были определены для выявления демографических (возраст, паритет, индекс массы тела, характеристики менструального цикла и болевого синдрома), и/или ультразвуковых (размер, локализация кисты в яичнике, доплерометрические характеристики овариальной ткани), и/или молекулярно-биохимических (сывороточные показатели ЛДГ, ИЛ-6, ИЛ-8) характеристик, ассоциированных со степенью снижения уровня АМГ после цистэктомии.

Анализ демографических и клинических параметров не выявил достоверной взаимосвязи со снижением овариального резерва более чем на 50% после цистэктомии ($r = 0,32$). Содержание АМГ менее 1,5 нг/мл достоверно высоко коррелировало с неблагоприятным исходом оперативного вмешательства ($r = 0,723$).

Анализ ультразвуковых характеристик в моделях с одной переменной показал, что наиболее сильно со снижением овариального резерва и интраовариального кровотока после цистэктомии коррелировали наибольший диаметр образования — более 5 см ($r = 0,826$) и его «магистральная» локализация ($r = 0,743$). По всей вероятности, полученные данные можно объяснить необходимостью

более агрессивного гемостаза в области магистральных сосудов яичника при больших размерах и подобной локализации.

Согласно задачам исследования, были также определены значения молекулярно-биохимических маркеров токсичности, изначально влияющих на овариальный резерв, а также их пороговые значения, ассоциированные с неблагоприятным исходом операции.

При ROC-анализе (receiver operating characteristic) и оценке площади под ROC-кривой (показатель AUC — area under ROC curve) было выявлено, что определяющим значением точки «cut off» для ЛДГ сыворотки крови явилось значение 107,35 Ед/л, при повышении которого вероятность снижения АМГ более чем на 50% возрастает в 10,1 раза (точность — 90,00%; чувствительность — 93,10%; специфичность — 85,71%) (рис. 1). Для ИЛ-8 определяющее значение точки «cut off» составило 94,55 пг/мл, при повышении которого вероятность снижения АМГ более чем на 50% возрастает в 6,28 раза (точность — 88,00%; чувствительность — 89,66%; специфичность — 85,71%). Определяющее значение точки «cut off» по показателю ИЛ-6 составило 82,4 пг/мл, при повышении которого вероятность снижения АМГ более чем на 50% возрастает в 6,5 раза (точность — 90,00%; чувствительность — 93,10%; специфичность — 85,71%).

Суммируя полученные данные, удалось установить, что при прогнозировании снижения АМГ более чем на 50% окончательная модель логистической регрессии включает такие показатели, как базовые значения АМГ, размер и локализация образования, а также определенные пороговые значения системных показателей молекулярно-биохимических маркеров токсичности (ЛДГ, ИЛ-8, ИЛ-6). Полученные результаты представлены в виде балльной диагностической шкалы, позволяющей прогнозировать влияние цистэктомии на овариальный резерв (табл. 2).

Установлено, что наиболее значимыми факторами являются ультразвуковые и молекулярно-биохимические маркеры. Максимальная оценка составила 15 баллов. При суммарном наборе 7 баллов и более прогнозируется риск повреждения овариального резерва после цистэктомии на 50% и более (высокий риск).

Пример 1. Пациентка М., 36 лет. Диагноз: эндометриоза правого яичника. Данные УЗИ: эндометриоза правого яичника максимальным диаметром 6,0 см, магистральная локализация. Лабораторные показатели

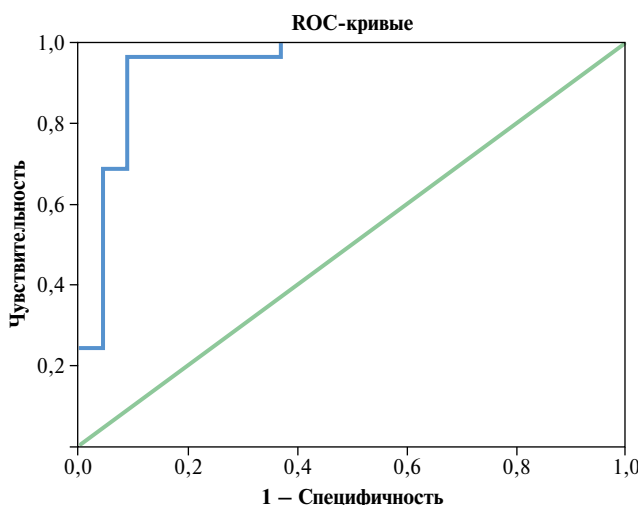


Рис. 1. ROC-кривая для ЛДГ сыворотки крови в прогнозе снижения АМГ

Таблица 2. Шкала прогнозирования изменений овариального резерва после цистэктомии у пациенток репродуктивного возраста с ЭЯ

