

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЕФИМОВА АЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА

**УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ
БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ ЯИЧНИКОВ И
БРЮШИНЫ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

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

Научный руководитель:
Зазерская Ирина Евгеньевна
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2024

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Спорные вопросы классификации и терминологии эндометриоза	13
1.2. Диагностика эндометриоза яичников и брюшины	16
1.3. Современные возможности преодоления бесплодия у пациенток с эндометриозом яичников и брюшины	29
1.4. Заключение	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Объем и общая структура исследования	38
2.2. Специальные методы исследования – индекс фертильности при эндометриозе (EFI)	44
2.3. Методы статистической обработки материала	50
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
3.1. Результаты сравнения лучевых методов диагностики эндометриоза яичников и брюшины	53
3.2. Результаты лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом яичников и брюшины	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ....	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	119
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы

Эндометриоз – распространенное доброкачественное воспалительное заболевание, при котором отмечается наличие и рост дисфункциональных эндометрио-подобных желез и стромы, часто с реактивным фиброзом и мышечной метаплазией вне матки [119].

Общепринятая терминология эндометриоза появилась лишь в 2021 году, в которой выделяют следующие формы эндометриоза: перитонеальный или поверхностный (перитонеальные/серозные очаги), глубокий (глубина поражения брюшины – 5 и более мм), эндометриодные кисты яичников (эндометриома), эндометриоз кишечника и мочевого пузыря, ятрогенный и экстрагенитальный эндометриоз [25]. А пересмотренная в 1996 году классификация Американского общества фертильности (rASRM) является одной из наиболее широко применяемых в мировой практике. Однако, она основана на подсчете общей площади поражения в баллах без учета клинических симптомов, что является ее значительным ограничением. Многообразие и разнородность классификаций эндометриоза мешает формированию единой тактики ведения женщин, страдающих от бесплодия, ассоциированного с эндометриозом яичников и брюшины.

Эндометриоз обладает многообразием клинических проявлений (нарушения менструальной функции, различной степени выраженности болевой синдром, диспареуния, бесплодие и невынашивание беременности) [1; 2; 12]. Однако, клинических проявлений при наличии поверхностных очагов эндометриоза, а также эндометриом может не быть, особенно при их малом размере. И клинические проявления, и исходы заболевания, и стандарты ведения и лечения пациенток зависят от локализации и глубины поражений. Поэтому успех прогнозирования и

лечения и в целом здоровье женщины зависит от ранней диагностики той или иной формы.

На протяжении 30 лет предыдущих лет диагностическая лапароскопия являлась «золотым стандартом» диагностики различных форм эндометриоза [56]. Однако, лапароскопическая хирургия, несмотря на ее широкое распространение, является дорогостоящей, инвазивной, требует проведения общей анестезии, связана с определенными рисками: после этой процедуры возможно развитие спаечного процесса и снижение овариального резерва, что также может способствовать снижению фертильности [78; 79].

Поиск эффективных неинвазивных методов диагностики эндометриоза является одной из приоритетных задач для современного научного общества. Трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВ-УЗИ) может быть методом визуализации первой линии для женщин с подозрением на эндометриоз, поскольку оно широко доступно, имеет хорошую общую диагностическую точность. Однако, УЗИ при эндометриозе требует определенных навыков, знаний и опыта. Его основным недостатком является ограничение поля зрения, и в этом случае магнитно-резонансная томография (МРТ) является предпочтительным методом визуализации. МРТ также следует рассматривать в центрах, где отсутствует опыт в области диагностики эндометриоза яичников и брюшины по результатам ТВ-УЗИ, и когда симптомы указывают на глубокий эндометриоз (ГЭ), несмотря на отрицательный результат УЗИ. Неинвазивные методики (ТВ-УЗИ и МРТ) показали высокую диагностическую точность для эндометриоза яичников или глубокого эндометриоза [26; 49; 54]. Но ни один из методов визуализации не показал превосходной чувствительности и специфичности для диагностики поверхностного эндометриоза по сравнению с лапароскопией [132].

Аргументы в пользу проведения диагностической лапароскопии включают сильное желание женщины иметь окончательный диагноз и показания для одновременного проведения хирургического лечения [94]. А к ним относятся: выраженный хронический болевой синдром, который ухудшает качество жизни пациентки и не купируется медикаментозно, глубокие инфильтративные формы

заболевания, эндометриомы размерами 3–4 см и более, подозрение на недоброкачественную природу опухоли яичника, невозможность доступа к «здоровой» ткани яичника при трансвагинальной пункции фолликулов [17; 47; 54]. При бесплодии остальные показания для оперативного лечения дискуссионны [54].

Бесплодие – это многофакторное заболевание, которое требует комплексного подхода к диагностике и лечению. Оклюзия маточных труб является наиболее частой анатомической причиной женского бесплодия (до 30–40% случаев) [18]. Поэтому оценка их проходимости – важный и стандартный этап во всем плане диагностики репродуктивных трудностей в паре [96; 103]. В последнее время в современной литературе упоминается новая методика – магнитно-резонансная гистеросальпингография (МР-ГСГ), которая сочетает в себе преимущества и нивелирует недостатки других методов. Однако, упоминания о ней в отечественной литературе крайне малочисленны, и то, в контексте диагностики именно органической патологии органов малого таза [11]. Необходимы дальнейшие качественные исследования по оценке состояния придатков матки (яичников и маточных труб), в том числе при их поражении эндометриоидным гетеротопиями.

При лечении бесплодия, связанного с эндометриозом, принятие клинических решений затруднено, поскольку было проведено мало рандомизированных контролируемых исследований для оценки и сравнения эффективности различных форм лечения. Согласно современным данным, единственными возможными вариантами лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом в настоящее время являются: проведение операции по иссечению/удалению эндометриоидных очагов или применение методик вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [30]. Однако, преимуществ одного метода над другим на настоящий момент не отмечено. Лечение должно быть индивидуализировано в зависимости от клинической ситуации. Необходимо учитывать такие факторы, как возраст женщины, овариальный резерв, семейный анамнез, продолжительность бесплодия, дополнительные факторы бесплодия (мужское, трубное), стадия заболевания по

классификации rASRM, предшествующее хирургическое лечение эндометриоза и наличие болевого синдрома поскольку они будут влиять на выбор лечения [30; 56].

По мнению ведущих научных сообществ крайне необходимо проведение сравнительных исследований для выработки алгоритма обследования, ведения и единой тактики лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом яичников и брюшины.

Таким образом, на сегодняшний день недостаточно научных данных в мировой литературе о месте неинвазивных методов диагностики эндометриоза в практической медицине.

Цель исследования

Улучшить исходы лечения бесплодия у женщин с эндометриозом яичников и брюшины.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность эндометриоза яичников и брюшины в первичной группе женщин с бесплодием, а также в выборке пациенток с бесплодием и подозрением на эндометриоз.

2. Сравнить диагностическую эффективность ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии в верификации различных форм эндометриоза.

3. Оценить эффективность магнитно-резонансной гистеросальпингографии во время проведения магнитно-резонансной томографии в сравнении с хромогидротубацией во время лапароскопии.

4. Оценить динамику болевого синдрома у пациентов до и после хирургического лечения эндометриоза I–III стадии rASRM.

5. Оценить клиническое соответствие индекса фертильности при эндометриозе (EFI) по результатам лапароскопии с индексом фертильности при эндометриозе, адаптированным на основании данных магнитно-резонансной томографии.

6. Оценить эффективность лечения бесплодия (процент наступления беременности) у пациенток с эндометриозом яичников и брюшины (I–III стадии rASRM) в результате хирургического лечения с последующими самостоятельными попытками зачатия, а также в результате применения программ вспомогательных репродуктивных технологий без предварительного хирургического лечения.

Научная новизна исследования

Проведена сравнительная оценка эффективности ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии для диагностики перитонеальных очагов эндометриоза различных локализаций и эндометриом у пациенток с бесплодием и подозрением на эндометриоз. Установлено преимущество чувствительности магнитно-резонансной томографии для диагностики перитонеальных очагов эндометриоза.

Доказана эффективность магнитно-резонансной томографии с одномоментным проведением магнитно-резонансной гистеросальпингографии для комплексной диагностики причин бесплодия.

Впервые предложена оценка баллов и стадии эндометриоза по классификации rASRM на основании данных магнитно-резонансной томографии и адаптированная оценка индекса фертильности при эндометриозе на основании неинвазивного метода диагностики – магнитно-резонансной томографии с одномоментным проведением магнитно-резонансной гистеросальпингографии.

Установлено численное и клиническое согласие при сравнении индекса фертильности при эндометриозе, рассчитанного по результатам магнитно-резонансной томографии с индексом фертильности при эндометриозе, оцененным на основании данных лапароскопии.

Впервые в популяции российских женщин доказана равная эффективность лечения бесплодия при эндометриозе I–III стадии rASRM хирургическим методом и с использованием методик вспомогательных репродуктивных технологий.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлена высокая распространенность эндометриоза в структуре пациенток с бесплодием (20,1%). В структуре женщин с бесплодием и подозрением на эндометриоз распространенность перитонеальной формы заболевания составила – 19,8%, а яичниковой – 23,4%.

Подтверждена диагностическая эффективность ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии для верификации очагов эндометриоза различных локализаций. Для верификации очагов эндометриоза в среднем компартменте малого таза магнитно-резонансная томография обладает чувствительностью 93% и специфичностью 69%, а в заднем – 81% и 99%, соответственно. Максимальная чувствительность (100%) и специфичность (97%) магнитно-резонансной томографии доказана для диагностики эндометриоза в переднем компартменте малого таза. Доказано, что ультразвуковое исследование ($Se = 88\%$, $Sp = 100\%$) наравне с магнитно-резонансной томографией ($Se = 98\%$, $Sp = 90\%$) обладает высокой диагностической эффективностью для верификации эндометриозом.

Диагностическая ценность магнитно-резонансной томографии с магнитно-резонансной гистеросальпингографией в комплексном обследовании при бесплодии подтверждена на основании данных лапароскопии. Определены

показания для выполнения магнитно-резонансной томографии с магнитно-резонансной гистеросальпингографией у пациенток с бесплодием и подозрением на эндометриоз.

Предложен модифицированный расчет индекса фертильности при эндометриозе на основании данных магнитно-резонансной томографии с магнитно-резонансной гистеросальпингографией для принятия решения по тактике лечения бесплодия.

Предложена тактика лечения бесплодия у пациенток после выполнения магнитно-резонансной томографии с магнитно-резонансной гистеросальпингографией. Доказана одинаковая эффективность двух методов лечения бесплодия при эндометриозе I–III стадии rASRM.

Методология и методы исследования

Выполнено проспективное когортное исследование в два этапа. На первом этапе проводилась оценка диагностической эффективности неинвазивных методов (УЗИ и МРТ) в сравнении с данными диагностической лапароскопии для верификации эндометриоза яичников и брюшины с участием 127 женщин. На втором этапе исследования проводился новый набор и формирование групп лечения бесплодия методом рандомизации: в первую группу вошли пациентки, кому проводилось хирургическое лечение эндометриоза с дальнейшими самостоятельными попытками зачатия в течение 1 года (n=50); во вторую вошли женщины, кто прошел лечение бесплодия с помощью методов ВРТ (n=40). Используются клинические и инструментальные методы исследования. Диссертационное исследование проводилось в рамках выполнения государственного задания (уникальный номер реестровой записи 730000Ф.99.1.БВ10АА00006, регистрационный номер НИОКТР 121031100304-2) на кафедре акушерства и гинекологии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Магнитно-резонансная томография продемонстрировала умеренно-высокую чувствительность (от 81 до 100%) и специфичность (от 61 до 100%) для диагностики эндометриоза яичников и брюшины на основании сравнительного анализа с данными лапароскопии. Методика магнитно-резонансной томографии с одномоментным проведением магнитно-резонансной гистеросальпингографии показала себя в качестве комплексного эффективного метода для оценки возможных факторов бесплодия (маточный, трубный и перитонеальный), а также показала высокую степень согласованности с эталоном – хромогидродубацией.

2. Наличие болевого синдрома при эндометриозе не зависит напрямую от стадии заболевания (I–III rASRM) или локализации эндометриoidных очагов в полости малого таза. Однако, у женщин, предъявляющих жалобы на болезненные менструации чаще диагностирован эндометриоз шейки матки, а у пациенток с диспареунией чаще отмечается наличие эндометриoidных очагов на связках матки и яичников.

3. Сравнение двух методов лечения бесплодия при эндометриозе (хирургическое лечение с дальнейшими самостоятельными попытками зачатия и применение методик вспомогательных репродуктивных технологий без предварительного оперативного лечения) не продемонстрировали преимуществ одного метода над другим. Полученные данные свидетельствуют о необходимости принятия клинического решения на основании совокупности данных анамнеза пациентов (наличие/отсутствие операций по поводу эндометриоза ранее, возраст, оценка овариального резерва, наличие сопутствующих факторов бесплодия, желания пациента).

4. Предложен адаптированный расчет индекса фертильности при эндометриозе (EFI) на основании данных магнитно-резонансной томографии. Установлено численное и клиническое согласие с индексом фертильности при эндометриозе, оцененным на основании данных лапароскопии, что вносит

значимый вклад в диагностику, оценку шансов на наступление беременности без использования инвазивных методов дообследования.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность диссертационного исследования достигнута за счет достаточного объема выборки. Полученные результаты проанализированы с помощью современных статистических методов обработки данных, которые отвечали цели и задачам исследования, а также объему выборки пациентов.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 10 научных работ, из которых 5 научных статей в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Результаты исследования представлены на 20-ом международном Конгрессе гинекологической эндокринологии (The 20th Congress Gynecological endocrinology 2022) (Florence, online, 2022); Алмазовском молодежном медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2022); XVI Региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» и Пленуме Правления РОАГ (Санкт-Петербург, 2023), VI Инновационном Петербургском медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2023).

Основные положения диссертации внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с клиникой и лечебную работу подразделений Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора в исследование

Автор участвовал в отборе пациентов согласно критериям включения, в планировании исследования, провел аналитический обзор литературы.

Самостоятельно автором выполнен сбор и систематизация данных клинического обследования, обследование и лечение части пациенток с бесплодием на отделении вспомогательных репродуктивных технологий, обобщение результатов и выполнена статистическая обработка данных, а также апробация результатов, подготовка научных докладов и публикаций по проделанной работе.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и списка литературы. Диссертационное исследование изложено на 136 страницах машинописного текста. Список литературы состоит из 135 источников, включая 15 отечественных и 120 зарубежных. Работа содержит 35 рисунков и 21 таблицу.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Спорные вопросы классификации и терминологии эндометриоза

Эндометриоз – распространенное доброкачественное воспалительное заболевание, при котором отмечается наличие и рост дисфункциональных эндометрио-подобных желез и стромы, часто с реактивным фиброзом и мышечной метаплазией вне матки [119]. Эндометриоз имеет множество форм, способен к инфильтративному росту и склонен к рецидивированию.

Тазовая боль и бесплодие у женщин репродуктивного возраста – самые частые клинические проявления данного заболевания, что серьезно влияет на качество жизни женщин [1; 15] и может потребовать обширного хирургического вмешательства, когда более консервативные варианты лечения неэффективны [7; 78; 79]. Бесплодие – заболевание, характеризующееся невозможностью достичь клинической беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности пары мужчины и женщины к репродукции [8].

По последним данным всемирной организации здравоохранения эндометриоз поражает до 10% женщин репродуктивного возраста, что примерно составляет 190 миллионов женщин во всем мире. Однако, истинная распространенность эндометриоза остается неопределенной, поскольку для окончательного диагноза требуется хирургическая визуализация. Распространённость эндометриоза значительно варьируется в зависимости от группы населения и используемых диагностических методов. У бессимптомных женщин она составляет от 2 до 11%, среди женщин с бесплодием – от 5 до 50%, а среди тех, кого госпитализировали из-за тазовой боли, – от 5 до 21%[104].

Эндометриоидные поражения обычно обнаруживаются в тазу, но могут возникать и в других областях, включая брюшную стенку, диафрагму, кишечник и

легкие – это экстрагенитальная форма эндометриоза. По данным литературы и отечественных клинических рекомендаций генитальный эндометриоз делится на внутренний, т.е. аденомиоз (эндометриоз тела матки), и наружный (эндометриоз промежности, влагалища, шейки матки, ретроцервикальной области, яичников, маточных труб, брюшины, прямокишечно-маточного углубления и др.) [1; 6; 9].

Такой классификации в нашей стране придерживаются уже в течении нескольких десятилетий. Однако, долгие годы исследователи и клинические специалисты пытаются обобщить знания, выявить закономерности и найти или вывести ту идеальную классификацию эндометриоза, которая бы помогла бы чётко выявлять форму и стадию заболевания. Совместными усилиями ведущие организации: Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), Американская ассоциация специалистов в области гинекологической лапароскопии (AAGL), Всемирное общество по эндометриозу (WES) и Европейское общество специалистов в области гинекологической эндоскопии (ESGE) опубликовали в 2021 году список из 49 терминов и определений в области эндометриоза, включая определение самого заболевания (которое представлено в введении) и его подтипов, различных локализаций, вмешательств, симптомов и исходов [25]. Согласно этому консенсусу выделяют следующие формы эндометриоза: перитонеальный или поверхностный (перитонеальные/серозные очаги), глубокий (глубина поражения брюшины – 5 и более мм), эндометриодные кисты яичников (эндометриома), эндометриоз кишечника и мочевого пузыря, ятрогенный и экстрагенитальный эндометриоз, а также в отдельную форму выделили эндометриоз, приводящий к образованию спаечного процесса [25].

Авторы высказывали различные предположения о том, является ли аденомиоз подтипом эндометриоза или другим заболеванием. И пришли к выводу, что аденомиоз – это наличие эктопической ткани эндометрия (его стромы и желез) внутри миометрия, [41] но рассматривать это как форму эндометриоза они не стали и в классификацию не включили. Как возможную причину такого решения они указывают наличие работ по выявлению разных путей патогенеза и клинических проявлений этих заболеваний [129].

По локализации эндометриоза в тазу рабочая группа сформировала следующий список терминов: эндометриоз параректального, паравезикального, пресакрального, превезикального, ректовагинального, ректоцервикального и ректопубического пространства, эндометриоз Дугласова мешка, маточно-крестцовых связок и прямой кишки.

В 1996 году была пересмотрена классификация Американского общества фертильности (R-AFS – сейчас rASRM), которая сейчас является одной из наиболее широко применяемых в мировой практике. Она основана на оценке общей площади поражения в баллах: I и II стадии представляют собой «малые» формы эндометриоза (минимальный и лёгкий), а III и IV стадия – умеренный и тяжелый эндометриоз [102].

Ограничением классификации rASRM является то, что стадия заболевания оценивается визуально во время лапароскопии и основывается только на балльной оценке, без учета клинических симптомов. Согласно классификации rASRM, I и II стадии эндометриоза ставятся при оценке менее 5 и 15 баллов соответственно. При этом, при обнаружении хотя бы одной кисты в яичнике размерами от 1 сантиметра, оценка составляет 16 баллов, что является III стадией заболевания. Однако, сумма баллов по классификации rASRM при наличии как поверхностных, так и глубоких очагов эндометриоза на брюшине, связках матки и яичников, в передне-пузырном и позадиматочном пространстве может не превысить 15, что будет также считаться эндометриозом I–II стадии. Глубокий перитонеальный эндометриоз классифицируется от 2 до 6 баллов в зависимости от его размера. Поскольку эндометриоз является гетерогенным заболеванием, некоторые женщины могут быть классифицированы, как имеющие минимальную или легкую форму эндометриоза с наличием как поверхностных, так и инвазивных очагов [111].

В последнем руководстве ESHRE по диагностике и лечению эндометриоза классификация rASRM является основной для оценки тяжести заболевания и принятия решения о тактике ведения таких пациентов.

Классификация rASRM имеет определенные ограничения из-за неполного описания глубокого эндометриоза. Напротив, классификация Enzian, которая была

внедрена в последнее десятилетие, оказалась наиболее подходящим инструментом для стадирования глубокого эндометриоза [53]. В 2021 году она была дополнена и в настоящий момент создана комплексная система классификации для полного картирования эндометриоза, включая анатомическую локализацию, размер поражений, спаек и степень поражения соседних органов [115].

В 2021 году профессиональная ассоциация лапароскопических хирургов (AAGL) ввели классификацию эндометриоза, основанную исключительно на интраоперационных анатомических данных, для объективной оценки сложности процедуры и тяжести поражения [19].

Проблемой многообразия и разнородности классификаций эндометриоза является отсутствие выявления или очень малая их корреляция с клиническими проявлениями и результатами лечения пациентов, что в последствии мешает формированию единой тактики ведения женщин, страдающих от бесплодия, ассоциированного с эндометриозом яичников и брюшины.

1.2. Диагностика эндометриоза яичников и брюшины

Особенности клинической диагностики эндометриоза яичников и брюшины

При попытках выявления и диагностики этого достаточно распространенного заболевания врач сталкивается не только с проблемой правильной терминологии и классификации, но и с многообразием клинических проявлений. И всегда стоит помнить, что тяжесть симптомов не коррелирует напрямую со степенью заболевания. И клинические проявления, и исходы заболевания, и стандарты ведения и лечения пациенток зависят от локализации и глубины поражений. Поэтому основная задача, успех прогнозирования и лечения и в целом здоровье женщины зависит от ранней диагностики той или иной формы.

Основные симптомы генитального эндометриоза включают нарушения менструального цикла (межменструальные мажущие кровянистые выделения), болевой синдром различной интенсивности, диспареунию, бесплодие и проблемы с вынашиванием беременности [1; 7; 10; 14]. Наиболее частой причиной обращения к врачу являются боли внизу живота и в пояснице, которые могут иррадиировать и усиливаться во время менструации. Интенсивность боли по данным литературы также не имеет прямой зависимости от степени тяжести эндометриоза [35].

При поверхностном эндометриозе тазовой брюшины (перитонеальном эндометриозе) заболевание может протекать бессимптомно [49]. Однако, существуют данные о наличии достаточно ощутимой боли во время менструаций (дисменореи) у пациенток с поверхностной формой заболевания, диагностированной после хирургического лечения [111]. Также в своей работе Fernando M. Reis et al. обнаружили повышенный риск тяжелой диспареунии среди женщины с изолированным поверхностным эндометриозом [111].

Carlo Bulletti et al. сообщают, что до 20–25% пациентов с диагнозом эндометриоза не имеют никаких симптомов [47]. Иногда эндометриоидные очаги оказываются находкой при проведении оперативных вмешательств на органах малого таза или при выполнении лучевых методов исследования – ТВ-УЗИ и МРТ.

Клинических проявлений при эндометриоидных кистах яичников также может не быть, особенно при их малом размере. Однако, по мере их увеличения, пациенты могут ощущать тяжесть в малом тазу, давление на близлежащие органы (мочевой пузырь, кишечник) [66].

Во все клинические рекомендации по диагностике эндометриоза входит объективное обследование пациентки. В ходе визуального осмотра передней брюшной стенки и наружных половых органов, шейки матки в зеркалах возможно своими глазами увидеть очаги эндометриоза.

В опытных руках бимануальное и ректовагинальное исследование может дать много полезной информации: наличие объемных образований придатков, утолщений и/или образований в крестцово-маточных связках, болезненности, смещения или ограничения подвижности матки и ее шейки. Наличие инфильтратов

в ректовагинальной перегородке и крестцово-маточных связках может свидетельствовать о глубоком инфильтративном эндометриозе. Диагноз эндометриоза не исключается, если при гинекологическом исследовании женщин с подозрением на данное заболевание патологии не выявлено.

При том, как поверхностный, так и глубокий эндометриоз, а также эндометриоидные кисты яичников могут проявляться именно бесплодием, т.к. наличие эндометриоидных имплантатов в брюшной полости вызывает воспалительную реакцию, враждебную, как для сперматозоидов, так и для ооцитов [111; 113]. А эндометриоз яичников также способствует снижению овариального резерва, особенно вследствие хирургического лечения, что в свою очередь может являться причиной ухудшения фертильности.

Инструментальные методы диагностики эндометриоза яичников и брюшины

Все больше усилий ученые прикладывают к поиску возможных лабораторных маркеров для быстрой и точной диагностики эндометриоза. Существует множество опубликованных исследований, в которых тестировались потенциальные биологические маркеры на их возможность «предсказывать» наличие или отсутствие эндометриоза, в основном у «симптомных» пациентов. В ряде исследований показана связь некоторых иммунологических маркеров (СА-125, СА19-9, РЭА, IL-6, TNF- α) с наличием эндометриоидных гетеротопий [10; 28; 89; 91; 107]. Но недавно обновленный Кохрановский обзор доступных исследований подтвердил первоначальные выводы, что в настоящее время нет надежных биомаркеров, доступных для клинического использования [45; 72].

Эндометриоз яичников и глубокий эндометриоз легче поддается диагностике т.к. инфильтраты и образования, связанные с эндометриоидными гетеротопиями, с большей вероятностью доступны для пальпации при бимануальном влагалищном осмотре. Их возможно обнаружить с помощью различных методов визуализации,

а клинические проявления при этом могут быть ярче. Для «малых» форм эндометриоза особенно актуален поиск неинвазивных методов диагностики, обладающих высокой специфичностью и чувствительностью. Пациентки с подозрением на эндометриоз, вне зависимости от наличия клинических симптомов, нуждаются в дополнительных исследованиях, в основном включающих ТВ-УЗИ и МРТ. ТВ-УЗИ чаще используется как скрининговый метод, а МРТ – для более детальной и углубленной диагностики. Компьютерная аксиальная томография не играет никакой роли в рутинной оценке эндометриоза, за исключением ограниченных «единичных сценариев» [106].

Будет логично, рассмотреть эффективность методик и особенности современной диагностики той или иной формы эндометриоза по отдельности.

Лучевые методы в диагностике эндометриоза яичников и брюшины

Лучевые методы в диагностике глубокого перитонеального эндометриоза

ТВ-УЗИ – это метод визуализации первой линии из-за его доступности и относительно невысокой стоимости. При выполнении исследования оператор должен обращать внимание на возможность локализации очагов по всей полости таза. Поражения выглядят как гипо- или изоэхогенные твердые узелки, которые могут различаться по размеру и иметь гладкие или неправильные контуры, или как гипоехогенное утолщение стенки кишечника, влагалища и мочевого пузыря [3; 27]. Для выявления облитерации Дугласова пространства был определен хороший прогностический признак – «скользящий знак» [16]. По данным Nisenblat et al. общая чувствительность и специфичность для всех методов трансвагинальной сонографии (ТВ-УЗИ, 3D-ТВ-УЗИ и соновагинография), составляет 79% и 94%, что приближается к критериям сортировочного теста [72]. Но даже в опытных руках

чувствительность и специфичность могут изменяться в зависимости от местоположения очагов [27]. Сложнее всего их обнаружить при глубоком эндометриозе с вовлечением маточно-крестцовых связок или влагалища [42].

По результатам мета-анализа Noventa et al стандартное ТВ-УЗИ показало специфичность более 85% для всех участков локализации глубоких очагов, несмотря на диапазон чувствительности от 50% (мочевой пузырь, стенка влагалища и ректовагинальная перегородка) до 84% (ректосигмовидная область) [126].

Европейское общество урогенитальной радиологии (ESUR) дает рекомендации выполнять МРТ пациентам с предшествующими сомнительными результатами ТВ-УЗИ, как метод второй линии для поиска глубоких форм эндометриоза [57]. Очаги ГЭ при проведении МРТ определяются как имплантаты или тканевые массы, которые проявляются в виде гипоинтенсивных участков и / или гиперинтенсивных очагов на T1- или T2-взвешенных МРТ-изображениях. В метаанализе Nisenblat et al. общая чувствительность и специфичность для диагностики ГЭ независимо от их местоположения составила 94% и 77% соответственно, какой бы протокол или устройство (1,5 или 3,0 Тл) ни использовалось [72].

Согласно метаанализу Medeiros et al., МРТ имеет высокую суммарную чувствительность и специфичность для диагностики глубокого эндометриоза – 83% и 90% соответственно. Чувствительность варьировала от 64% (для мочевого пузыря) до 89% (для Дугласова пространства), а специфичность – от 80% (для крестцово-маточных связок) до 98% (для мочевого пузыря) [20]. Guerriero et al. выявили аналогичную чувствительность и специфичность УЗИ и МРТ для диагностики ГЭ ректосигмовидной области – 85%, 96% и 85%, 95% соответственно. При этом, для верификации очагов крестцово-маточных связок, чувствительность и специфичность у МРТ была выше, чем у УЗИ и составила: 70%, 93% и 67%, 86% соответственно. Аналогично, лучше показатели у МРТ по сравнению с УЗИ при поиске очагов ГЭ в ректо-вагинальной складке: 66% и 97% против 59%, 97% [125].

МРТ является предпочтительным методом визуализации при наличии эндометриoidных очагов выше ректосигмовидной области, при мультифокальных поражениях малого таза. МРТ также следует рассматривать, когда симптомы сильно указывают на глубокий инфильтративный эндометриоз, несмотря на отрицательный результат ТВ-УЗИ [124].

Лучевые методы в диагностике поверхностной формы перитонеального эндометриоза

Неинвазивные методики – УЗИ и МРТ показали очень высокую диагностическую точность для эндометриоза яичников или глубокого эндометриоза [26; 72; 125]. Но ни один из методов визуализации не показал превосходной чувствительности и специфичности для диагностики поверхностного эндометриоза по сравнению с лапароскопией [54; 132]. В исследованиях так и не смогли выявить точные диагностические признаки поверхностного эндометриоза (ПЭ). Из трёх фенотипов ПЭ является наиболее распространенным и остается самым уклончивым к неинвазивным методам диагностики. Только при хирургическом вмешательстве можно с точностью обнаружить изолированный ПЭ. Врачи стали все больше ориентироваться на клинические проявления в отсутствие возможности неинвазивной диагностики. Но это имеет свои ограничения. Некоторые исследования пытались оценить косвенную идентификацию ПЭ с помощью «мягких» маркеров (сильно утолщенная белая линия ($\geq 5,8$ мм) и/или наличие небольших гипоэхогенных узелков в области маточно-крестцовых связок).

Австралийскими исследователями был описан опыт использования усовершенствованной методики ТВ-УЗИ называемой соноподографией (СПГ) с инфузией физиологического раствора, которая по словам авторов позволяет непосредственно увидеть ПЭ. При этом исследовании устанавливали

внутриматочный балонный катетер и через него физиологический раствор вводится в Дугласов карман для создания акустического окна между ультразвуковым датчиком и окружающими структурами, затем проводилась оценка на наличие или отсутствие ПЭ с использованием заранее определенных признаков. Стоит отметить, что оценка проводилась только непосредственно в Дугласовом пространстве, потому что именно там находится жидкость. Прямая визуализация при лапароскопии и гистологическая оценка иссеченного эндометриоза подтвердили результат. В этом проспективном одноцентровом исследовании общая диагностическая эффективность соноподографии составила: точность – 69,1%, чувствительность – 64,9%, специфичность – 100,0%. Делать громкие выводы по этой работе нельзя из-за маленькой выборки пациентов, но при дальнейшем изучении, возможно, это исследование будет полезно для более всесторонней оценки таза и поиска поверхностного эндометриоза Дугласова пространства [109].

