

Научная статья

УДК 618.177

DOI: 10.17816/pmj431111-123

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ

М.А. Киселев^{1,3}, Н.Б. Репина¹, А.А. Никифоров¹, М.Н. Дмитриева¹, А.М. Киселев²*

¹Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,

²Медицинский институт Тамбовского государственного университета имени Г.Р. Державина,

³Городская клиническая больница № 3 имени И.С. Долгушина, г. Тамбов,
Российская Федерация

FERTILITY RESTORATION IN WOMEN WITH INFERTILITY ASSOCIATED WITH OVARIAN ENDOMETRIOMAS: A RETROSPECTIVE STUDY

M.A. Kiselev^{1,3}, N.B. Repina¹, A.A. Nikiforov¹, M.N. Dmitrieva¹, A.M. Kiselev²*

¹Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,

²Tambov State University named after G.R. Derzhavin,

³City Clinical Hospital No. 3 named after I.S. Dolgushin, Tambov, Russian Federation

Цель. Изучить клинико-anamnestические, инструментальные, лабораторные характеристики пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриоидными кистами, после хирургического лечения и выявить факторы, влияющие на восстановление фертильности.

© Киселев М.А., Репина Н.Б., Никифоров А.А., Дмитриева М.Н., Киселев А.М., 2026

e-mail: michail.kiselev@mail.ru

[Киселев М.А. (*контактное лицо) – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог, ORCID: 0000-0002-8294-9038; Репина Н.Б. – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0001-5916-3574; Никифоров А.А. – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии, ORCID: 0000-0002-7364-7687; Дмитриева М.Н. – кандидат педагогических наук, доцент, ORCID: 0000-0003-0915-026X; Киселев А.М. – кандидат медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0002-8288-1395].

© Kiselev M.A., Repina N.B., Nikiforov A.A., Dmitrieva M.N., Kiselev A.M., 2026

e-mail: michail.kiselev@mail.ru

[Kiselev M.A. (*contact person) – Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Obstetrician-gynecologist, ORCID: 0000-0002-8294-9038; Repina N.B. – PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: 0000-0001-5916-3574; Nikiforov A.A. – PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology, ORCID: 0000-0002-7364-7687; Dmitrieva M.N. – PhD (Pedagogy), Associate Professor, ORCID: 0000-0003-0915-026X; Kiselev A.M. – PhD (Medicine), Associate Professor, ORCID: 0000-0002-8288-1395].

Материалы и методы. Обследовано 80 пациенток с установленным диагнозом бесплодия, ассоциированного с эндометриоидными кистами яичников. Обследование включало сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотры, ультразвуковое исследование на аппарате Logiq s8 (США) с трансвагинальным датчиком E8C-RS (4–11 МГц) с оценкой характера поражения яичников (одностороннее или двустороннее) и размеров кист (в сантиметрах). Клинико-лабораторное обследование предусматривало определение концентраций AXIN-1, CYFRA-21-1 и гаптоглобина в плазме крови методом ИФА с использованием тест-систем SEC191Hu ELISA Kit (CLOUD-CLONE CORP, США), Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Cytokeratin Fragment Antigen 21-1 (CLOUD-CLONE CORP, США) и Human Haptoglobin ELISA Kit (Assaypro LLC, США) соответственно – перед операцией, на 10-е сутки и через 6 месяцев после хирургического вмешательства. Хирургическое лечение выполняли лапароскопическим доступом на оборудовании Karl Storz (Германия) с проведением сальпингоовариолизиса, цистэктомии, хромосальпингоскопии и гистероскопии. Пациенток по итогам 12-месячного наблюдения после операции разделили на две группы по восстановлению фертильности: с наступлением беременности ($n = 35$) и без наступления беременности ($n = 45$). Для анализа и обработки количественных данных использовалось программное обеспечение MedCalc версии 23.2.1 (MedCalc Software Ltd., Бельгия).

Результаты. По данным ультразвукового обследования выявлено, что двустороннее поражение яичников ассоциировано с нарушением восстановления естественной фертильности. При лабораторном обследовании установлена отрицательная корреляция между уровнями белка AXIN-1 на шестой месяц после операции и вероятностью наступления беременности, а также положительная корреляция уровней CYFRA-21-1 на шестой месяц после операции и гаптоглобина в дооперационном периоде с наступлением беременности. При проведении ROC-анализа определены пороговые значения биомаркеров для прогнозирования восстановления фертильности: AXIN-1 $\leq 1,16$ нг/мл, CYFRA-21-1 $> 0,25$ нг/мл, гаптоглобин > 779 мг/л. На основании выявленных статистически значимых лабораторных показателей (уровни AXIN-1 и гаптоглобина) и характера поражения яичников, а также дополнительных предикторов с меньшей статистической значимостью – клинико-анамнестических данных (хроническая тазовая боль) и ультразвуковых параметров (общий размер кист) – разработана прогностическая модель восстановления фертильности со специфичностью 79,1 % и точностью 76,0 %.