Параметр	ОП	ОР (95%-й ДИ)	ОШ (95%-й ДИ)	<i>p</i>	Баллы
<i>Ультразвуковые маркеры</i>					
Наибольший диаметр кисты > 5 см	1,75	7,97 (3,09–20,53)	26,25 (4,96–30,43)	<0,001	2
Билатеральность	1,5	6,83 (2,63–17,96)	9,45 (3,11–11,52)	<0,001	1
Магистральная локализация кисты	1,94	10,62 (5,83–13,89)	28,12 (3,73–15,11)	<0,001	2
<i>Молекулярно-биохимические маркеры</i>					
АМГ <1,5 нг/мл	1,91	4,36 (1,29–4,54)	9,36 (1,49–5,84)	<0,001	3
ЛДГ(С) >107,35 Ед/л	1,64	3,92 (2,68–7,05)	12,92 (3,78–10,05)	<0,001	3
ИЛ-6(С) >82,4 пг/мл	1,5	6,83 (3,37–11,63)	85,50 (13,01–62,03)	<0,001	2
ИЛ-8(С) >94,55 пг/мл	1,45	6,57 (3,28–8,96)	54,89 (2,97–12,32)	<0,001	2

Примечание. ОП — отношение правдоподобия; ОР — относительный риск; ОШ — отношение шансов; ЛДГ(С) — ЛДГ сыворотки крови; ИЛ-6(С) — ИЛ-6 сыворотки крови; ИЛ-8(С) — ИЛ-8 сыворотки крови.

ли: уровень АМГ — 1,35 нг/мл; ЛДГ — 385,54 Ед/л; ИЛ-6 — 95,4 пг/мл; ИЛ-8 — 115,3 пг/мл. Сумма баллов: 2+0+2+3+3+2+2 = 14. Заключение: пациентка относится к группе высокого риска снижения РО после цистэктомии.

Пример 2. Пациентка Н., 25 лет. Диагноз: эндометриома левого яичника. Данные УЗИ: эндометриома левого яичника максимальным диаметром 4,0 см, магистральная локализация. Лабораторные показатели: уровень АМГ — 2,5 нг/мл; ЛДГ — 87,64 Ед/л; ИЛ-6 — 85,4 пг/мл; ИЛ-8 — 95,3 пг/мл. Сумма баллов: 0+0+2+0+0+2+2 = 6. Заключение: пациентка относится к группе низкого риска снижения овариального резерва после цистэктомии по разработанной оригинальной технологии.

Ретроспективно в ходе проверки эффективности предложенного алгоритма было установлено, что при выполнении операции по разработанной оригинальной технологии и количестве менее 7 баллов (т.е. при отсутствии базовых неблагоприятных условий) у 74,6% пациенток через 3 мес после операции достоверных отличий показателей АМГ от исходных уровней выявлено не было ($p > 0,05$). При этом в группе неблагоприятного прогноза у 67,5% пациенток зарегистрировано снижение АМГ в 1,3–1,5 раза. Исходя из полученных данных точность представленной модели составляет 90,0%; чувствительность — 93,1%; специфичность — 87,3%.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений не было.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Разработанная шкала прогнозирования изменений овариального резерва после цистэктомии у пациенток репродуктивного возраста с ЭЯ, включающая комплексную дооперационную оценку ультразвуковых параметров (размеры эндометриомы, локализация, билатеральность) и молекулярно-биохимических маркеров токсичности на системном уровне (ЛДГ, ИЛ-6 и ИЛ-8), позволяет прогнозировать отдаленные результаты лечения.

Обсуждение основного результата исследования

На сегодняшний день АМГ признан биомаркером «золотого стандарта» для оценки овариального резерва и коррелирует с количеством ооцитов в яичниках [10], именно поэтому этот показатель был выбран как ос-

новной фактор, характеризующий влияние цистэктомии на овариальный резерв.

В настоящее время лапароскопию следует рассматривать как «золотой стандарт» при лечении эндометриодных кист яичников [7]. Однако вопросы влияния хирургического лечения ЭЯ на овариальный резерв также, как и показания к хирургическому лечению, до настоящего времени остаются дискуссионными.