Для оценки поверхностных очагов эндометриоза на МРТ используют T1 взвешенные жиронасыщенные аксиальные и сагиттальные плоскости [134]. Поверхностные перитонеальные имплантаты трудно идентифицировать на МРТ, если только они не являются геморрагическими и гиперинтенсивными на T1-взвешенном изображении [43; 46; 51]. Протоколы МРТ, которые используют видео петли, могут идентифицировать сниженную или фиксированную подвижность кишечника, что свидетельствует о наличии спаек, вызванных поверхностным эндометриозом [86; 110].

В метаанализе Wykes, et al. МРТ показала как низкую специфичность, так чувствительность (72% и 79% соответственно), но также присутствовала сильная неоднородность исследований [132]. Два маленьких, включенных в обзор исследования с использованием МРТ 3,0 тесла, показали 100% специфичность и чувствительность от 81 до 95% [33; 60]. Однако, выборка слишком мала, чтобы делать однозначные выводы.

Учитывая обсужденные Wykes et al. факторы и другие доступные данные, можно предположить, что специализированное ТВ-УЗИ и МРТ в опытных руках

могут достигнуть диагностической точности сравнимой с хирургией - золотым стандартом для диагностики эндометриoidных кист яичников и глубокого эндометриоза в малом тазу [132]. Однако, неинвазивная диагностика поверхностной формы заболевания остается актуальной. Серьезная проблема и в настоящее время не может быть точно диагностирована или исключена доступными методами визуализации.

Лучевые методы в диагностике эндометриоза яичников

Чувствительность и специфичность трансвагинального УЗИ в диагностике эндометриом достигают 90% [72]. При этом эндометриомы выглядят как однокамерные кисты яичников с жидкостью, напоминающей матовое стекло. Присутствие папиллярных пристеночных образований или твердых компонентов встречается редко и чаще выявляется при других доброкачественных или злокачественных новообразованиях яичников. Однако, наиболее точная идентификация эндометриoidной кисты яичника остается субъективным впечатлением опытного специалиста.

В литературе есть данные, которые показывают, что наличие эндометриомы в значительной степени связано с проявлениями глубокого эндометриоза [5; 6]. Характерные признаки эндометриомы на МРТ включают округлые структуры с высокой интенсивностью сигнала на T1-взвешенных изображениях и «затененный знак» – переменную низкую интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях. «Затененный знак» – признак, который возникает при высоких концентрациях железа и белка, наблюдаемых при эндометриоме из-за рецидивирующего кровотечения [39; 46; 67]. По данным Nisenblat, et al. для МРТ средняя специфичность и чувствительность аналогичны показателям ТВ-УЗИ (91% и 95% соответственно) [72]. МРТ имеет преимущества перед ТВ-УЗИ в том, что она менее зависима от оператора. Однако, использование этого метода ограничено

из-за низкой доступности и высокой стоимости, а качество изображений может быть снижено из-за перистальтики кишечника. При МРТ мы получаем статичное изображение, а проведение ТВ-УЗИ позволяет в реальном времени выполнить динамическую оценку таза на предмет спаек, на что косвенно указывает облитерация Дугласова пространства или ограниченная подвижность яичников.

Комплексная магнитно-резонансная томография с магнитно-резонансной гистеросальпингографией, как неинвазивный метод при обследовании пациенток с бесплодием и эндометриозом

Бесплодие – это многофакторное заболевание, которое требует комплексного подхода к диагностике и лечению. Эффективность ТВ-УЗИ и МРТ в диагностике различных форм эндометриоза описана выше. И, бесспорно, эти методики вносят неоценимый вклад в оценку состояния матки, эндометрия и яичников. При ультразвуковом исследовании возможна оценка овариального резерва яичников, визуализация новообразований матки и ее придатков, а также представляется возможным заподозрить наличие полипов и аномалий строения матки. Нельзя недооценивать роль МРТ в оценке факторов женского бесплодия: это важный инструмент для визуализации миом, аденомиоза глубокой формы эндометриоза и аномалий мочеполовой системы [29]. МРТ является ключевым методом обследования для выработки тактики перед выполнением оперативного вмешательства [83]. Улучшение точности анатомической оценки достигается за счет многоплоскостных изображений.

Окклюзия маточных труб является наиболее частой анатомической причиной женского бесплодия (до 30-40% случаев) [18]. Поэтому оценка их проходимости – важный и стандартный этап во всем плане диагностики репродуктивных трудностей в паре [96; 103]. Фиброз, который является следствием воспаления, спайки и последствия хирургического лечения эндометриоза – основные

патофизиологические процессы нарушения проходимости маточных труб. Примечательно, что при всех преимуществах визуализации аномалии мочеполовой системы методика МРТ традиционно не используется для оценки состояния и проходимости маточных труб.

Золотым стандартом диагностики проходимости маточных труб исконно считается рентгеновская гистеросальпинография (РГСГ). Однако, к ее недостаткам относится: лучевая нагрузка, использование йодного контраста, низкое контрастное разрешение и ограниченная оценка других тазовых структур (таких как яичники), а также изменений, расположенных за пределами труб и полости матки, которые могут быть связаны с бесплодием [70].

Все чаще в современной литературе упоминается новая методика, которая сочетает в себе преимущества и нивелирует недостатки других методов диагностики проходимости маточных труб. Первые небольшие исследования с описанием методики магнитно-резонансной гистеросальпингографии (МР-ГСГ) были опубликованы еще в начале 21 века (2001 – 2002г) [121; 122].

В 2019 году Volondat и его коллеги представили исследование с участием 26 женщин с бесплодием [81]. В данном исследовании чувствительность и специфичность МР-ГСГ для диагностики проходимости маточных труб и внутриматочной патологии составила 91,7% и 92,0% соответственно [81]. В других исследованиях также было отмечено, что для оценки проходимости маточных труб МР-ГСГ имеет сходную чувствительность и специфичность с методом, который является золотым стандартом [36; 37; 120]. Однако, у МР-ГСГ есть преимущества в виде возможной всесторонней оценки структур женского таза, а также она позволяет избежать ионизирующего излучения [70]. При МР-ГСГ пациент испытывает меньший дискомфорт, чем при традиционной ГСГ, а зависимость от оператора снижается [81].

Работы последнего десятилетия показали целесообразность исследования проходимости маточных труб с помощью МРТ и всей дополнительной диагностики, которую МРТ может предоставить при оценке полости матки и труб [61; 81; 84; 121; 122]. Однако, несмотря на это, в современной научной литературе

мало данных об использовании этого гибридного метода в клинической практике. Упоминания о комплексной МРТ с МР-ГСГ в отечественной литературе крайне малочисленны, и то, в контексте диагностики именно органической патологии органов малого таза [4; 11]. Необходимы дальнейшие качественные исследования по оценке состояния придатков матки (яичников и маточных труб), в том числе при их поражении эндометриодными гетеротопиями.

Хирургический метод диагностики эндометриоза яичников и брюшины

Проведение операции лапароскопическим доступом в настоящее время не является единственным способом для подтверждения и верификации степени распространенности эндометриоза. Ранее гистологическое подтверждение эндометриоза считалось необходимым, хотя положительный морфологический результат (обнаружение желез и/или стромы эндометрия) подтверждал диагноз, а отрицательный – не исключал его наличие [52; 56].

На протяжении 30 лет предыдущих лет диагностическую лапароскопическую операцию считали «золотым стандартом» диагностики различных форм эндометриоза [56; 87]. Прямые визуальные (фотографии) и гистологические подтверждения поражения, с одной стороны, могут являться важным психологическим фактором для женщин, страдающих от симптомов невидимой болезни, помогая им принять этот диагноз. Однако, несмотря на ее широкое распространение, операция с лапароскопическим доступом является дорогостоящей, инвазивной, требует проведения общей анестезии, связана с определенными рисками и после этой процедуры возможно развитие спаечного процесса, который также может способствовать снижению фертильности [78; 79].

Да, эндометриоз чаще воспринимают, как хирургическое заболевание. И действительно, существуют показания для проведения операции, которые не вызывают сомнений. Но вопрос целесообразности именно подтверждения диагноза

эндометриоза путем проведения лапароскопии является наиболее актуальным. Нет сомнений, что любое, даже диагностическое хирургическое вмешательство сопровождается риском инфекционных, тромбоэмболических и других хирургических осложнений.

По данным Charpon С. риск повреждения органов малого таза при лапароскопии составляет 2%, риск повреждения крупных сосудов – 0,001%, а уровень смертности – 0,0001%. Возможно, частота сосудистых осложнений не так велика – до 0,03%, но уровень смертности при таких ситуациях существенен – 15% [34]. В одном исследовании были приведены данные о частоте повреждения кишечника во время гинекологической лапароскопии – от 0,08% до 0,33% [31]. Причем риск катастрофического повреждения желудочно-кишечного тракта наиболее высок при установке троакаров, а не при проведении непосредственных хирургических манипуляций [130]. Гиперкапния и ацидоз возникают в результате поглощения CO_2 и могут привести к нарушению работы миокарда, что может привести к развитию сердечной аритмии [90]. Газовая эмболия – редкое, но очень опасное осложнение лапароскопии. Во время создания пневмоперитонеума движение газа может вызвать пневмомедиастинум, пневмоторакс и пневмоперикард.

Только у трети женщин, перенесших лапароскопическую операцию, будет диагностирован эндометриоз, что означает, что многие здоровые женщины подвергаются ненужному хирургическому риску. Следует взвесить все преимущества и риски лапароскопической хирургии перед принятием решений. И как сказал президент Всемирного общества по эндометриозу (WES) – Paolo Vercellini в 2008 году – «обществу стоит бросить вызов проведению диагностической лапароскопии, ведь неинвазивная диагностика эндометриоза показала свою высокую надежность» [50].

Более 15 лет назад Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) рекомендовало проведение диагностической лапароскопии для визуального осмотра таза и забора ткани на гистологическое исследование [56]. Но эмпирическое лечение может быть начато раньше у молодых женщин с

клиническими проявлениями заболевания. Вполне возможно, что часть из них так и не дойдет до хирургического лечения, т.к. симптомы будут купированы. В связи с этим также встает вопрос о необходимости строгого проведения инвазивной диагностической процедуры.

В 2014 году специалисты ESHRE сообщили, что если при физикальном обследовании и визуализации не выявлены признаки глубокого эндометриоза или эндометриоза яичников, проведение диагностической лапароскопии для выявления заболевания брюшины не рекомендуется, особенно у молодых женщин [56]. Систематический обзор точности лапароскопии в качестве метода диагностики эндометриоза показал, что количество исследований высокого качества, оценивающих ценность визуальной верификации эндометриоза при лапароскопии, ограничено [132]. Более того, в новом клиническом руководстве по диагностике и ведению пациенток с эндометриозом Европейского общества репродукции человека и эмбриологии 2022 г. сообщается о том, что нет превосходства одного из подходов над другим: и диагностическую лапароскопию, и визуализацию (УЗИ и МРТ) в сочетании с эмпирическим лечением можно рассмотреть у женщин с подозрением на эндометриоз [54].

Аргументы в пользу проведения диагностической лапароскопии включают сильное желание женщины иметь окончательный диагноз и показания для одновременного проведения хирургического лечения [94]. К ним относятся: выраженный хронический болевой синдром, который ухудшает качество жизни пациентки и не купируется медикаментозно, глубокие инфильтративные формы заболевания, эндометриома размерами 3–4 см и более, подозрение на недоброкачественную природу опухоли яичника, невозможность доступа к «здоровой» ткани яичника при трансвагинальной пункции фолликулов [17; 47; 56]. Стоит отметить, что при бесплодии остальные показания для оперативного лечения дискуссионны и решение следует принимать в зависимости от возраста и предпочтений пациента, анамнеза заболевания (выполнялась ли уже операция), наличия других факторов бесплодия и состояния овариального резерва [54].

1.3. Современные возможности преодоления бесплодия у пациенток с эндометриозом яичников и брюшины

При лечении бесплодия, связанного с эндометриозом, принятие клинических решений затруднено, поскольку было проведено мало рандомизированных контролируемых исследований для оценки и сравнения эффективности различных форм лечения [98].

Согласно данным многих исследований, для улучшения фертильности у женщин с эндометриозом, как яичников, так и брюшины, подавление функции яичников не применяется (с помощью даназола, агонистов гонадотропин релизинг гормона (аГнРГ), прогестагенов, комбинированных оральных контрацептивов) [32; 74; 93; 123]. Также не доказало свою эффективность назначение послеоперационной супрессивной терапии для увеличения шансов наступления естественной беременности [16; 99; 133]. Однако, последние метаанализы указывают на возможность использования аГнРГ в течение 3 месяцев в качестве послеоперационной гормональной терапии для повышения фертильности. При этом необходимо учитывать риски задержки наступления желанной беременности [44; 76]. В одном систематическом Кокрановском обзоре на данную тему сообщается о том, что если вероятность беременности после операции составляет 34%, то вероятность спонтанного зачатия после операции и послеоперационной медикаментозной терапии будет составлять от 35% до 48% [99]. В этом обзоре также отмечается, что эффективность предоперационной гормоносупрессивной терапии в повышении вероятности наступления беременности по сравнению с хирургическим лечением без дополнительной терапии остаётся неопределённой (ОР 1,18, 95% ДИ от 0,97 до 1,45), так как обзор основан только на одном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) (n=262) низкого качества [99]. По мнению специалистов ESHRE послеоперационное гормональное лечение может быть предложено женщинам для улучшения непосредственного результата

операции, которая была проведена из-за не купируемой медикаментозно боли при эндометриозе.

Согласно современным данным, единственными возможными вариантами лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом в настоящее время являются: проведение операции по иссечению/удалению эндометриоидных очагов или применение методик вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [30]. Лечение должно быть индивидуализировано в зависимости от клинической ситуации. Необходимо учитывать такие факторы, как возраст женщины, овариальный резерв, семейный анамнез, продолжительность бесплодия, дополнительные факторы бесплодия (мужское, трубное), стадия заболевания по классификации rASRM, предшествующее хирургическое лечение эндометриоза и наличие болевого синдрома поскольку они будут влиять на выбор лечения [30; 55; 56].

Хирургическое лечение эндометриоза яичников и брюшины для улучшения фертильности

Вопрос эффективности операции для увеличения вероятности наступления естественной беременности рассматривался в недавнем Кокрановском обзоре [79]. Вывод был сделан на основании доказательств среднего качества трёх РКИ [63; 65; 82]. Хирургическое лечение по сравнению с диагностической лапароскопией увеличивает частоту наступления спонтанной клинической беременности, подтвержденной по УЗИ (ОШ 1,89; 95% ДИ 1,25 до 2,86). Хотя данных о живорождении представлено не было. Аналогичные выводы были сделаны на основе других работ [74; 77]. По результатам метаанализа Adamson и Pasta хирургическое вмешательство для лечения бесплодия, связанного с эндометриозом «малых» форм, по оценкам, привело к увеличению частоты наступления беременности на 38% (95% ДИ 28–48%) в группе пациенток, которым проводилась

лечебная операция по сравнению с контрольной группой без хирургического вмешательства [24]. В двух более ранних РКИ было показано, что хирургическое удаление эндометриoidных имплантатов при эндометриозе минимальной и легкой степени тяжести улучшает фертильность [82; 95]. После получения этих данных была сформулирована общепринятая рекомендация по удалению во время лапароскопической диагностики всех видимых эндометриoidных имплантатов у всех пациенток с эндометриозом. По мнению Adamson, при более тяжелых стадиях эндометриоза хирургический подход, который нормализует анатомическое расположение органов таза и обеспечивает разделение и удаление спаек, может повысить фертильность [21].

Для пациенток с бесплодием и «малыми формами» эндометриоза ранее основная тактика лечения включала лапароскопическую операцию с коагуляцией поверхностных и иссечением глубоких очагов эндометриоза на брюшине (если такие были обнаружены). При обнаружении тонких и плотных спаечных сращений выполняется адгезиолизис. Однако, необходимо тщательно взвешивать пользу и все риски от проведения операции (кровотечение, ранение смежных органов, нарушение кровоснабжения яичников и снижение овариального резерва, постоперационные инфекционные осложнения). Для женщин с бесплодием и установленным диагнозом эндометриоза на основании неинвазивных методов диагностики, решение о проведении хирургического вмешательства зависит от множества факторов [21; 54]. Операция может быть рекомендована на основании наличия болевого синдрома, который не поддается медикаментозному лечению и необходимости выполнения хирургического лечения по поводу сопутствующей гинекологической патологии (например, проведение консервативной миомэктомии).

Особой когортой являются женщины с эндометриозом яичников. Существуют данные, что у женщин с наличием эндометриoidных кист яичников изначально может быть снижен овариальный резерв [100]. Проведение операции может ухудшить ситуацию еще больше, особенно при билатеральном поражении яичников и чрезмерном физическом воздействии (коагуляции) [39; 74]. Удаление

эндометриом до 3–4 см, как перед процедурой ЭКО, так и, в принципе, не рекомендуется, особенно если операция по поводу эндометриоза ранее уже проводилась [87]. Но, операция должна быть предусмотрена в определенных обстоятельствах, например, для снижения болевого синдрома, или когда невозможно надежно исключить злокачественное новообразование яичника или при наличии больших кист [47].

В отношении возможных преимуществ проведения операции для улучшения показателей фертильности у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза уверенных данных не имеется. Таким пациенткам операция часто предлагается в связи с хроническим болевым синдромом или другими выраженными клиническими проявлениями инфильтративного эндометриоза [54]. Эти рекомендации поддерживаются рядом национальных и международных руководств по лечению женщин с эндометриозом и бесплодием [87; 135].

Существует инструмент для оценки шансов на наступление спонтанной беременности после хирургического вмешательства. В 2010 году Adamson и Pasta опубликовали первую проверенную и прогностическую систему – индекс фертильности при эндометриозе (EFI) – для оценки возможности естественного зачатия после лапароскопической операции по поводу эндометриоза [23]. Это система баллов, которая варьируется от 0 до 10, от самой низкой до самой высокой вероятности наступления спонтанной беременности. Оценка индекса EFI основана на анамнестических данных пациентки (возраст, продолжительность бесплодия, наличие беременности в анамнезе) и хирургических факторах (баллы эндометриоза по rASRM, оценка функции и состояния репродуктивных органов: маточных труб с фимбриями и яичников). Преимущество индекса EFI состоит в том, чтобы помочь практикующим врачам сделать выбор между ВРТ и хирургическим лечением без ВРТ [22; 127; 128]. Ограничением индекса EFI является необходимость проведения оперативного вмешательства. Используя данный инструмент, возможно оценить шансы пациентов на спонтанное зачатие, и при необходимости направить на специализированное лечение с применением методик ВРТ без потери драгоценного времени.

Использование методов вспомогательных репродуктивных технологий для преодоления бесплодия при эндометриозе яичников и брюшины

Хотя методику внутриматочной инсеминации (ВМИ) спермой партнера не относят к методам ВРТ, согласно «Справочнику терминологии ВРТ», изданному Всемирной организацией здравоохранения, но ее применяют для лечения бесплодия в том числе у пациентов с эндометриозом [13].

Согласно клиническим рекомендациям ESHRE, у женщин с эндометриозом I–II стадии по классификации rASRM стимуляция яичников с внутриматочной инсеминацией (ВМИ) может быть эффективной и способствовать увеличению частоты живорождения по сравнению с выжидательной тактикой или только ВМИ. Врачи могут рассмотреть возможность проведения ВМИ со стимуляцией яичников в течение 6 месяцев после операции у таких пациенток, так как частота наступления беременности аналогична той, что наблюдается при необъяснимом бесплодии [54; 88].

На данный момент нет рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность ВРТ с отсутствием вмешательств у женщин с эндометриозом. Однако, косвенные доказательства могут быть получены при сравнении результатов ВРТ у женщин с эндометриозом и без него. В своем систематическом обзоре и метаанализе 2013 года (27 исследований с 8984 женщинами) Harb et al. отметили значительно более низкие показатели оплодотворения у женщин с эндометриозом (относительный риск [OR] 0,93; 95% ДИ от 0,87 до 0,99; 7 исследований; 2044 пациента) [114]. Однако, у женщин с эндометриозом I–II стадии по rASRM не наблюдалось значительного снижения частоты имплантации, клинической беременности или живорождения по сравнению с пациентками без этого заболевания [114].

Проведение цикла ЭКО особенно показано при нарушении проходимости маточных труб, наличии мужского фактора бесплодия, а также при наличии операций по поводу эндометриоза в анамнезе [54; 97]. В частности, ЭКО является

эффективным методом для лечения эндометриоза, связанного с бесплодием, после неудачи других видов терапии. Aboulghar M. et al. в своей работе предположили, что, когда целью является лечение бесплодия, ЭКО без предварительной операции, вероятно, будет лучшим вариантом [118]. Таким образом, пациенткам с диагнозом эндометриоза яичников и брюшины может быть предложено пройти цикл ЭКО в качестве лечения первой линии перед любой попыткой хирургического лечения [118].

Хирургическое вмешательство перед использованием ВРТ для улучшения результатов у женщин с перитонеальной формой эндометриоза не проводится рутинно из-за отсутствия явных преимуществ [54]. Однако, согласно исследованию Bulletti, С. и соавторов, комбинированный подход (хирургия + ЭКО) дал более высокий процент наступления беременности – 56,1%, по сравнению с 37,4% после одной только операции [47; 48]. А эффективность в отношении репродуктивных результатов при хирургическом лечении инфильтративного эндометриоза брюшины перед ВРТ неизвестна из-за отсутствия рандомизированных исследований.

Необходимость удаления эндометриом перед использованием методик ВРТ может быть обоснована их размером (более 3–4 см), отсутствием технической возможности для трансвагинальной пункции фолликулов и получения ооцитов, а также невозможностью надежно исключить злокачественное новообразование яичника. Влияние эндометриом на репродуктивные результаты ВРТ было обобщено в недавнем обзоре Alshehre et. al. Количество ооцитов (разница взвешенных средних; WMD -2,25; 95% ДИ 3,43–1,06) и количество извлеченных зрелых ооцитов (MII) (WMD -4,64; 95% ДИ 5,65–3,63) оказалось значительно меньше у женщин с эндометриомами, чем у контрольной группы (женщины без эндометриом, с наличием непроходимых маточных труб или с мужским фактором бесплодия) [116]. Также есть данные о снижении качества яйцеклеток и эмбрионов у женщин с эндометриозом яичников [75]. Измененная фолликулярная среда, представленная повышенными концентрациями прогестерона и интерлейкина-6 и сниженной концентрацией фактора роста эндотелия сосудов, может быть причиной

изменений внутри ооцита, приводящих к нарушению способности яйцеклеток к оплодотворению и снижению качества эмбриона, ухудшающего потенциал имплантации [64]. Данные когортного исследования подтвердили вывод о том, что эндометриома яичника отрицательно влияет на качество и количество ооцитов, но не на общий исход беременности у женщин, проходящих лечение ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в ооцит (ЭКО/ИКСИ) [92]. Эндометриома снижает совокупный коэффициент живорождения за счет уменьшения количества эмбрионов. Хирургическое удаление эндометриомы перед ЭКО/ИКСИ может частично улучшить созревание яйцеклеток и показатели оплодотворения, но не исходы беременности. Однако, согласно метаанализу M Hamdan и соавторов, женщины с эндометриозом яичников и без него, прошедшие процедуру ЭКО/ИКСИ, показали схожие репродуктивные результаты. В то же время частота отмены цикла у женщин с эндометриомами была значительно выше [117]. Хирургическое удаление эндометриом не улучшило результаты ЭКО/ИКСИ по сравнению с пациентками, которые не проходили хирургическое лечение [117]. Эти данные подчеркивают неоднозначность рекомендаций относительно хирургического лечения эндометриоза перед ВРТ, что требует дальнейших исследований.

1.4. Заключение

Несмотря на клинические проявления, диагноз эндометриоза яичников и брюшины ставится далеко не сразу. Часто проходят годы от появлений жалоб до обращения пациентов за помощью, начала обследования и подтверждения диагноза [40]. Поиск эффективной неинвазивной методики для диагностики эндометриоза яичников и брюшины сейчас является приоритетной задачей. УЗИ и МРТ показали свою высокую эффективность в этом вопросе. ТВ-УЗИ может быть методом визуализации первой линии для женщин с подозрением на эндометриоз

яичников, поскольку оно широко доступно, имеет хорошую общую диагностическую точность. Однако, УЗИ при эндометриозе брюшины требует определенных навыков, знаний и опыта. Его основным недостатком является ограничение поля зрения, и в этом случае МРТ является предпочтительным методом визуализации. МРТ также следует рассматривать в центрах, где отсутствует опыт в области диагностики эндометриоза яичников и брюшины по результатам ТВ-УЗИ, и когда симптомы указывают на инфильтративный эндометриоз, несмотря на отрицательный результат УЗИ.

Сократить время обследования женщин с бесплодием и подозрением на эндометриоз яичников и/или брюшины возможно, объединив два исследования в одно. Комплексная МРТ с одновременной МР-гистеросальпингографией (МР-ГСГ) проводится для оценки состояния органов малого таза и проходимости маточных труб. Эта новая методика позволяет получить ответы на несколько вопросов, касающихся причин снижения фертильности. Но данных в мировой литературе об эффективности МРТ с МР-ГСГ для диагностики причин женского бесплодия мало, что требует дальнейшего изучения.

У пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом яичников и брюшины, важнейшим вопросом является выбор метода лечения. Решение о проведении хирургического лечения должно быть взвешенным и основываться на анамнезе пациентки, особенности течения заболевания, наличии сопутствующих факторов бесплодия. В определенных клинических ситуациях правильным решением будет применение методик ВРТ без выполнения оперативного вмешательства. Следует принять во внимание и оценить возможность полного неинвазивного подхода в ведении пациенток с бесплодием и эндометриозом яичников и брюшины, начиная с диагностики возможных причин репродуктивных трудностей в паре (в том числе и для верификации эндометриоза данных локализаций), заканчивая выбором консервативного метода лечения, если клиническая ситуация это позволяет.

По мнению ведущих научных сообществ крайне необходимо проведение сравнительных исследований для выработки алгоритма ведения и единой тактики лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом яичников и брюшины.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объем и общая структура исследования

Отбор участников исследования проводился среди женщин, обратившихся с жалобами на бесплодие в отделение вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России в период с 2019 по 2023 год. Исследование одобрено на заседании Этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (приказ №285 от 10.11.2016г.). План и дизайн исследования утверждены на заседании проблемной комиссии Института перинатологии и педиатрии от 23.12.2021. Подбор пациентов также проводился на базе отделения репродуктивной гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и отделения ВРТ ООО «Дельта Фертилити Клини». Включение пациенток в клиническое исследование производилось после оформления добровольного информированного согласия, утвержденного на заседании этического комитета.

«Бесплодие» диагностировано при отсутствии беременности в течение 12 месяцев (для женщин старше 35 лет – более 6 месяцев) и более при регулярной половой жизни без применения средств контрацепции. Все пациентки прошли комплексное обследование по бесплодию согласно клиническим рекомендациям [8].

На I этапе исследования оценивалась диагностическая эффективность УЗИ и МРТ для верификации эндометриоза яичников и брюшины. После тщательного сбора анамнеза из 417 пациенток с диагнозом «бесплодие» в исследование вошли 248 женщин с подозрением на наличие эндометриоза яичников и брюшины:

- на основании данных анамнеза (наличие болезненных менструаций (дисменореи), боли при половом акте (диспареунии), акте дефекации (дисхезии), мочеиспускании (дизурии), хронической тазовой боли;

- на основании данных эхографического исследования органов малого таза (визуализация эндометриоидных очагов/инфильтратов, эндометриоидных кист яичников);

Ниже представлены критерии включения и невключения в исследование по оценке диагностической эффективности УЗИ и МРТ для верификации эндометриоза.

Критерии включения в исследование:

Женщины репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет);

Установленный диагноз «бесплодие»;

Подозрение на наличие эндометриоза яичников и /или брюшины.

Критерий невключения в исследование:

Другие состояния, сопутствующие заболевания, которые могли быть причиной бесплодия.

ТВ-УЗИ органов малого таза проводилось на начало менструального цикла (на 5–7 день) на аппарате GE Logiq P6 Premium с использованием вагинального датчика с диапазоном частот 4–9 МГц. У пациенток с ультразвуковыми признаками эндометриоза определялись размеры, структура, кровоснабжение эндометриоидных очагов (особое внимание уделялось эндометриомам). Во время исследования также проводился подсчет количества антральных фолликулов (оценка овариального резерва). На этапе выполнения ТВ-УЗИ из исследования исключались пациентки с диагнозом «аденомиоз».

Для дальнейшего обследования по поводу бесплодия и подтверждения диагноза эндометриоза 203 пациенткам выполнена комплексная МРТ с одновременной МР-ГСГ. Данная методика усовершенствована и внедрена в практику работы отделения МРТ ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России под руководством профессора, заслуженного деятеля науки Труфанова Г.Е. врачом лучевой диагностики к.м.н. Сергиеня О.В. [11].

Обследование перед проведением МР-ГСГ включало микроскопическое исследование отделяемого мочеполового тракта и диагностику инфекций, передающихся половым путем, методом полимеразной цепной реакции.

МРТ с МР-ГСГ выполнялась в первую фазу менструального цикла (после окончания менструации и до 9-13 дня). Перед проведением комплексной МРТ с МР-ГСГ пациентке гинекологом устанавливался специализированный катетер (BALTON - KHSG5F) в полость матки и фиксировался в области внутреннего зева (Рисунки 1, 2).

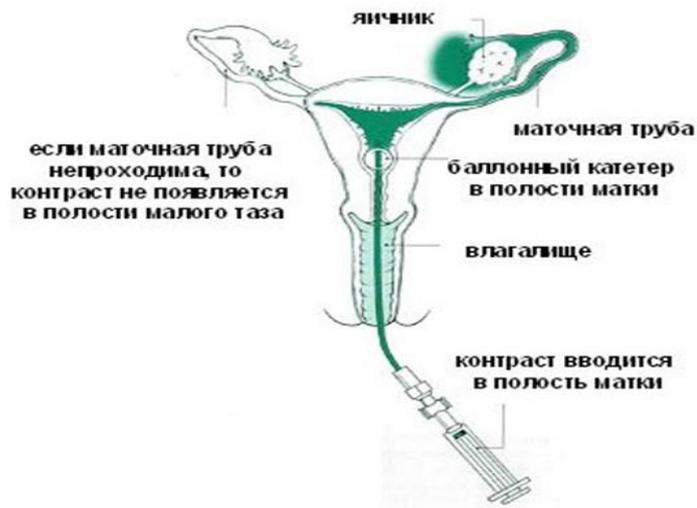


Рисунок 1. Схематичное расположение катетера в полости матки



Рисунок 2. Расположение катетера на магнитно-резонансной томограмме в сагиттальной плоскости (указано стрелкой)

МРТ органов малого таза проводилось врачом лучевой диагностики на аппарате «Espree» (Siemens, Германия) с магнитным полем 1,5 Тесла. Сначала выполнялась преконтрастная серия T1-взвешенных изображений (T1-ВИ) (быстрое градиентное эхо, 3D FLASH). Затем через катетер в полость матки вводилось

контрастное вещество на основе гадолиния, разведенное физиологическим раствором в соотношении 1:19 мл. Этот контраст позволял более точно визуализировать полость матки и маточные трубы и оценить их проходимость при МР-ГСГ (Рисунок 3). В последующем, проводилась постпроцессорная обработка полученных изображений.