Выводы. Комплексная оценка клинико-анамнестических, ультразвуковых и лабораторных данных позволила идентифицировать ключевые прогностические критерии восстановления репродуктивной функции у пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриоидными кистами яичников. Разработанная прогностическая модель может служить ценным инструментом при определении оптимальной тактики лечения бесплодия в данной когорте. Вместе с тем необходимы дополнительные исследования для валидации модели на расширенных выборках и оценки ее применимости в различных клинических условиях.

Ключевые слова. Эндометриодные кисты, бесплодие, AXIN-1, CYFRA-21-1, гаптоглобин.

Objective. To investigate the clinical and historical characteristics, instrumental and laboratory findings in patients with infertility associated with ovarian endometriomas after surgical treatment, and to identify factors influencing fertility restoration.

Materials and methods. A total of 80 patients with a confirmed diagnosis of infertility associated with ovarian endometriomas were examined. The assessment included history taking, general and gynecological examinations, and ultrasound using a Logiq S8 device (USA) with an E8C-RS transvaginal probe (4–11 MHz) evaluating the pattern of ovarian involvement (unilateral or bilateral) and cyst sizes (cm). Clinical and laboratory testing comprised measurement of plasma concentrations of AXIN-1, CYFRA-21-1, and haptoglobin by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using SEC191Hu ELISA Kit (CLOUD-CLONE CORP, USA), ELISA Kit for Cytokeratin Fragment Antigen 21-1 (CLOUD-CLONE CORP, USA), and Human Haptoglobin ELISA Kit (Assaypro LLC, USA). Blood samples were collected before surgery, on postoperative day 10, and 6 months after surgical intervention. Surgical treatment was performed by laparoscopic approach using Karl Storz equipment (Germany) with salpingo-ovariolysis, cystectomy, chromotubation, and hysteroscopy. After a 12-month postoperative follow-up, patients were divided into two groups according to fertility restoration: those who achieved pregnancy ($n = 35$) and those

who did not ($n = 45$). MedCalc software, version 23.2.1 (MedCalc Software Ltd., Belgium) was used for analysis and processing of quantitative data.

Results. Ultrasound examination revealed that bilateral ovarian involvement was associated with impaired restoration of natural fertility. Laboratory investigation demonstrated a negative correlation between AXIN-1 protein levels at six months post-surgery and the probability of pregnancy, as well as a positive correlation between CYFRA-21-1 levels at six months post-surgery and preoperative haptoglobin levels with pregnancy achievement. ROC analysis determined threshold values of the biomarkers for predicting fertility restoration: AXIN-1 ≤ 1.16 ng/mL, CYFRA-21-1 > 0.25 ng/mL, haptoglobin > 779 mg/L. Based on the identified statistically significant laboratory parameters (AXIN-1 and haptoglobin levels) and the pattern of ovarian involvement, along with additional predictors of lower statistical significance – “clinical history data” (chronic pelvic pain) and “ultrasound parameters” (total cyst size) – a prognostic model for fertility restoration was developed with a specificity of 79,1 % and an accuracy of 76,0 %.

Conclusions. A comprehensive assessment of clinical history, ultrasound, and laboratory data allowed the identification of key prognostic criteria for the restoration of reproductive function in patients with infertility associated with ovarian endometriomas. The developed prognostic model may serve as a valuable tool for determining the optimal treatment strategy for infertility in this patient cohort. However, further studies are needed to validate the model in larger samples and to assess its applicability in various clinical settings.

Keywords. Ovarian endometriomas, infertility, AXIN-1, CYFRA-21-1, haptoglobin.

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз – патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, вне полости матки [1]. Эндометриома яичников – распространенный подтип эндометриоза, встречающийся у 17–44 % женщин [2].

В настоящее время демографическая ситуация в Российской Федерации рассматривается как одна из ключевых и наиболее сложных задач страны. В последние десятилетия Россия сталкивается с рядом демографических проблем, включая снижение уровня рождаемости и увеличение смертности. Эти тенденции усиливают значимость социальных и политических мер, направленных на поощрение рождаемости и сокращение репродуктивных потерь [3].

Несмотря на доброкачественную природу заболевания, патофизиологические процессы, протекающие в эндометриоме, способны вызывать значительное снижение овуляторного резерва и приводить к бесплодию. Эндометриомы снижают фертильность

за счет механического растяжения и локального воспаления, вызывая окислительный стресс в тканях яичника, что также способствует гибели фолликулов [4].

В исследованиях, проведенных С. Karadağ, было выявлено, что размер кисты и двустороннее поражение способствуют существенному снижению уровня антимюллерового гормона [5]. Согласно ряду исследований, проведение хирургических вмешательств увеличивает вероятность спонтанной беременности [4; 6–8].