В целом хирургическая тактика лечения эндометриом соответствует таковой, как и при любой доброкачественной опухоли яичника. Но при этом должны соблюдаться все принципы щадящей микрохирургии с использованием современных методов лечения с целью максимального сохранения здоровой ткани яичника, особенно у женщин репродуктивного возраста, для сохранения овариального резерва. В отечественных и зарубежных клинических рекомендациях указано, что если размер кисты более 3 см, то ее удаляют, так как спонтанно регрессировать эндометриома не может, возможна малигнизация, а также для улучшения результатов лечения с помощью вспомогательных репродуктивных технологий [11, 12]. Согласно Глобальному консенсусу по современному ведению эндометриоза (2013), лапароскопическую экцизию следует проводить при ЭЯ размером более 4 см в диаметре. При этом, в соответствии с утвержденными Минздравом России в 2020 г. клиническими рекомендациями по эндометриозу, оперативное лечение лапароскопическим доступом является преимущественным для диагностики и лечения впервые выявленного ЭЯ с целью верификации диагноза, но не указаны размеры ЭЯ, подлежащих хирургическому лечению [12].

Вопросы влияния хирургического лечения эндометриом на овариальный резерв до настоящего времени остаются дискуссионными. Повреждение овариального резерва при выполнении операции тревожит, но в балансе между пользой для репродуктивной системы и рисками малигнизации образования. В литературе обсуждаются различные варианты оперативных вмешательств на яичниках (цистэктомия, фенестрация, двух-трехшаговая техника, а также использование различных видов энергий), однако единого мнения относительно использования того или иного метода лечения нет [5, 6].

Литературные данные в целом свидетельствуют о том, что хирургическое лечение эндометриом негативно влияет на овариальный резерв. Так, уровень АМГ снижается в послеоперационном периоде при кистах размерами не менее 5 см, особенно с двусторонним поражением яичников. В то же время другие исследования свидетель-

ствуют о том, что снижение овариального резерва отмечается при эндометриомах любого размера, к тому же предоперационный уровень АМГ не позволяет надежно прогнозировать результаты последующего лечения бесплодия у этих пациенток [13].

Проведенный аудит научных исследований позволил также выделить работы, посвященные коррелятивному анализу отдельных характеристик эндометриом и воздействия цистэктомии на овариальный резерв. В частности, некоторые работы посвящены влиянию типа кисты (эндометриома/неэндометриома), размеров, билатеральности, а также использования различных технологий гемостаза на овариальный резерв [14].

Таким образом, в рамках настоящего исследования впервые была предпринята попытка объединить хорошо известные параметры в единую шкалу, позволяющую уже на дооперационном этапе прогнозировать изменения овариального резерва после цистэктомии.

Дискуссионным остается также и использование различных технологий удаления эндометриом параллельно с характеристиками применяемых хирургических энергий.

На сегодняшний день существует несколько вариантов хирургического лечения эндометриом. К органосохраняющим относят: трансвагинальную пункцию и аспирацию под контролем УЗИ, лапароскопическую аспирацию, фенестрацию и абляцию, тотальную цистэктомию. Доказано, что любая техника с сохранением псевдокапсулы кисты ассоциирована с высоким риском рецидива, а также высокой вероятностью сохранения сопутствующих эндометриозу симптомов [15]. Главная проблема цистэктомии при эндометриоидных кистах яичников вызвана наличием плотных подэпителиальных сращений между капсулой кисты и воротами яичников — места прохождения основных кровеносных и лимфатических сосудов, питающих яичник.

Эксцизия капсулы кисты с помощью техники “stripping” (цистэктомия) в настоящее время большинством исследователей считается наиболее оптимальной в сравнении с техниками дренирования и абляции, поскольку обеспечивает минимальное количество рецидивов и увеличивает вероятность спонтанной маточной беременности [16]. В то же время показано, что эксцизия капсулы кисты негативно влияет на состояние овариального резерва в оперированном яичнике за счет термальной деструкции здоровой яичниковой ткани, приводящей к потере антральных фолликулов [17].

После публикации Кохрановского обзора в 2008 г. большинство хирургов отдавали предпочтение методу абляции. Однако, по мнению ряда авторов, результаты данного обзора сомнительны, поскольку основаны только на анализе исследований, включающих использование биполярной энергии без учета результатов CO₂, лазерной и плазменной энергии [18].

В собственной практике, учитывая данные о повреждении овариальной ткани биполярной энергии, уже с 2011 г. мы применяем аргоноплазменную энергию, получая воодушевляющие отдаленные результаты в отношении рецидивов и частоты спонтанной маточной беременности [19]. Использование этой технологии позволяет уменьшить травматичность цистэктомии: контролировать глубину коагуляции и степень термального повреждения. Полученные нами данные корреспондируются с результатами других исследователей, показавших, что использование аргоноплазменной коагуляции при выполнении цистэктомии обладает меньшей травматичностью и приводит к увеличению

частоты наступления беременности у пациенток репродуктивного возраста [5].