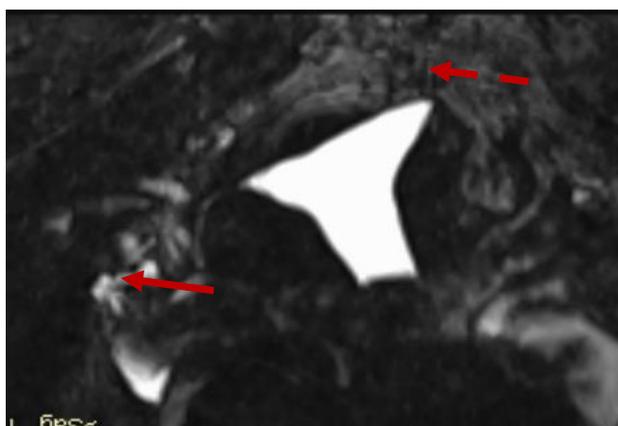


Рисунок 3. Магнитно-резонансное изображение: правая маточная труба проходима на всем протяжении (сплошная стрелка), левая – не проходима в интрамуральном отделе (пунктирная стрелка)

По результатам МРТ оценивались размеры и расположение, форма и структура матки (эндометрий, переходно-соединительная зона, миометрий); ее связочный аппарат; яичники и маточные трубы; брюшина малого таза. Также оценивалась распространенность эндометриоза по подсчету баллов, присваиваемых эндометриoidным очагам аналогично классификации rASRM [102]. Оценка спаечного процесса в баллах не проводилась ввиду отсутствия возможности визуализации соединительной ткани на МР изображениях.

Окончательным этапом обследования пациенток с бесплодием являлась лапароскопическая операция (ЛС) (n = 127). Показаниями к операции служили: хроническая тазовая боль, не купируемая медикаментозно; эндометриомы более 3 см; необходимость хирургического лечения сопутствующей гинекологической патологии (миомэктомия, адгезиолизис, тубэктомия из-за гидро-/сакто-сальпингса). Лапароскопия с последующим гистологическим исследованием являлась «золотым стандартом» диагностики эндометриоза. Операция проводилась

с использованием лапароскопической стойки Karl Storz. Состояние органов малого таза, включая маточные трубы, оценивалось визуально, а их проходимость – с помощью хромогидротубации (ХГТ) с применением метиленового синего.

Эндометриоидные очаги на брюшине визуализировались, как очаги темно-синего/серого/фиолетового/багрового цвета, а эндометриомы, как кисты с густым «шоколадным содержимым». Стадирование эндометриоза проводилось по классификации Американской ассоциации репродуктивной медицины, 1996 года пересмотра (rASRM), согласно которой выделяют 4 стадии заболевания в зависимости от локализации очагов эндометриоза, глубины и размеров поражения, характера спаек (плотные или пленчатые) и степени их распространения [102] (Рисунок 4).

Очаги эндометриоза			Менее 1 см	1 - 3 см	Более 3 см
Брюшина	Поверхностный		1	2	4
	Глубокий		2	4	6
Яичники	Правый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
	Левый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
Облитерация позадматочного пространства				Частичная	Полная
				4	40
Спайки			Менее 1/3 запаяно	1/3- 2/3 запаяно	Более 2/3 запаяно
Яичники	Правый	Пленочные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Пленочные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Маточные трубы	Правая	Пленочные	1	2	4
		Плотные	4 *	8 *	16
	Левая	Пленочные	1	2	4
		Плотные	4 *	8 *	16

Примечание: * - полностью запаянный фимбриальный отдел маточной трубы оценивать в 16 баллов.

Рисунок 4. Пересмотренная в 1996 классификация Американского общества фертильности (rASRM)

Для удаления поверхностных очагов эндометриоза (до 5 мм) использовали коагуляцию. В области параректальной и предпузырной клетчатки глубокие очаги эндометриоза иссекались. С поверхности органов (кишечника) иссечение

эндометриодных инфильтратов проводилось острым путем с ушиванием десерозированных участков. Иссекались также и эндометриодные инфильтраты маточных связок. Резекция связок выполнялась при необходимости. Удаление мелких эндометриодных кист яичников выполнялось путём цистэктомии с иссечением капсулы образования. Не применялась методика дренирования или коагуляции кисты. При необходимости выполнялся сальпингоовариолизис. Установка противоспаечного барьера «Interceed» проводилась на усмотрение хирурга. Для устойчивого гемостаза применялись следующие методы: ушивание дефектов яичников, биполярная коагуляция на область брюшины, при необходимости накладывались викриловые швы на область предпузырной и параректальной клетчатки.

Участницы выбывали из исследования по причинам: по желанию; при прекращении дальнейших попыток зачатия (семейные обстоятельства); при отказе (нежелании, отсутствии показаний) от прохождения всех этапов обследования/лечения. Схема формирования группы для «оценки диагностической точности различных методов верификации эндометриоза» представлена на Рисунке 5.

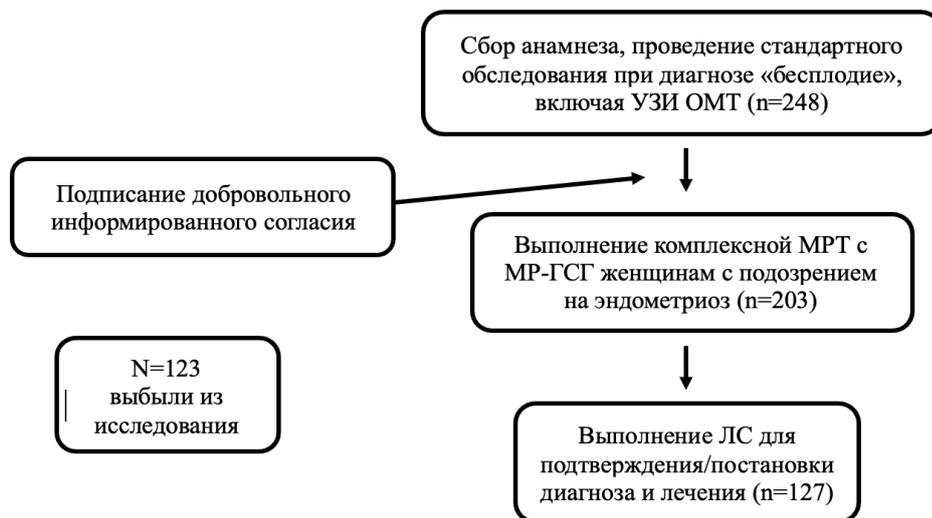


Рисунок 5. Схема формирования группы для «оценки диагностической точности различных лучевых методов верификации эндометриоза»

Проводилось сравнение неинвазивных методов диагностики эндометриоза яичников и брюшины (ТВ-УЗИ и МРТ) с данными лапароскопической операции.

Для более удобной оценки весь малый таз (МТ) разделен на компартменты. В указанных локализациях, на органах малого таза оценивалось расположение, площадь и глубина эндометриоидных гетеротопий (ЭГ). Передний компартмент: маточно-пузырное пространство + мочевой пузырь + мочеточник; средний: шейка матки + Дугласово пространство (ретроцервикально) + связки матки и яичников + маточные трубы; задний: ректо-вагинальная складка + кишечник (Рисунок 6).

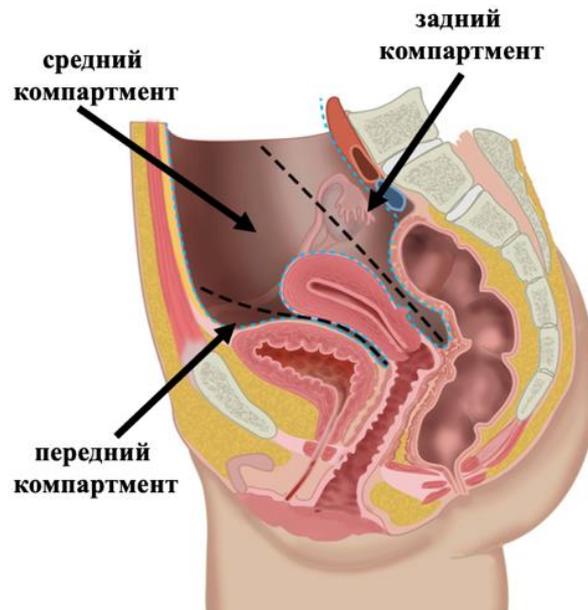


Рисунок 6. Разделение на компартменты малого таза

2.2. Специальные методы исследования – индекс фертильности при эндометриозе (EFI)

Расчет индекса фертильности при эндометриозе (endometriosis fertility index – EFI) включает:

- данные анамнеза (не зависит от метода диагностики)
- результат проведенной лапароскопической операции (оценка наименьшей функции органа (LF-score), подсчет баллов по классификации rASRM (оценка тяжести эндометриоза и «полная оценка» : эндометриоз в баллах и спаечный процесс) (Рисунок7).

Индекс фертильности варьирует от 0 до 10 (где 10 – лучший прогноз для наступления спонтанной беременности).

Расчет индекса фертильности при эндометриозе

Анамнестические данные			Данные хирургического вмешательства		
Фактор	Определение	Баллы	Фактор	Определение	Баллы
Возраст	≤ 35 лет	2	LF-оценка 	От 7 до 8	3
	От 36 до 39 лет	1		От 4 до 6	2
	≥ 40 лет	0		От 1 до 3	0
Длительность периода бесплодия	≤ 3 лет	2	AFS-классификация Оценка эндометриоза	Менее 16	1
	Более 3 лет	0		≥ 16	0
Предыдущие беременности	Наличие	1	AFS-классификация Полная оценка	Менее 71	1
	Отсутствие	0		≥ 71	0
Итог анамнестических данных: 			Итог операционных данных: 		

Индекс фертильности =  + 

Рисунок 7. Расчет индекса фертильности эндометриоза
(адаптировано по Adamson and Pasta, Fertil Steril 2010;94(5):1609-15)

Для расчета наименьшей функции органа (LF-score) необходимо выбрать самый низкий балл в каждой из колонок (слева и справа) и сложить их. В случае отсутствия одного из яичников, для расчета LF-score нужно удвоить выбранный наименьший балл из другой колонки. Методика расчета наименьшей функции органа представлена на Рисунке 8.



Рисунок 8. Расчет минимальной сохраненной функции органа
(адаптировано по Adamson and Pasta, Fertil Steril 2010;94(5):1609-15)

Адаптированное описание баллов, выставляемых, для оценки наименьшей функции органа, представлено в Таблице 1 (перевод с англ.). В своей работе мы применяли комплексную МРТ для диагностики эндометриоза яичников и брюшины, совмещенную с МР-ГСГ для оценки состояния и проходимости маточных труб. В сотрудничестве с врачом отделения МРТ ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, к.м.н. Сергиеня О.В., и заведующим кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации, профессором, з.д.н. Труфановым Г.Е., разработана адаптивная модель расчета минимальной функции органа по данным комплексной МРТ с МР-ГСГ.

Таблица 1 – Описание баллов для оценки наименьшей функции органа по данным лапароскопии и данным комплексной магнитно-резонансной томографии с магнитно-резонансной гистеросальпингографией

Структура	Дисфункция	Описание (перевод с англ.)*	Описание по данным комплексной МРТ с МР-ГСГ
Маточная труба	Легкая (3)	Легкое повреждение серозной оболочки маточной трубы	Небольшое утолщение стенки маточной трубы; расширение труб отсутствует
	Средняя (2)	Умеренное повреждение серозной или мышечной оболочки маточной трубы; умеренное ограничение подвижности	Умеренное повреждение серозной или мышечной оболочки маточной трубы - косвенные признаки хронического сальпингита

Продолжение Таблицы 1

Структура	Дисфункция	Описание (перевод с англ.)*	Описание по данным комплексной МРТ с МР-ГСГ
Маточная труба	Тяжелая (1)	Фиброз маточных труб или узелковый (истмический) сальпингит легкой / средней степени тяжести; серьезное ограничение подвижности	Фиброз маточных труб - деформированы, неправильной формы, извитые; изменения также отмечаются на нативных изображениях; вентильный гидросальпингс
	Нефункционально (0)	Полная непроходимость маточных труб, обширный фиброз или узелковый сальпингит	Полная непроходимость маточных труб
Фимбрии	Легкая (3)	Легкое повреждение фимбрии с минимальным рубцеванием	-//- (присвоение балла аналогичного маточной трубе)
	Средняя (2)	Умеренное повреждение фимбрии с умеренным рубцеванием, умеренной потерей фимбриальной архитектуры и минимальным внутрифимбриальным фиброзом	-//- (присвоение балла аналогичного маточной трубе)
	Тяжелая (1)	Тяжелое повреждение фимбрии с тяжелым рубцеванием, серьезной потерей фимбриальной архитектуры и умеренным внутрифимбриальным фиброзом	-//- (присвоение балла аналогичного маточной трубе)
	Нефункционально (0)	Тяжелое повреждение фимбрии с обширным рубцеванием, полной потерей фимбриальной архитектуры, полной окклюзией маточных труб или гидросальпингсом	Тяжелое повреждение фимбрии с полной окклюзией маточных труб или гидросальпингсом
Яичник	Легкая (3)	Нормальный или почти нормальный размер яичников; минимальное или легкое повреждение серозной оболочки яичников	Нормальный или почти нормальный размер яичников; минимальное или легкое повреждение серозной оболочки яичников (единичные ЭГ)
	Средняя (2)	Размер яичников уменьшен на треть и более; умеренное повреждение поверхности яичника	Размер яичников уменьшен на треть и более; умеренное повреждение поверхности яичника (единичные мелкие кисты, множественные ЭГ)
	Тяжелая (1)	Размер яичников уменьшен на две трети и более; тяжелая травма поверхности яичников	Размер яичников уменьшен на две трети и более; тяжелая травма поверхности яичников (эндометриоидные кисты от 1 см)
	Нефункционально (0)	Яичник отсутствует или полностью покрыт спайками	Яичник отсутствует
Примечание – ЭГ – эндометриоидные гетеротопии; * – Адаптировано по Adamson and Pasta, Fertil Steril 2010;94(5):1609-15			

Оценка баллов эндометриоза по данным комплексной МРТ с МР-ГСГ проводилась аналогично классификации rASRM от 1996 года, основанной на

данных лапароскопической операции (Рисунок 4). Спаечный процесс в баллах не оценивался ввиду отсутствия возможности явной его визуализации по данным МРТ.

Проводилась оценка численного и клинического соответствия индекса фертильности при эндометриозе по данным комплексной МРТ с МР-ГСГ и по результатам лапароскопии.

II этап исследования – сравнение эффективности двух методов лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом яичников и брюшины.

Из 364 пациенток, обратившихся на прием с диагнозом «бесплодие», после тщательного сбора анамнеза во второй этап исследования вошли 216 женщин с подозрением, а также с наличием диагноза «эндометриоз».

Критерии включения в группы лечения бесплодия:

1. Женщины репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет);
2. Женское бесплодие, связанное с другими факторами (N97.8 по МКБ-X);
3. Установленный диагноз «эндометриоз» I–II–III стадии по rASRM.

Критерии невключения в группы лечения бесплодия:

1. Диагноз «эндометриоз» IV стадии по rASRM;
2. Наличие противопоказаний для проведения лечения бесплодия методами ВРТ согласно Приказу Минздрава РФ от 31.07.2020 N 803Н о порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению;
3. Другие факторы бесплодия, которые могли повлиять на тактику лечения: нарушение проходимости маточных труб, патозооспермия;
4. Лечение бесплодия с применением методов ВРТ в анамнезе.

При подписании информированного согласия на участие в исследовании распределение участников по группам лечения осуществлялось методом рандомизации (случайное распределение):

группа 1 (ЛС) – хирургическое лечение бесплодия, связанного с эндометриозом I–III стадии с последующим планированием самостоятельной беременности в течение 12 месяцев (n = 92);

группа 2 (ВРТ) – лечение бесплодия, связанного эндометриозом I–III стадии, с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий без предварительного хирургического лечения ($n = 93$).

Диагностика эндометриоза яичников и брюшины, а также его стадирование для участниц II этапа исследования проводилось на основании данных МРТ с МР-ГСГ. Подсчет баллов rASRM и расчет наименьшей функции органа для оценки индекса фертильности у пациенток проводился по методике, предложенной кафедрой акушерства и гинекологии с клиникой и кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» Минздрава России (см. главу материалы и методы). Описание методики МРТ с МР-ГСГ и хирургического лечения приведено выше (см. п. 2.1.2.). На данном этапе проводилось исключение из участия в исследовании женщин с отсутствием эндометриоза по результату МРТ с МР-ГСГ или ЛС и с IV стадией заболевания. Также, в последующем, еще 15 женщин выбыли из исследования ввиду изменений репродуктивных планов или нежелания предоставлять медицинскую информацию. В первую группу по итогу вошли 50 человек, а во вторую – 40.

Репродуктивные исходы в группе хирургического лечения эндометриоза оценивались по истечении 1 года с момента оперативного лечения. Репродуктивные исходы пациенток из группы лечения бесплодия с использованием методов ВРТ оценивались по результатам 3 попыток переноса эмбрионов в рамках экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и/или переноса размороженного эмбриона в полость матки (КРИО)).

Диагностика беременности производилось на основании определения уровня β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в плазме крови. Критерием наступления беременности являлся уровень β -субъединицы ХГЧ более 25 мМЕ/мл (наличие биохимической беременности). Критерием клинической беременности являлась визуализация плодного яйца в полости матки при ТВ-УЗИ вагинальным датчиком. Данные об исходах беременности собраны на основании данных медицинской документации и после анкетирования женщин при

телефонном разговоре. Схема формирования групп лечения бесплодия при эндометриозе I–II–III стадии по rASRM представлена на Рисунке 9.



Рисунок 9. Формирование групп лечения бесплодия (II этап исследования)

Основным оценочным инструментом для сравнения двух групп лечения явилась частота наступления беременности (ЧНБ).

2.3. Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакетов статистических программ STATISTICA 10 (StatSoft, Inc.) и «IBM® SPSS Statistics Version 26.0» (International Business Machines Corporation, США). При наличии нормального распределения, количественные показатели описывались с помощью средних арифметических величин (M) со стандартным отклонением (SD), а также указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Количественные данные, не имеющие нормального распределения, описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Описание категориальных показателей проводилось с указанием абсолютных значений, процентных долей. Если распределение отличалось от нормального, то сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия

Манна-Уитни. Критерий Уилкоксона использовался при сравнении порядковых показателей в группе пациенток до и после хирургического лечения эндометриоза. При анализе четырехпольных таблиц сопряженности с помощью теста МакНемара проводилось сравнение показателей, характеризующих две связанные совокупности, а сравнение процентных долей выполнялось с помощью точного критерия Фишера. При анализе многопольных таблиц сопряженности сравнение процентных долей выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Проведен сравнительный анализ диагностической эффективности (чувствительности (Se) – вероятность позитива* у субъекта с болезнью; *«позитив» – положительный результат диагностического теста); специфичности – (Sp) - вероятность негатива* у субъекта без болезни; *«негатив» – отрицательный результат диагностического теста) для методов: УЗИ и МРТ в верификации диагноза «эндометриоз». В таблицах результатов указаны следующие общепринятые аббревиатуры: TP (True Positive) – истинно положительные результаты; TN (True Negative) – истинно отрицательные результаты; FP (False Positive) – ложно-положительные результаты; FN (False Negative) – ложно-отрицательные результаты. Помимо чувствительности и специфичности также оценивались: LR[+] – отношение правдоподобий для позитива, т.е. отношение вероятности позитива у субъекта с болезнью к вероятности позитива у субъекта без болезни; LR[-] – отношение правдоподобий для негатива; Prev – распространенность болезни, т.е. ее вероятность до получения результата теста; PPV – предсказательность позитива, т.е. вероятность наличия болезни у субъекта с позитивом; NPV – предсказательность негатива, т.е. вероятность отсутствия болезни у субъекта с негативом.

Отношения правдоподобий для позитивов (LR[+]) и для негативов (LR[-]) являются интегральным показателем информативности признака, независимым от распространенности болезни (Prev). Признаки расцениваются, как приемлемо диагностически информативные, при значениях отношений правдоподобий равных или более 10 ($LR \geq 10$). Используются недавно предложенные индексы клинической полезности (Clinical Utility Index) для позитивов (CUI[+]) и негативов

(CUI[-]). CUI[+] является результатом произведения предсказательности позитива и чувствительности, а CUI[-] является произведением предсказательности негатива и специфичности. Согласно классификации, предложенной Mitchell в 2011 году, для них рекомендованы словесные интерпретации: $\leq 0,49$ - полезность ничтожная (*), от 0,49 до 0,64 – умеренная (**), от 0,64 до 0,81 – хорошая (***) и $\geq 0,81$ – отличная (****). В рамках исследования вычислены точные байесовские доверительные интервалы для всех вышеупомянутых показателей.

Сравнение статистически значимых переменных для методов оценки EFG было проведено с использованием коэффициентов согласия. Для обеспечения надежных и стабильных оценок при сравнении переменных, учитывая возможные изменения в данных, был использован метод бутстреп. Оценка клинического согласия проводилась путем определения процента согласия, который представляет собой долю согласованных результатов от общего числа наблюдений. Для оценки численного согласия использовался коэффициент корреляции Спирмена. Кроме того, рассчитано согласие с помощью коэффициента Каппа Коэна, и для каждого из методов были вычислены 95% доверительные интервалы.

Анализ, направленный на прогнозирование наступления события (наступление беременности), осуществлен с помощью дискриминантного анализа (общая линейная модель). Этот анализ включал пошаговую процедуру (с включением) отбора предикторов. Для оценки силы прогностической модели был использован коэффициент детерминации R^2 .

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты сравнения лучевых методов диагностики эндометриоза яичников и брюшины

Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с бесплодием и клиническими проявлениями эндометриоза

Средний возраст пациентов, включенных в первый этап исследования составил $30,4 \pm 4,8$ лет. Гистограмма распределения возраста пациентов представлена на Рисунке 10.

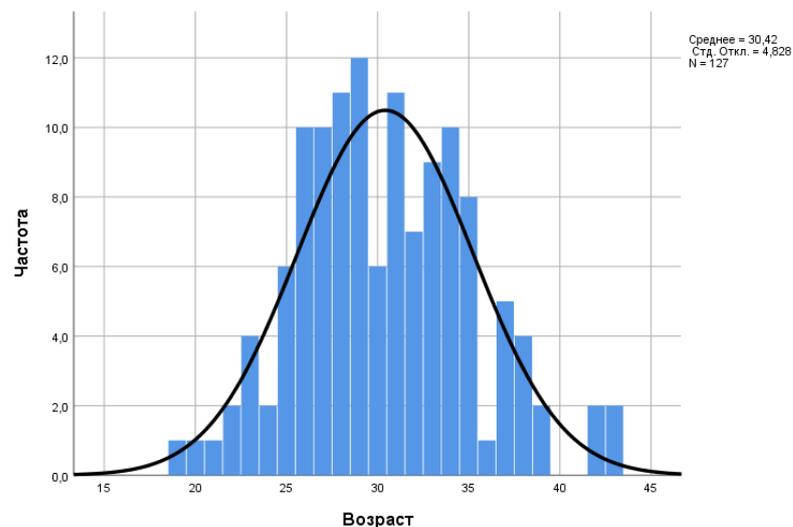


Рисунок 10. Гистограмма распределения возраста пациентов

Из рисунка 10 следует, что в I этап исследования вошли, в основном, женщины в возрастном диапазоне 25–35 лет.

У большинства пациенток бесплодие первичное ($n=83$; 65,4%), со вторичным бесплодием в исследование включены 44 (34,6%) женщины (Рисунок 11). Продолжительность бесплодия у женщин составляла: 6 месяцев – у 36 (28,3%)

пациенток, 1 год – у 32 (25,2%) пациенток, от 1 до 3 лет – у 46 (36,2%) пациенток, более 3-х лет – у 13 (10,2%) пациенток (Рисунок 12).

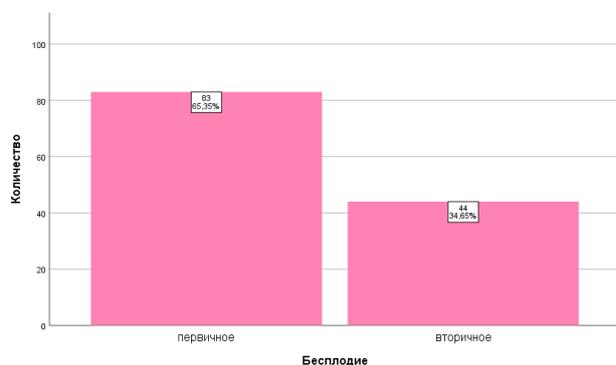


Рисунок 11. Гистограмма распределения характера бесплодия пациентов (первичное/вторичное)

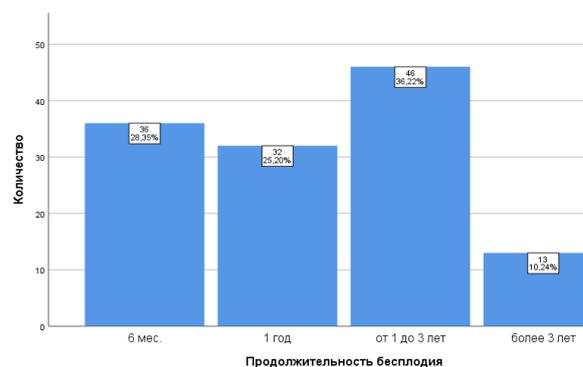


Рисунок 12. Гистограмма распределения продолжительности бесплодия пациентов

В анамнезе беременность ранее отмечена у 44 (34,6%) женщин, роды – у 29 (65,9%), аборт у 18 (40,9%) женщин, выкидыши – 8 (18,2%), внематочная беременность – у 6 (13,6%) женщин.

При сборе анамнеза у женщин отмечали наличие ранее перенесенных генитальных заболеваний. Данные представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Распространенность гинекологических заболеваний в анамнезе участниц I этапа исследования

Гинекологические заболевания в анамнезе	Число больных	
	Абс.	%
Эндометриоз	33	25,9
Новообразования яичников (не эндометриомы)	13	10,3
Воспалительные заболевания	11	8,7
Полип эндометрия	11	8,7
Дисплазия шейки матки	8	6,3
Без патологии	38	29,9
Примечание – Абс. – абсолютные значения		

Согласно Таблице 2, у четверти женщин (25,9%), участвовавших в первом этапе исследования, диагноз эндометриоза уже был установлен (по результатам УЗИ, МРТ органов малого таза или лапароскопии). У 15 (11,8%) женщин в анамнезе отмечено наличие кист яичников (геморрагические, дермоидные, тератомы). Воспалительные заболевания матки и придатков наблюдались у 11 (8,7%) участниц; полипы тела матки – у 11 (8,7%); дисплазия шейки матки – у 8 (6,3%). Отягощенный гинекологический анамнез отмечен у 67 (52,8%) пациенток, включающий внематочную беременность, выкидыши, воспалительные заболевания и операции на органах малого таза. Гинекологические операции проведены в анамнезе у 58 (45,6%) женщин (полипэктомия, тубэктомия, сальпингостомия, цистэктомия, консервативная миомэктомия и др.) (Таблица 3).

Таблица 3 – Перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза в анамнезе участниц I этапа исследования (n=58, 45,6%)

Вмешательство	Число больных	% от общего количества
Цистэктомия (в т.ч. и эндометриомы)	34	26,8
Эндометриоз (удаление очагов)	15	11,8
Гистероскопия (полипэктомия)	21	16,5
Кесарево сечение	17	13,4
Миомэктомия	6	4,7
Тубэктомия	3	2,4
Без операций	69	54,3

Согласно данным Таблицы 3, у большей половины женщин (54,3%) не было в анамнезе операций на органах малого таза. Удаление кист яичников (в т.ч. эндометриоидных) выполнено 34 (26,8%), женщинам, а 15 (11,8%) проведено удаление очагов генитального эндометриоза. Оперативное родоразрешение отмечено у 17 (13,4%) пациенток. Диагностическая/лечебная (с полипэктомией) гистероскопия выполнена 21 (16,5%) женщине, а консервативная миомэктомия – 6

(4,7%). У 3 (2,4%) участниц удалена одна маточная труба по поводу внематочной беременности или гидросальпинкса.

Описание параметров менструального цикла участниц I этапа исследования представлено в Таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика менструального цикла участниц I этапа исследования

Характеристика менструального цикла	Абс	%	Секторно-круговые диаграммы
Регулярность			
Регулярные	81	63,8	 <p>■ регулярный ■ нерегулярный</p>
Нерегулярные	46	36,2	
Обильность			
Умеренные	108	85,0	 <p>■ умеренные ■ обильные</p>
Обильные	19	15,0	
Продолжительность менструальной кровопотери (дни)			
До 4 дней	22	17,3	 <p>■ до 4 дней ■ от 5 до 8 дней ■ от 9 дней</p>
От 5 до 8 дней	100	78,7	
От 9 дней	5	4,0	
Болезненность			
Болезненные	72	56,7	 <p>■ болезненные ■ безболезненные</p>
Безболезненные	55	43,3	

Согласно данным Таблицы 4, менструальный цикл регулярный у большинства женщин. Обильными свои менструации (более 80 мл) отмечали всего 19 (15,0%) женщин, а умеренными (от 5 до 80 мл) – 108 (85,0%). Продолжительность менструального кровотечения составляет до 4 дней – у 22 (17,3%) пациенток, от 5 до 8 дней – у 100 (78,7%) пациенток, от 9 дней – у 5 (4,0%) пациенток.

При оценке болевого синдрома, который может также указывать на наличие эндометриоза, получены следующие данные: боли при половом акте (диспареуния) беспокоили 30 женщин (23,6%); хроническая тазовая боль вне менструации (ХТБ) – 15 (11,8%); 72 (56,7%) женщины отмечали наличие болезненных менструаций (дисменорея). Мажущие кровянистые выделения до и после менструации отмечали 8 женщин из 127 (6,3%).