В последние годы применение биомаркеров для ранней диагностики эндометриоза активно изучается в научной литературе. Восстановление фертильности у пациенток с эндометриоидными кистами после оперативного вмешательства обычно ограничивается использованием ультразвуковых маркеров, таких как количество антральных фолликулов и уровень антимюллерова гормона. Белки плазмы могут обладать высокой специфичностью и чувствительностью, а также коррелировать с активностью заболевания, что может быть перспективно в отношении оценки фертильности пациенток [9; 10].

Белок AXIN-1 считается одним из перспективных кандидатов для диагностики эндометриоза, поскольку отражает процессы апоптоза. AXIN-1 регулирует важнейшие клеточные процессы, включая дифференцировку и программируемую гибель клетки. Такое разностороннее воздействие обеспечивается прямым контролем основных внутриклеточных сигнальных путей. Основное внимание в исследованиях AXIN-1 уделяется его роли в развитии онкологических заболеваний, однако в 2020 г. группа ученых K. Dihn et al. опубликовала работу, подтверждающую связь между уровнем белка AXIN-1 и наличием эндометриоза [11].

CYFRA-21-1 – один из белков цитоскелета эпителиальных клеток. Предполагается, что при интенсивной пролиферации с дальнейшим распадом клеток в эндометриоидных гетеротопиях происходит высвобождение вышеуказанного белка. Согласно исследованиям M. D'Argent и C.A. Stratopoulou et al. (2023), клетки эндометриоидных гетеротопий характеризуются нарушением апоптотических процессов, в частности дефицитом каспазы-3, что может влиять на динамику уровня CYFRA-21-1 при эндометриозе [12]. В 2020 г. китайская исследовательская группа под руководством T. Tang в своем метаанализе рекомендовала проводить дальнейшие исследования CYFRA-21-1 у пациенток с эндометриозом, рассматривая его как перспективный биомаркер данного заболевания [13].

Гаптоглобин, являющийся гликопротеином, играет ключевую роль в предотвращении потери железа из гемоглобина. После гемолиза он связывает освобожденный гемоглобин, что способствует его удалению из кровеносной системы. Возникающий вследствие этого процесс окислительного стресса тесно связан с развитием и прогрессированием эндометриоза. Кроме того, активные формы кислорода значительно нарушают фолликулогенез, усугубляя патологические процессы, ведущие к бесплодию [14; 15].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем проспективном исследовании, проведенном на базе гинекологических отделений ТОГБУЗ «ГКБ № 3 им. И.С. Долгушина г. Тамбова», приняли участие 80 пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриоидными кистами яичников. По завершении 12-месячного наблюдения пациентки были распределены на две группы: 35 женщин, у которых наступила беременность, и 45 женщин, у которых беременность не наступила.

Критериями включения в исследование были репродуктивный возраст (20–43 лет), установленный диагноз эндометриоидных кист яичников и бесплодие. Исключались пациентки с текущей беременностью, психическими заболеваниями, злокачественными новообразованиями, эндокринными нарушениями, системными или острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза, а также те, кто принимал глюкокортикостероиды и цитостатики.

Перед оперативным вмешательством всем пациенткам проводился тщательный сбор анамнеза, а также общий и гинекологический осмотры.

В исследовании использовались клинико-лабораторные методы диагностики. Перед хирургическим вмешательством и в установленные сроки (на 10-е сутки после оперативного вмешательства и через 6 месяцев после операции) у всех пациенток осуществлялся забор периферической крови в пробирки с ЭДТА для определения концентраций белков AXIN-1, CYFRA-21-1 и гаптоглобина.

Плазма, полученная путем центрифугирования цельной крови, использовалась для лабораторного анализа. Уровень AXIN-1 измерялся методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов SEC191Hu ELISA Kit for Axis Inhibition

Protein (AXIN) от компании CLOUD-CLONE CORP (США). Концентрация CYFRA-21-1 определялась с помощью тест-системы Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Cytokeratin Fragment Antigen 21-1 той же компании, а уровень гаптоглобина измерялся с использованием тест-системы Human Haptoglobin ELISA Kit фирмы Assaypro LLC (США).

Инструментальная диагностика была представлена ультразвуковым исследованием и осуществлялась на аппарате Logiq s8 производства США, оснащенный трансвагинальным датчиком E8C-RS, который функционировал в диапазоне частот от 4 до 11 МГц. В настоящем исследовании при выполнении УЗИ органов малого таза внимание акцентировалось на характере поражения яичников (одностороннее или двустороннее) и размере эндометриоидных кист в сантиметрах.

Хирургическое лечение проводилось эндоскопическим доступом с использованием лапароскопической системы фирмы Karl Storz и видеосистемы, включая эндоскопический сальпингоовариолизис, цистэктомию, хромосальпингоскопию и гистероскопию. Протоколы операций анализировались в соответствии с классификацией эндометриоидных кист яичников, изложенной в клинических рекомендациях по эндометриозу 2024 г. Образцы тканей, полученные в ходе операций, направлялись на гистологическое исследование.

Исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 09.11.2021). Перед началом исследования все пациентки подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием. Для анализа и обработки количественных данных использовалось программное обеспечение MedCalc версии 23.2.1 (MedCalc Software Ltd, Бельгия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены клинико-анамнестические характеристики пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриоидными кистами яичников, с восстановлением ($n = 35$) и без восстановления ($n = 45$) естественной фертильности.

При сравнительном анализе статистически значимых различий между группами по всем исследуемым параметрам выявлено не было. Группы оказались сопоставимы по возрасту пациенток, частоте встречаемости соматических заболеваний и отягощенной наследственности. Не установлено различий по показателям, характеризующим репродуктивную функцию: возрасту начала половой жизни, возрасту менархе, продолжительности менструального цикла и длительности менструации. Группы не различались по длительности бесплодия, частоте хронической тазовой боли и наличию сопутствующих гинекологических заболеваний. Значение p для всех анализируемых показателей превышало 0,05. Таким образом, анализ клинико-анамнестических данных свидетельствует об однородности исследуемых групп и позволяет заключить, что указанные факторы не оказывают определяющего влияния на восстановление естественной фертильности у пациенток с эндометриоидными кистами яичников.

Соматическая патология распределялась следующим образом: в группе с восстановлением фертильности ($n = 35$) наиболее распространены хронический гастрит (32,4 %, 12 пациенток), расстройства вегетативной нервной системы, хронический холецистит и хронический бронхит (по 10,8 %, 4), мигрень и хронический гайморит (по 8,1 %, 3), артериальная гипертензия и хронический пиелонефрит (по 5,4 %, 2), а также варикозная болезнь вен нижних конечностей, хронический тонзиллит и хронический цистит (по 2,7 %,

Клинико-анамнестическая характеристика пациенток

Параметр	Группа		Значение <i>p</i>
	бесплодие, ассоциированное с эндометриоидными кистами яичников с восстановлением естественной фертильности (<i>n</i> = 35)	бесплодие, ассоциированное с эндометриоидными кистами яичников без восстановления естественной фертильности (<i>n</i> = 45)	
Возраст (годы) *	30,5 (28–33,75)	32 (29–35)	0,21
Соматические заболевания**	60 % (21)	46,6 % (21)	0,237
Наследственность**	28,5 % (7)	35,5 % (16)	0,5
Начало половой жизни	18 (18–19)	19 (18–20)	0,4
Первая менструация (годы) *	12 (12–14)	13 (12,75–14)	0,6
Менструальный цикл (дни) *	28 (28–29,5)	28 (28–28)	0,37
Длительность менструации (дни) *	5 (5–7)	5 (5–7)	0,6
Длительность бесплодия (годы) *	2 (2–3)	2 (2–3)	0,75
Хроническая тазовая боль**	42,8 % (15)	60 % (27)	0,228
Гинекологические заболевания**	45,7 % (16)	51 % (23)	0,632

Примечание: * – данные представлены как медиана и интерквартильный размах, *U*-тест Манна – Уитни; ** – данные представлены как доли пациенток в % и абсолютное число пациенток, χ^2 -тест.

одна пациентка). В группе без восстановления фертильности (*n* = 45) общая частота соматической патологии составляла 46,6 % (21 пациентка). Наиболее часто встречающиеся заболевания включали хронический гастрит (32,5 %, 14), расстройства вегетативной нервной системы (18,6 %, 8), хронический бронхит (13,9 %, 6), артериальную гипертензию, хронический холецистит и мигрень (по 9,3 %, 4), варикозную болезнь вен нижних конечностей (4,6 %, 2) и хронический пиелонефрит (2,3 %, одна пациентка).

Статистический анализ не выявил значимых различий в распространенности соматической патологии между группами с восстановлением и без восстановления фертильности (*p* > 0,05).

По данным табл. 2 видно, что двустороннее поражение яичников статистически значимо чаще встречалось в группе без восстановления естественной фертильности по сравнению с группой с восстановлением фер-

тильности (*p* = 0,003). Данный факт свидетельствует, что двустороннее поражение яичников является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении восстановления естественной фертильности у пациенток с эндометриоидными кистами яичников. Размеры эндометриоидных кист в сравниваемых группах статистически значимо не различались (*p* = 0,3); это позволяет заключить, что данный параметр сам по себе не оказывает определяющего влияния на вероятность восстановления репродуктивной функции.

Следующим этапом была предпринята попытка обнаружить связь между уровнями исследуемых белков в плазме крови пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриоидными кистами, и восстановлением естественной фертильности. Для этого мы использовали тест ранговой корреляции Спирмена и ROC-анализ.

