

**ЗИНГАН ШТЕФАН**

**ПРЕОДОЛЕНИЕ ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ  
ПРИ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ ФОРМАХ ЭНДОМЕТРИОЗА**

**14.01.01 – Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Москва – 2019 год**

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

**Научный руководитель:**

член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Краснопольская Ксения Владиславовна**

**Официальные оппоненты:**

**Ярмолинская Мария Игоревна** – доктор медицинских наук, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отдел эндокринологии репродукции, руководитель отдела

**Давыдов Александр Ильгизирович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г., в \_\_\_\_\_ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.048.01 при государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Зайдиева Янсият Зайдилаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

### Актуальность темы исследования

Генитальный эндометриоз остается одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. По данным ВОЗ 2016 г., во всем мире эндометриозом поражены от 170 до 255 миллионов женщин (Адамян Л.В. и соавт., 2010; Ярмолинская М.И., 2013).

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста. Частота выявления этого заболевания при лапароскопии с целью уточнения причины бесплодия составляет 45–55% (Линде В.А. и соавт., 2010; Краснопольская К.В., и соавт., 2013).

По современным представлениям, данная патология является одной из основных причин женского бесплодия. В России эндометриоз среди причин бесплодия занимает второе место после трубно-перитонеального бесплодия (ТПБ) (Логинова О.Н. и соавт., 2011; Захаренко О.С. и соавт., 2012). К демонстративным показателям значимости эндометриоза для репродуктивного здоровья относится коэффициент фертильности, который рассчитывается как отношение числа рождений к численности женщин репродуктивного возраста. Данный коэффициент у здоровых женщин равен 0,15–0,2, а у больных эндометриозом составляет 0,02–0,10 (Серебренникова К.Г. и соавт., 2014; Назаренко Т.А., 2015).

В последнее время отмечается тенденция к увеличению частоты тяжелых форм эндометриоза. Основными жалобами пациенток с тяжелыми формами эндометриоза являются хронические тазовые боли, приводящие к снижению трудоспособности и качеству жизни женщин и бесплодие, когда женщины молодого возраста не могут осуществить свою репродуктивную функцию (Манухин И.Б. и соавт., 2009; Chapron C. et al., 2016). Данная проблема оказывает негативное влияние в социальной, демографической и личной сферах (Donnez J., et al., 2010).

К тяжелым формам эндометриоза относятся не только III–IV степени распространения наружного генитального эндометриоза по классификации (AFS), но также ретроцервикальный эндометриоз (РЦЭ) или инфильтративный эндометриоз. В отечественной литературе термин «ретроцервикальный эндометриоз» широко используется для обозначения формы генитального эндометриоза с локализацией очагов поражения в области:

- ректовагинальной клетчатки;
- ректо-сигмоидного отдела толстой кишки;
- клетчатки параметриев с возможным вовлечением в процесс мочеточников (Адамян Л.В., 2010; Somigliana E. et al., 2014; Donnez J., 2018).

Также выделяется перитонеальный эндометриоидный инфильтрат (ПЭИ), который характеризуется прорастанием инфильтрата в органы малого таза и брюшной полости, которые выстланы брюшиной, на глубину от 5 мм и до мышечной оболочки соответствующего органа (Chapron C., 2011).

В англоязычной литературе для обозначения эндометриоза указанных локализаций, т.е. РЦЭ и ПЭИ, используют термин «deep-infiltrating endometriosis» (глубоко-инфильтрующий эндометриоз) – DIE (Vercellini P. et al., 2004).

Важность проблемы индуцировала многочисленные исследования, посвященные тяжелым формам эндометриоза.

По мнению различных авторов, распространенность тяжелых форм эндометриоза варьирует в пределах 5–37% (Pavlakis K. et al., 2017). К сожалению, агрессивное течение эндометриоза в виде его тяжелых форм часто наблюдается у женщин репродуктивного возраста, в связи с чем одной из основных жалоб таких пациенток является нарушение фертильности. Учитывая, что тяжелыми формами эндометриоза страдают женщины молодого репродуктивного возраста, встает вопрос о возможности восстановления репродуктивной функции. Несомненно, хирургическое лечение тяжелых форм эндометриоза оказывает позитивное влияние не только на его клинические проявления, такие как снижение болевого синдрома, улучшение качества

жизни, но и на последующую реализацию репродуктивной функции. Однако актуальным остается вопрос ведения пациенток с бесплодием и после оперативного лечения.

R. Maheux и соавторы считают, что частота наступления спонтанной беременности у пациенток после хирургического лечения в связи с тяжелыми формами эндометриоза составляет 30–60%, а по мнению K.W. Scheppe и L. Hummelshoj, диагностика тяжелых форм эндометриоза во время лапароскопии является прямым показанием к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) (Maheux R. et al., 2007; Canis M. et al., 2011).

С внедрением роботехирургии встает вопрос о сравнении эффективности хирургических методов лечения (лапароскопического и робот-ассистированного) для последующей реализации репродуктивной функции.

Отсутствие алгоритмов ведения инфертильных пациенток с диагностированной формой инфильтративного эндометриоза послужило побудительным моментом для проведения данного исследования. Таким образом, актуальным является сравнение эффективности хирургического лечения лапароскопическим и робот-ассистированным доступами для реализации репродуктивной функции, а также выделение групп пациенток для последующего использования ВРТ.