Распространенность болевого синдрома (наличие одного из симптомов: ХТБ, дисменорея, диспареуния) среди пациенток с подтвержденным эндометриозом по данным лапароскопии (n=84) составила 65,5%, а распространенность клинических проявлений заболевания (наличие хотя бы одного болевого симптома) – 69,0%. Распространенность эндометриоза яичников и брюшины без клинических проявлений («немая форма») в данном исследовании составила – 31,0%.

Результаты неинвазивной диагностики перитонеальной и яичниковой формы эндометриоза лучевыми методами

В результате исследования проводилась оценка эффективности неинвазивных методов диагностики эндометриоза яичников и брюшины. Отдельно оценивалось наличие поверхностных ЭГ на маточных трубах, связках матки (широкая, маточно-крестцовая), яичниках.

В Таблице 5 представлены данные диагностики перитонеальной и яичниковой формы эндометриоза (различные локализации ЭГ) по данным УЗИ.

Таблица 5 – Диагностика перитонеальной и яичниковой формы эндометриоза по данным ультразвукового исследования

Локализация	Диагностировано по УЗИ	Диагностировано по УЗИ впервые, абс. (%)	Подтверждено по ЛС
Эндометриомы (кисты яичника)	49	15 (30,6)	56
Маточно-крестцовая связка	7	5 (71,4)	28
Широкая связка матки	0	0	6
Дугласово пр-во	12	6 (50,0)	26
Маточно-пузырное пр-во	0	0	2
Ректо-вагинальная складка	1	0	7
Шейка матки	1	0	10
Яичник (ЭГ)	11	7 (63,6)	16
Маточная труба	0	0	3
Мочевой пузырь	0	0	1
Мочеточник	1	1 (100,0)	1
Кишечник	0	0	5
Эндометриоз (в целом)	55	26 (47,2)	84
Примечание – Абс. – абсолютные значения			

Из Таблицы 5 следует, что в результате комплексного обследования женщин диагноз эндометриоза яичника по результатам УЗИ поставлен впервые в 15 случаях (при обнаружении кист), в 7 случаях (при обнаружении мелких ЭГ на яичнике). У 6 женщин по результатам УЗИ впервые диагностирован эндометриоз Дугласова пространства, у 5 – маточно-крестцовой связки, у 1 – мочеточника. Впервые диагноз эндометриоза по данным эхографического исследования органов малого таза поставлен 26 участницам (20,5%). Из 248 обследованных женщин с бесплодием у 84 (33,9%) подтвержден диагноз эндометриоза по данным лапароскопии.

Аналогично проводилась оценка локализаций и органов малого таза на предмет наличия эндометриоидных гетеротопий по результатам комплексной МРТ

с МР-ГСГ. В Таблице 6 представлены данные диагностики перитонеальной и яичниковой формы эндометриоза (различные локализации ЭГ) по данным МРТ.

Таблица 6 – Диагностика перитонеальной и яичниковой формы эндометриоза по данным магнитно-резонансной томографии

Локализация	Диагностировано по МРТ	Диагностировано по МРТ (впервые после УЗИ), абс. (%)	Подтверждено по ЛС
Эндометриомы	55	13 (23,6)	56
Маточно-крестцовая связка	21	14 (66,6)	28
Широкая связка матки	6	6 (100,0)	6
Дугласово пр-во	24	12 (50,0)	26
Маточно-пузырное пр-во	2	2 (100,0)	2
Ректо-вагинальная складка	3	2 (66,6)	7
Шейка матки	10	9 (90,0)	10
Яичник (ЭГ)	16	5 (31,3)	16
Маточная труба	1	1 (33,3)	3
Мочевой пузырь	1	1 (100,0)	1
Мочеточник	1	0	1
Кишечник	5	5 (100,0)	5
Эндометриоз (в целом)	82	33 (40,2)	84
Примечание – Абс. – абсолютные значения			

Из Таблицы 6 следует, что после оценки состояния органов малого таза по скрининговому методу – УЗИ, по данным МРТ дополнительно были выявлены эндометриомы еще в 13 случаях, а эндометриоидные гетеротопии – в 5 (31,3%). У 12 женщин по результатам МРТ впервые диагностирован эндометриоз Дугласова пространства, у 14 – маточно-крестцовой связки, у 6 – широкой связки матки. В маточно-пузырном пространстве ЭГ также впервые обнаружены по данным МРТ в 2 случаях, на шейке матки – в 9, на кишечнике – в 5, а на маточной трубе и мочевом пузыре – по одному случаю. Впервые диагноз эндометриоза по данным МРТ органов малого таза поставлен еще 33 участницам (25,9%).

Сравнение эффективности ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии для диагностики эндометриоза в целом (перитонеальная и яичниковая формы)

В Таблице 7 представлено распределение чувствительности и специфичности двух исследуемых лучевых методов (МРТ и УЗИ) для диагностики эндометриоза по локализациям.

Таблица 7 – Карта распределения чувствительности и специфичности двух исследуемых лучевых методов диагностики эндометриоза по локализациям

Локализация	МРТ		УЗИ		Подтв. по ЛС	p, МРТ	p, УЗИ
	Se	Sp	Se	Sp			
Эндометриоз	0,98	0,40	0,65	0,98	84	0,0001	0,0001
Эндометриомы	0,98	0,90	1,00	0,88	56	0,0001	0,0001
Дугласово пр-во (ретроцервикально)	0,92	0,69	0,46	0,98	26	0,0001	0,0001
Маточно-пузырное пр-во	1,00	0,97	–	–	2	0,002	–
Ректо-вагинальная складка	0,43	0,99	0,14	1,00	7	0,001	–
Маточно-крестцовые связки	0,75	0,93	0,25	1,00	28	0,0001	0,0001
Широкая связка матки	1,00	0,99	0,00	1,00	6	0,0001	–
Шейка матки	0,91	0,97	0,09	0,98	11	0,0001	0,76
Кишка	1,00	0,98	0,00	1,00	7	0,0001	–
Мочевой пузырь	1,00	1,00	0,00	1,00	1	0,008	–
Мочеточник	1,00	1,00	1,00	1,00	1	0,008	0,008
Яичник (ЭГ)	1,00	0,99	0,73	1,00	15	0,0001	0,0001
Маточная труба	1,00	0,75	1,00	0,25	4	0,005	0,572
Гидросальпингс	0,91	0,98	0,82	1,00	11	0,0001	0,0001
Проходимость маточных труб	0,80	1,00	–	–	15	0,0001	–
В среднем:	0,85	0,91	0,44	0,94	–	–	–

Примечание – Подтв. – подтверждено; Se – чувствительность; Sp – специфичность; ЛС – лапароскопия; ЭГ – эндометриоидная гетеротопия; МТ – малый таз; p – значимость точного критерия Фишера для решающего правила, построенного по выборочным наблюдениям МРТ или УЗИ

Данные Таблицы 7 характеризуют МРТ как намного более чувствительный, но менее специфичный инструмент диагностики эндометриоза, чем УЗИ. Как УЗИ, так и МРТ с высокой долей вероятности различают пациентов с эндометриозом и без него. Однако, данный критерий Фишера не сработал для УЗИ в локализации «шейка матки», «маточная труба», «мочеточник» (не отличает пациенток с эндометриозом и без него). Это связано с минимальным количеством пациенток с эндометриозом в данных локализациях.

Проводилось также сравнение УЗИ и МРТ с «золотым стандартом» диагностики эндометриоза – с лапароскопией (ЛС) в различных компартментах малого таза. Значимость критерия Фишера для решающего правила, построенного по выборочным наблюдениям МРТ или УЗИ для всех компартментов составила $p < 0,0001$, кроме:

- Передний компартмент: Значимость точного критерия Фишера для решающего правила, построенного по выборочным наблюдениям МРТ – $p < 0,0001$; УЗИ – $p = 0,032$.
- Задний компартмент: Значимость точного критерия Фишера для решающего правила, построенного по выборочным наблюдениям МРТ – $p < 0,0001$; УЗИ – $p = 0,077$.

Таким образом, в переднем и заднем компартменте УЗИ различает пациенток с эндометриозом и без него статистически не значимо.

В Таблице 8 представлена диагностическая эффективность МРТ и УЗИ в сравнении с ЛС для верификации эндометриоза в целом (все локализации вместе).

Таблица 8 – Диагностическая эффективность магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования в сравнении с лапароскопией для верификации эндометриоза (n=84; 66,1%)

Эндометриоз, МРТ - ЛС					
TP	FP	FN	TN		
82	26	2	17		
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>
0,8 0,98 ₁	0,22 0,4 _{0,58}	0,58 0,76 _{0,93}	0,72 0,89 ₁	1,45 1,6 _{1,8}	0 0,05 _{0,2}
<i>CUI[+]</i>		<i>CUI[-]</i>		Cohen's Kappa	
0,74 ***		0,36*		0,43	
Эндометриоз, УЗИ - ЛС					
TP	FP	FN	TN		
55	1	29	42		
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>
0,47 0,65 _{0,82}	0,8 0,98 ₁	0,8 0,98 ₁	0,42 0,59 _{0,77}	32,3 32,5 _{32,7}	0,18 0,4 _{0,53}
<i>CUI[+]</i>		<i>CUI[-]</i>		Cohen's Kappa	
0,64***		0,58**		0,54	
Примечание – **** – отличная полезность; *** – хорошая; ** – умеренная; * – ничтожная					

Согласно Таблице 8:

Сравнение МРТ с ЛС: Высокая чувствительность в 98% говорит о способности метода точно выявлять положительные случаи. Низкая специфичность в 40% указывает на ограниченность метода в точном исключении отрицательных случаев. Умеренные значения NPV (89%) и PPV (76%) свидетельствуют о достаточной точности метода в исключении отрицательных случаев и подтверждении положительных. Положительное отношение вероятности (LR+) 1,63 свидетельствует о некоторой уверенности в правильном диагнозе при

положительном результате, тогда как низкое отношение вероятности (LR-) 0,05 указывает на высокую надежность метода в исключении отрицательных случаев. Индексы CUI+ и CUI- также показывают умеренную эффективность метода как в подтверждении, так и в исключении результатов. Умеренное значение коэффициента Коэна в 0,43 указывает на среднюю степень согласованности между методом и эталоном.

Сравнение УЗИ с ЛС: Уровень чувствительности в 65% указывает на средний уровень способности метода выявлять положительные случаи. Высокая специфичность в 98% говорит о высокой точности метода в исключении отрицательных случаев. NPV в размере 59% и PPV в размере 98% указывают на среднюю способность метода исключать отрицательные случаи и подтверждать положительные. Очень высокое положительное отношение вероятности (LR+) в 32,5 указывает на высокую уверенность в правильном диагнозе при положительном результате, в то время как низкое отношение вероятности (LR-) 0,36 говорит о хорошей надежности метода в исключении отрицательных случаев. Индексы CUI+ и CUI- также показывают умеренную эффективность метода как в подтверждении, так и в исключении результатов. Среднее значение коэффициента Коэна в 0,54 указывает на среднюю степень согласованности между методом и эталоном.

Среднее арифметическое чувствительности и специфичности для МРТ – 0.69, для УЗИ – 0.82. Это свидетельствует о том, что использование метода УЗИ более эффективно для диагностики эндометриоза.

Таким образом, метод УЗИ демонстрирует более высокую уверенность в правильном диагнозе при положительном результате (высокий LR+ и Cohen's Карра), но при этом МРТ более эффективна в выявлении положительных случаев (высокая чувствительность).

Сравнение эффективности ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии для диагностики эндометриoidных гетеротопий на брюшине малого таза в структуре перитонеальной формы эндометриоза

Для более удобной оценки весь малый таз (МТ) разделен на компартменты. В указанных локализациях, на органах малого таза оценивалось расположение, площадь и глубина эндометриoidных гетеротопий.

Результаты диагностики перитонеального эндометриоза в переднем компартменте малого таза (маточно-пузырное пространство + мочевой пузырь + мочеточник)

Методом МРТ у 16 (12,6 %) пациенток обнаружены ЭГ в области переднего компартмента МТ; методом УЗИ – у 11 (8,7 %) женщин; методом ЛС – у 16 (12,6%) пациентов. Графические данные представлены на Рисунке 13.

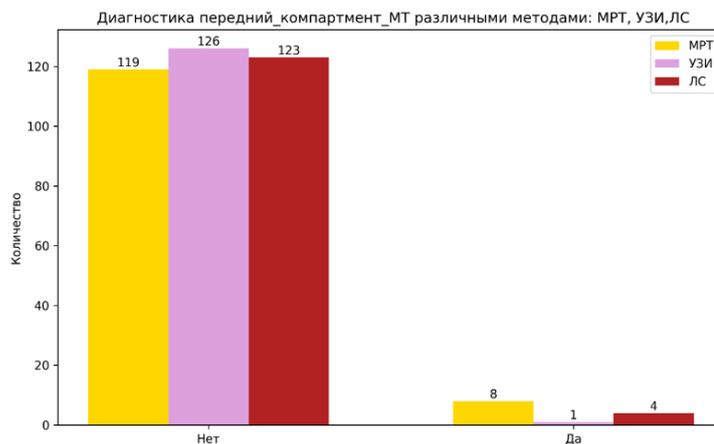


Рисунок 13. Диагностика эндометриoidных гетеротопий в переднем компартменте малого таза различными методами (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, лапароскопия)

В Таблице 9 представлена диагностическая эффективность МРТ и УЗИ в сравнении с ЛС для поиска ЭГ в переднем компартменте МТ.

Таблица 9 – Диагностическая эффективность магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования в сравнении с лапароскопией для верификации эндометриoidных гетеротопий в переднем компартменте МТ (n=4; 3,1%)

Эндометриоз в переднем компартменте МТ, МРТ - ЛС					
TP	FP		FN	TN	
4	4		0	119	
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>
0,82 1 ₁	0,79 0,97 ₁	0,32 0,5 0,68	0,82 1 ₁	33,2 33,3 33,5	0 0 0,18
<i>CUI[+]</i>		<i>CUI[-]</i>		Cohen's Kappa	
0,5 **		0,97****		0,65	
Эндометриоз в переднем компартменте МТ, УЗИ - ЛС					
TP	FP		FN	TN	
1	0		3	123	
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>
0,07 0,25 0,43	0,82 1 ₁	0,82 1 ₁	0,8 0,98 ₁	-	0,57 0,75 0,92
<i>CUI[+]</i>		<i>CUI[-]</i>		Cohen's Kappa	
0,25*		0,98****		0,39	
Примечание – **** – отличная полезность; *** – хорошая; ** – умеренная; * – ничтожная					

Согласно Таблице 9:

Сравнение МРТ с ЛС: МРТ демонстрирует высокую чувствительность (*Se*), достигая 100% и специфичность (*Sp*) = 97%. *PPV* составляет 50%, указывая на возможность ложно положительного результата, в то время как *NPV* равен 100%, что отражает вероятность правильного исключения отрицательных случаев. *LR+* составляет 33,3, говоря о высокой информативности положительных результатов, в то время как *LR-* равен 0, подчеркивая надежность отрицательных результатов. *CUI+* указывает на 50% надежности как положительных, так и отрицательных результатов, а *CUI-* в 0,97 подтверждает очень высокую надежность отрицательных результатов. Cohen's Kappa равен 0,65, что свидетельствует о хорошей степени

согласованности. Таким образом, МРТ обладает высокой точностью в выявлении положительных и отрицательных случаев.

Сравнение УЗИ с ЛС: УЗИ демонстрирует низкую чувствительность (25%) при высокой специфичности (100%). Очень высокие значения NPV (97,62%) и PPV (100%) свидетельствуют о высокой точности в исключении отрицательных случаев и определении положительных случаев соответственно. Отсутствие ложноположительных результатов делает невозможным вычисление LR+, но LR- в 0,75 указывает на некоторую вероятность ложноотрицательных результатов. CUI+ в 0,25 говорит о низкой надежности положительных результатов, в то время как CUI- в 0,98 подтверждает очень высокую надежность отрицательных результатов. Умеренная степень согласованности (Cohen's Карра) подчеркивают умеренную эффективность УЗИ в данном контексте.

Среднее арифметическое чувствительности и специфичности для МРТ – 0.98, для УЗИ – 0.62. Это свидетельствует о том, что использование метода МРТ более эффективно для диагностики эндометриoidных гетеротопий в переднем компартменте малого таза.

Таким образом, метод МРТ выглядит более предпочтительным в диагностике, обладая более высокой чувствительностью и специфичностью, а также подтвержденной хорошей согласованностью и отсутствием статистически значимых различий.

Результаты диагностики перитонеального эндометриоза в среднем компартменте малого таза (шейка матки + Дугласово пространство (ретроцервикально) + связки матки и яичников + маточные трубы)

Методом МРТ у 71 (55,9 %) пациентки обнаружены ЭГ в области среднего компартмента МТ; методом УЗИ – у 18 (14,7 %) женщин; методом ЛС – у 43 (33,9%) пациентов. Графические данные представлены на Рисунке 14.

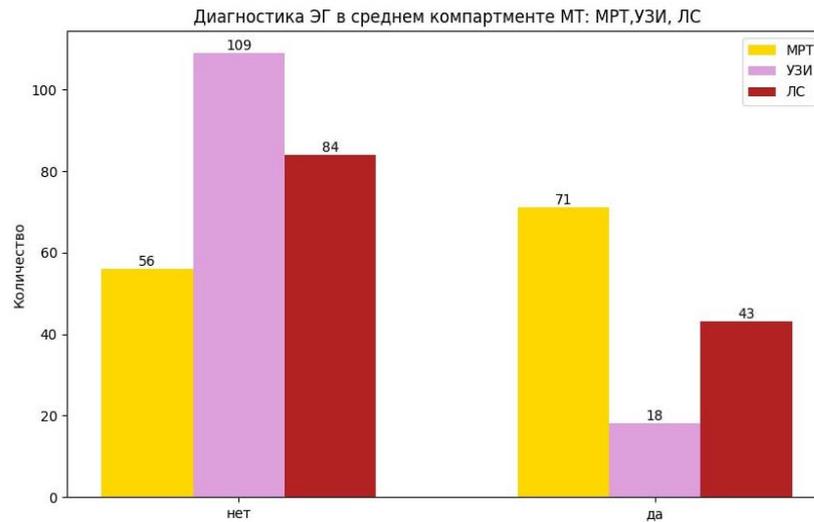


Рисунок 14. Диагностика эндометриoidных гетеротопий в среднем компартменте малого таза различными методами (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, лапароскопия)

В Таблице 10 представлена диагностическая эффективность МРТ и УЗИ в сравнении с ЛС для поиска ЭГ в среднем компартменте МТ.

Таблица 10 – Диагностическая эффективность магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования в сравнении с лапароскопией для верификации эндометриoidных гетеротопий в среднем компартменте малого таза (n=43;33,9%)

Эндометриоз в среднем компартменте МТ, МРТ - ЛС					
TP	FP	FN	TN		
38	33	5	51		
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>
0,76 0,88 0,95	0,55 0,61 0,64	0,46 0,54 0,58	0,82 0,91 0,97	1,68 2,25 2,68	0,1 0,19 0,43
<i>CUI[+]</i>		<i>CUI[-]</i>		Cohen's Kappa	
0,49 **		0,56**		0,43	

Продолжение Таблицы 10

Эндометриоз в среднем компартменте МТ, УЗИ - ЛС					
TP	FP		FN	TN	
17	1		26	83	
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>
0,3 0,4 0,42	0,94 0,99 1	0,73 0,94 1	0,73 0,76 0,77	5,2 33,2 668,6	0,58 0,61 0,74
<i>CUI[+]</i>		<i>CUI[-]</i>		Cohen's Kappa	
0,38*		0,75***		0,45	
Примечание – **** – отличная полезность; *** – хорошая; ** – умеренная; * – ничтожная					

Согласно Таблице 10:

Сравнение МРТ с ЛС: МРТ обладает высокой чувствительностью (88%) и невысокой специфичностью (61%). Это означает, что МРТ эффективна в выявлении положительных случаев, но менее точна в определении отрицательных случаев. PPV составляет 94,1%, что указывает на возможность ложноположительных результатов. Это может требовать дополнительной проверки для повышения достоверности положительных результатов. LR+ равный 2,25 указывает на то, что положительный результат МРТ (наличие ЭГ) имеет в 2 раза большую вероятность быть верным, чем ложным. Это говорит о том, что положительные результаты МРТ весьма информативны и подтверждают наличие эндометриозных очагов. LR- равный 0,2 означает, что отрицательный результат МРТ (отсутствие ЭГ) имеет в 5 раз большую вероятность быть верным, чем ложным. Это указывает на высокую надежность отрицательных результатов МРТ в исключении наличия эндометриоза. Значение CUI+ в 0,49 говорит о том, что 49% положительных результатов МРТ являются правильными. Значение CUI- в 0,56 указывает на более высокую надежность отрицательных результатов МРТ (56%). Cohen's Kappa равен 0,43, что свидетельствует о средней степени согласованности между результатами МРТ и ЛС.

Сравнение УЗИ с ЛС: Низкая чувствительность (Se) (40%) говорит о том, что УЗИ может пропускать значительное количество положительных случаев. Однако, высокая специфичность (Sp) (99%) и значения LR+ и LR- свидетельствуют о хорошей способности метода верно классифицировать отрицательные и положительные случаи соответственно. CUI подчеркивает, что результаты УЗИ, особенно положительные, могут быть не всегда надежными. Важно учесть эту неопределенность при интерпретации результатов. Наличие умеренной согласованности (Cohen's Kappa = 0,45) подчеркивают важность внимательной интерпретации результатов и возможной коррекции выбора метода диагностики.

Среднее арифметическое чувствительности и специфичности для МРТ – 0.81, для УЗИ – 0.68. Это показывает, что МРТ обладает лучшей различительной способностью по сравнению с УЗИ.

Таким образом, оба метода обладают своими сильными и слабыми сторонами. МРТ проявляет более высокую чувствительность, но может иметь проблемы с ложноположительными результатами. УЗИ, в свою очередь, имеет высокую специфичность, но ограничено в чувствительности. При принятии решения о выборе между этими методами, важно учитывать конкретные цели и контекст медицинского исследования, а также возможность внесения коррекций для повышения точности результатов.

Результаты диагностики перитонеального эндометриоза в заднем компартменте малого таза (ректо-вагинальная складка + кишечник)

Методом МРТ у 14 (11 %) пациенток обнаружены эндометриоидные гетеротопии в области заднего компартмента МТ; методом УЗИ – у 4 (3,1 %) пациенток; методом ЛС – у 16 (12,6%) пациентов. Графические данные представлены на Рисунке 15.

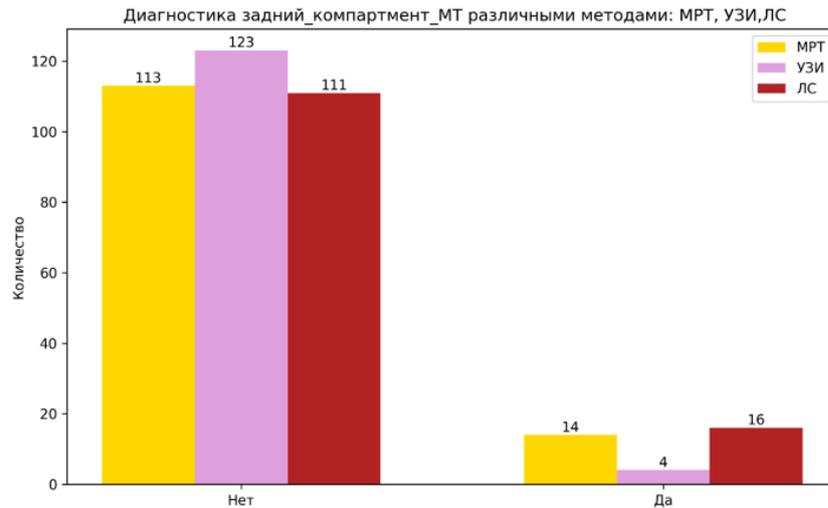


Рисунок 15. Диагностика эндометриоидных гетеротопий в заднем компартменте малого таза различными методами (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, лапароскопия)

В Таблице 11 представлена диагностическая эффективность двух методов – МРТ и УЗИ в сравнении с лапароскопией для поиска эндометриоидных гетеротопий в заднем компартменте МТ.

Таблица 11 – Диагностическая эффективность магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования в сравнении с лапароскопией для верификации эндометриоидных гетеротопий в заднем компартменте малого таза (n=16; 12,6%)

Эндометриоз в заднем компартменте МТ, МРТ - ЛС							
TP		FP		FN		TN	
13		1		3		110	
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>		
0,63 0,81 0,99	0,81 0,99 ₁	0,75 0,93 ₁	0,8 0,97 ₁	80,8 81 _{81,18}	0,02 0,19 _{0,37}		
<i>CUI[+]</i>		<i>CUI[-]</i>		Cohen's Kappa			
0,75 ***		0,96****		0,85			

Продолжение Таблицы 11

Эндометриоз в заднем компартменте МТ, УЗИ - ЛС					
TP	FP	FN	TN		
2	2	14	109		
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>
0,12 _{0,3}	0,98 ₁	0,5 _{0,68}	0,89 ₁	5,82 _{6,18}	0,9 ₁
<i>CUI[+]</i>		<i>CUI[-]</i>		Cohen's Kappa	
0,06*		0,87****		0,16	
Примечание – **** – отличная полезность; *** – хорошая; ** – умеренная; * – ничтожная					

Согласно Таблице 11:

Сравнение МРТ с ЛС: МРТ демонстрирует высокую чувствительность (81%) и специфичность (99%), что свидетельствует о его эффективности в правильном выявлении как положительных, так и отрицательных случаев. NPV в 97% и PPV в 93% подчеркивают вероятность правильного исключения отрицательных случаев и правильного определения положительных случаев соответственно. Высокие значения LR+ и CUI-, а также очень низкое значение LR- свидетельствуют о надежности метода. Cohen's Kappa в 0,85 подтверждает высокую степень согласованности. Общий вывод подчеркивает высокую точность и достоверность МРТ в диагностике ЭГ в заднем компартменте МТ.

Сравнение УЗИ с ЛС: УЗИ показывает низкую чувствительность (12%) и высокую специфичность (98%). NPV в 89% свидетельствует о вероятности правильного исключения отрицательных случаев. Однако PPV в 50% указывает на невысокую вероятность правильного определения положительных случаев. LR+ в 6 подчеркивает высокую информативность положительных результатов, но LR- в 0,9 указывает на относительно высокую вероятность ложноотрицательных результатов. CUI для положительных результатов в 0,06 говорит о невысокой надежности положительных результатов. Cohen's Kappa в 0,16 свидетельствует о

низкой степени согласованности между результатами УЗИ и ЛС. Таким образом, УЗИ имеет ограниченную эффективность в диагностике ЭГ в заднем компартменте МТ.

Среднее арифметическое чувствительности и специфичности для МРТ – 0.90, для УЗИ – 0.55. Это показывает, что МРТ обладает лучшей различительной способностью по сравнению с УЗИ.

Таким образом, МРТ представляет собой более надежный метод в диагностике ЭГ в заднем компартменте МТ, обеспечивая высокую чувствительность и специфичность, а также высокую степень согласованности между результатами МРТ и ЛС. Метод УЗИ, в свою очередь, хотя и обладает высокой специфичностью, но имеет выраженные ограничения в чувствительности и других параметрах, что делает его менее предпочтительным методом в диагностике ЭГ в заднем компартменте МТ.

Особенности диагностики инвазивных форм перитонельного эндометриоза

Проводилась оценка наличия и глубины инвазии очагов инфильтративной формы эндометриоза в стенку органов малого таза по данным УЗИ, МРТ и ЛС. Графические данные представлены на Рисунке 16.

По результатам УЗИ только у 1 пациентки (0,8 %) зарегистрировано инвазивное поражение крестцово-маточной связки на 1/5 глубины, которое впоследствии не подтвердилось по данным ЛС. Методом МРТ инвазия в стенку до 1/5 толщины обнаружена у 12 (9,4 %) пациенток (в 2 случаях (16,7%) – в стенку маточной трубы и широкую связку матки; в 5 случаях (41,7%) – в стенку шейки матки; в 1 случае (8,3%) – в стенку шейки матки и кишки; в 4 случаях (33,3%) – инвазивное поражение крестцово-маточной связки в инфильтрате с шейкой матки). По данным ЛС глубина инвазии подтверждена в 9 (75%) случаях, а у 3 женщин инфильтративного поражения (инвазии в стенку органа) выявлено не было.

Методом МРТ инвазия в стенку до $\frac{1}{4}$ толщины стенки кишки обнаружена у 2 (1,6%) пациенток, у одной из них глубина инвазии подтверждена по данным ЛС, у второй участницы глубина эндометриоидного поражения оказалась больше – до $\frac{1}{2}$ толщины стенки кишки. По данным МРТ инвазия до $\frac{1}{2}$ стенки кишки обнаружена у одной (0,8%) женщины, эти же данные подтверждены по результатам ЛС. Методом ЛС инвазия в крестцово-маточную связку до $\frac{1}{5}$ обнаружена у 1 (0,8%) пациентки (данное поражение не было заподозрено ни по данным УЗИ, ни по данным МРТ).

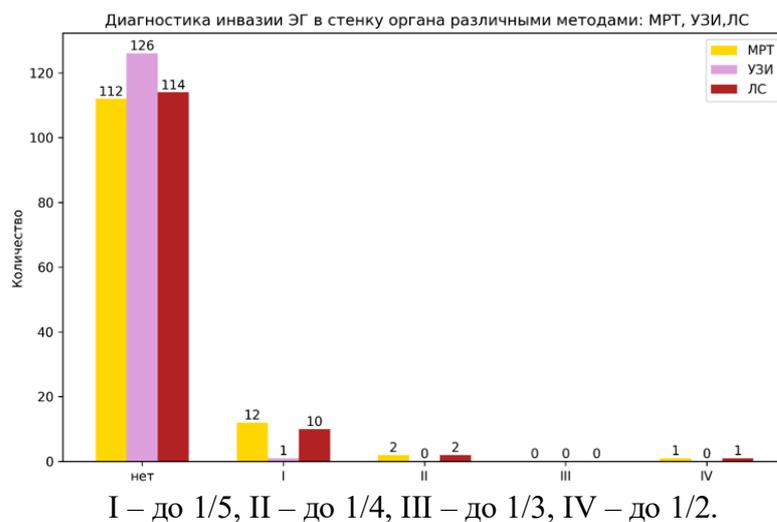


Рисунок 16. Диагностика глубины инвазии очагов инфильтративной формы эндометриоза в стенку органов малого таза различными методами (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, лапароскопия)

Сравнение МРТ с ЛС: Для МРТ получены следующие результаты: NPV равно 0.99, что указывает на высокую вероятность правильной классификации отрицательных случаев. PPV составляет 0.75, что говорит о вероятности правильной классификации положительных случаев. Cohen's Кappa оценивается в 0.84, что свидетельствует о хорошей согласованности МРТ с ЛС для диагностики глубины инвазии очагов инфильтративной формы эндометриоза в стенку органов малого таза.