В табл. 3 установлена статистически значимая отрицательная корреляция между

Таблица 2

Результаты ультразвукового исследования органов малого таза

Параметр	Группа		Значение p
	бесплодие, ассоциированное с эндометриозными кистами яичников с восстановлением естественной фертильности ($n = 35$)	бесплодие, ассоциированное с эндометриозными кистами яичников без восстановления естественной фертильности ($n = 45$)	
Двустороннее поражение**, абс. (%)	4 (11,4)	19 (42,2)	0,003
Размер кисты*, см	5 (4–6)	5 (4–8)	0,3

Примечание: * – данные представлены как медиана и интерквартильный размах, U -тест Манна – Уитни; ** – данные представлены как доли пациенток в % и абсолютное число пациенток, χ^2 -тест.

Таблица 3

Корреляция между уровнями AXIN-1 и наступлением беременности (коэффициенты Спирмена)

Параметр	Наступление беременности	p -уровень значимости
До операции	-0,444	< 0,0001
10-е сутки послеоперационного периода	-0,474	< 0,0001
Спустя 6 месяцев после операции	-0,493	< 0,0001

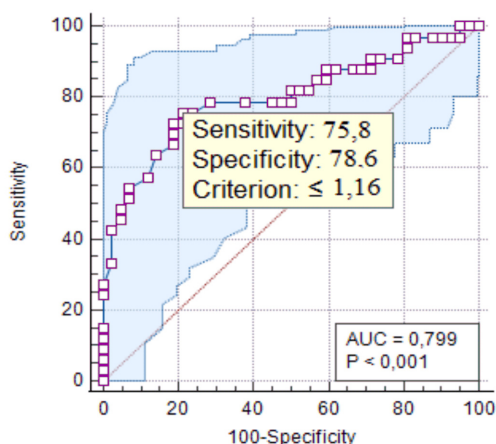


Рис. 1. ROC-кривая зависимости уровня AXIN-1 (6-й месяц) у пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозными кистами яичников, и наступления беременности

уровнем AXIN-1 и наступлением беременности во всех исследуемых временных точках. Отмечено постепенное усиление корреля-

ционной связи в динамике: от дооперационного периода через ранний послеоперационный период к отдаленному этапу наблюдения абсолютное значение коэффициента корреляции Спирмена последовательно возрастало. Полученные данные свидетельствуют, что повышенный уровень AXIN-1 ассоциирован со снижением вероятности наступления беременности у пациенток с эндометриозными кистами яичников.

По данным ROC-анализа, представленного на рис. 1, оптимальное соотношение чувствительности и специфичности диагностического теста получено на 6-й месяц после операции (75,8 и 78,6 % соответственно) при уровне AXIN-1 $\leq 1,16$ нг/мл. Качество модели – хорошее.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи между содержанием CYFRA-21-1 и реализацией репродуктивной функции представлены в табл. 4. Выявлена прямая

Корреляция между уровнями CYFRA-21-1 и наступлением беременности (коэффициенты Спирмена)

Параметр	Наступление беременности	p-уровень значимости
До операции	0,2645	0,0185
10-е сутки послеоперационного периода	0,2737	0,0147
Спустя 6 месяцев после операции	0,466	< 0,0001

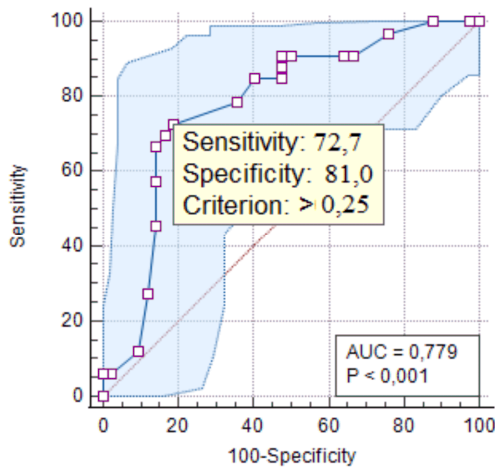


Рис. 2. ROC-кривая зависимости уровня CYFRA-21-1 (6-й месяц) у пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриоидными кистами яичников, и наступления беременности

статистически значимая корреляция между концентрацией CYFRA-21-1 и фактом наступления беременности на всех этапах исследования. Характерной особенностью является усиление данной взаимосвязи по мере увеличения временного интервала от момента оперативного вмешательства: наиболее выраженная корреляционная зависимость зарегистрирована в отдаленном послеоперационном периоде при максимальном уровне статистической достоверности. Таким образом, более высокие значения CYFRA-21-1 сопряжены с повышением вероятности восстановления естественной фертильности у пациенток с эндометриоидными кистами яичников.

По данным рис. 2, оптимальное соотношение чувствительности и специфичности диагностического теста получено на 6-й месяц после оперативного вмешательства (72,7 и 81,0 % соответственно), отмечается при уровне CYFRA-21-1 > 0,25 нг/мл. Качество модели – хорошее.