### **Степень разработанности исследования**

В настоящее время существуют разноречивые данные об эффективности ВРТ в преодолении бесплодия, ассоциированного с инфильтративными формами эндометриоза. Также, по данным мировой литературы, отсутствует единое мнение о целесообразности хирургического лечения как терапии первой линии в лечении бесплодия у данной категории пациенток.

Недостаточное освещение данной проблемы, а также отсутствие конкретных алгоритмов лечения бесплодия, обусловленного тяжелыми формами эндометриоза, позволяет считать настоящее исследование актуальным.

**Цель исследования** – улучшить репродуктивные результаты у женщин с бесплодием, ассоциированным с различными формами инфильтративного эндометриоза, после оперативного лечения лапароскопическим и робот-ассистированным доступами.

### **Задачи исследования**

1. Оценить эффективность хирургического лечения тяжелых форм эндометриоза в последующей реализации репродуктивной функции.

2. Сравнить частоту наступления спонтанной беременности пациенток с различными формами инфильтративного эндометриоза в зависимости от локализации эндометриоидного инфильтрата.

3. Сравнить влияние лапароскопического и робот-ассистированного доступов у пациенток с эндометриоидным инфильтратом на частоту наступления беременности.

4. Сравнить эффективность применения ВРТ у пациенток с различными формами глубокого инфильтративного эндометриоза после хирургического лечения лапароскопическим и робот-ассистированным доступами.

5. Сравнить лапароскопический и робот-ассистированный оперативный доступ по различным критериям (продолжительность операции, объем кровопотери, осложнения и купирование болевого синдрома) у пациенток, планирующих беременность.

6. Разработать оптимальный алгоритм преодоления бесплодия с использованием хирургических методов лечения при инфильтративных формах эндометриоза.

### **Научная новизна исследования**

На основании результатов данного исследования впервые оценена эффективность роботизированного хирургического комплекса «da Vinci» как этапа подготовки к ЭКО и проведено сравнение частоты наступления беременности (ЧНБ) у пациенток с различными формами инфильтративного эндометриоза после хирургического лечения лапароскопическим и робот-ассистированным доступами. В данной работе с учётом полученных резуль-

татов разработан алгоритм ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с инфильтративными формами эндометриоза различной степени распространения.

### **Практическая и теоретическая значимость работы**

Проведение сравнительной характеристики лапароскопической и робот-ассистированной техники позволило выявить наиболее оптимальный эндоскопический доступ лечения инфильтративного эндометриоза как этапа подготовки к ЭКО.

Внедрение в практику алгоритма ведения пациенток с бесплодием, обусловленным различными формами инфильтративного эндометриоза, позволило улучшить репродуктивные результаты.

### **Методология и методы исследования**

Настоящая работа была выполнена на базе отделения репродуктологии и отделения эндоскопической хирургии в 2015–2018 гг. Было обследовано 146 бесплодных пациенток с верифицированной при лапароскопии инфильтративной формой эндометриоза.

На первом этапе исследования всем 146 пациенткам было проведено хирургическое лечение. Лапароскопическим (LS) доступом было прооперировано 79 больных, робот-ассистированным доступом (RAL) – 67 пациенткам. После оперативного вмешательства и оценки фенотипа эндометриоза все 146 пациенток были разделены на 2 группы:

- I группу составили 79 пациенток, у которых был диагностирован ретроцервикальный эндометриоидный инфильтрат с или без НГЭ;
- во II группу вошли 67 пациенток, у которых диагностирован перитонеальный эндометриоидный инфильтрат с или без НГЭ.

Основные группы в свою очередь были разделены на две подгруппы в зависимости от состояния маточных труб.

Подгруппа А – 93 пациентки, у которых при оперативном лечении и проведении хромогидротубации проходимость маточных труб была не нарушена.

Подгруппа В – 53 женщины с непроходимыми маточными трубами или с их отсутствием.

Была проведена оценка частоты наступления спонтанной беременности в подгруппах А у пациенток без нарушения проходимости маточных труб. В то же время оценивалась эффективность ВРТ в подгруппах В у пациенток с показаниями к проведению ЭКО в связи с нарушением проходимости маточных труб.

При обследовании больных использовали общепринятые клинико-диагностические методы исследования включавшие стандартный опрос, объективное гинекологическое и терапевтическое обследование, инфекционный скрининг, гормональное исследование ФСГ, ЛГ, Е2 и АМГ. А также параклинические методы исследования УЗИ органов малого таза, МРТ, колоноскопия и цистоскопия.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При перитонеальной локализации эндометриоидного инфильтрата отмечается более частая ассоциация НГЭ III–IV степени распространения и выраженного спаечного процесса, что сочетается с высокой частотой скомпromетированных маточных труб у данной категории пациенток.

2. Хирургическое лечение, направленное на восстановление естественной фертильности при интактных маточных трубах, достоверно эффективнее у пациенток с ретроцервикальной локализацией эндометриоидного инфильтрата. Низкая частота наступления спонтанной беременности у пациенток с перитонеальным эндометриоидным инфильтратом (13,7%), а также тенденция к снижению параметров фолликулогенеза в программах ЭКО, подчеркивают целесообразность использования активной тактики ведения и сокращения периода отслеживания результатов оперативного лечения.