Сравнение УЗИ с ЛС: Для УЗИ получены следующие результаты: NPV равно 0.93, что указывает на высокую вероятность правильной классификации

отрицательных случаев. PPV равно 1, что говорит о вероятности правильной классификации положительных случаев. Коэффициент Cohen's Kappa оценивается в 0.13, что может указывать на умеренную согласованность УЗИ с эталонным методом – ЛС.

Таким образом, сравнив два метода (МРТ и УЗИ), первый метод выделяется более высокими показателями NPV, PPV и коэффициента Коэна, что свидетельствует о его лучшей способности правильно классифицировать как отрицательные, так и положительные случаи. Уровень значимости статистики Хи-квадрат не выявил статистически значимых различий в качестве модели для МРТ. Второй метод (УЗИ) демонстрирует высокий PPV, обнаруживает статистически значимые различия. Таким образом, основываясь на полученных данных, МРТ представляется более надежным и эффективным методом в контексте оценки глубины инвазии. Однако, то, что в некоторых случаях инвазивное поражение не подтверждалось, а в некоторых – оказывалось глубже может являться ограничивающим фактором МРТ диагностики перед планированием, например, хирургического лечения эндометриоза.

Сравнение эффективности ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии для диагностики эндометриом (яичниковая форма эндометриоза)

Эндометриоидные кисты (ЭК) представляют собой очаги с капсулой толщиной 2-4 мм, содержащие продукты распада гемоглобина. На эхографии ЭК визуализируются как изо-/гипоэхогенные образования с мелкодисперсной взвесью, без кровотока. На МРТ ЭК характеризуются гиперинтенсивным сигналом на T1-ВИ и гетерогенным сигналом на T2-ВИ. Пример МР-изображения ЭК представлен на Рисунке 17 (а, б). Методом УЗИ ЭК были обнаружены у 49 (38,6%) пациенток, методом МРТ – у 62 (48,8%), методом лапароскопии – у 56 (44,1%).

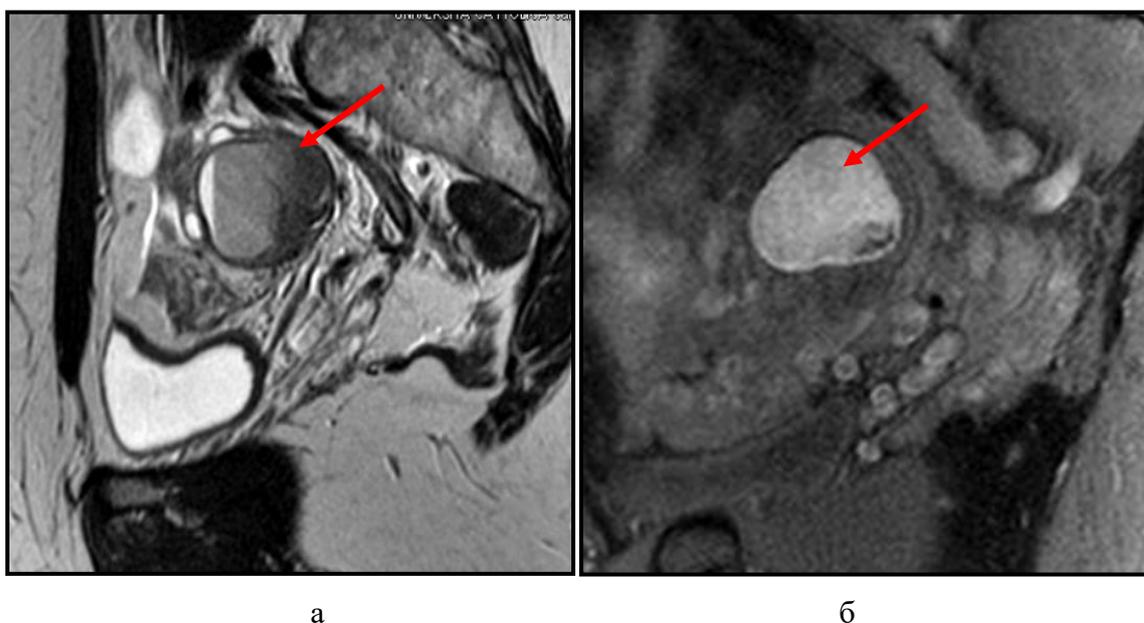


Рисунок 17. Магнитно-резонансное изображение эндометриомы правого яичника (отмечена красной стрелкой). а – T2-взвешенное изображение, сагиттальная плоскость; б – T1-fs-взвешенное изображение, сагиттальная плоскость

Проводилась оценка максимального размера ЭК по данным УЗИ, МРТ, ЛС. Графические данные представлены на Рисунке 18. Максимальный размер ЭК методом УЗИ: у 1 (2,1%) пациентов – до 5 мм, у 15 (31,3%) – 5–10мм, у 18 (37,5%) – 11–20мм, 10 (20,8%) – более 20мм, 4 (8,3%) – более 40мм. Максимальный размер ЭК методом МРТ: у 4 (6,6%) пациентов – до 5 мм, у 21 (34,4%) – 5–10мм, у 20 (32,8%) – 11–20мм, 12 (19,7%) – более 20мм, 4 (6,6%) – более 40мм. Максимальный размер ЭК методом ЛС: у 1 (1,8%) пациентов – до 5 мм, у 20 (35,7%) – 5–10мм, у 15 (26,8%) – 11–20мм, 14 (25%) – более 20мм, 6 (10,7%) – более 40мм.

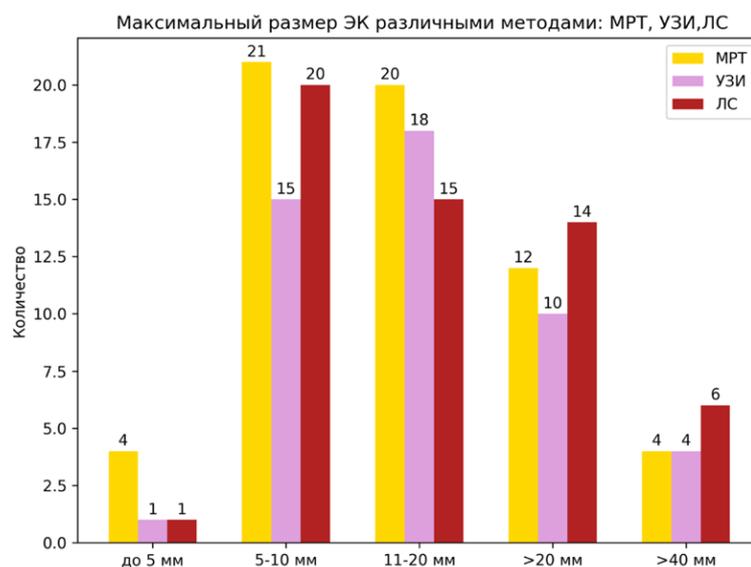


Рисунок 18. Диагностика максимального размера эндометриоидных кист различными методами (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, лапароскопия)

У 17 (27,4%) пациентов ЭК обнаруженные методом МРТ расположены справа, у 28 (45,2%) – слева, 17 (27,4%) имеют двустороннее расположение. У 13 (26,5%) пациентов ЭК обнаруженные методом УЗИ расположены справа, у 28 (45,2%) – слева, 8 (16,3%) имеют двустороннее расположение. У 16 (28,6%) пациентов ЭК обнаруженные методом ЛС расположены справа, у 26 (46,4%) – слева, 14 (25%) имеют двустороннее расположение.

В Таблице 12 представлена диагностическая эффективность МРТ и УЗИ в сравнении с ЛС для поиска эндометриом.

Таблица 12 – Диагностическая эффективность магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования в сравнении с лапароскопией для верификации эндометриом (n=56; 44,1%)

Эндометриомы, МРТ - ЛС					
TP	FP	FN	TN		
55	7	1	64		
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>
0,8 0,98 1	0,72 0,91	0,71 0,89 1	0,8 0,981	9,62 9,8 9,98	0 0,02 0,2

Продолжение Таблицы 12

<i>CUI</i> [+]		<i>CUI</i> [-]		Cohen's Kappa	
0,87****		0,89****		0,87	
Эндометриомы, УЗИ - ЛС					
TP	FP	FN	TN		
49	0	7	71		
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>LR</i> [+]	<i>LR</i> [-]
0,7 0,88 ₁	0,82 ₁ 1 ₁	0,82 ₁ 1 ₁	0,73 0,91 ₁	-	0 0,12 _{0,3}
<i>CUI</i> [+]		<i>CUI</i> [-]		Cohen's Kappa	
0,88****		0,91****		0,89	
Примечание – **** – отличная полезность; *** – хорошая; ** – умеренная; * – ничтожная					

Согласно таблице 12:

Сравнение МРТ с ЛС: Высокая чувствительность в 98% указывает на отличную способность МРТ выявлять положительные случаи. Специфичность в 90% говорит о хорошей способности метода исключать отрицательные случаи. Высокий NPV в 98.5% указывает на высокую надежность метода в исключении отрицательных случаев. PPV в 88.7% говорит о довольно высокой уверенности в подтверждении положительных случаев. Очень высокое положительное отношение вероятности (LR+) в 9,8 указывает на высокую уверенность в правильном диагнозе при положительном результате. Низкое отношение вероятности (LR-) 0,02 также говорит о хорошей надежности метода в исключении отрицательных случаев. Индексы CUI+ и CUI указывают на хорошую эффективность метода как в подтверждении, так и в исключении результатов. Высокое значение Cohen's Карра в 0,87 указывает на отличную степень согласованности между МРТ и ЛС.

Сравнение УЗИ с ЛС: Уровень чувствительности в 88% указывает на хорошую способность УЗИ выявлять положительные случаи. Максимальная специфичность в 100% говорит о идеальной способности метода исключать

отрицательные случаи. Высокий NPV в 91% указывает на хорошую надежность метода в исключении отрицательных случаев. PPV в 100% говорит о полной уверенности в подтверждении положительных случаев. Положительное отношение вероятности (LR+) не определено. Низкое отношение вероятности (LR-) в 0,12 свидетельствует о хорошей надежности метода в исключении отрицательных случаев. Индексы CUI+ и CUI указывают на хорошую эффективность метода как в подтверждении, так и в исключении результатов. Высокое значение Cohen's Kappa в 0,89 указывает на отличную степень согласованности между УЗИ и ЛС.

Оба метода (УЗИ и МРТ) проявили одинаково высокий уровень точности. Среднее арифметическое чувствительности и специфичности для МРТ и УЗИ – 0,94. МРТ и УЗИ обладают одинаковой различительной способностью.

Таким образом, оба метода обладают высокой диагностической эффективностью, и выбор между ними может зависеть от конкретных требований клинического случая, таких как важность чувствительности или специфичности. УЗИ, в свою очередь, выделяется идеальной специфичностью и высокими NPV и PPV для диагностики эндометриом.

Сравнение эффективности комплексной магнитно-резонансной томографии с магнитно-резонансной гистеросальпингографией с проведением хромогидротубации при лапароскопии в оценке состояния и проходимости маточных труб

Оценка состояния маточных труб (наличие расширения – гидросальпингса)

Расширение маточных труб (гидросальпингс) диагностировано методом МРТ – у 12 женщин (9,4%); методом УЗИ – у 9 (7,1%), методом ЛС – у 11 (8,5). Пример МР-изображения гидросальпингса представлен на Рисунке 19 (а, б).

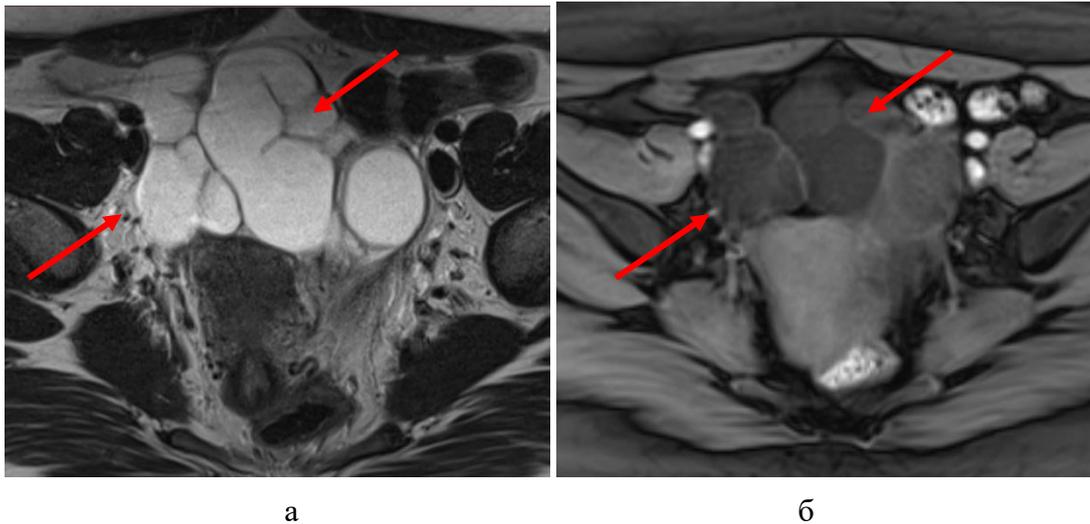


Рисунок 19. Магнитно-резонансное изображение гидросальпинкса (отмечено красными стрелками). а – T2-взвешенное изображение, аксиальная плоскость; б – T1-fs- взвешенное изображение, аксиальная плоскость

На Рисунке 20 (а, б) показаны расширенные и извитые маточные трубы по обе стороны от яичников (отмечены красными стрелками), заполненные однородным серозным содержимым, с толщиной стенки от 1 до 1,5 мм и неполными гладкими перегородками.

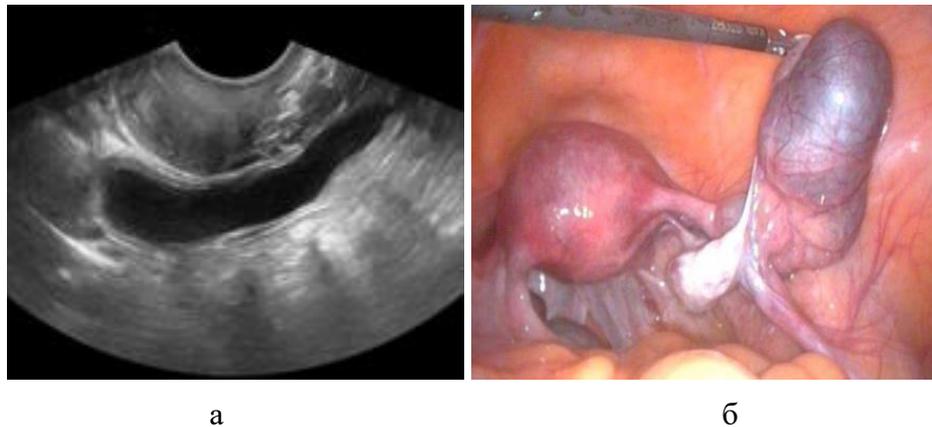


Рисунок 20. Левосторонний гидросальпинкс: а – ультразвуковое исследование; б – лапароскопия

На Рисунке 20 (а) при ультразвуковом исследовании визуализируется расширенная маточная труба без периферического кровотока, с однородным анэхогенным содержимым. При проведении ЛС у данной пациентки подтверждено наличие гидросальпинкса слева (Рисунок 20 б).

При оценке эффективности МРТ и УЗИ в диагностике расширения маточных труб (наличия гидросальпинкса) – получены следующие данные: метод МРТ демонстрирует высокую производительность с 91% чувствительностью и 98% специфичностью; чувствительность и специфичность УЗИ составила 82% и 100% соответственно.

Среднее арифметическое чувствительности и специфичности для МРТ – 0.95, для УЗИ – 0.91. Это показывает, что МРТ подходит для задачи диагностики гидросальпинкса лучше, чем УЗИ.

Оценка проходимости маточных труб на основании магнитно-резонансной гистеросальпингографии

Проподимость маточных труб оценивалась сначала с использованием комплексной МРТ с МР-ГСГ, а затем с помощью хромогидротубации (ХГТ) при диагностической или лечебной лапароскопии. Согласно исследованию, непроходимость одной маточной трубы выявлена у 12 (9,8%) пациенток методом МР-ГСГ и у 15 (12,3%) пациенток методом ХГТ. Методом МР-ГСГ у 5 (38,5%) пациенток обнаружено отсутствие проходимости маточной трубы в интрамуральном отделе, у 2 (15,4%) – в истмическом, у 6 (46,2%) – в ампулярном. Методом ХГТ у 7 (41,2%) пациенток обнаружено отсутствие проходимости маточной трубы в интрамуральном отделе, у 3 (17,6%) – в истмическом, у 7 (41,2%) – в ампулярном. Согласно полученным данным, в исследовании не оказалось участниц с обеими непроходимыми маточными трубами, как по данным МР-ГСГ, так и на основании результатов ХГТ.

В Таблице 13 представлено сравнение эффективности МР-ГСГ с ХГТ в диагностике проходимости маточных труб.

Таблица 13 – Эффективность магнитно-резонансной гистеросальпингографии в сравнении с хромогидротубацией при лапароскопии для диагностики проходимости маточных труб

Проходимость маточных труб, МРТ - ЛС					
TP	FP	FN	TN		
12	0	3	112		
<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>LR[+]</i>	<i>LR[-]</i>
0,6 0,8 0,98	0,82 1 1	0,82 1 1	0,8 0,97 1	-	0,02 0,02 0,38
<i>CUI[+]</i>		<i>CUI[-]</i>		Cohen's Kappa	
0,81****		0,97****		0,88	
Примечание – **** – отличная полезность; *** – хорошая; ** – умеренная; * – ничтожная					

Согласно таблице 13:

Сравнение МР-ГСГ с ХГТ: метод демонстрирует значительную чувствительность (*Se*) 80% и высокую специфичность (*Sp*) 100%. Очень высокий *NPV* в 97% указывает на отличную надежность метода в исключении отрицательных случаев. *PPV* в 100% говорит о полной уверенности метода в подтверждении положительных случаев. *LR-* равен 0.2, что указывает на то, что вероятность получить ложно отрицательный результат достаточно низкая. *CUI-* равный 0.97 выше, чем *CUI+* равный 0.80, что говорит о более высокой уверенности в отрицательном результате теста по сравнению с положительным. Коэффициент Cohen's Kappa в 0.88 указывает на высокую степень согласованности между МР-ГСГ и ХГТ.

Таким образом, метод МР-ГСГ обладает очень высокой надежностью как в исключении отрицательных случаев (маточные трубы непроходимы), так и в подтверждении положительных (маточные трубы проходимы). Высокий Cohen's Kappa подтверждают статистическую значимость и высокую степень согласованности метода с эталоном.

Таким образом, согласно полученным данным, МРТ продемонстрировала большую диагностическую точность в поиске как поверхностных, так и глубоких очагов эндометриоза. МРТ представляет собой более надежный метод в диагностике ЭГ в переднем и заднем компартменте МТ, обеспечивая высокую чувствительность и специфичность, а также высокую степень согласованности между результатами теста. Однако, при оценке двух неинвазивных методов для диагностики эндометриоза (перитонеальной и яичниковой формы) МРТ продемонстрировала меньший уровень точности (среднее арифметическое чувствительности и специфичности – 0.69), в то время как УЗИ показало хороший результат (среднее арифметическое чувствительности и специфичности – 0.82), что свидетельствует о том, что использование метода УЗИ более эффективно для диагностики эндометриоза в целом. Более низкая специфичность МРТ относительно УЗИ может быть объяснена тем, что во время лапароскопии, как «золотого стандарта» диагностики эндометриоза – мелкие эндометриодные гетеротопии могут быть не видны человеческому глазу. Для диагностики ЭГ в среднем компартменте малого таза как УЗИ, так и МРТ показали свои сильные и слабые стороны. МРТ проявляет более высокую чувствительность, но может иметь проблемы с ложноположительными результатами; УЗИ, в свою очередь, имеет высокую специфичность, но ограничен в чувствительности. Однако, следует отметить, что МРТ обладает лучшей различительной способностью по сравнению с УЗИ. При принятии решения о выборе между этими тестами, важно учитывать конкретные цели и контекст медицинского исследования.

Для диагностики эндометриозом оба метода показали высокую диагностическую эффективность. Однако, более низкая специфичность МРТ относительно УЗИ может быть объяснена тем, при МРТ возможно визуализировать и измерить более мелкие кисты, которые, находясь в толще ткани яичника могут быть не видны глазу хирурга, а также хуже визуализируются при выполнении более оператор- и аппарат-зависимого скринингового метода диагностики – УЗИ.

При сравнении двух методов для диагностики расширения маточных труб (гидоросальпинкса) метод МРТ показал лучшую диагностическую способность,

чем УЗИ. Для оценки проходимости маточных труб методика МР-ГСГ показала высокую степень согласованности с эталоном – ХГТ.

Оценка соответствия индекса фертильности при эндометриозе, рассчитанного по данным комплексной магнитно-резонансной томографии с магнитно-резонансной гистеросальпингографией и на основании данных лапароскопии

У женщин с диагностированным эндометриозом на основе данных МРТ с МР-ГСГ и подтвержденным диагнозом по результатам лапароскопии проводился расчет индекса фертильности при эндометриозе (EFI). Индекс EFI на основании данных лапароскопии (EFI ЛС) рассчитывался стандартным образом. Расчет индекса EFI на основе комплексной МРТ с МР-ГСГ (EFI МРТ) описан в разделе «Материалы и методы». Данные по баллам EFI для 50 пациенток были преобразованы в номинальные переменные с тремя категориями – диапазонами EFI (низкий (0–4) / средний (5–6) / высокий (7–10)). Распределение баллов по категориям для «EFI МРТ» и «EFI ЛС» представлено на Рисунке 21 (а, б).

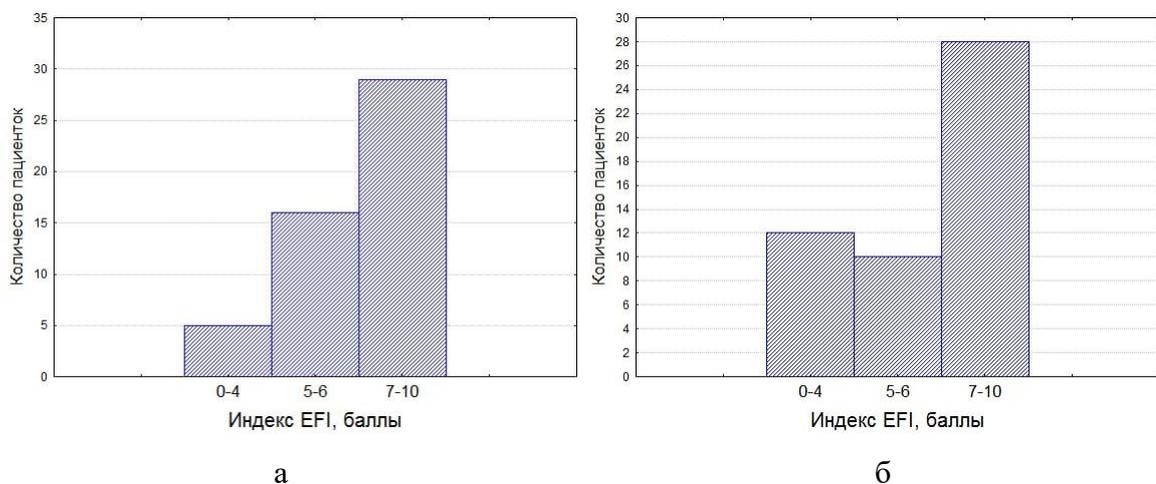


Рисунок 21. Распределение баллов индекса фертильности при эндометриозе по диапазонам: а – «EFI по результатам магнитно-резонансной томографии», б – «EFI по результатам лапароскопии»)

Сравнение номинальных признаков проводилось при помощи теста хи-квадрат Пирсона. Тест показал статистическую значимость отличий распределений, значимость теста $p < 0.001$.

Дальнейшее сравнение переменных производилось с использованием коэффициентов согласия. Расчет клинического согласия определялся при помощи доли согласованных результатов от общего числа наблюдений. Клиническое согласие считается достигнутым, когда оценки EFI (по МРТ и ЛС) находятся в одном из номинальных диапазонов: 7–10; 5–6; 0–4. Численное согласие для EFI достигнуто тогда, когда сравнение показало разницу максимально в 1 балл в баллах EFI, независимо от диапазона EFI (низкий (0–4) / средний (5–6) / высокий (7–10)). Для вычисления численного согласия использовался расчет коэффициента корреляции Спирмена. Для сравнения оценок EFI по МРТ и ЛС также был использован расчет коэффициента корреляции Спирмена и было оценено согласие с использованием коэффициент Каппа Коэна и рассчитаны доверительные интервалы (ДИ) 95% для каждого из коэффициентов. Полученные результаты представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Результаты оценки численного и клинического коэффициентов согласия индекса фертильности при эндометриозе по результатам магнитно-резонансной томографии и лапароскопии

Вид согласия «EFI МРТ» и «EFI ЛС»	Коэффициент (95% ДИ)
Коэффициент клинического согласия	0.825 (0.7 – 0.925)
Коэффициент численного согласия	0.911 (0.778 – 0.958)
Коэффициент клинического и численного согласия	0.868 (0.752 – 0.939)
Коэффициент Каппа	0.736 (0.556 – 0.887)

Все указанные коэффициенты свидетельствуют о высокой степени согласия между расчетом EFI по данным ЛС и МРТ. Таким образом, возможно

использование расчета индекса фертильности при эндометриозе по результатам неинвазивного метода – МРТ вместо лапароскопии без потери клинической значимости, особенно в случаях, когда оперативное лечение не требуется по другим показаниям (болевого синдром и т.д.).

3.2. Результаты лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом яичников и брюшины

Клинико-anamнестическая характеристика групп лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом

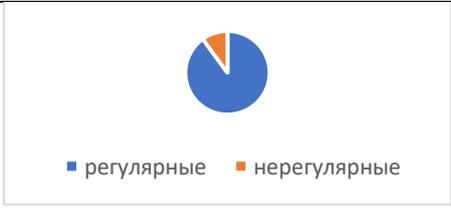
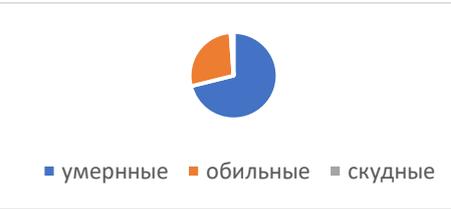
Во вторую часть исследования вошли 90 женщин от 22 до 41 года. Средний возраст пациенток составил $32,5 \pm 4,2$ года (95% ДИ 32,32–32,74). Средний индекс массы тела (ИМТ) составил – $22,74 \pm 5,11$ кг/м² (95% ДИ 22,4–23,08). Средний уровень антимюллера гормона (АМГ) составил – $3,39 \pm 2,53$ нг/мл (95% ДИ 3,09–3,69). Средний уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) составил – $7,08 \pm 2,65$ мМЕ/мл (95% ДИ 6,73–7,43). Средний балл эндометриоза по данным МРТ составляет $11,75 \pm 2,53$ (95% ДИ 11,47 – 12,03). Средний балл эндометриоза по данным ЛС составляет $12,06 \pm 2,65$ (95% ДИ 11,78 – 12,34). Средний балл EFI по данным МРТ с МР-ГСГ составляет $6,71 \pm 1,89$ (95% ДИ 6,43 – 6,99). Средний балл EFI по данным ЛС составляет $7,2 \pm 1,66$ (95% ДИ 6,92– 7,48). Время до наступления беременности фиксировалось по 41 наблюдению. Среднее время до наступления беременности составляет $7,93 \pm 6,49$ мес. (95% ДИ 7,61 – 8,25). Общие количественные показатели участников II этапа исследования представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Описание общих количественных переменных участниц II этапа исследования

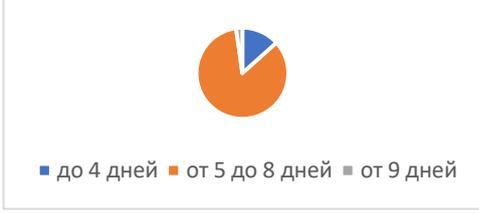
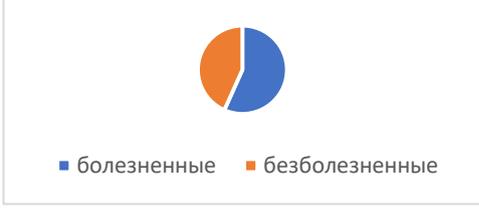
Наименование	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	min	max
Возраст, M ± SD (полных лет)	32,53 ± 4,25	31,64 – 33,42	22,00	41,00
ИМТ, Me (кг/м ²)	21,35	19,55 – 23,00	16,80	41,00
АМГ, Me (нг/мл)	2,56	1,61 – 4,13	0,42	13,70
ФСГ, M ± SD (мМЕ/мл)	7,29 ± 3,11	6,43 – 8,14	2,36	21,50
Время до наступления беременности (мес), Me	6,00	4,00 – 11,50	1,00	18,00
Баллы эндометриоза по rASRM, Me	7,50	4,00 – 18,00	1,00	40,00
EFI (МРТ или ЛС), Me (балл)	7,00	6,00 – 8,75	3,00	10,00

Большинство пациенток ранее не получали лечения бесплодия (69 человек, 76,7%), у 7 женщин (7,8%) проводилась искусственная инсеминация (до 3 попыток), у 14 (15,6%) – стимуляция овуляции в сочетании с искусственной инсеминацией. Попытки лечения бесплодия в анамнезе не привели к наступлению беременности. Описание параметров менструального цикла участниц II этапа исследования представлено в Таблице 16.

Таблица 16 – Характеристика менструального цикла участниц II этапа исследования

Характеристика менструального цикла	Абс	%	Секторно-круговые диаграммы
Регулярность			
Регулярные	81	90,0	 <p>■ регулярные ■ нерегулярные</p>
Нерегулярные	9	10,0	
Обильность			
Умеренные	64	71,1	 <p>■ умеренные ■ обильные ■ скудные</p>
Обильные	25	27,8	
Скудные	1	1,1	

Продолжение Таблицы 16

Характеристика менструального цикла	Абс	%	Секторно-круговые диаграммы
Продолжительность менструальной кровопотери (дни)			
До 4 дней	12	13,3	 <p>■ до 4 дней ■ от 5 до 8 дней ■ от 9 дней</p>
От 5 до 8 дней	76	84,5	
От 9 дней	2	2,2	
Болезненность			
Болезненные	51	56,7	 <p>■ болезненные ■ безболезненные</p>
Безболезненные	39	43,3	

Согласно данным таблицы 16, менструальный цикл регулярный у большинства женщин ($n=81$; 90,0%). Обильными (более 80 мл) свои менструации отмечали 25 (27,8%) женщин, умеренными (от 5 до 80 мл) – 64 (71,1%), а скудными (до 5 мл) – 1 (1,1%) женщина. Продолжительность менструального кровотечения составляет до 4 дней – у 12 (13,3%) пациенток, от 5 до 8 дней – у 76 (84,5%) пациенток, от 9 дней – у 2 (2,2%) пациенток. 51 (56,7%) женщина отмечает наличие болезненных менструаций (дисменорея).