В табл. 5 отражены результаты корреляционного анализа между содержанием гаптоглобина и наступлением беременности на различных этапах наблюдения. В дооперационном периоде установлена статистически значимая положительная корреляция между уровнем гаптоглобина и фактом наступления беременности. Однако в послеоперационном периоде данная взаимосвязь утрачивается: как в раннем, так и в отдаленном периоде после оперативного вмешательства корреляционная зависимость отсутствует и не достигает статистической значимости. Полученные результаты свидетельствуют, что прогностическая ценность гаптоглобина в отношении восстановления репродуктивной функции ограничивается дооперационным периодом и не сохраняется после хирургического лечения эндометриоидных кист яичников.

В соответствии с данными рис. 3 оптимальное соотношение чувствительности и специфичности диагностического теста, полученное до операции (41,7 и 88,4 % соответственно), отмечается при уровне гаптоглобина > 779 мг/л. Качество модели – неудовлетворительное.

Таблица 5

Корреляция между уровнями гаптоглобина и наступлением беременности (коэффициенты Спирмена)

Параметр	Наступление беременности	<i>p</i> -уровень значимости
До операции	0,2678	0,0170
10-е сутки послеоперационного периода	0,03756	0,7424
Спустя 6 месяцев после операции	0,1104	0,3490

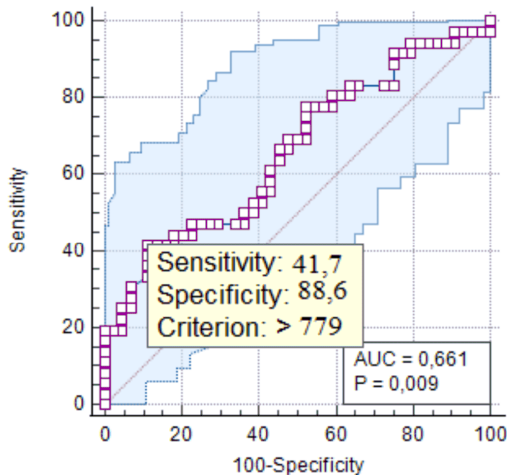


Рис. 3. ROC-кривая зависимости уровня гаптоглобина (до операции) у пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриоидными кистами яичников, и наступления беременности

На основании полученных данных была разработана модель прогнозирования восстановления фертильности у пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриоидными кистами яичников. Проведен ROC-анализ с построением соответствующей ROC-кривой. Результаты сравнительного анализа были признаны статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Таким образом, ROC-кривая отражает характеристику прогностической модели при установленном классификационном пороге 0,50. Для оценки прогностической способности модели относительно вероятности наступления беременности использовался

метод логистической регрессии. В результате анализа обнаружено, что модель с наилучшими параметрами специфичности и чувствительности была получена с использованием уровней белков AXIN-1 и гаптоглобина. Важно обратить внимание, что в уравнении использованы предикторы с низкой статистической значимостью, такие как хроническая тазовая боль и общий размер кист, которые также способствовали улучшению качества модели. Данное явление описано в учебном пособии по ROC-анализу А.М. Беляева [16]. При выбранном пороге классификации 0,50 модель продемонстрировала чувствительность 75,0 %, специфичность 79,1 % и точность 76,0 %. Коэффициент детерминации Найджелкерке составил $R^2 = 0,35$. Индекс Юдена 0,54. Статистическая значимость модели $p < 0,001$.

Формула прогнозирования восстановления естественной фертильности (наступление беременности):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где p – значение исхода заболевания;

e – число Эйлера, равное 2,718;

Z – значение, полученное в уравнении регрессии:

$$Z = 4,18974 - 4,44069 \cdot X_1 + 0,00061098 \cdot X_2 - 0,18893 \cdot X_3 - 1,33045 \cdot X_4 + 0,18234 \cdot X_5,$$

где X_1 – уровень AXIN-1 (6-й месяц после операции);

X_2 – уровень гаптоглобина (до операции);

X_3 – наличие или отсутствие хронической тазовой боли: нет – 0; да – 1;

X_4 – характер поражения: одностороннее – 0; двустороннее – 1;

X_5 – общий размер кист в см, при этом при p больше 0,50 прогнозируют благоприятный исход, связанный с наступлением беременности, при p меньше 0,50 прогнозируют неблагоприятный исход – беременность не наступит.