3. Эффективность восстановления естественной фертильности у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза зависит от локализации эндометриоидного инфильтрата и не зависит от хирургического доступа лечения, то-



гда как эффективность методов ВРТ не зависит ни от локализации эндометриоидного инфильтрата ни от доступа оперативного вмешательства.

4. Хирургическое лечение лапароскопическим и робот-ассистированным доступом является эффективным в преодолении бесплодия а также в купировании болевого синдрома у пациенток с инфильтративными формами эндометриоза. Однако общая частота осложнений достоверно ниже при робот-ассистированным доступе.

#### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автор участвовал в выборе направления научного исследования, формулировке цели и постановке задач исследования. Автором производился отбор пациенток, участие в хирургическом лечении и анализе гистологического материала. Далее автор осуществлял динамическое наблюдение за пациентками до наступления беременности, при необходимости направлял в отделение репродуктологии, курировал женщин совместно с акушерами-гинекологами во время гестации. Автором также проводилась статистическая обработка, обобщение и интерпретация полученных данных, формулировка выводов и практических рекомендаций.

#### **Степень достоверности и апробация диссертации**

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы «Statistica–6», включающей все необходимые методы описательной и вариационной статистики. В основу математической обработки материала были положены только непараметрические методы прикладной математической статистики (U-критерии Манна-Уитни, Фишера), которые позволяют оценить степень различия даже при малой численности групп и не предполагают нормального распределения параметров. Сравнение частот выполняли с аппроксимацией нормального распределения. Различия между сравниваемыми группами по анализируемым признакам во всех случаях расценивали как достоверные при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Апробация диссертации проведена на заседании ученого совета государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области

«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 25 сентября 2018 года.

### **Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение**

Основные результаты работы доложены на 3-м Конгрессе Европейской лиги по эндометриозу (Венгрия г. Будапешт, ноябрь 2016г.), на 9-м Конгрессе по роботической хирургии в гинекологии (Франция, г. Лилль, 2017г), на 4-м Конгрессе Общества по эндометриозу и внутриматочной патологии (Италия г. Флоренция, апрель 2018г). Результаты диссертации внедрены в практику отделений репродуктологии и эндоскопической хирургии ГБУЗ МО МОНИИАГ.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, 4 – в изданиях, рекомендованных перечнем ВАК Минобрнауки РФ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 98 страницах машинописного текста на русском языке, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Список литературы содержит 203 источника, из них 50 отечественных авторов и 153 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 26 рисунками и 9 таблицами.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Настоящая работа, выполнявшаяся на клинической базе Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии в отделении репродуктологии и отделении эндоскопической хирургии в 2015–2018 гг., предусматривала оценку эффективности оперативного лечения пациенток с инфильтративным эндометриозом в сочетании или без НГЭ, а также сравнение влияния лапароскопического и робот-ассистированного доступов на частоту наступления беременности как спонтанную, так и с при-

менением вспомогательных репродуктивных технологий. Данная работа была одобрена локальным этическим комитетом. В данное исследование было включено 146 бесплодных пациенток с верифицированными при лапароскопическом лечении глубокого инфильтративного эндометриоза.

**На I этапе** исследования всем 146 пациенткам было проведено хирургическое лечение. Лапароскопическим (LS) доступом было прооперировано 79 (54,1%) больных, робот-ассистированным доступом (RAL) – 67 (45,9%) пациенткам. После оперативного вмешательства и оценки фенотипа эндометриоза, все 146 пациенток были разделены на 2 группы: в I группу вошли пациентки, у которых был диагностирован ретроцервикальный эндометриоидный инфильтрат с или без НГЭ, во II группу – пациентки, у которых диагностирован перитонеальный эндометриоидный инфильтрат с или без НГЭ. Основные группы в свою очередь были разделены на две подгруппы в зависимости от состояния маточных труб. Подгруппа А, в которую были включены пациентки, у которых при оперативном лечении и проведении хромогидротубации проходимость маточных труб была не нарушена, и подгруппа В – женщины с непроходимыми маточными трубами или с их отсутствием.

**На II этапе** нашего исследования было проведено сравнение эффективности восстановления естественной фертильности при использовании лапароскопической и робот-ассистированной техник у пациенток с ретроцервикальным эндометриоидным инфильтратом с или без НГЭ и перитонеальным эндометриоидным инфильтратом с или без НГЭ. Также была проведена оценка частоты наступления спонтанной беременности в группах **A1** и **B1** у пациенток без нарушения проходимости маточных труб. В то же время оценивалась эффективность вспомогательных репродуктивных технологий в группах **A2** и **B2** у пациенток с показаниями к проведению ЭКО в связи с нарушением проходимости маточных труб.

**На III этапе** исследования был проведен сравнительный анализ эффективности лапароскопической и робот-ассистированной техник у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза по следующим критериям: объем кровопо-

тери, продолжительность операции, купирование болевого синдрома, наличие или отсутствие осложнений в интра- и послеоперационном периодах.