При оценке продолжительности бесплодия: у 3 пар (3,3%) репродуктивные трудности отмечены в течение 6 месяцев; в 20 случаях (22,2%) – 1 год; в 38 (42,2%) – от 1 до 3 лет; в 29 (32,2%) – более 3 лет.

Наличие отягощенного гинекологического анамнеза отмечали 28 (31,1 %) участниц. Наличие гинекологических операций отмечено в анамнезе у 25 (27,8%) женщин (полипэктомия, тубэктомия, цистэктомия, миомэктомия и др.).

В анамнезе беременность ранее была у 25 (27,8%) женщин, роды – у 14 (56,0%), аборт у 9 (36,0%) женщин, выкидыши – 10 (40,0%), внематочной беременности у исследуемых не было. У 65 женщин (72,2%) бесплодие оказалось первичным, у 25 пациенток (27,8%) – вторичным.

Наличие миоматозных узлов, не рекомендованных к хирургическому лечению из-за малых размеров и интрамурального/субсерозного расположения, отмечено у 23 (25,6%) женщин, у остальных – 67 пациенток (74,4%) миом не было.

Эндометриоз I стадии по rASRM установлен у 36 (40,0%) женщин, II стадии – у 24 (26,7%) и у 30 женщин (33,3%) была диагностирована III стадия.

Сравнение двух групп лечения (1-ЛС; 2-ВРТ) по количественным параметрам представлено в Таблице 17.

Таблица 17 – Анамнестические и клинические характеристики пациенток двух групп лечения бесплодия (1 – лапароскопия; 2 – вспомогательные репродуктивные технологии)

Параметр	Группа 1 (ЛС) Med [Q1; Q3]	Группа 2 (ВРТ) Med [Q1; Q3]	Тест Манна-Уитни, р
Возраст, лет	31 [29;35]	34 [31;38]	0,008*
Уровень АМГ, нг/мл	2,64 [1,8;3,81]	2,56 [1,6;4,23]	0,843
Уровень ФСГ, МЕ/л	6,74 [5,1;8,57]	6,34 [5,67;8,8]	0,933
ИМТ, кг/м ²	21,5 [19,4;25,9]	21,3 [19,6;23]	0,500
Баллы эндометриоза по rASRM	8 [5;18]	4 [2;18]	0,025*
Время до наступления беременности, мес.	5 [4;12]	7 [3;12]	0,565
Индекс EFI, баллы	7 [6;9]	7 [5;8]	0,448
Примечание. – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Согласно Таблице 17, исследуемые группы не различались по гормональному статусу, индексу массы тела, времени до наступления беременности, среднему баллу индекса EFI. Статистически значимые различия между группами 1 (ЛС) и 2 (ВРТ) были обнаружены по переменным «возраст» и «баллы эндометриоза по rASRM» (p = 0,008 и p = 0,025 соответственно, тест Манна-Уитни).

Группы 1 и 2 также статистически не различались между собой по следующим параметрам: характеристики менструального цикла (регулярность, длительность менструального кровотечения, объем менструальной кровопотери); тазовая боль (наличие дисменореи или диспареунии); продолжительность

бесплодия; наличие в анамнезе: беременности, аборт, самопроизвольного прерывания беременности, родов (Таблица 17). Сравнение клиничко-анамнестических параметров пациенток двух групп лечения бесплодия приведены в Таблице 18.

Таблица 18 – Сравнение клиничко-анамнестических параметров пациенток двух групп лечения бесплодия (1 – лапароскопия; 2 – вспомогательные репродуктивные технологии)

Параметр	Группа 1 (ЛС) n=50		Группа 2 (ВРТ) n=40		Точный тест Фишера, p
	Абс.	%	Абс.	%	
Характеристики менструального цикла					
Регулярный	45	90,0	36	90,0	1,000
Нерегулярный	5	10,0	4	10,0	1,000
Объем МК до 5 мл	1	2,0	–	–	0,38
Объем МК от 5 до 80 мл	33	66,0	31	77,5	0,38
Объем МК более 80 мл	16	32,0	9	22,5	0,38
Длительность МК до 4 дней	4	8,0	8	20,0	0,124
Длительность МК от 5 до 8 дней	44	88,0	32	88,0	0,124
Длительность МК более 8 дней	2	4,0	–	–	0,124
Беременность в анамнезе	10	20,0	15	37,5	0,066
Аборт	2	4,0	7	17,5	0,072
Самопроизвольное прерывание	4	8,0	6	15,0	0,33
Роды	7	14,0	7	17,5	0,772
Отягощенный гинекологический анамнез	8	16,0	20	50,0	< 0,001*
Наличие операций на органах малого таза в анамнезе	4	8,0	19	47,5	< 0,001*
Тазовая боль					
дисменорея	30	60,0	21	52,5	0,476
диспареуния	13	26,0	6	15,0	0,204
Продолжительность бесплодия					
7-12 месяцев	3	6,0	–	–	0,287
1-3 лет	32	64,0	26	65,0	0,287
Более 3 лет	15	30,0	14	35,0	0,287
Эндометриоз					
I стадии	14	28,0	22	55,0	0,003*
II стадии	20	40,0	4	10,0	0,003*
III стадии	16	32,0	14	35,0	0,003*
Примечание – МК – менструальная кровопотеря; * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Группы 1 (ЛС) и 2 (ВРТ) статистически значимо различались по показателю: «наличие отягощенного гинекологического анамнеза» ($p < 0,001$, точный тест Фишера). Также в группе 2 (ВРТ) у пациенток в анамнезе в 10,41 раз чаще ($p < 0,001$, точный тест Фишера) были отмечены операции на органах малого таза, различия шансов статистически значимы (95% ДИ: 3,148 – 34,387). Группы 1 (ЛС) и 2 (ВРТ) статистически значимо различались по стадии эндометриоза у пациентов ($p = 0,003$, точный тест Фишера).

Беременность наступила у 42 пациенток из 90 (46,7%), у 22 женщин (52,4%) – самостоятельная беременность; у 20 – в результате применения методик ВРТ: в 13 случаях (65,0%) в результате цикла ЭКО; в 7 (16,7%) – в результате переноса эмбрионов в криопротоколе.

В группе 2 лечение бесплодия осуществлялось с применением методик вспомогательных репродуктивных технологий. Овариальная стимуляция проводилась с использованием стандартных протоколов с агонистами (11,9%) или антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (81,2%), а также в 6,8% использовали схему «супердлинного протокола» с агонистами ГнРГ. В качестве триггера овуляции в 57,6% использовался рекомбинантный хорионический гонадотропин человека 250 мкг п/к, в 42,4% – агонист ГнРГ в дозировке 0,2 мг п/к. Выбор триггера овуляции зависел от риска развития синдрома гиперстимуляции яичников. Трансвагинальная пункция фолликулов проводилась через 36 часов после введения триггера овуляции. Оплодотворение ооцитов осуществлялось методом инсеминации. Культивация эмбрионов проводилась до стадии морулы и бластоцисты. Перенос эмбрионов проводился на 4-ые и 5-ые сутки развития. Количественные показатели лечения бесплодия у пациенток 2-ой группы (ВРТ) представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Описание количественных показателей участниц 2-ой группы лечения (с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий)

Наименование	Me	min	max
Кол-во ПЭ до наступления беременности	1,00	0	3
Кол-во плодов при беременности	1,00	0	1
Кол-во детей (рождено)	1,00	0	1
ВРТ всего стимуляций (кол-во попыток на одну пациентку)	1,41	1	3
ВРТ всего переносов (кол-во попыток на одну пациентку)	1,65	0	3
КРИО (кол-во попыток на одну пациентку)	1,35	1	3
Кол-во ооцитов	7,02*	1	22
Кол-во 2pn	5,53*	1	20
Кол-во эмбрионов на перенос	1,16**	1	2
Кол-во полученных бластоцист	3,29*	0	10
Процент правильного оплодотворения (2pn)	81%*	25%	100%
Процент бластуляции	62%*	21%	100%
Примечание – * – указано среднее арифметическое за попытку; ** – указано среднее арифметическое на один перенос; ПЭ – перенос эмбриона; кол-во – количество; 2pn – два пронуклеуса			

Перенос размороженных эмбрионов в полость матки проводился с использованием заместительной гормональной терапии (ЗГТ) или в модифицированном естественном цикле (с индукцией овуляции ХГЧ в дозе 10 000 МЕ и введением микронизированного прогестерона в дозе 400 мг). Всего было проведено 67 переносов эмбрионов в полость матки. В 83,6% случаев был перенесен один эмбрион, в 16,4% – два эмбриона. В среднем каждая пациентка прошла $1,63 \pm 0,93$ переноса (95% ДИ 1,29 – 1,97). Перенос эмбрионов в «свежем» протоколе проводился на пятые сутки развития в 65,7% случаев, в криопротоколе – в 34,3%. У 8 женщин все эмбрионы были криоконсервированы для проведения преимплантационного генетического тестирования.

Результаты хирургического лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом

Клиническая эффективность хирургического лечения эндометриоза

В 1 группе (ЛС) имеются данные о виде хирургического лечения, используемого при операции по поводу эндометриоза. Только коагуляция поверхностных очагов применялась в 8 случаях (16,0%); иссечение глубоких очагов – в 21 случае (42,0%); комбинированное использование коагуляции и иссечения эндометриоидных гетеротопий – в 13 случаях (26,0%). Резекция глубоких очагов с удалением связки проводилось в 4 случаях (8%). У 2 женщин (4,0%) выполнена резекция с дополнительной коагуляцией, еще у двух – цистэктомия (4,0%).

Проведен анализ типа хирургического вмешательства (коагуляция поверхностных очагов, резекция глубоких инфильтратов, резекция тканей). комбинация нескольких методов, цистэктомия) в зависимости от наличия/отсутствия дисменореи до оперативного лечения. Графические данные представлены на Рисунке 22. Проведенный анализ зависимости вида хирургического вмешательства от наличия показателя «дисменорея» не выявил значимых различий ($p = 0,359$, тест Хи-квадрат Пирсона).

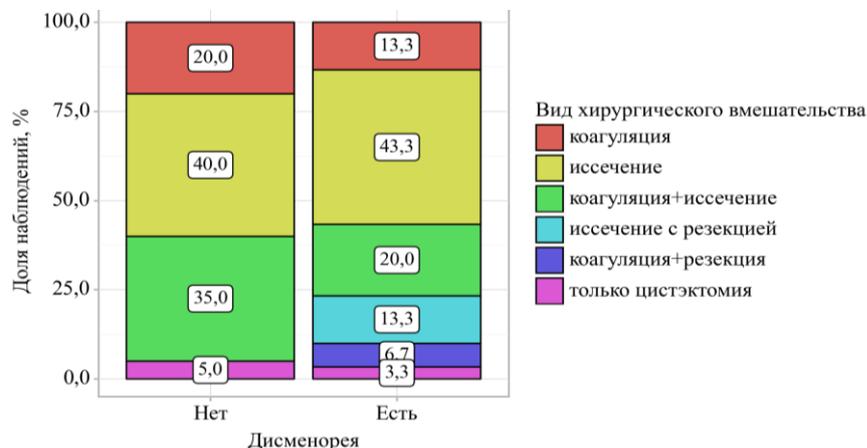


Рисунок 22. Анализ зависимости метода удаления эндометриоидных очагов от наличия дисменореи

По аналогии проведен анализ вида хирургического вмешательства в зависимости от наличия/отсутствия ХТБ и диспареунии. Проведенный анализ зависимости вида хирургического вмешательства от показателей «ХТБ» и «диспареуния» не выявил значимых различий ($p = 0,166$) и ($p = 0,619$), соответственно (тест Хи-квадрат Пирсона).

Для пациенток, прошедших хирургическое лечение, включенных в исследование, проводилась оценка частоты и тяжести клинических симптомов заболевания ДО и ПОСЛЕ операции по удалению эндометриoidных очагов на брюшине и яичниках.

Проводился анализ наличия дисменореи в динамике (до и после операции). Графические данные представлены на Рисунке 23. Анализ данных установил, что у показателя «наличие дисменореи в динамике» отмечались статистически значимые изменения ($p < 0,001^*$, тест Макнемара).

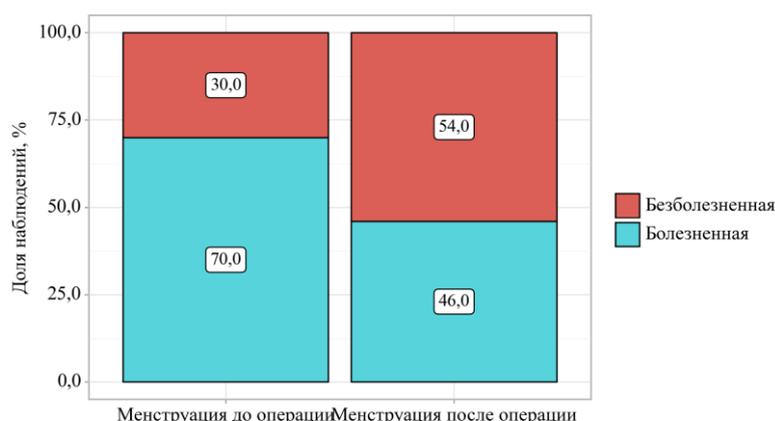


Рисунок 23. Анализ динамики наличия дисменореи до и после хирургического лечения эндометриоза

Средний балл менструальной боли (дисменореи) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до операции составил – 6 ($Q_1 - Q_3$ 2–8); после – 3 ($Q_1 - Q_3$ 1–5). Графические данные представлены на Рисунке 24. При сравнении динамики баллов дисменорей по ВАШ отмечены статистически значимые изменения ($p < 0,001^*$, критерий Уилкоксона). Пациентки статистически значимо чаще отмечали снижение болезненности менструации после оперативного лечения эндометриоза.

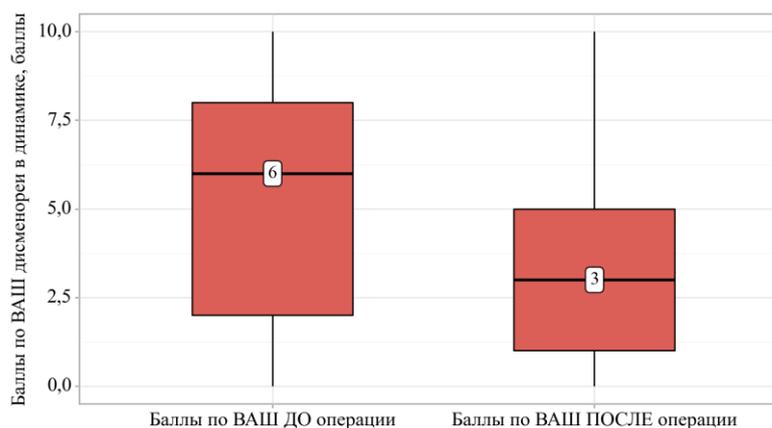


Рисунок 24. Анализ динамики оценки дисменореи в баллах по визуально-аналоговой шкале до и после хирургического лечения эндометриоза

Согласно полученным данным у показателя «наличие хронической тазовой боли (вне менструации)» в динамике до и после оперативного лечения эндометриоза отмечались статистически значимые изменения ($p = 0,008^*$, тест Макнемара). Графические данные представлены на Рисунке 25. Женщины чаще отмечали прекращение ХТБ после оперативного лечения.

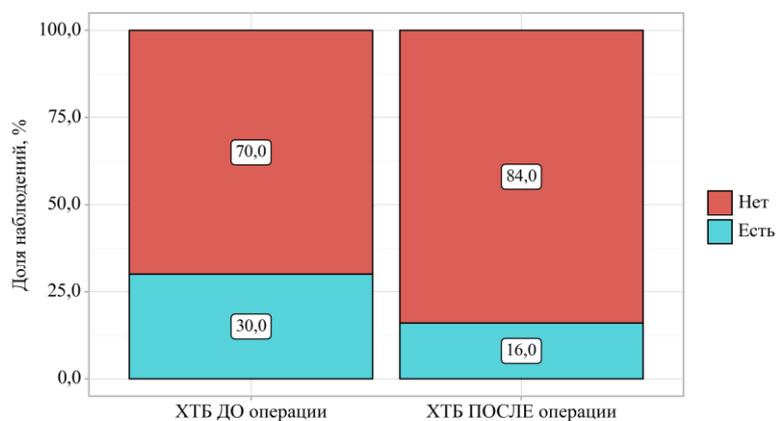


Рисунок 25. Анализ динамики наличия хронической тазовой боли до и после хирургического лечения эндометриоза

Средний балл ХТБ по шкале ВАШ до операции составил – 0 ($Q_1 - Q_3 0-3$); после – 0 ($Q_1 - Q_3 0-1$). Анализ динамики баллов по ВАШ ХТБ показал, что отмечались статистически значимые изменения ($p = 0,005^*$, критерий Уилкоксона). Графические данные представлены на Рисунке 26. Пациентки после операции чаще отмечали снижение интенсивности ХТБ (оценка в баллах по ВАШ).

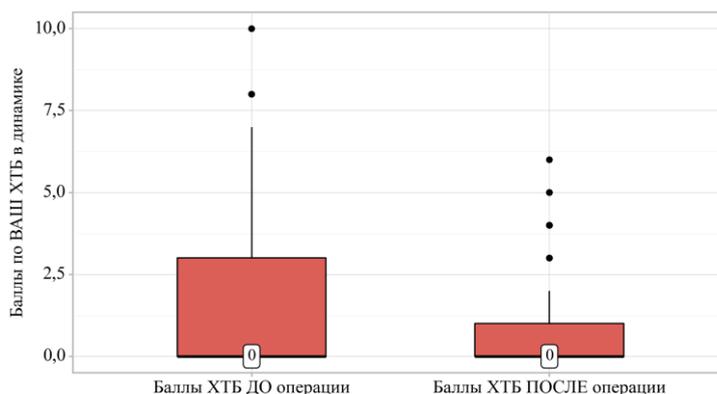


Рисунок 26. Анализ динамики баллов хронической тазовой боли по визуально-аналоговой шкале до и после хирургического лечения эндометриоза

Одним из возможных клинических симптомов эндометриоза является диспареуния (боль при половом акте – ПА). Проведенный анализ динамики наличия диспареунии до и после оперативного лечения эндометриоза, представленный на Рисунке 27, не выявил статистически значимых изменений ($p = 0,083$, тест Макнемара).

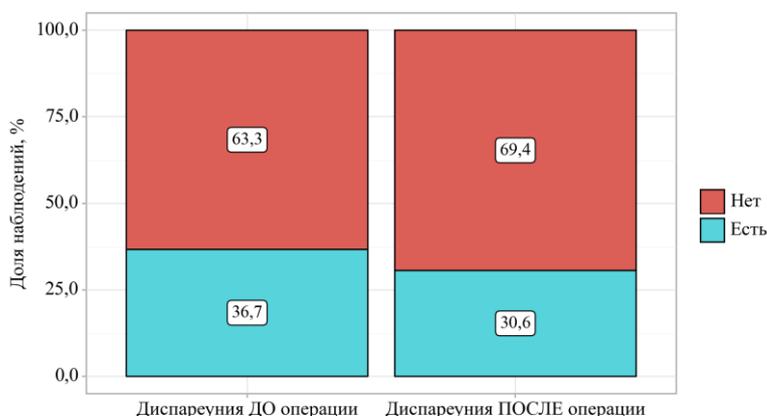


Рисунок 27. Анализ динамики наличия диспареунии до и после хирургического лечения эндометриоза

Оценка показателя интенсивности диспареунии в динамике (баллы по ВАШ) не проводилась т.к. участницы исследования затруднялись ответить на данный вопрос.

Согласно полученным данным, женщины после хирургического лечения эндометриоза I–III стадии rASRM статистически значимо чаще отмечали купирование дисменореи (в 24,0%) и хронической тазовой боли (в 14,0%), а также

снижалась их интенсивность (для дисменореи в 36,0% случаев, для ХТБ – в 6,0%). В ходе анализа данных отмечено снижение частоты диспареунии у женщин после оперативного лечения эндометриоза, но это не было статистически значимо.

Однако, проведенный анализ не показал статистически значимой разницы в динамике следующих показателей ДО и ПОСЛЕ оперативного лечения эндометриоза:

- объем менструальных выделений (умеренные/обильные) ($p = 0,059$);
- регулярность менструального цикла (нерегулярный/регулярный) ($p = 0,157$);

Наличие клинических симптомов эндометриоза: дисменореи, ХТБ, диспареунии не зависело от стадии эндометриоза (I, II, III по rASRM) ($p = 0,210$), ($p = 0,506$) и ($p = 0,568$), соответственно (тест Хи-квадрат Пирсона).

Также, в ходе анализа данных, не обнаружены статистически значимые различия в зависимости наличия ХТБ от локализации очагов (ретроцервикально (в Дугласовом пр-ве); в маточно-пузырном пр-ве; на связках матки (маточно-крестцовые, широкая) и яичника (собственная связка); на органах малого таза (мочеточники, мочевого пузыря, шейка матки, маточные трубы, яичники, кишечник; несколько локализаций), в яичнике (эндометриомы)). Однако, для дисменореи только одна локализация эндометриозидных гетеротопий оказалась статистически значимой – на шейке матки (ретроцервикально) ($p = 0,031^*$, точный критерий Фишера). При наличии дисменореи вероятность наличия ЭГ в области шейки матки была выше в 13,38 раз (95% ДИ: 0,708 – 252,718). Графические данные представлены на Рисунке 28.

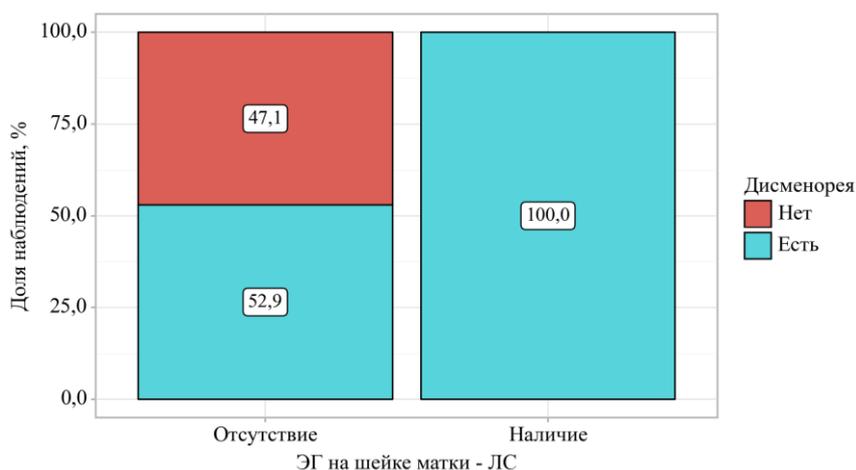


Рисунок 28. Анализ дисменореи в зависимости от наличия эндометриоидных гетеротопий в области шейки матки по данным лапароскопии

Для диспареунии также одна локализация эндометриоидных гетеротопий оказалась статистически значимой – на связках матки и яичника ($p = 0,035^*$, точный критерий Фишера). При наличии диспареунии вероятность наличия ЭГ в области связок матки и яичников была выше в 8,67 раз (95% ДИ: 0,998 – 75,235) Графические данные представлены на Рисунке 29.

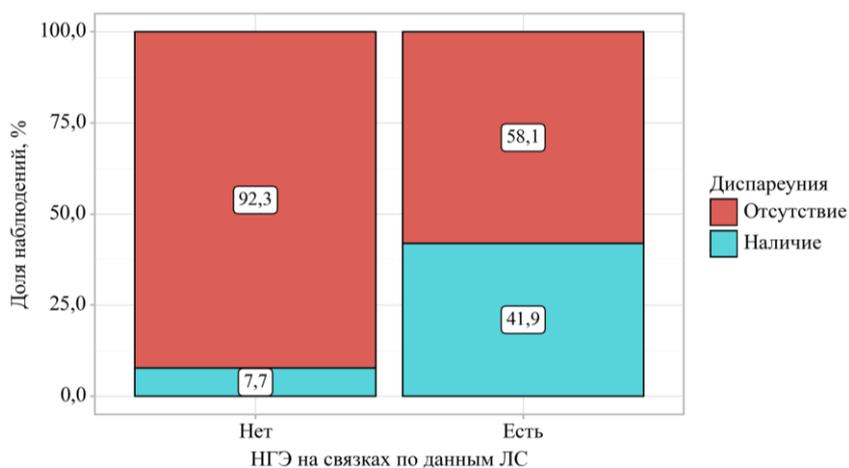


Рисунок 29. Анализ диспареунии в зависимости от наличия эндометриоидных гетеротопий на связках матки и яичника по данным лапароскопии

Таким образом, не выявлена зависимость вида хирургического вмешательства от наличия болевых симптомов эндометриоза. Анализ данных также не выявил зависимости наличия хронической тазовой боли от локализации эндометриоидных очагов. Однако, у женщин, предъявляющих жалобы на дисменорею, статистически чаще обнаружены эндометриоидные гетеротопии на

шейке матки. У женщин, предъявляющих жалобы на диспареунию, статистически чаще обнаружены эндометриoidные гетеротопии на связках матки и яичника.

Частота наступления беременности после хирургического лечения эндометриоза

В группе 1 (ЛС) за время наблюдения беременность наступила у 22 пациенток (44,0%), во всех случаях беременность была подтверждена во время ультразвукового исследования (клиническая беременность). Среднее время до наступления беременности составило 5,00 ($Q_1 - Q_3$ 4,00-11,00) месяцев. У 6 пациенток (12,0%) беременность прервалась на сроке до 12 недель. Роды живым плодом в 1 группе произошли у 15 женщин (30,0%) (у одной женщины беременность прогрессирует на момент публикации исследования).

Результаты лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с эндометриозом

Беременность в группе 2 наступила у 20 пациенток (кумулятивная ЧНБ – 50,0%). Частота наступления беременности на перенос эмбриона составила 29,9%. Из них у 19 пациенток была диагностирована клиническая беременность (47,5%). У всех пациенток беременность оказалась одноплодной и наступила в 13 случаях – в «свежем» протоколе, в 7 случаях – в криопротоколе. У 13 женщин (32,5%) беременность наступила с первой попытки переноса эмбриона в полость матки, у 3ех – со второй и у 4ех – с третьей. У 2 женщин (5,0%) беременность прервалась на сроке до 12 недель. Роды живым плодом произошли у 14 пациенток (35,0%), у трех – беременность прогрессирует.

Сравнение частоты наступления беременности в двух группах лечения бесплодия

Выполнен анализ частоты наступления беременности в зависимости от группы лечения бесплодия. Полученные сравнительные данные представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Анализ частоты наступления беременности в зависимости от группы лечения бесплодия

Показатель	Категории	Группа лечения бесплодия		p
		Группа 1 (ЛС+спонтанная беременность)	Группа 2 (МРТ+ЭКО)	
Беременность	Отсутствие	28 (56,0)	20 (50,0)	0,571
	Наличие	22 (44,0)	20 (50,0)	

Частота наступления беременности статистически не различалась в группах лечения (группа 1 – 44,0%; группа 2 – 50,0% (кумулятивная); $p = 0,571$, тест Хи-квадрат Пирсона). Шансы наличия беременности в группе 2 (ВРТ) выше в 1,27 раза, по сравнению с группой 1 (ЛС), различия шансов статистически не значимы (95% ДИ: 0,553 – 2,931). Также группы лечения не различались между собой по частоте клинической беременности (группа 1 – 44,0%; группа 2 – 47,5% (кумулятивная); $p = 0,476$), частоте продолжающейся беременности более 12 недель (группа 1 – 32,0%; группа 2 – 42,5%; $p = 0,460$), частоте спонтанного прерывания беременности (группа 1 – 12,0%; группа 2 – 5,0%; $p = 0,243$), а также по частоте родов (1 группа – 30,0%; 2ая – 35,0%; $p = 1,00$, точный критерий Фишера).

Оценка возможных предикторов наступления беременности для каждой группы лечения по-отдельности

В первой группе (ЛС) в качестве возможных предикторов выбраны 16 признаков: возраст, гинекологический анамнез (отягощен/не отягощен), менструальный цикл (регулярный/нерегулярный), дисменорея (наличие/отсутствие), объем менструальной кровопотери (скудные, умеренные, обильные), беременность в анамнезе (наличие/отсутствие), миомы (наличие/отсутствие), продолжительность бесплодия (6 месяцев/1год/от 1 до 3 лет/более 3 лет), стадия эндометриоза (I–II–III) по данным лапароскопии, баллы эндометриоза по классификации rARSM (от 1 до 40) по данным ЛС, балл EFI (от 0 до 10), эндометриомы по данным ЛС (наличие/отсутствие), эндометриоидные гетеротопии по данным лапароскопии: в переднем (К1), среднем (К2), заднем (К3) компартментах малого таза (наличие/отсутствие), К4 – компартмент яичников.

В передний компартмент малого таза (К1) вошли 3 локализации для диагностики эндометриоидных гетеротопий: маточно-пузырное пространство + мочевого пузыря + мочеточник. В средний компартмент (К2) вошло 7 локализаций: шейка матки + ретроцервикальное (Дугласово) пространство + маточные трубы + связки матки + маточно-крестцовая связка + широкая связка матки + собственная связка яичника. В заднем компартменте (К3) учитывались 2 локализации: ректо-вагинальное пространство + кишка. В отдельно выделенный компартмент 4 (К4) вошли эндометриоидные гетеротопии на яичниках + эндометриомы.

К этим признакам и пациентам группы 1 (ЛС) применен дискриминантный анализ в рамках общей линейной модели с дискриминацией по группам забеременевших ($n = 22$) и не забеременевших пациенток ($n = 28$). Идея дискриминантного анализа состоит в построении нового признака – дискриминантной функции (ДФ) – по предикторам, то есть нескольким исходным отобраным признакам. ДФ представляет из себя такую комбинацию предикторов,

которая наилучшим (в статистическом смысле) образом разделяет исследуемые группы – забеременевших и нет.

Проведенная пошаговая процедура дискриминантного анализа (с включением) оставила в анализе только семь предикторов, которые указаны в Таблице 21.

Таблица 21 – Коэффициенты и факторные нагрузки дискриминантной функции для группы 1 (ДФ1)

Предикторы	Коэффициенты ДФ1	Факторные веса ДФ1
К2	-0,37281	-0,375
К1	-0,74476	-0,367
Менструальный цикл (регулярность)	-1,8745	-0,362
Баллы EFI	0,37432	0,310
К3	-0,46514	-0,251
К4	1,34814	0,172
Объем менструальной кровопотери	-0,77715	-0,131
Constant	0,98635(-0,41)	-
Примечание – константа указана с учетом поправки по ROC-кривой (представлена ниже)		

Факторные веса (или нагрузки) ДФ – последний столбец в Таблице 21 – равны коэффициентам корреляции каждого признака и всей ДФ. Они пригодны для клинической интерпретации и определяют смысловой вклад каждого признака в ДФ. Обычные коэффициенты ДФ необходимы только для вычисления самих значений ДФ на каждом индивиде (для формулы) и не имеют другого клинического смысла. Признаки в Таблице 21 упорядочены по абсолютным величинам факторных нагрузок и представлены на Рисунке 30.