В настоящее время патофизиологический механизм снижения овариального резерва при эндометриозе остается неясным. Однако накоплены молекулярные, гистологические и морфологические данные, свидетельствующие о негативном влиянии эндометриомы на функцию яичников. Результаты ранее проведенного исследования показывают, что у пациентов с эндометриоидными кистами яичников отмечаются изменения в плазме крови, характерные для окислительного стресса и нарушений процессов апоптоза [17]. В настоящем исследовании мы подтвердили результаты ряда работ, установив связь между окислительным стрессом, выраженным уровнем гаптоглобина, и фертильностью [18; 19]. Новизной данного исследования является выявление зависимости между процессами клеточной пролиферации и восстановлением фертильности у пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриоидными кистами. Обнаружена отрицательная корреляция между уровнями AXIN-1 и положительная корреляция уровней CYFRA-21-1 с наступлением беременности. Проведен ROC-анализ, в результате которого определены пороговые значения уровней данных белков в плазме. Уровни AXIN-1 и CYFRA-21-1 отражают течение процессов пролиферации в эндометриоидной кисте, что является повреждающим фак-

тором для тканей яичника и ассоциировано с отсутствием восстановления фертильности. Полученные клинико-лабораторные и ультразвуковые данные легли в основу модели прогнозирования восстановления фертильности.

Выводы

Проблемой исследования стало бесплодие, ассоциированное с эндометриоидными кистами яичников. В ходе исследования были выявлены клинические, ультразвуковые и лабораторные характеристики, влияющие на восстановление фертильности после хирургического лечения. Основными критериями, влияющими на восстановление фертильности, стали двустороннее поражение яичников и уровни белков AXIN-1 $\leq 1,16$ нг/мл, CYFRA-21-1 $> 0,25$ нг/мл и гаптоглобина > 779 мг/л.

На основании полученных данных разработана модель прогнозирования восстановления фертильности у пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриоидными кистами яичников, включающая как статистически достоверные (характер поражения яичников и уровни AXIN-1 и гаптоглобина), так и предикторы с низкой статистической значимостью (хроническая тазовая боль и общий размер кист), со специфичностью 79,1 % и точностью 76,0 %.

Разработанная модель может служить ценным инструментом при принятии решений о стратегиях лечения бесплодия у пациенток с эндометриоидными кистами яичников, но необходимы дополнительные исследования для валидации модели на больших когортах и оценки ее применимости в различных клинических условиях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Crump J., Suker A., White L. Endometriosis: A review of recent evidence and guidelines. *Australian Journal of General Practice* 2024; 53 (1-2): 11–18. DOI: 10.31128/AJGP/04-23-6805
2. Kalaitzopoulos D.R., Zografou M., Nirgianakis K., Daniilidis A., Krentel H., Eberhard M., Samartzis N. Treatment after endometrioma recurrence: a narrative review. *Minerva obstetrics and gynecology* 2023; 75 (5): 449–459. DOI: 10.23736/S2724-606X.23.05249-1
3. Донской Д.А., Ужакова М.В. Анализ демографической ситуации в Российской Федерации. Прогноз на 2024–2026 гг. ЭФО: Экономика. Финансы. Общество 2023; 4 (12): 51–56. DOI: 10.24412/2782-4845-2024-12-51-61/ Donskoy D.A., Uzhakova M.V. Analysis of the demographic situation in the Russian Federation. Forecast for 2024–2026. *EFO: Economy. Finance. Society* 2023; 4 (12): 51–56. DOI: 10.24412/2782-4845-2024-12-51-61 (in Russian).
4. Dias J.A., Izzo C.R., Fassolas G. The endometrioma paradox. *JBRA Assist Reprod.* 2025; 29 (1): 145–149. DOI: 10.5935/1518-0557.20240090
5. Karadağ C., Yoldemir T., Demircan Karadağ S., Turgut A. The effects of endometrioma size and bilaterality on ovarian reserve. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2020; 40 (4): 531–536. DOI: 10.1080/01443615.2019.1633518
6. Bafort C., Beebejaun Y., Tomassetti C., Bosteels J., Duffy J.M. Laparoscopic surgery for endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2020; 10 (10): CD011031. DOI: 10.1002/14651858.CD011031.pub3
7. Hodgson R.M., Lee H.L., Wang R., Mol B.W., Johnson N. Interventions for endometriosis-related infertility: A systematic review and network meta-analysis. *Fertility and Sterility* 2020; 113 (2): 374–382. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.031
8. Becker C.M., Bokor A., Heikinheimo O., Horne A., Jansen F., Kiesel L., King K., Kvaskoff M., Nap A., Petersen K., Saridogan E., Tomassetti C., van Hanegem N., Vulliamoz N., Vermeulen N. ESHRE Endometriosis Guideline Group. *Human Reproduction Open.* 2022; 2. DOI: 10.1093/hropen/hoac009
9. Brinca A.T., Peiró A.M., Evangelio P.M., Eleno I., Oliani A.H., Silva V., Vicente L.F., Ramalhinho A.C., Gallardo E. Follicular Fluid and Blood Monitorization of Infertility Biomarkers in Women with Endometriosis. *International journal of molecular sciences* 2024; 25 (13): 71–77. DOI: 10.3390/ijms25137177
10. Dabaja M.Z., Dos Santos A.A., Christofolini D.M., Barbosa C.P., de Oliveira D.N., de Oliveira A.N., Melo C.F., Guerreiro T.M., Catharino R.R. Comparative metabolomic profiling of women undergoing in vitro fertilization procedures reveals potential infertility-related biomarkers in follicular fluid. *Scientific reports* 2022; 12 (1): 20531. DOI: 10.1038/s41598-022-24775-5
11. D'Argent M., Stratopoulou C.A., Cussac S., Camboni A., Jadoul P., Donnez J., Dolmans M.M. Are lower levels of apoptosis and autophagy behind adenomyotic lesion survival? *Reproductive biomedicine online* 2023; 47 (3): 103248. DOI: 10.1016/j.rbmo.2023.06.003
12. Dibm K., Ek M., Roth B., Ohlsson B. Plasma AXIN1 expression exhibit negative correlations with inflammatory biomarkers and is associated with gastrointestinal symptoms in endometriosis. *Biomedical reports* 2020; 12 (5): 211–221. DOI: 10.3892/br.2020.1282
13. Cho H.Y., Kyung M.S. CYFRA 21-1 and Placental Growth Factor as Screening Markers for Endometriosis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 2019; 25: 1087–1092. DOI: 10.12659/MSM.912787