*Критерии включения:* возраст пациенток до 35 лет; наличие первичного и вторичного бесплодия; наличие инфильтративной формы наружного генитального эндометриоза (ретроцервикальный эндометриоз, инфильтративный эндометриоз с поражением крестцово-маточных связок, мочеточников, стенок влагалища, ректо-сигмоидного отдела толстой кишки и мочевого пузыря с или без НГЭ); сохраненный овариальный резерв по данным УЗИ и гормональных маркеров; согласие на оперативное лечение и на участие в научном исследовании.

*Критерии исключения:* возраст старше 35 лет; тяжелая экстрагенитальная патология, являющаяся противопоказанием к лапароскопическому оперативному лечению; эндометриоидные кисты, а также аденомиоз; злокачественные новообразования любой локализации; сниженный овариальный резерв по данным УЗИ и гормональных маркеров; воспалительные заболевания органов малого таза в стадии обострения; многочисленные хирургические вмешательства на органах брюшной полости; отказ от оперативного лечения и участие в научное исследование;

Исходное клиническое обследование проводили согласно приказа Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», а также от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» для пациенток с бесплодием. Обследование включало сбор анамнеза, первичный осмотр, гинекологическое обследование, лабораторные и инструментальные методы исследования: клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, общий анализ мочи, влагалищный мазок, ЭКГ, жидкостная онкоцитология, расширенная кольпоскопия, УЗИ органов малого таза, колоноскопия, МРТ органов малого таза с контрастированием, а также заключение терапевта о состоянии соматического здо-

ровья пациентки и отсутствии противопоказаний к беременности и родам. Гормональное обследование проводилось на этапе подготовки к стандартной попытке ЭКО и включало определение базального уровня ФСГ, ЛГ, Е2 и АМГ. У женщин с нарушениями менструальной и овуляторной функций в дополнении к указанным гормонам исследовали в крови содержание общего тестостерона (общ.Т), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭА-С), пролактина, ингибина В.

После хирургического лечения, пациенткам у которых были показания к ВРТ проводилась программа стандартного ЭКО. Стимуляцию яичников в контролируемых циклах ЭКО выполняли с использованием длинного протокола down-регуляции с назначением агониста ГнРГ.

### Клиническая характеристика больных

Клинико-anamnestический анализ показал, что у всех пациенток было отмечено укорочение менструального цикла, которое по данным Адамян Л.В. и соавторов, является благоприятным условием для прогрессирования эндометриоза. Причиной тому служат более частые циклические изменения в эндометриоидных эктопиях. Наряду с изменениями продолжительности менструального цикла, характерным симптомом у данной категории пациенток также являлась альгодисменорея, которая достоверно чаще встречалась у пациенток с ПЭИ±НГЭ и составила 88,6% наблюдений (таблица 1).

**Таблица 1** – Характер менструальной функции у исследуемых пациенток

Показатель	РЦЭ ± НГЭ	ПЭИ ± НГЭ	P1
Средний возраст менархе, годы	13,2±0,2	12,9±0,2	=0,035
Средняя длительность менструального цикла, дни	25,1±0,3	25,9±0,3	=0,05
Средняя длительность менструации, дни	4,8±0,2	5,1±0,2	>0,05
Мажущие кровянистые выделения до и после менструации	32,8%	34,1%	=0,105
Дисменорея	51,3%	88,6%	= <b>0,005*</b>

Примечание. \* – различия достоверны при  $p < 0,05$ .

Следует обратить внимание, что во время оперативного вмешательства, ассоциация НГЭ I–II степени распространения чаще встречалась у пациенток с РЦЭ и наблюдалась в 94,9% случаев. В свою очередь, у пациенток с ПЭИ достоверно чаще отмечалась ассоциация с НГЭ III–IV степени распространения и составила 91%. Кроме того, у пациенток с перитонеальным расположением инфильтрата наблюдался более выраженный спаечный процесс в малом тазу, чем у больных с ретроцервикальной локализацией эндометриоидного инфильтрата (82,1% против 26,6%). Данные наблюдения позволяют сделать вывод, что у пациенток с ПЭИ наиболее часто отмечалась непроходимость маточных труб, чем у пациенток с РЦЭ (56,7% против 19% ( $p < 0,0001$ )) (таблица 2).

**Таблица 2** – Распространение НГЭ у пациенток с РЦЭ и ПЭИ

	РЦЭ±НГЭ	ПЭИ±НГЭ	P
НГЭ I–II степени	75 (94,9%)	6 (9%)	<0,0001
НГЭ III–IV степени	4 (5,1%)	61 (91%)	<0,0001
Спаечный процесс	21 (26,6%)	55 (82,1%)	<0,0001

Примечание. \* – различия достоверны при  $p < 0,05$ .

Учитывая, что целью исследования было отслеживание результатов хирургического лечения в восстановлении естественной фертильности, основные группы пациенток были разделены на две подгруппы в зависимости от состояния маточных труб.

В подгруппах **A** были включены пациентки с проходимыми маточными трубами, тогда как в подгруппах **B** были включены пациентки, у которых маточные трубы являлись непроходимыми или ранее были хирургически удалены. Такое распределение по подгруппам позволило нам выбрать дальнейшую тактику ведения пациенток для достижения беременности.