Анализ литературных источников, оценивающих влияние эксцизии эндометриоидных образований яичников на овариальный резерв, показал, что цистэктомия действительно снижает овариальный резерв, оцениваемый на основании уменьшения содержания АМГ на 40%, однако ввиду отсутствия гомогенности проведенных исследований данный вопрос требует дальнейшего изучения [20].

В настоящем исследовании впервые проведен анализ, в котором с помощью модели логистической регрессии выделены значимые характеристики эндометриом, достоверно определяющие при комплексной оценке вероятностные риски снижения овариального резерва после проведенного хирургического лечения. Особый акцент в рамках данного исследования следует сделать на разработанной технологии оперативного вмешательства, включающей комбинированную технику и минимизацию применения хирургических энергий.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

- 1) ряд клинических, ультразвуковых и молекулярно-биохимических предикторов, определяемых на дооперационном этапе, могут быть использованы в комплексной оценке с помощью балльной диагностической шкалы для прогнозирования изменений овариального резерва после цистэктомии при эндометриоме;
- 2) разработанная технология оперативного лечения при наличии благоприятных базовых параметров эндометриом позволяет выполнять цистэктомию с минимальными последствиями для овариального резерва.

Ограничения исследования

Исследование имеет ряд ограничений, связанных с отсутствием сравнения различных технологий оперативного вмешательства и их влияния на овариальный резерв с помощью разработанной диагностической шкалы. Перспективно также углубленное изучение генетических детерминант, предопределяющих тот или иной вариант развития заболевания.