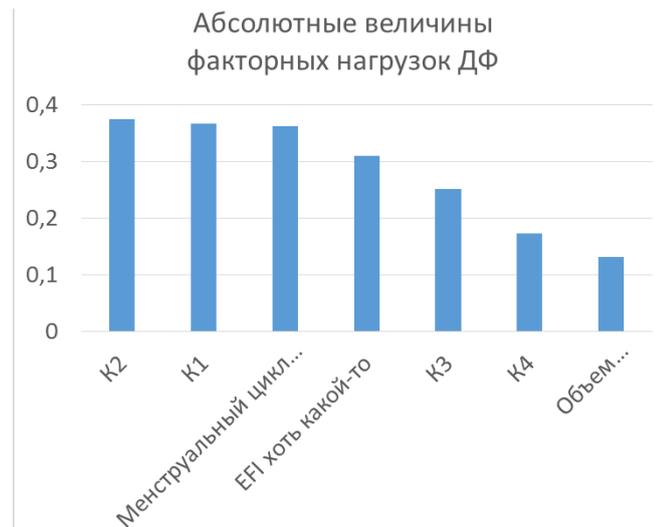


Рисунок 30. Диаграмма абсолютных величин факторных весов дискриминантной функции для группы 1 («каменная осыпь»). K2 – средний компартмент малого таза (КМТ); K1 – передний КМТ; K3 – задний КМТ; K4 – компартмент яичников

На рисунке 30 для наглядности факторные нагрузки так же представлены без знаков и упорядочены по объемам (по «важности») своих вкладов. На данной диаграмме хорошо видно, что основной вклад в разделение пациенток на тех, у кого наступила и не наступила беременность вносят первые три-пять признаков из семи. Именно их и следует считать основными факторами риска «не забеременеть». Чем больше эндометриоидных гетеротопий в переднем, среднем и заднем компартменте малого таза обнаружено у пациента, чем меньше балл EFI и при регулярном менструальном цикле, тем ниже шанс на наступление беременности, согласно данной шкале.

На Рисунке 31 шкала дискриминантной функции изображена в виде гистограммы.

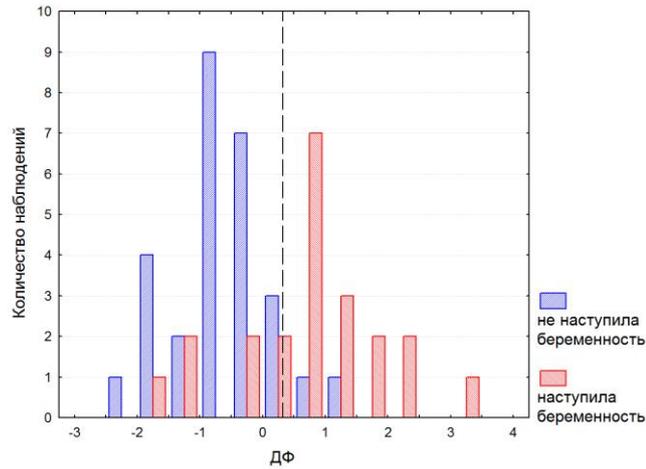


Рисунок 31. Гистограмма дискриминантной функции для группы 1 (штриховая линия проведена на уровне 0,41 на шкале дискриминантной функции и соответствует точке А на ROC–кривой на Рисунке 33)

Для лучшей визуализации распределения пациенток по шкале ДФ приводится диаграмма рассеяния ДФ1 и признака «возраст». Графические данные представлены на Рисунке 32.

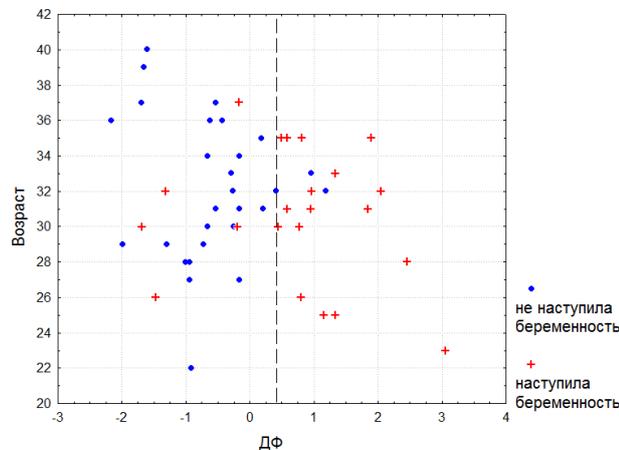


Рисунок 32. Совместная диаграмма рассеяния признаков дискриминантной функции для группы 1: «наступление беременности» и «возраст»

Для уточнения отсечки нуля на шкале ДФ1 применен ROC-анализ. Процедура дискриминантного анализа выбирает нуль на шкале ДФ из теоретических соображений и тем точнее, чем больше распределения значений у предикторов были похожи на нормальное. В исследовании оказалось много предикторов с бинарным распределением (0,1). Это определило уточнение

положения отсечки для решающего правила, построенного по шкале ДФ, применив к этой шкале ROC-анализ. Эти данные представлены на Рисунке 33.

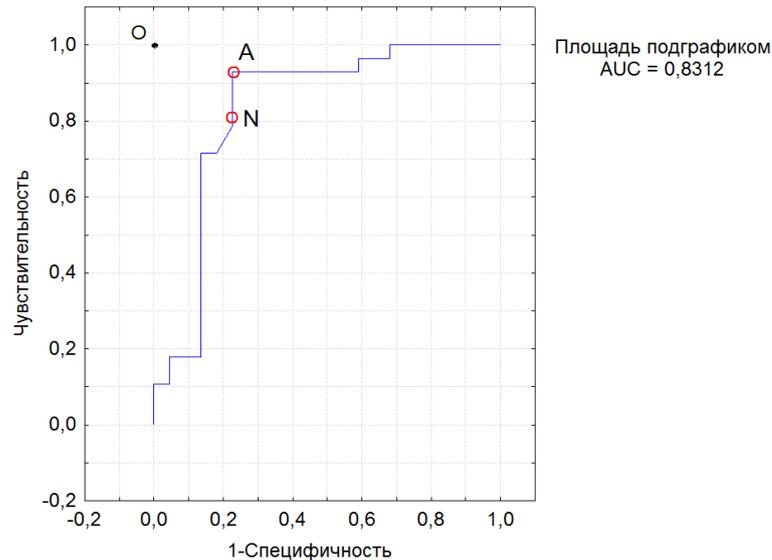


Рисунок 33. ROC-кривая для шкалы дискриминантной функции забеременевших и не забеременевших пациенток в группе 1 (лапароскопия). Точка А – ближайшая к верхнему левому углу (точке О); точка N соответствует теоретическому нулю дискриминантной функции для группы 1

В результате, оптимальное соотношение чувствительности и специфичности решающего правила достигалось при делении шкалы ДФ в точке +0,41. Значение полученной дискриминантной функции для каждой пациентки из группы 1 вычисляется по формуле (1)

$$\begin{aligned} \text{ДФ} = & -0,37281 \times \text{К2} - 0,74476 \times \text{К1} - 1,8745 \times \text{МЦ} + 0,37432 \times \text{ЕFI} - \\ & - 0,46514 \times \text{К3} + 1,34814 \times \text{К4} - 0,77715 \times \text{ОМК} + 0,57635, \end{aligned} \quad (1)$$

где

К2 – средний компартмент малого таза;

К1 – передний компартмент малого таза;

МЦ – менструальный цикл;

ЕFI – индекс фертильности при эндометриозе;

К3 – задний компартмент малого таза;

К4 – компартмент яичников;

ОМК – объем менструальной кровопотери.

Решающее правило прогноза попадания в группу забеременевших для пациенток из группы 1 (ЛС) (n=50) выглядит следующим образом:

По значениям семи признаков вычисляется значение ДФ для пациентки (по формуле выше). Если полученное значение меньше нуля или равно нулю, то, согласно прогнозу, пациентка не забеременеет (риск не забеременеть = 0,84). Если полученное значение больше нуля, то по прогнозу пациентка забеременеет (риск не забеременеть = 0,11). Точность классификации по выборке для полученного решающего правила (то есть доля правильно классифицированных пациенток) составила 86%, чувствительность = 93%, специфичность = 73%.

Во второй группе (ВРТ) в качестве возможных предикторов выбраны 18 признаков: возраст, гинекологический анамнез (отягощен/не отягощен), менструальный цикл (регулярный/нерегулярный), дисменорея (наличие/отсутствие), объем менструальной кровопотери (скудные, умеренные, обильные), беременность в анамнезе (наличие/отсутствие), миомы (наличие/отсутствие), продолжительность бесплодия (6 месяцев/1год/от 1 до 3 лет/более 3 лет), стадия эндометриоза (I–II–III) по данным МРТ, баллы эндометриоза по классификации rARSM (от 1 до 40) по данным МРТ, балл EFI (от 0 до 10), рассчитанный на основании МРТ с МР-ГСГ, эндометриомы по данным МРТ (наличие/отсутствие), эндометриоидные гетеротопии по данным МРТ: в переднем (K1), среднем (K2), заднем (K3) компартментах малого таза (наличие/отсутствие), K4 – компартмент яичников, а также наличие в анамнезе гистероскопии (ГСК) и лапароскопии (ЛС).

К данным признакам применен дискриминантный анализ в рамках общей линейной модели с дискриминацией по группам забеременевших (n = 20) и не забеременевших пациенток (n = 20).

Полученные всевозможные комбинации признаков различают пациенток второй группы на забеременевших и не забеременевших статистически не значимо. С одной стороны, это объясняется малочисленностью выборки из пациенток во

2-ой группе, а с другой – недостаточной информативностью как самих исследованных признаков, так и их комбинаций.

Прогноз наступления беременности в зависимости от оценки индекса фертильности при эндометриозе

Индекс фертильности варьирует от 0 до 10 баллов, где 10 – лучший прогноз на наступление беременности естественным путём. Существует рекомендуемая номограмма, связанная с оценкой индекса фертильности, помогающая сориентироваться в прогнозе и частоте наступления беременности в случае наличия эндометриоза (Рисунок 34).

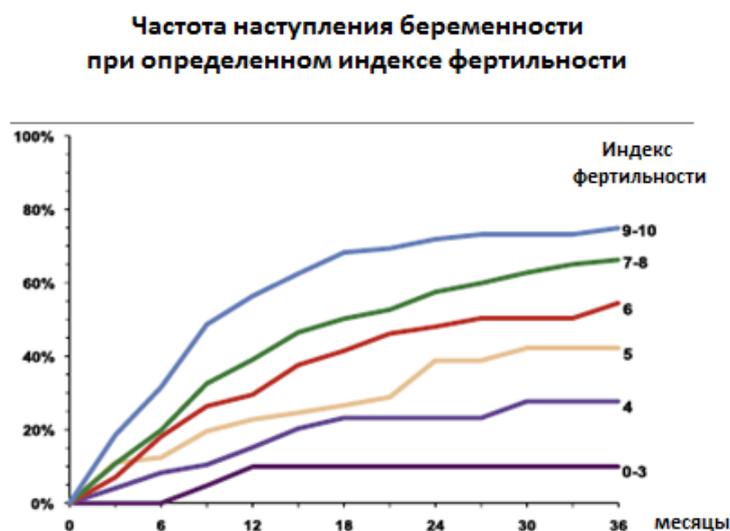


Рисунок 34. Клиническая оценка индекса фертильности (по Adamson and Pasta, Fertil Steril 2010;94(5):1609-15)

В исследовании проводилась оценка вероятности наступления беременности при определенном индексе фертильности для исследуемой когорты пациентов из группы 1 (ЛС). Ввиду небольшого количества, участники были разделены на меньшие подгруппы – до 6 и более 7 баллов по EFI. На основании данных, полученных в исследовании, сформирована номограмма прогноза и частоты

наступления беременности в зависимости от баллов рассчитанного индекса фертильности при эндометриозе, представленная на Рисунке 35.

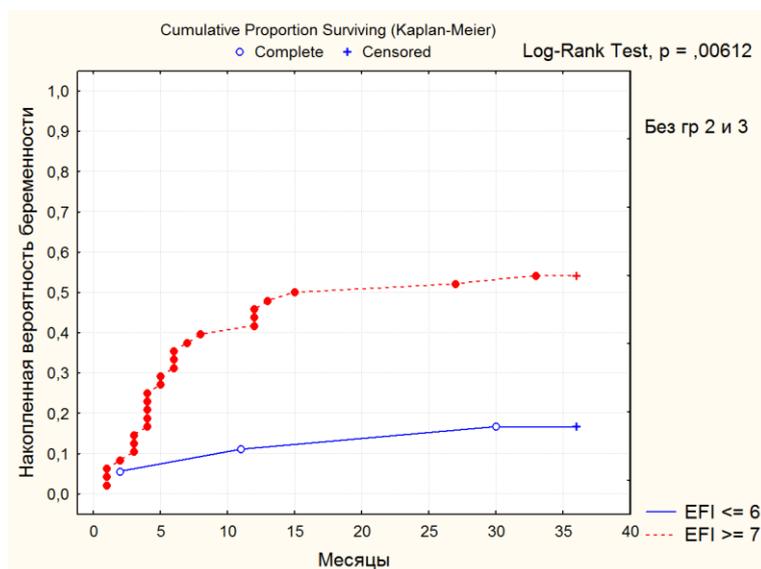


Рисунок 35. График накопленной вероятности наступления беременности в течение 36 месяцев наблюдения за участниками исследования в зависимости от индекса фертильности при эндометриозе

Согласно Рисунку 35, полученные данные вероятности наступления беременности при определенном индексе фертильности согласуются с международными (чем выше индекс фертильности при эндометриозе, тем выше вероятность наступления беременности).

Таким образом, согласно полученным данным, хирургическое лечение эндометриоза снижало тяжесть его клинических проявлений: чаще отмечалось купирование болевого синдрома (дисменорея, диспареуния, ХТБ), в том числе снижалась его интенсивность. Однако, проведенный анализ не выявил разницы в регулярности менструального цикла, в объеме менструального кровотечения. Наличие болевого синдрома также не зависело от стадии заболевания (I, II, III) или локализации эндометриозных очагов в полости малого таза. Однако, ретроцервикальный эндометриоз чаще был диагностирован у женщин, предъявляющих жалобы на болезненные менструации, а эндометриоз связок яичника и матки чаще приводил к жалобам женщин на наличие диспареунии.

Зависимость вида хирургического вмешательства от наличия болевого синдрома эндометриоза не была выявлена.

При сравнении частоты наступления беременности в двух группах лечения бесплодия при эндометриозе (1 – ЛС + спонтанная беременность; 2 – МРТ + ВРТ) статистически значимых различий выявлено не было, как и при оценке частоты клинической беременности, продолжающейся беременности более 12 недель, спонтанного прерывания беременности и родов. Из этого можно сделать вывод, что хирургическое лечение эндометриоза не должно рассматриваться, как метод первой линии при лечении бесплодия, а тактика лечения таких пациентов должна быть индивидуализирована и основана на данных анамнеза, тяжести эндометриоза, а также данных о сопутствующей патологии, дополнительных факторов бесплодия и необходимо учитывать желание пациентов.

Самым важным предиктором не наступления беременности в группе хирургического лечения эндометриоза по данным исследования оказалось наличие эндометриоидных очагов в среднем компартменте малого таза, обнаруженных по результатам лапароскопической операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из важных критериев для наступления беременности является возраст пациентов, поэтому время – очень важный ресурс, который находится в руках у врачей репродуктологов. Обследование пары с диагнозом «бесплодие» не должно затягиваться на долгие месяцы, учитывая то, что пациенты и так не всегда сразу обращаются за помощью к специалистам. Оптимальным временем для полноценного обследования является срок в 2–3 месяца. Именно поэтому перед клиницистами стоит задача поиска удобного и доступного метода, который бы смог ответить сразу на несколько вопросов касательно возможных причин снижения фертильности. В проведенном исследовании удалось оценить преимущества комплексной МРТ с МР-ГСГ, которая может предоставить информацию о состоянии матки (маточный фактор: миомы, полипы эндометрия, перегородки, пороки развития мочеполовой системы), маточных труб (трубно-перитонеальные факторы: проходимость, наличие гидро-/сактосальпинкса), яичников (кисты, включая эндометриомы) и полости малого таза (перитонеальная форма эндометриоза). При этом диагностическая эффективность МР-ГСГ сопоставима с проведением ХГТ при лапароскопии.

УЗИ является методом первой линии для оценки эндометриоза яичников и брюшины благодаря своей доступности, низкой инвазивности и экономической эффективности. Однако УЗИ имеет ограниченное поле зрения и зависит от оператора. Это исследование продемонстрировало преимущества каждого метода. МРТ, хотя и является более дорогостоящим и требующим больше времени методом диагностики, обладает преимуществами, которых нет у УЗИ: она более объективна, и ее изображения охватывают большее поле зрения в нескольких плоскостях. Благодаря высокому контрастному разрешению, МРТ с использованием различных последовательностей предоставляет подробную информацию о локализации и гистологических характеристиках эндометриоза.

МРТ, как метод неинвазивной диагностики эндометриоза яичников и брюшины, в данном исследовании показала свое клиническое преимущество в сравнении с УЗИ, особенно в верификации поверхностных и глубоких очагов на органах малого таза (пузырь, мочеточник, кишечник) и брюшине переднего и заднего компартмента малого таза (маточно-пузырное и ретроцервикальное пространство, ректо-вагинальная складка). Полученные результаты являются новыми для науки, поскольку обычно проводится оценка чувствительности и специфичности методов для диагностики отдельно поверхностной и глубокой формы эндометриоза. В систематическом обзоре и метаанализе Guerriero et al. выявили аналогичную чувствительность и специфичность УЗИ и МРТ для диагностики глубоко эндометриоза ректосигмовидной области – 85%, 96% и 85%, 95% соответственно. При этом, для верификации очагов крестцово-маточных связок, чувствительность и специфичность у МРТ оказалась выше, чем у УЗИ и составила: 70%, 93% и 67%, 86% соответственно. Аналогично, в исследовании Guerriero et al. диагностическая эффективность МРТ превосходила УЗИ в поиске очагов ГЭ в ректо-вагинальной складке: 66% и 97% против 59%, 97% [125]. МРТ является предпочтительным методом визуализации при наличии эндометриоидных очагов выше ректосигмовидной области, при мультифокальных поражениях малого таза. МРТ также следует рассматривать, когда симптомы сильно указывают на глубокий инфильтративный эндометриоз, несмотря на отрицательный результат ТВ-УЗИ [124]. Согласно данным литературы, ни один из методов визуализации не показал превосходной чувствительности и специфичности для диагностики поверхностного эндометриоза по сравнению с лапароскопией [54]. Для верификации эндометриом по данным Kido A, et al. МРТ имеет чувствительность 90%, специфичность 98% и точность 96%. [85] Результаты выполненного исследования демонстрируют диагностическую точность УЗИ для верификации эндометриом с чувствительностью – 88%, а специфичностью – 100%; а МРТ – 98% и 90% соответственно.

Традиционно основным визуализирующим исследованием для анализа проходимости маточных труб у бесплодных женщин является рентгеновская

гистеросальпингография, несмотря на то, что этот метод имеет некоторые недостатки, такие как: радиационное воздействие, использование йодного контраста, низкое контрастное разрешение и ограниченную оценку других структур таза (яичников, а также изменений, расположенных за пределами труб и полости матки, которые могут быть связаны с бесплодием) [58; 68; 69].

МРТ, помимо того, что не использует ионизирующее излучение (поэтому безвредна для женщин, активно планирующих беременность), является одним из наиболее точных методов оценки состояния таза, в том числе в контексте бесплодия. В единичных научных трудах показана целесообразность исследования проходимости маточных труб с помощью МРТ ввиду возможности оценки также полости матки и малого таза [81]. МР-ГСГ также позволяет оценить не только проходимость, но и расширение маточных труб, их симметричность и положение относительно яичников, что может косвенно свидетельствовать о наличии спаечного процесса в малом тазу в некоторых случаях [70; 81; 101]. Наше исследование продемонстрировало, что МРТ с МР-ГСГ также выявила изменения в области таза, которые не визуализируются при рентгеновской ГСГ и важны для пациенток с бесплодием: субмукозные миомы, эндометриоз маточных труб, связок матки и яичников и их мультифолликулярную структуру. По данным некоторых авторов, МР-ГСГ ассоциирована с меньшим дискомфортом для пациента, нежели традиционная ГСГ, и обычно хорошо переносится в отсутствие клаустрофобии, а при использовании автоматического иньектора контрастного вещества, уменьшается зависимость от оператора [81]. МР-ГСГ имеет чувствительность 91,7% и специфичность 92,9% для выявления аномалий маточных труб при выполнении на томографе 1,5–Т без полностью оптимизированных параметров [81].

Таким образом, при выполнении гистеросальпингографии с магнитно-резонансной томографией пациентка проходит одно обследование за один раз, которое, помимо предоставления всей обычной информации по результатам МРТ таза, также детально оценивает состояние и проходимость маточных труб без ионизирующего излучения и без йодного контраста. МРТ с МР-ГСГ – это новый

многообещающий метод в контексте комплексного обследования женщин с бесплодием и подозрением на эндометриоз яичников и брюшины.

Лечение бесплодия, связанного с эндометриозом яичников и брюшины, по-прежнему остается сложной проблемой [74]. Надежные доказательства появились только в отношении хирургического лечения поверхностного эндометриоза брюшины, состояния, которое очень тяжело выявить без хирургического вмешательства [79]. Однако, не следует выбирать лапароскопию, как метод для диагностики и лечения «малых форм» эндометриоза. Согласно недавнему Кокрейновскому метаанализу, положительный эффект хирургического лечения слишком скромнен, чтобы оправдать процедуру, по крайней мере, у женщин без болевых симптомов [74; 131].

В настоящее время решение между операцией и ЭКО принимается с учетом плюсов и минусов обоих подходов, а также анамнеза предыдущих операций, наличия болевых симптомов, возраста женщины, данных овариального резерва и анализа спермограммы партнера. Однако, отсутствие РКИ или, по крайней мере, надежных проспективных исследований, сравнивающих две стратегии, препятствует возможности дать точную оценку преимуществ и рисков.

Хирургическое лечение направлено на увеличение шансов на естественное зачатие и оказывает благотворный эффект на облегчение симптомов [62]. Проведенное исследование продемонстрировало снижение тяжести болевого синдрома при эндометриозе «малых форм» после хирургического лечения: чаще отмечалось купирование дисменореи, диспареунии и ХТБ, в том числе снижалась их интенсивность. Выявлена связь проявлений дисменореи с наличием очагов эндометриоза на шейке матки, а диспареунии с наличием эндометриодных гетеротопий на связках матки и яичников.

Согласно международным данным, среди неконтролируемых исследований общий средний уровень наступления беременности составляет почти 50%, но реальная дополнительная польза от хирургического лечения, по-видимому, вдвое меньше, чем сообщается в этих исследованиях [105]. Более того, женщины подвергаются рискам, связанным с операцией, включая возможность ятрогенного

повреждения овариального резерва. Для некоторых пациенток это может быть критично, особенно, если он изначально снижен (операции на яичниках в анамнезе, старший репродуктивный возраст).

Выбор в пользу оперативного лечения проводится при стойком болевом синдроме, который не поддается медикаментозной коррекции. Однако, важно учитывать риски от проводимого хирургического лечения. Пери- и послеоперационные осложнения операций по поводу эндометриоза включают кровотечение, развитие инфекционного процесса, тромбофлебит, легочную эмболию и повреждение кишечника или мочевыводящих путей [108]. Доступ с помощью лапаротомии или переход от лапароскопии к лапаротомии и более инвазивные хирургические процедуры, такие как сопутствующая резекция мочевого пузыря, мочеточника или кишечника, увеличивают частоту осложнений [59]. Согласно мировым данным частота послеоперационных осложнений варьируется от 0,4% до 4,7% [80; 108]. Кроме того, ятрогенная дисфункция тазовых органов может возникнуть вследствие случайного повреждения тазовых нервов при полном иссечении глубоко-инфильтрирующего эндометриоза, несмотря на практику нервосохраняющих операций [73]. Сообщается, что тяжесть степени поражения таза, обычно определяемая с использованием системы стадирования rASRM и классификации ENZIAN, напрямую связана как с периоперационными, так и с послеоперационными осложнениями [80]. Высокий уровень медицинских центров, опыт хирургической бригады, предварительная операция по поводу эндометриоза и сложные операции на мочевыводящих путях, также постулируются как возможные детерминанты риска периоперационных и послеоперационных осложнений [71; 80]. Данные о потенциальных детерминантах риска осложнений будут обобщены в планируемом систематическом обзоре Bahrami et. al [38].

Данных по сравнению двух методов лечения бесплодия при эндометриозе «малых форм» мало. Однако, в настоящее время проводится набор в многоцентровое РКИ, основной целью которого является оценка вероятности живорождения между женщинами, направленными на хирургическое вмешательство, и женщинами, направленными на ЭКО, которое закончится в

конце 2024 года [112]. Результаты проведенного диссертационного исследования не выявили преимущества одного метода лечения бесплодия над другим, но могут внести свой вклад в накопление данных по этому противоречивому вопросу и, в последствие, помочь в принятии клинических решений.

Относительно необходимости хирургического лечения эндометриом для улучшения частоты наступления спонтанной беременности данных почти нет. Однако, результаты исследования Wu et. al. подтвердили вывод о том, что эндометриома яичника отрицательно влияет на качество и количество ооцитов, но не на общий исход беременности у женщин, проходящих лечение с помощью методов ВРТ (ЭКО) [92]. Эндометриома снижает совокупный коэффициент живорождения за счет уменьшения количества эмбрионов. Хирургическое удаление эндометриом перед ЭКО может частично улучшить созревание яйцеклеток и показатели оплодотворения, но не исходы беременности. В то же время повреждение овариального резерва может быть критичным для наступления, как самостоятельной беременности, так и в программах ВРТ. Также, в исследовании Hamdan et. al. женщины с эндометриоидными кистами яичника, которые проходили лечение бесплодия методом ЭКО/ИКСИ, имели сходные репродуктивные результаты по сравнению с женщинами без эндометриом, хотя частота отмены цикла у них была значительно выше [117]. Оперативное удаление эндометриомы не изменило результат лечения ЭКО/ИКСИ у пар по сравнению с теми, кому хирургическое лечение эндометриоза яичников не проводилось.

Одним из наиболее важных выводов данной работы является диагностика численного и клинического согласия оценки EFI, рассчитанного по результатам МРТ с EFI, оцененным на основании данных ЛС, что свидетельствует о возможности заменить использование индекса с применением инвазивной методики без потери клинической пользы для выбора тактики ведения пациенток. Насколько нам известно, это вторая работа, в которой была предпринята попытка оценки EFI по результатам неинвазивных методов диагностики. Однако, в работе С. Tomassetti в качестве альтернативного метода диагностики выступало УЗИ с проведением ультразвуковой гистеросальпингографии.

ВЫВОДЫ

1. Установлено: распространенность эндометриоза в группе пациенток с бесплодием составила 20,1%, а в структуре пациенток с бесплодием и подозрением на эндометриоз – 33,9%. Отсутствие болевого синдрома эндометриоза отмечено в 31,0% случаев.

2. Доказано, что магнитно-резонансная томография является более чувствительным, но менее специфичным инструментом диагностики эндометриоза, чем ультразвуковое исследование. При диагностике перитонеальной формы эндометриоза во всех компартментах малого таза магнитно-резонансная томография демонстрирует среднее арифметическое чувствительности и специфичности выше, чем ультразвуковое исследование. Однако, средние арифметические чувствительности и специфичности ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии для верификации эндометриом имеют равные значения. Клиническая полезность магнитно-резонансной томографии для позитивов не ниже умеренных значений, в то время как для ультразвукового исследования большинство этих значений обладает ничтожной клинической полезностью. И магнитно-резонансная томография, и ультразвуковое исследование обладают равной клинической полезностью для негативов.

3. Магнитно-резонансная томография с магнитно-резонансной гистеросальпингографией продемонстрировала возможности комплексной диагностики бесплодия: выявление маточного, трубного, перитонеального фактора бесплодия. Для оценки проходимости маточных труб методика магнитно-резонансной гистеросальпингографии показала высокую степень согласованности с эталоном – хромогидротубацией ($Se = 80\%$; $Sp = 100\%$).

4. Установлено численное и клиническое согласие при сравнении индекса фертильности при эндометриозе (EFI), рассчитанного по результатам магнитно-резонансная томография с индексом фертильности при эндометриозе, оцененным на основании данных лапароскопии.

5. Хирургическое лечение эндометриоза снижает (не до исчезновения) проявление дисменореи и хронической тазовой боли при оценке в баллах по визуально-аналоговой шкале в 36,0% и в 6,0% случаев соответственно. Исчезновение дисменореи после хирургического лечения эндометриоза отмечено в 24,0%, а хронической тазовой боли – в 14,0%.

6. Установлено отсутствие различий в сравнении частоты наступления беременности (1 группа – 44,0%; 2ая – 50,0% (кумулятивная), а также при оценке частоты клинической беременности (1 – 44,0%; 2 – 47,5% (кумулятивная)), продолжающейся беременности более 12 недель (1 – 32,0%; 2 – 42,5%) и родов (1 – 30,0%; 2 – 35,0%) в группах лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия хирургическим методом и при использовании методик вспомогательных репродуктивных технологий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется выполнение комплексной магнитно-резонансной томографии с магнитно-резонансной гистеросальпингографией пациенткам с бесплодием при наличии клинических проявлений эндометриоза или при подозрении на наличие эндометриоза по данным ультразвукового исследования в отсутствие клинической симптоматики.

2. Рекомендовано оценивать индекс фертильности при эндометриозе на основании результатов магнитно-резонансной томографии с магнитно-резонансной гистеросальпингографией для выбора тактики лечения бесплодия у пациенток с подозрением на эндометриоз.

3. Пациенткам с диагнозом эндометриоза I–III стадии rASRM, установленным по данным магнитно-резонансной томографии с магнитно-резонансной гистеросальпингографией рекомендовано лечение бесплодия с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий при отсутствии других сопутствующих показаний для проведения операции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Диссертационное исследование заложило основу дальнейшего изучения возможности неинвазивного расчета индекса фертильности при эндометриозе для принятия решения о дальнейшей тактике лечения бесплодия у таких пациенток.