Таким образом, пациенткам из подгруппах АI и АII, у которых маточные трубы были проходимы, нами был выделен 12 месячный период на восстановление естественной фертильности.

Спустя год полученные нами данные показали, что у пациенток с ретроцервикальной локализацией эндометриоидного инфильтрата спонтанная беременность наступила в 59,4% (n=38) наблюдений (рисунок 1).

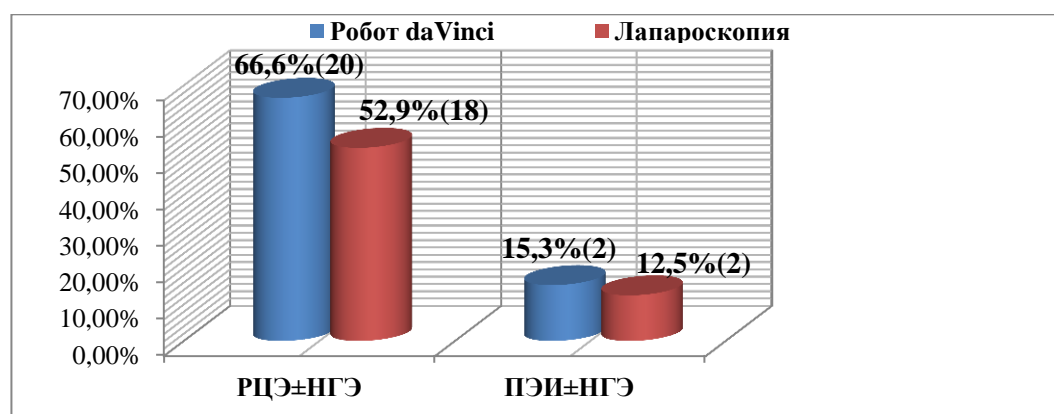


**Рисунок 1** – Частота наступления спонтанной беременности у исследуемых пациенток

Полученные результаты согласуются с данными R. Maheux и соавторов, которые считают, что частота наступления спонтанной беременности у пациенток после хирургического лечения в связи с тяжелыми формами эндометриоза составляет 30–60% (Maheux R. et al., 2007). Несмотря на это, контраргументом к этим данным можно привести результаты частоты наступления спонтанной беременности у пациенток с перитонеальным эндометриоидным инфильтратом, которая в наших исследованиях составила 13,7%, что противоречит данным R. Maheux и соавторов (2007), но согласуется с данными E. Darai, L. Mounsambate, G. Centinni, et al (2017), которые подчеркивают, что вероятность наступления спонтанной беременности после хирургического лечения тяжелых формах эндометриоза достаточно низкая и не превышает 21% (рисунок 1). Само по себе расхождение данных можно объяснить результатами проведенного нами исследования в условиях четкого разграничения топографии тяжелых форм эндометриоза.

Нами был проведен анализ эффективности хирургического лечения инфильтративных форм эндометриоза в восстановлении естественной фер-

тельности в зависимости от хирургического доступа (Ls и RA). Анализ полученных данных показал, что у пациенток с ретроцервикальным расположением эндометриоидного инфильтрата, которым было выполнено хирургическое вмешательство лапароскопическим доступом, спонтанная беременность наступила в 52,9% (n=18) случаев, что достоверно не отличалось от частоты наступления спонтанной беременности у пациенток, которым было выполнено хирургическое лечение робот-ассистированным доступом 66,6% (n=20) (p=0,068). Также сравнительный анализ эффективности хирургического доступа в восстановлении естественной фертильности был проведен пациенткам, у которых был диагностирован перитонеальный эндометриоидный инфильтрат. Результаты данного анализа показали, что после лапароскопии спонтанная беременность наступила в 12,5% (n=2) случаев, что так же достоверно не отличалось от пациенток, которым была выполнена робот-ассистированная лапароскопия 15,3% (n=2) (p=0,242) (рисунок 2).



**Рисунок 2** – Частота спонтанных беременностей после хирургического лечения Ls и RA доступом в зависимости от локализации эндометриоидного инфильтрата

Следует подчеркнуть, что эффективность восстановления естественной фертильности у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза была обусловлена не доступом хирургического лечения, а фенотипом и локализацией эндометриоидного инфильтрата. Следовательно, полученные результаты позволяют отметить, что прогноз на восстановление естественной фертильности достоверно выше у пациенток с ретроцервикальной локализацией эн-



дометриоидного инфильтрата, чем у женщин с перитонеальным эндометриозом (59,3% против 13,7% соответственно) ( $p=0,001$ ).

Учитывая демографическую ситуацию в нашей стране и согласно приказу МЗ РФ придерживаться активной тактики ведения бесплодных супружеских пар, женщинам, у которых изначально были показания к ЭКО, а также тем, у которых беременность не наступила в течение 12 месяцев, для реализации репродуктивной функции мы использовали методы вспомогательных репродуктивных технологий. Принимая во внимание наличие инфильтративных форм эндометриоза в обеих группах, всем пациенткам была проведена программа ЭКО с использованием агонистов ГнРГ.