Заключение

Таким образом, при выборе тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом яичников индивидуальный риск прогнозирования изменений овариального резерва после цистэктомии возможно оценить с помощью разработанной балльной диагностической шкалы.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Е.Д. Дубинская, А.С. Гаспаров, А.А. Дутов, М.Р. Оразов, М.А. Союнов — написание текста, проведение исследования, финальная вычитка. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Адамян Л.В., Сонова М.М., Арсланян К.Н., и др. Особенности хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом // *Лечащий врач*. — 2019. — № 9. — С. 83–87. [Adamyany LV, Sonova MM, Arslanyan KN., et al. Features of chronic pelvic pain in patients with external genital endometriosis. *Lechashhij Vrach*. 2019;9:83–87. (In Russ.)].
- Younis JS, Shapso N, Fleming R, et al. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(3):375–391. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy049>
- Karadağ C, Demircan S, Turgut A, et al. Effects of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with endometrioma and dermoid cyst. *Turk J Obstet Gynecol*. 2020;17(1):15–20. doi: <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2020.37605>
- Анненкова Е.И. Версии и контраверсии лечения пациенток с эндометриодными кистами яичников и бесплодием // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. — 2018. — Т. 6. — № 3. — С. 97–104. [Annenkova EI. Versions and controversions of patients with endometrioid cysts and infertility treatment. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;6(3):97–104. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-13011>
- Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Мусаев Р.Д. Овариальный резерв у больных с эндометриодными кистами яичников после лапароскопических операций с использованием высоких хирургических энергий. *Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний*. — М., 2011. — С. 101–102. [Strizhakov AN, Davydov AI, Musaev RD. Ovarial'nyj rezerv u bol'nyh s endometrioidnymi kistami yaichnikov posle laparoskopicheskikh operacij s ispol'zovaniem vysokih hirurgicheskikh energij. *Novye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanij*. Moskva; 2011. S. 101–102. (In Russ.)].
- Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Абитова М.З., и др. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом яичников: современный взгляд на проблему // *Гинекология*. — 2020. — Т. 22. — № 5. — С. 44–49. [Orazov MR, Khamoshina MB, Abitova MZ, et al. Ovarian endometriosis associated infertility: A modern view to the problem. *Gynecology*. 2020;22(5):44–49. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.5.200405>
- Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Косаченко А.Г., и др. «Агрессивность» цистэктомии при эндометриодных кистах яичников // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2018. — Т. 17. — № 1. — С. 5–12. [Dubinskaya ED, Gasparov AS, Kosachenko AG, et al. “Aggressiveness” of cystectomy in endometrioid ovarian cysts. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2018;17(1):5–12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2018-1-5-12>
- Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Дутов А.А., и др. Молекулярно-биохимические факторы токсичности эндометриодных кист и их влияние на овариальный резерв // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2020. — Т. 19. — № 1. — С. 45–51. [Dubinskaya ED, Gasparov AS, Dutov AA, et al. Molecular-biochemical factors of toxicity of endometriomas and their influence on ovarian reserve. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(1):45–51. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-1-45-51>
- Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Дутов А.А., и др. Овариальный резерв и эндометриодные кисты яичников: клинические и ультразвуковые аспекты // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2017. — Т. 16. — № 4. — С. 24–31. [Dubinskaya ED, Gasparov AS, Dutov AA, et al. Ovarian reserve and endometrioid ovarian cysts: clinical and ultrasound aspects. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2017;19(1):45–51. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2017-4-27-34>
- Grisendi V, Mastellari E, La Marca A. Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of Poseidon Classification. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:281. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00281>
- Delbos L, Legendre G, Rousseau M, et al. Prise en charge de l'endométriose par les chirurgiens gynécologues français: résultats d'une enquête de pratique [Surgical management of endometrioma: Result of French practice survey]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(8):936–941. (In French). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.06.005>
- Эндометриоз: клинические рекомендации. Утверждены Минздравом России. 02.11.2020. [Endometrioz: Klinicheskie rekomendacii. Utverzhdeny Minzdravom Rossii. 02.11.2020. (In Russ.)]
- Stochino-Loi E, Darwish B, Mircea O, et al. Does preoperative anti-müllerian hormone level influence postoperative pregnancy rate in women undergoing surgery for severe endometriosis? *Fertil Steril*. 2017; 107(3):707–713.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.013>
- Ding Y, Yuan Y, Ding J, et al. Comprehensive Assessment of the Impact of Laparoscopic Ovarian Cystectomy on Ovarian Reserve. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(7):1252–1259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.07.011>
- Давыдов А.И., Таирова М.Б., Шахламова М.Н. Абляция, эксцизия, склерозирование: что лучше при эндометриомах яичников малых размеров? // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2019. — Т. 18. — № 4. — С. 138–140. [Davydov AI, Tairova MB, Shahlamova MN. Ablation, excision, sclerosis: what is better for small ovarian endometriomas? *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019;18(4):138–140. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-4-138-140>
- Dubinskaya ED, Gasparov AS, Radzinsky VE, et al. Surgery for endometriomas within the context of infertility treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;241:77–81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.08.009>
- Seyhan A, Ata B, Uncu G. The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve. *Semin Reprod Med*. 2015;33(6):422–428. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1567820>
- Candiani M, Ottolina J, Posadzka E, et al. Assessment of ovarian reserve after cystectomy versus “one-step” laser vaporization in the treatment of ovarian endometrioma: A small randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 2018;33(12):2205–2211. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey305>
- Гаспаров А.С., Титов Д.С., Дубинская Е.Д., и др. Клиническая оценка травматичности применения различных видов энергий при хирургическом лечении доброкачественных опухолей яичников // *Акушерство и гинекология*. — 2013. — № 9. — С. 25–29. [Gasparov AS, Titov DS, Dubinskaya ED, et al. Clinical evaluation of the traumaticity of the use of various types of energy in the surgical treatment of benign ovarian tumors. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;9:25–29. (In Russ.)]
- Wang Y, Ruan X, Lu D, et al. Effect of laparoscopic endometrioma cystectomy on anti-Müllerian hormone (AMH) levels. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):494–497. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1549220>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дубинская Екатерина Дмитриевна, д.м.н., профессор [*Ekaterina D. Dubinskaya*, MD, PhD, Professor];
адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8 [address: 8 Miklukho-Maklaya str., 117198, Moscow, Russia];
e-mail: eka-dubinskaya@yandex.ru, SPIN-код: 9462-1471, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8311-0381>

Гаспаров Александр Сергеевич, д.м.н., профессор [*Alexander S. Gasparov*, MD, PhD, Professor];
e-mail: 13513522@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6301-1880>

Дутов Александр Александрович, к.м.н., ассистент кафедры [*Alexander A. Dutov*, MD, Assistant of the Department];
e-mail: aleks.dutov@yandex.ru, SPIN-код: 9320-5417, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2656-6323>

Оразов Мекан Рахимбердыевич, д.м.н., профессор [*Mekan R. Orazov*, MD, PhD, Professor];
e-mail: omekan@mail.ru, SPIN-код: 1006-8202, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>

Союнов Мухаммедназар Аманович, д.м.н., профессор [*Mukhammednazar A. Soyunov*, MD, PhD, Professor];
e-mail: msoiunov@mail.ru, SPIN-код: 4159-5812, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9156-6936>