14. Azeze G.G., Wu L., Alemu B.K., Lee W.F., Fung L.W.Y., Cbeung E.C.W., Zhang T., Wang C.C. Proteomics approach to discovering non-invasive diagnostic biomarkers and understanding the pathogenesis of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of translational medicine* 2024; 22 (1); 685. DOI: 10.1186/s12967-024-05474-3

15. Sharpe-Timms K.L., Nabli H., Zimmer R.L., Birt J.A., Davis J.W. Inflammatory cytokines differentially up-regulate human endometrial haptoglobin production in women with endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)* 2010; 25 (5); 1241–1250. DOI: DOI: 10.1093/humrep/deq032

16. Беляев А.М. ROC-анализ и логистическая регрессия в MedCalc: Учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова 2023; 36. / Belyaev A.M. ROC analysis and logistic regression in MedCalc: A tutorial for doctors and students in the system of higher and additional professional education. Saint Petersburg: N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology 2023; 36 (in Russian).

17. Киселев М.А., Репина Н.Б., Никифоров А.А., Никифорова Л.В., Дмитриева М.Н., Киселев А.М. Эндометриоидные кисты яичников: факторы риска рецидива. Пермский медицинский журнал 2024; 41 (6): 56–67. DOI: 10.17816/pmj4165667 / Kiselev M.A., Repina N.B., Nikiforov A.A., Nikiforova L.V., Dmitrieva M.N., Kiselev A.M. Endometrioid ovarian cysts: Recurrence risk factors. *Perm Medical Journal* 2024; 41 (6): 56–67. DOI: 10.17816/pmj4165667 (in Russian).

18. Bonavina G., Taylor H.S. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Frontiers in endocrinology* 2022; 13: 1020827. DOI: 10.3389/fendo.2022.1020827

19. Fiorentino G., Cimadomo D., Innocenti F., Soscia D., Vaiarelli A., Ubaldi F.M., Gennarelli G., Garagna S., Rienzi L., Zuccotti M. Biomechanical forces and signals operating in the ovary during folliculogenesis and their dysregulation: implications for fertility. *Human reproduction update* 2023; 29 (1): 1–23. DOI: 10.1093/humupd/dmac031

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Киселев М.А. – концепция и дизайн исследования, статистический анализ, анализ и интерпретация данных, написание текста.

Репина Н.Б. – концепция и дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания работы, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Никифоров А.А. – лабораторная диагностика.

Дмитриева М.Н. – статистический анализ, анализ и интерпретация данных.

Киселев А.М. – статистический анализ, анализ и интерпретация данных.

Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Ограничение исследования. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Рязанский государст-

венный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», протокол № 4 от 09.11.2021. Перед началом исследования все пациенты подтвердили согласие на публикацию обезличенных данных.

Поступила: 06.09.2025

Одобрена: 16.02.2026

Принята к публикации: 20.02.2026

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Ретроспективное исследование восстановления фертильности у женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриозными кистами яичников / М.А. Киселев, Н.Б. Репина, А.А. Никифоров, М.Н. Дмитриева, А.М. Киселев // Пермский медицинский журнал. – 2026. – Т. 43, № 1. – С. 111–123. DOI: 10.17816/pmj431111-123

Please cite this article in English as: Kiselev M.A., Repina N.B., Nikiforov A.A., Dmitrieva M.N., Kiselev A.M. Fertility restoration in women with infertility associated with ovarian endometriomas: a retrospective study. *Perm Medical Journal*, 2026, vol. 43, no. 1, pp. 111-123. DOI: 10.17816/pmj431111-123