При оценке параметров стимуляции овуляции и раннего фолликулогенеза, проведенный анализ 104 циклов ЭКО показал, что курсовая доза гонадотропинов в группе пациенток с ПЭИ±НГЭ была выше, чем в группе пациенток с РЦЭ±НГЭ, учитывая тенденцию к увеличению периода стимуляции. По количеству зрелых ооцитов (М II), обе группы также достоверно не отличались (84,5% против 76,4%) однако отмечалась тенденция к получению более зрелых ооцитов у пациенток с РЦЭ±НГЭ ( $p=0,033$ ).

При сравнительной оценке оплодотворения ооцитов у пациенток с РЦЭ±НГЭ и ПЭИ±НГЭ также отмечалась тенденция к снижению числа полученных эмбрионов ( $9,6\pm 2,8$  против  $6,4\pm 3,1$ ) в группе женщин с перитонеальным эндометриоидным инфильтратом, однако различия статистически не достоверно ( $p=0,108$ ). Результаты проводимого исследования показали, что в группе пациенток с ретроцервикальным эндометриоидным инфильтратом количество эмбрионов, подвергнутых криоконсервации, было достоверно выше, чем у пациенток с перитонеальным эндометриозом (80% против 38%) ( $p=0,005$ ). Известно, что наличие криоконсервированных эмбрионов в последующем исключает необходимость повторной стимуляции, что само по себе увеличивает кумулятивную частоту наступления беременности (таблица 3).

**Таблица 3** – Сравнительные характеристики циклов ЭКО

Параметры	РЦЭ±НГЭ n=41	ПЭИ±НГЭ n=63	p
Стартовая доза гонадотропинов, МЕ	150±50	150±75	0,899
Курсовая доза гонадотропинов, МЕ	1926,1±449,8	2385,7±876,7	0,809
Длительность стимуляции, дней	12,7±2,7	13,5±2,5	0,427
Количество полученных ооцитов	14,3±3,7	8,0±3,4	0,066
Доля зрелых ооцитов (M2) от полученных	84,5%	76,4%	0,083
Количество полученных эмбрионов	9,6±2,8	6,4±3,1	0,108
Количество переносимых эмбрионов	1±0,3	1±0,5	0,446
Частота наступление беременности	53,65% (22)	38,1% (24)	0,058
Доля циклов криоконсервированных эмбрионов от полученных	60%	38%	<b>0,005*</b>

Примечание. \* – различия достоверны при  $p < 0,05$ .

Анализ частоты наступления беременности на перенос эмбриона показал, что ЭКО является эффективным методом достижения беременности у пациенток с различной локализацией эндометриоидного инфильтрата в возрасте до 35 лет. Частота наступления беременности в данном случае составила 45,9%. Полученные нами данные согласуются с данными L. Benaglia, E. Somigliana et al. (2017), которые также свидетельствуют об эффективности использования ВРТ при тяжелых формах эндометриоза.

Проводя сравнительный анализ эффективности ВРТ в зависимости от локализации эндометриоидного инфильтрата, полученные данные показали, что частота наступления беременности в группе пациенток с ретроцервикальным инфильтратом составила 53,65%, что незначительно выше, чем у пациенток с перитонеальным эндометриоидным инфильтратом 38,1%, однако различия не достоверны ( $p=0,058$ ). Таким образом, эффективность ВРТ

достоверно не зависела от локализации эндометриоидного инфильтрата (рисунок 3) (таблица 4).



**Рисунок 3** – Частота наступления беременности у пациенток с РЦЭ±НГЭ и ПЭИ±НГЭ с использованием методов ВРТ

**Таблица 4** – Частота наступления беременности (спонтанные и с помощью ВРТ) после LS и RA в зависимости от локализации эндометриоидного инфильтрата

	РЦЭ±НГЭ			ПЭИ±НГЭ		
	LS n=43	RAL n=36	p	LS n=36	RAL n=31	p
ЧНБ <sub>СПОНТАННЫЕ</sub>	52,9% (n=18)	66,6% (n=20)	0,068	12,5% (n=2)	15,3 (n=2)	0,242
ЧНБ <sub>ПЭ</sub>	60% (n=15)	3,75% (n=7)	0,052	35,3% (n=12)	41,3% (n=12)	0,061

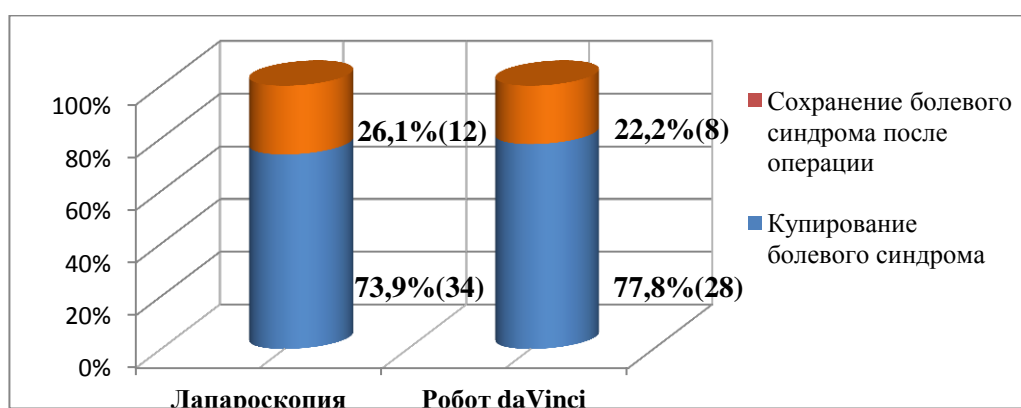
Примечание. \* – различия достоверны при  $p < 0,05$ .