2. Данное исследование закладывает основу для дальнейшей оценки эффективности двух методов лечения бесплодия (хирургическое лечение и использование методов вспомогательных репродуктивных технологий).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- аГнРГ – агонист гонадотропин релизинг гормона
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ВИ – взвешенное изображение
- ВМИ – внутриматочная инсеминация
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- ГСК – гистероскопия
- ГЭ – глубокий эндометриоз
- ДИ – доверительный интервал
- ДФ – дискриминантная функция
- ЗГТ – заместительная гормональная терапия
- КМТ – компартмент малого таза
- КРИО – протокол переноса размороженного эмбриона в полость матки
- ЛС – лапароскопия
- МТ – малый таз
- МРТ – магнитно-резонансная томографи
- МР-ГСГ – магнитно-резонансная гистеросальпингография
- ПА – половой акт
- ПЭ – поверхностный эндометриоз
- РКИ – рандомизированное клиническое исследование
- ТВ-УЗИ – трансвагинальное ультразвуковое исследование
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ХГТ – хромогидротубация
- ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
- ХТБ – хроническая тазовая боль
- ЧНБ – частота наступления беременности
- ЭГ – эндометриоидная гетеротопия

ЭК – эндометриоидная киста

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭКО/ИКСИ – экстракорпоральное оплодотворение с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в ооцит

EFI – endometriosis fertility index

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Эндометриоз и его глобальное влияние на организм женщины / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28. – № 1. – Р. 54-64.
2. Андреева, Е.Н. Хроническая тазовая боль при эндометриозе у женщины в репродуктивном возрасте / Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева // Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27. – № 1. – С. 46-52.
3. Барто, Р.А. Ультразвуковая диагностика ретроцервикального эндометриоза / Р.А. Барто, М.А. Чечнева // Альманах клинической медицины. – 2015. – Т. 37. – № 1. – С. 93-99.
4. Возможности магнитно-резонансной томографии в визуализации структурных изменений органов малого таза у женщин репродуктивного возраста при бесплодии / О.В. Сергиеня, Е.А. Юхно, Е.А. Павловская [и др.] // REJR. – 2018. – Т. 8. – №1. – С. 119–128.
5. Глубокий инфильтративный эндометриоз: послеоперационные рецидивы и возможные пути их профилактики / Г.Е. Чернуха, Л.М. Ильина, Л.В. Адамян [и др.] // Журнал Акушерство и Гинекология. – 2015. – № 8. – С. 11-16.
6. Грани проблемы инфильтративного эндометриоза: от патогенеза к эффективной терапии / В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, Л.М. Михалева [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23. – № 2. – С.117-124.
7. Дубровина, С.О. Эндометриоз. Патогенез, диагностика, лечение / С.О. Дубровина, В.Ф. Беженарь. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 352 р.
8. Женское бесплодие. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. 2024. : сайт. – URL: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology/ (дата обращения: 12.08.2024).
9. Классификации эндометриоза / Э.К. Айламазян, М.И. Ярмолинская, А.С. Молотков [и др.] // Журнал Акушерства и женских болезней – 2017. – Т. 66. – № 2. – С. 77-92.

10. Клиника и диагностика генитального эндометриоза / М.И. Ярмолинская, Е.И. Русина, А.Р. Хачатурян [и др.] // Журнал Акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – №5. – С. 4–21.
11. Магнитно-резонансная гистеросальпингография: методика исследования, клиническое применение / О.В. Сергиеня, Е.В. богатырева, И.В. Горелова [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – Т. 8. – № 4. – С. 165-171.
12. Особенности хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / Л.В. Адамян, М.М. Сонова К.Н. Арсланян [и др.] // Лечащий врач. – 2019. – № 9. – С. 83-87.
13. Пересмотренный ИКМАРТ и ВОЗ словарь терминов ВРТ. (2009). : сайт. – URL: cdn.who.int (дата обращения: 07.03.2023).
14. Эндометриоз: влияние на фертильность и исходы беременности / Р.И. Габидуллина, Е.А. Кошельникова, Т.Н. Шигабутдинова [и др.] // Гинекология. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 12-17.
15. Ярмолинская, М.И. Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром и новые возможности терапии. / М.И. Ярмолинская, А.К. Беганова, А.С. Ревенко // Гинекология. – 2022. – № 2. – С. 444-448.
16. A comparison of the effect of short-term aromatase inhibitor (letrozole) and GnRH agonist (triptorelin) versus case control on pregnancy rate and symptom and sign recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis / S. Alborzi, B. Hamedi, A. Omidvar, [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2011. – Vol. 284. – № 1. – P. 105-110.
17. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas / S. Alborzi, M. Momtahan, M.E. Parsanezhad, [et al.] // Fertility and Sterility. – 2004. – Vol. 82. – № 6. – P. 1633-1637.
18. A Review of Tubal Factors Affecting Fertility and its Management / K. Ambildhuke, S. Pajai, A. Chimegave, [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14. – № 11. – P. e30990.

19. AAGL 2021 Endometriosis Classification: An Anatomy-based Surgical Complexity Score / M.S. Abrao, M.P. Andres, C.E. Miller, [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2021. – Vol. 28. – AAGL 2021 Endometriosis Classification. – № 11. – P. 1941-1950.e1.
20. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta-analysis / L.R. Medeiros, M.I. Rosa, B.R. Silva, [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2015. – Vol. 291. – Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis. – № 3. – P. 611-621.
21. Adamson, G.D. Subfertility: causes, treatment and outcome / G.D. Adamson, V.L. Baker // *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2003. – Vol. 17. – Subfertility. – № 2. – P. 169-185.
22. Adamson, G.D. Endometriosis classification: an update / G.D. Adamson // *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. – 2011. – Vol. 23. – Endometriosis classification. – № 4. – P. 213-220.
23. Adamson, G.D. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system / G.D. Adamson, D.J. Pasta // *Fertility and Sterility*. – 2010. – Vol. 94. – Endometriosis fertility index. – № 5. – P. 1609-1615.
24. Adamson, G.D. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis / G.D. Adamson, D.J. Pasta // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1994. – Vol. 171. – Surgical treatment of endometriosis-associated infertility. – № 6. – P. 1488-1504; discussion 1504-1505.
25. An International Terminology for Endometriosis, 2021 / C. Tomassetti, N.P. Johnson, J. Petrozza, [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2021. – Vol. 28. – № 11. – P. 1849-1859.
26. Bazot, M. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques / M. Bazot, E. Daraï // *Fertility and Sterility*. – 2017. – Vol. 108. – Diagnosis of deep endometriosis. – № 6. – P. 886-894.
27. Bazot, M. Value of transvaginal sonography in assessing severe pelvic endometriosis / M. Bazot, E. Darai // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*.

– 2010. – Vol. 36. – № 2. – P. 134-135.

28. Bedaiwy, M.A. Laboratory testing for endometriosis / M.A. Bedaiwy, T. Falcone // *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. – 2004. – Vol. 340. – № 1-2. – P. 41-56.

29. Behr, S.C. Imaging of müllerian duct anomalies / S.C. Behr, J.L. Courtier, A. Qayyum // *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc.* – 2012. – Vol. 32. – № 6. – P. E233-250.

30. Bonavina, G. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment / G. Bonavina, H.S. Taylor // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – Endometriosis-associated infertility. – P. 1020827.

31. Bowel injury in gynecologic laparoscopy / I. Brosens, A. Gordon, R. Campo, [et al.] // *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. – 2003. – Vol. 10. – № 1. – P. 9-13.

32. Brown, J. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews / J. Brown, C. Farquhar // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014. – Vol. 2014. – Endometriosis. – № 3. – P. CD009590.

33. Can magnetic resonance imaging at 3.0-Tesla reliably detect patients with endometriosis? Initial results: 3.0 T MRI for endometriosis / M.G. Thomeer, A.B. Steensma, E.J. van Santbrink, [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2014. – Vol. 40. – Can magnetic resonance imaging at 3.0-Tesla reliably detect patients with endometriosis? – № 4. – P. 1051-1058.

34. Chang C, Rege RV. Minimally invasive surgery. In: Townsend CM, et al, editors. *Sabiston textbook of surgery*. 17th edition. / Chang C, Rege RV. Minimally invasive surgery. In: Townsend CM, et al, editors.

35. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action / S.K. Agarwal, C. Chapron, L.C. Giudice, [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2019. – Vol. 220. – Clinical diagnosis of endometriosis. – № 4. – P. 354.e1-354.e12.

36. Comparison between magnetic resonance hysterosalpingography and conventional hysterosalpingography: direct visualization of the fallopian tubes using a novel MRI contrast agent mixture / N. Duan, X. Chen, Y. Yin, [et al.] // *Acta Radiologica*

- (Stockholm, Sweden: 1987). – 2020. – Vol. 61. – Comparison between magnetic resonance hysterosalpingography and conventional hysterosalpingography. – № 7. – P. 1001-1007.
37. Comparison between X-ray-hysterosalpingography and 3 Tesla magnetic resonance-hysterosalpingography in the assessment of the tubal patency in the cause of female infertility / C. Pace, R. Argirò, L. Casadei, [et al.] // *La Radiologia Medica*. – 2022. – Vol. 127. – № 12. – P. 1373-1382.
38. Complications following surgeries for endometriosis: A systematic review protocol / F. Bahrami, S. Maheux-Lacroix, O. Bougie, [et al.] // *PloS One*. – 2023. – Vol. 18. – Complications following surgeries for endometriosis. – № 5. – P. e0285929.
39. Cranney, R. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma / R. Cranney, G. Condous, S. Reid // *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica*. – 2017. – Vol. 96. – № 6. – P. 633-643.
40. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study / K.E. Nnoaham, L. Hummelshoj, S.H. Kennedy, [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2012. – Vol. 98. – Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool. – № 3. – P. 692-701.e5.
41. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach / C. Chapron, S. Vannuccini, P. Santulli, [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2020. – Vol. 26. – Diagnosing adenomyosis. – № 3. – P. 392-411.
42. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis / M. Bazot, C. Lafont, R. Rouzier, [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2009. – Vol. 92. – № 6. – P. 1825-1833.
43. Differential Diagnosis of Endometriosis by Ultrasound: A Rising Challenge / M. Scioscia, B.A. Virgilio, A.S. Laganà, [et al.] // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2020. – Vol. 10. – Differential Diagnosis of Endometriosis by Ultrasound. – № 10. – P. 848.
44. Effect of Postoperative Hormonal Suppression on Fertility in Patients With Endometriosis After Conservative Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis / E.

- Richard, J. Morin, A. Murji, [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2022. – Vol. 139. – Effect of Postoperative Hormonal Suppression on Fertility in Patients With Endometriosis After Conservative Surgery. – № 6. – P. 1169-1179.
45. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis / D. Gupta, M.L. Hull, I. Fraser, [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 2016. – № 4.
46. Endometriosis: A multimodal imaging review / J. Quesada, K. Härmä, S. Reid, [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2023. – Vol. 158. – Endometriosis. – P. 110610.
47. Endometriosis and infertility / C. Bulletti, M.E. Coccia, S. Battistoni, [et al.] // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2010. – Vol. 27. – № 8. – P. 441-447.
48. Endometriosis and infertility Surgery and ART: An integrated approach for successful management / M.E. Coccia, F. Rizzello, F. Cammilli, [et al.] // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. – 2008. – Vol. 138. – Endometriosis and infertility Surgery and ART. – № 1. – P. 54-59.
49. Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation / P.V. Foti, R. Farina, S. Palmucci, [et al.] // *Insights into Imaging*. – 2018. – Vol. 9. – Endometriosis. – № 2. – P. 149-172.
50. Endometriosis: current and future medical therapies / P. Vercellini, E. Somigliana, P. Viganò, [et al.] // *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2008. – Vol. 22. – Endometriosis. – № 2. – P. 275-306.
51. Endometriosis MRI lexicon: consensus statement from the society of abdominal radiology endometriosis disease-focused panel / P. Jha, M. Sakala, L.P. Chamie, [et al.] // *Abdominal Radiology (New York)*. – 2020. – Vol. 45. – Endometriosis MRI lexicon. – № 6. – P. 1552-1568.
52. Endometriosis: pathogenesis and treatment / P. Vercellini, P. Viganò, E. Somigliana, [et al.] // *Nature Reviews. Endocrinology*. – 2014. – Vol. 10. – Endometriosis. – № 5. – P. 261-275.
53. [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis] / F. Tuttlies, J. Keckstein, U. Ulrich, [et al.] // *Zentralblatt Fur Gynakologie*. – 2005. – Vol. 127. – № 5. – P. 275-281.

54. ESHRE guideline: endometriosis / C.M. Becker, A. Bokor, O. Heikinheimo, [et al.] // Human Reproduction Open. – 2022. – Vol. 2022. – ESHRE guideline. – № 2. – P. hoac009.
55. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis / S. Kennedy, A. Bergqvist, C. Chapron, [et al.] // Human Reproduction. – 2005. – Vol. 20. – № 10. – P. 2698-2704.
56. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G.A.J. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker, [et al.] // Human Reproduction. – 2014. – Vol. 29. – ESHRE guideline. – № 3. – P. 400-412.
57. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis / M. Bazot, N. Bharwani, C. Huchon, [et al.] // European Radiology. – 2017. – Vol. 27. – European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines. – № 7. – P. 2765-2775.
58. Evaluation of hysterosalpingographic findings among patients presenting with infertility / H. Toufig, T. Benameur, M.-E. Twfieg, [et al.] // Saudi Journal of Biological Sciences. – 2020. – Vol. 27. – № 11. – P. 2876-2882.
59. Extensive endometriosis surgery: rASRM and Enzian score independently relate to post-operative complication grade / K. Nicolaus, S. Zschauer, D. Bräuer, [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2020. – Vol. 301. – Extensive endometriosis surgery. – № 3. – P. 699-706.
60. Feasibility of 3.0T pelvic MR imaging in the evaluation of endometriosis / L. Manganaro, F. Fierro, A. Tomei, [et al.] // European Journal of Radiology. – 2012. – Vol. 81. – № 6. – P. 1381-1387.
61. Feasibility of dynamic MR-hysterosalpingography for the diagnostic work-up of infertile women / L. Winter, T. Glücker, S. Steimann, [et al.] // Acta Radiologica (Stockholm, Sweden: 1987). – 2010. – Vol. 51. – № 6. – P. 693-701.
62. Fertility Outcome after CO2 Laser Vaporization versus Cystectomy in Women with Ovarian Endometrioma: A Comparative Study / M. Candiani, S. Ferrari, L. Bartiromo, [et al.] // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2021. – Vol. 28. – Fertility Outcome after CO2 Laser Vaporization versus Cystectomy in Women with

Ovarian Endometrioma. – № 1. – P. 34-41.

63. Fertility Outcome after Operative Laparoscopy versus No Treatment in Infertile Women with Minimal or Mild Endometriosis / A. Moini, L. Bahar, M. Ashrafinia, [et al.] // International Journal of Fertility & Sterility. – 2012. – Vol. 5. – № 4. – P. 235-240.

64. Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis / N. Garrido, J. Navarro, J. Remohí, [et al.] // Human Reproduction Update. – 2000. – Vol. 6. – № 1. – P. 67-74.

65. Gad, M. S., Badroui, M. H. H. Evidence-based therapy for infertility associated with early stage endometriosis / Gad, M. S., Badroui, M. H. H. – 2012. – Vol. 119.

66. Gastrointestinal and Urinary Tract Endometriosis: A Review on the Commonest Locations of Extrapelvic Endometriosis / D. Charatsi, O. Koukoura, I.G. Ntavela, [et al.] // Advances in Medicine. – 2018. – Vol. 2018. – Gastrointestinal and Urinary Tract Endometriosis. – P. 3461209.

67. Glastonbury, C.M. The shading sign / C.M. Glastonbury // Radiology. – 2002. – Vol. 224. – № 1. – P. 199-201.

68. Hysterosalpingographic findings in infertility - what has changed over the years? / O.A. Omidiji, O.O. Toyobo, O. Adegbola, [et al.] // African Health Sciences. – 2019. – Vol. 19. – № 2. – P. 1866-1874.

69. Hysterosalpingographic findings in primary and secondary infertility patients / K.B. Waheed, M.A. Albassam, A.-A.G. AlShamrani, [et al.] // Saudi Medical Journal. – 2019. – Vol. 40. – № 10. – P. 1067-1071.

70. Hysterosalpingography using Magnetic Resonance Imaging for infertility patients / L.A. de Mattos, L.J. Sauer, R. Blasbalg, [et al.] // JBRA assisted reproduction. – 2021. – Vol. 25. – № 3. – P. 403-411.

71. Identification of a group with high risk of postoperative complications after deep bowel endometriosis surgery: a retrospective study on 164 patients / H. Gornes, C. Vaysse, P. Leguevaque, [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2020. – Vol. 302. – Identification of a group with high risk of postoperative complications after deep bowel endometriosis surgery. – № 2. – P. 383-391.

72. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis / V. Nisenblat,

- P.M. Bossuyt, C. Farquhar, [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016.
73. Impact of nerve-sparing posterolateral parametrial excision for deep infiltrating endometriosis on postoperative bowel, urinary, and sexual function / M.M. Ianieri, D. Raimondo, A. Rosati, [et al.] // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2022. – Vol. 159. – № 1. – P. 152-159.
74. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis / R.M. Hodgson, H.L. Lee, R. Wang, [et al.] // Fertility and Sterility. – 2020. – Vol. 113. – Interventions for endometriosis-related infertility. – № 2. – P. 374-382.e2.
75. Jayaprakasan K, Becker C, Mittal M on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Effect of Surgery for Endometriomas on Fertility. / Jayaprakasan K, Becker C, Mittal M on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. – Vol. Scientific Impact Paper No. 55. BJOG 2018; – P. 125: e19-e28.
76. Jiang, M. Clinical efficacy of laparoscopic surgery combined with drug therapy for endometriosis: A meta-analysis / M. Jiang, W. Hou, T. Yu // Medical Engineering & Physics. – 2022. – Vol. 107. – Clinical efficacy of laparoscopic surgery combined with drug therapy for endometriosis. – P. 103866.
77. Jin, X. Laparoscopic surgery for subfertility related to endometriosis: a meta-analysis / X. Jin, J. Ruiz Beguerie // Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2014. – Vol. 53. – Laparoscopic surgery for subfertility related to endometriosis. – № 3. – P. 303-308.
78. Laparoscopic excision of deep rectovaginal endometriosis in BSGE endometriosis centres: a multicentre prospective cohort study / D. Byrne, T. Curnow, P. Smith, [et al.] // BMJ open. – 2018. – Vol. 8. – Laparoscopic excision of deep rectovaginal endometriosis in BSGE endometriosis centres. – № 4. – P. e018924.
79. Laparoscopic surgery for endometriosis / C. Bafort, Y. Beebejaun, C. Tomassetti, [et al.] // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2020. – Vol. 10. – № 10. – P. CD011031.
80. Laparoscopic treatment of endometriosis and predictors of major complications: A retrospective cohort study / N.V. Clark, M. Dmello, K.C. Griffith, [et al.] // Acta

Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. – 2020. – Vol. 99. – Laparoscopic treatment of endometriosis and predictors of major complications. – № 3. – P. 317-323.

81. Magnetic resonance hysterosalpingography in diagnostic work-up of female infertility - comparison with conventional hysterosalpingography: a randomised study / M. Volondat, E. Fontas, J. Delotte, [et al.] // European Radiology. – 2019. – Vol. 29. – Magnetic resonance hysterosalpingography in diagnostic work-up of female infertility - comparison with conventional hysterosalpingography. – № 2. – P. 501-508.

82. Marcoux, S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis / S. Marcoux, R. Maheux, S. Bérubé // The New England Journal of Medicine. – 1997. – Vol. 337. – № 4. – P. 217-222.

83. Merritt, B.A. Imaging of Infertility, Part 1: Hysterosalpingograms to Magnetic Resonance Imaging / B.A. Merritt, S.C. Behr, N.J. Khati // Radiologic Clinics of North America. – 2020. – Vol. 58. – Imaging of Infertility, Part 1. – № 2. – P. 215-225.

84. MR hysterosalpingography with an angiographic time-resolved 3D pulse sequence: assessment of tubal patency / E.A. Sadowski, J.E. Ochsner, J.M. Riherd, [et al.] // AJR. American journal of roentgenology. – 2008. – Vol. 191. – MR hysterosalpingography with an angiographic time-resolved 3D pulse sequence. – № 5. – P. 1381-1385.

85. MRI in the Diagnosis of Endometriosis and Related Diseases / A. Kido, Y. Himoto, Y. Moribata, [et al.] // Korean Journal of Radiology. – 2022. – Vol. 23. – № 4. – P. 426-445.

86. MRI sliding sign: Using MRI to assess rectouterine mobility in pelvic endometriosis / J. Fan, R. McDonnell, A. Jacques, [et al.] // Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology. – 2022. – Vol. 66. – MRI sliding sign. – № 1. – P. 54-59.

87. National Guideline Alliance (UK). Endometriosis: diagnosis and management : National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Endometriosis / National Guideline Alliance (UK). – London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017.

88. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with

- unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination / E. Werbrouck, C. Spiessens, C. Meuleman, [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2006. – Vol. 86. – № 3. – P. 566-571.
89. Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers / A. Mihalyi, O. Gevaert, C.M. Kyama, [et al.] // *Human Reproduction (Oxford, England)*. – 2010. – Vol. 25. – № 3. – P. 654-664.
90. Oti, C. Anaesthesia for laparoscopic surgery / C. Oti, M. Mahendran, N. Sabir // *British Journal of Hospital Medicine (London, England: 2005)*. – 2016. – Vol. 77. – № 1. – P. 24-28.
91. Ovarian endometrioma but not deep infiltrating endometriosis is associated with increased serum levels of interleukin-8 and interleukin-6 / F. Carmona, C. Chapron, M.-Á. Martínez-Zamora, [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2012. – Vol. 95. – № 1-2. – P. 80-86.
92. Ovarian Endometrioma Negatively Impacts Oocyte Quality and Quantity But Not Pregnancy Outcomes in Women Undergoing IVF/ICSI Treatment: A Retrospective Cohort Study / Y. Wu, R. Yang, J. Lan, [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – Ovarian Endometrioma Negatively Impacts Oocyte Quality and Quantity But Not Pregnancy Outcomes in Women Undergoing IVF/ICSI Treatment. – P. 739228.
93. Ovulation suppression for endometriosis / E. Hughes, J. Brown, J.J. Collins, [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2007. – Vol. 2007. – № 3. – P. CD000155.
94. Parasar, P. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management / P. Parasar, P. Ozcan, K.L. Terry // *Current Obstetrics and Gynecology Reports*. – 2017. – Vol. 6. – Endometriosis. – № 1. – P. 34-41.
95. Parazzini, F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi / F. Parazzini // *Human Reproduction (Oxford, England)*. – 1999. – Vol. 14. – Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women. – № 5. – P. 1332-1334.
96. Practical Clinical and Diagnostic Pathway for the Investigation of the Infertile

- Couple / A. Garolla, D. Pizzol, A.R. Carosso, [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 591837.
97. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertility and Sterility*. – 2012. – Vol. 98. – Endometriosis and infertility. – № 3. – P. 591-598.
98. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertility and Sterility*. – 2014. – Vol. 101. – Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. – № 4. – P. 927-935.
99. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery / I. Chen, V.B. Veth, A.J. Choudhry, [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2020. – Vol. 11. – № 11. – P. CD003678.
100. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve / G. Uncu, I. Kasapoglu, K. Ozerkan, [et al.] // *Human Reproduction (Oxford, England)*. – 2013. – Vol. 28. – № 8. – P. 2140-2145.
101. Reproductive outcome after surgical treatment of endometriosis--retrospective analytical study / T. Cirpan, L. Akman, M.S. Yucebilgin, [et al.] // *Ginekologia Polska*. – 2013. – Vol. 84. – № 12. – P. 1041-1044.
102. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996 // *Fertility and Sterility*. – 1997. – Vol. 67. – Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis. – № 5. – P. 817-821.
103. Rezvani, M. Fallopian tube disease in the nonpregnant patient / M. Rezvani, A.M. Shaaban // *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc.* – 2011. – Vol. 31. – № 2. – P. 527-548.
104. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review / A.L. Shafrir, L.V. Farland, D.K. Shah, [et al.] // *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2018. – Vol. 51. – Risk and consequences endometriosis. – P. 1-15.

105. Role of Surgery in Endometriosis-Associated Subfertility / N. Berlanda, P. Vercellini, E. Somigliana, [et al.] // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2013. – Vol. 31. – № 02. – P. 133-143.
106. Rolla, E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment / E. Rolla // *F1000Research*. – 2019. – Vol. 8. – Endometriosis. – P. F1000 Faculty Rev-529.
107. Serum and peritoneal abnormalities in endometriosis: potential use as diagnostic markers / S. Gupta, A. Agarwal, L. Sekhon, [et al.] // *Minerva Ginecologica*. – 2006. – Vol. 58. – Serum and peritoneal abnormalities in endometriosis. – № 6. – P. 527-551.
108. Short-term outcomes of endometriosis surgery in Ontario: A population-based cohort study / O. Bougie, C. McClintock, J. Pudwell, [et al.] // *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica*. – 2021. – Vol. 100. – Short-term outcomes of endometriosis surgery in Ontario. – № 6. – P. 1140-1147.
109. SonoPODography: A new diagnostic technique for visualizing superficial endometriosis / M. Leonardi, K.P. Robledo, M. Espada, [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2020. – Vol. 254. – SonoPODography. – P. 124-131.
110. Spiders and mushrooms: Reporting bowel endometriosis shape on preoperative MRI to flag surgical complexity / P. Youn, S. Copson, A. Jacques, [et al.] // *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. – 2022. – Vol. 66. – Spiders and mushrooms. – № 7. – P. 905-912.
111. Superficial Peritoneal Endometriosis: Clinical Characteristics of 203 Confirmed Cases and 1292 Endometriosis-Free Controls / F.M. Reis, P. Santulli, L. Marcellin, [et al.] // *Reproductive Sciences*. – 2020. – Vol. 27. – Superficial Peritoneal Endometriosis. – № 1. – P. 309-315.
112. Surgery versus IVF for the treatment of infertility associated to ovarian and deep endometriosis (SVIDOE: Surgery Versus IVF for Deep and Ovarian Endometriosis). Clinical protocol for a multicenter randomized controlled trial / J. Ottolina, M. Vignali, E. Papaleo, [et al.] // *PloS One*. – 2022. – Vol. 17. – Surgery versus IVF for the treatment of infertility associated to ovarian and deep endometriosis (SVIDOE. – № 8. –

P. e0271173.

113. Tanbo, T. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options / T. Tanbo, P. Fedoresak // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 2017. – Vol. 96. – Endometriosis-associated infertility. – № 6. – P. 659-667.

114. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis / H.M. Harb, I.D. Gallos, J. Chu, [et al.] // *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. – 2013. – Vol. 120. – The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome. – № 11. – P. 1308-1320.

115. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis / J. Keckstein, E. Saridogan, U.A. Ulrich, [et al.] // *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica*. – 2021. – Vol. 100. – The #Enzian classification. – № 7. – P. 1165-1175.

116. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis / S.M. Alshehre, B.F. Narice, M.A. Fenwick, [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2021. – Vol. 303. – The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes. – № 1. – P. 3-16.

117. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis / M. Hamdan, G. Dunselman, T.C. Li, [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2015. – Vol. 21. – The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes. – № 6. – P. 809-825.

118. The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: a case-controlled study / M.A. Aboulghar, R.T. Mansour, G.I. Serour, [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2003. – Vol. 188. – The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery. – № 2. – P. 371-375.

119. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights / A.S. Laganà, S. Garzon, M. Götte, [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – The Pathogenesis of Endometriosis. – № 22. – P. 5615.

120. The role of diagnostic magnetic resonance hysterosalpingography in the evaluation of fallopian tubal occlusion of female infertility: A meta-analysis / Y.-Z. Li, J. Qiu, B. Ma, [et al.] // *Clinical Imaging*. – 2021. – Vol. 72. – The role of diagnostic magnetic resonance hysterosalpingography in the evaluation of fallopian tubal occlusion of female infertility. – P. 11-18.
121. Three-dimensional dynamic MR hysterosalpingography: a preliminary report / W. Wiesner, S.G. Ruehm, G. Bongartz, [et al.] // *European Radiology*. – 2001. – Vol. 11. – Three-dimensional dynamic MR hysterosalpingography. – № 8. – P. 1439-1444.
122. Three-dimensional dynamic MR-hysterosalpingography; a new, low invasive, radiation-free and less painful radiological approach to female infertility / M. Unterweger, C. De Geyter, J.M. Fröhlich, [et al.] // *Human Reproduction (Oxford, England)*. – 2002. – Vol. 17. – № 12. – P. 3138-3141.
123. Tomassetti, C. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies / C. Tomassetti, T. D’Hooghe // *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2018. – Vol. 51. – Endometriosis and infertility. – P. 25-33.
124. Transvaginal Ultrasound in the Diagnosis and Assessment of Endometriosis-An Overview: How, Why, and When / A. Daniilidis, G. Grigoriadis, D. Dalakoura, [et al.] // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Vol. 12. – Transvaginal Ultrasound in the Diagnosis and Assessment of Endometriosis-An Overview. – № 12. – P. 2912.
125. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis / S. Guerriero, L. Saba, M.A. Pascual, [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 51. – Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis. – № 5. – P. 586-595.
126. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis / M. Noventa, C. Saccardi, P. Litta, [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2015. – Vol. 104. – Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis. – № 2. – P. 366-383.e2.

127. Use of the EFI score in endometriosis-associated infertility: A cost-effectiveness study / C. Ferrier, J. Boujenah, C. Poncelet, [et al.] // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. – 2020. – Vol. 253. – Use of the EFI score in endometriosis-associated infertility. – P. 296-303.
128. Use of the endometriosis fertility index in daily practice: A prospective evaluation / J. Boujenah, I. Cedrin-Durnerin, C. Herbemont, [et al.] // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. – 2017. – Vol. 219. – Use of the endometriosis fertility index in daily practice. – P. 28-34.
129. Vannuccini, S. Recent advances in understanding and managing adenomyosis / S. Vannuccini, F. Petraglia // *F1000Research*. – 2019. – Vol. 8. – P. 283.
130. Wadlund, D.L. Laparoscopy: risks, benefits and complications / D.L. Wadlund // *The Nursing Clinics of North America*. – 2006. – Vol. 41. – Laparoscopy. – № 2. – P. 219-229, vi.
131. When more is not better: 10 ‘don’ts’ in endometriosis management. An ETIC* position statement / ETIC Endometriosis Treatment Italian Club, L. Alio, S. Angioni, [et al.] // *Human Reproduction Open*. – 2019. – Vol. 2019. – When more is not better. – № 3. – P. hoz009.
132. Wykes, C.B. REVIEW: Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review: REVIEW / C.B. Wykes, T.J. Clark, K.S. Khan // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2004. – Vol. 111. – REVIEW. – № 11. – P. 1204-1212.
133. Yap, C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery / C. Yap, S. Furness, C. Farquhar // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2004. – Vol. 2004. – № 3. – P. CD003678.
134. Burk Kristine, Lee Leslie. MRI of Endometriosis / Burk Kristine, Lee Leslie. – 2020.
135. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Endometriosis, Investigation and Management / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. – Guideline No. 24.