Следует отметить, что достаточно высокий процент ЧНБ<sub>ПЭ</sub> связан с молодым репродуктивным возрастом пациенток вследствие того, что на частоту наступления беременности не мог оказывать негативное влияние возрастной фактор. Это свидетельствует о том, что у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза следует выбирать активную тактику ведения, особенно у пациенток с перитонеальным расположением эндометриоидного инфильтрата, учитывая низкую частоту наступления спонтанной беременности (13,7%). Полученные нами результаты согласуются с данными G.N. Cecchino и Garcia-Velasco 2018 г., которые свидетельствуют о том, что использование

ВРТ является терапией «первой линии», за исключением случаев с тяжелым болевым синдромом (Gascia-Velasco J.A., 2018).

Важным критерием эффективности хирургического вмешательства является купирование болевого синдрома, который при тяжелых формах эндометриоза встречается по данным Marlon de Freitas Fonseca и Y. Liang (2018 г.) в 40–56% случаев. В нашем исследовании среди всех пациенток, болевой синдром присутствовал у 82 женщин и составил в 56,16%.

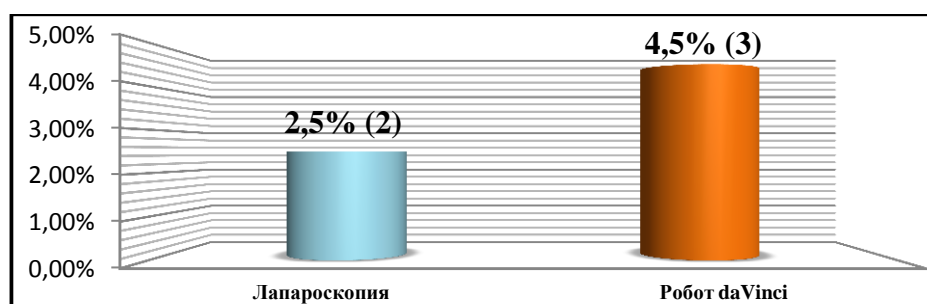
После хирургического лечения нами был проведен сравнительный анализ купирования болевого синдрома в зависимости от хирургического доступа (лапароскопический и робот-ассистированный). Анализ данных показал, что купирование болевого синдрома после хирургического лечения произошло у 75,6% (n=62) больных, что согласуется с данными A. Kaiser, A. Kopf, C. Geriche et al., которые свидетельствуют об эффективности хирургического лечения в купировании болевого синдрома у пациенток с инфильтративными формами эндометриоза (Kaiser A., et al., 2009). Несмотря на это, полученные результаты показали, что купирование болевого синдрома после хирургического лечения робот-ассистированным доступом незначительно выше, чем после лапароскопии (77,8% против 73,9%) (рисунок 4), однако различия статистически не достоверно (p=0,8615).



**Рисунок 4** – Сохранение болевого синдрома до и после хирургического лечения лапароскопическим и робот-ассистированным доступом

При оценке эффективности хирургического доступа, помимо достижения спонтанной беременности, значительным критерием являются осложне-

ния, возникшие во время и после оперативного лечения. По данным J. Lermann et al. (2018 г.), осложнения после хирургического лечения лапароскопическим доступом составляют 16,4% (Lermann J. et al., 2013). Данные A. Giannini и соавторов (2018 г.) свидетельствуют, что после хирургического лечения инфильтративных форм эндометриоза робот-ассистированным доступом осложнения были выявлены в 8,9% случаев (Giannini A. et al., 2018). Полученные нами данные показали, что после хирургического лечения лапароскопическим доступом осложнения были зафиксированы у 9 пациенток, что составило 11,4%, тогда как после робот-ассистированной лапароскопии осложнения зарегистрированы у 4 пациенток и составили 6%. Однако, анализируя характер осложнений, было отмечено, что интраоперационные осложнения незначительно чаще встречались во время робот-ассистированной лапароскопии, чем при лапароскопии (4,5% против 2,5%) (рисунок 5).



**Рисунок 5** – Интраоперационные осложнения после хирургического лечения лапароскопическим и робот-ассистированным доступом

Помимо этого, мы заметили, что интраоперационные осложнения были зарегистрированы у тех пациенток, у которых в эндометриоидный инфильтрат были вовлечены смежные органы, а также тонкие структуры уrogenитального тракта, где для полного удаления инфильтрата потребовалось иссечение стенки смежного органа, вовлеченного в патологический процесс.

Тем временем, при анализе послеоперационных осложнений нами отмечено, что после лапароскопических операций осложнения были зарегистри-

стрированы значительно чаще, чем после робот-ассистированных операций (8,9% против 1,5%) (рисунок 6).



**Рисунок 6** – Послеоперационные осложнения после хирургического лечения лапароскопическим и робот-ассистированным доступом

Гематомы, которые были отмечены в послеоперационном периоде, возможно, были связаны с большой площадью диссекции мягких тканей малого таза во время мобилизации и удаления эндометриоидного инфильтрата, так как архитектура ткани очагов меняется за счет массивного фиброза и неогниогенеза. Таким образом, наши наблюдения подтверждаются данными J. Donnez и H. Roman (2017 г.), который обоснованно полагают, что патогенез глубоких инфильтративных форм эндометриоза существенно отличается от других его вариантов (Donnez J., Roman H., 2017). Важно подчеркнуть, что все интра- и послеоперационные осложнения были купированы в послеоперационном периоде.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что при диагностике бесплодия, ассоциированного с тяжелыми формами эндометриоза, выбор тактики лечения требует командного подхода репродуктологов и хирургов-эндоскопистов. Также необходимо подчеркнуть, что хирургическое лечение как первый этап лечения оправдан, поскольку помимо высокой эффективности в купировании болевого синдрома позволяет выделить группу пациенток, у которых возможно достижение беременности без использования дорогостоящих программ ВРТ несмотря на то, что фонд ОМС предусматривает проведение ЭКО

за счет средств государственного бюджета. Анализ данных проводимого исследования позволяет утверждать, что использование предполагаемых рекомендаций, четко регламентирующих порядок назначения ЭКО и хирургических методов с учетом локализации эндометриоидного инфильтрата и сопутствующих показаний к ЭКО, обеспечивает существенное повышение шансов в преодолении бесплодия, ассоциированного с тяжелыми формами эндометриоза.



**Рисунок 7** – Алгоритм лечения пациенток с бесплодием, ассоциированным с тяжелыми формами эндометриоза

### ВЫВОДЫ:

1. Восстановление естественной фертильности после хирургического лечения тяжелых форм инфильтративного эндометриоза у пациенток с сохраненным овариальным резервом результативно при ретроцервикальной локализации эндометриоидного инфильтрата и составляет 59,3%.

2. Частота наступления беременности на перенос эмбриона у пациенток с различной локализацией инфильтративного эндометриоза достоверно не отличается и составляет при ретроцервикальном эндометриоидном ин-

фильтрате 53,65%, а при перитонеальным эндометриоидном инфильтрате 38,1% ( $p=0,058$ ).

3. Вероятность наступления спонтанной беременности у пациенток с перитонеальным эндометриоидным инфильтратом после оперативного лечения как лапароскопическим, так и робот-ассистированным доступом не превышает 13,7%.

4. Пациенткам с инфильтративной формой перитонеального эндометриоза вне зависимости от состояния маточных труб целесообразно использование методов ВРТ.

5. Эффективность оперативных доступов (Ls и RA) достоверно не отличается в последующей реализации репродуктивной функции как в плане наступлении спонтанной беременности, так и последующем использовании ВРТ.

6. Частота хирургических осложнений при использовании робот-ассистированного доступа ниже, чем лапароскопического и составляет 6% и 11,4% соответственно.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При наличии тяжелых форм инфильтративного эндометриоза у пациенток младше 35 лет с сохраненным овариальным резервом целесообразно на первом этапе использовать хирургическое лечение.

2. Тактика ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с тяжелыми формами эндометриоза, должна определяться в зависимости от состояния маточных труб, а также от топографии эндометриоидного инфильтрата.

3. Хирургическое лечение пациенток с бесплодием, ассоциированным с инфильтративными формами эндометриоза, должно осуществляться с обязательным привлечением репродуктолога, хирурга-эндоскописта, врача УЗ-диагностики, а также эндокринолога.



### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Попов А.А. Медикаментозная терапия в лечении эндометриоза / Попов А.А., Слободянюк Б.А., Мананникова Т.Н., Федоров А.А., Чантурия Т.З., **Зинган Ш.И.** // Медицинский совет – 2016. – №2. – С. 30–34 (**перечень ВАК РФ**).
2. Попов А.А. Роботохирургия в оперативной гинекологии / Попов А.А., Атрошенко К.В., Слободянюк Б.А., **Зинган Ш.И.**, Ашурова Г.З. Федо. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Том 15. – №5. – С.73–76 (**перечень ВАК РФ**).
3. Попов А.А. Комбинированное лечение (лапароскопия+диеногест) эндометриоз ассоциированного бесплодия / Попов А.А., Федоров А.А., Мананникова Т.Н., Абрамян К.Н., Орлова С.А., **Зинган Ш.** // Проблемы репродукции. – 2016. – Том 22. – С. 76–80 (**перечень ВАК РФ**).
4. Попов А.А. Роботохирургия в гинекологии / Попов А.А., Атрошенко К.В., Слободянюк Б.А., Ашурова Г.З., **Зинган Ш.И.** // Кубанский научный медицинский вестник Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – №1. – С.116–120 (**перечень ВАК РФ**).
5. Попов А.А. Место Робот-ассистированной лапароскопии в оперативной хирургии / Попов А.А., Атрошенко К.В., Мананникова Т.Н., Федоров А.А., Коваль А.А., Тюрина С.С., Ашурова Г.З., **Зинган Ш.И.** // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – №2. – С.65–68 .