

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БОГАТОВА МАРИНА ЕВГЕНЬЕВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РЕЦИДИВА ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ
КИСТ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.01. – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание
ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук,
профессор
Качалина Татьяна Симоновна

Нижний Новгород – 2021

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, КЛИНИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Актуальность темы исследования. Эпидемиология заболевания.....	12
1.2 Классификация эндометриоза.....	14
1.3 Теории возникновения эндометриоза	16
1.4 Ключевые механизмы патогенеза эндометриоза.....	19
1.5 Иммунология перитонеальной жидкости.....	21
1.6 Методы лечения эндометриозных кист яичников	23
1.7 Особенности анамнеза и клинического течения заболевания у пациенток с рецидивом эндометриозных кист яичников после хирургического лечения ...	28
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Характеристика объекта исследования	39
2.2 Клинико-лабораторное исследование.....	40
2.3 Иммунологическое исследование	44
2.4 Морфологическое и иммуногистохимическое исследование	47
2.5 Статистические методы исследования	49
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ	51
ГЛАВА 4 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ БЕЗ РЕЦИДИВА И РЕЦИДИВОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ	61
4.1 Данные ультразвукового исследования.....	61
4.2 Результаты лабораторного обследования.....	64
4.2.1 Оценка уровня СА-125	64
4.2.2 Оценка уровня АМГ	65

4.2.3 Иммунологическое исследование перитонеальной жидкости.....	65
4.3 Данные морфологического и иммуногистохимического исследований	69
ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	74
ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность научного исследования

Согласно современным представлениям, эндометриоз – это генетически обусловленное хроническое дисгормональное иммунозависимое заболевание, при котором за пределами полости матки происходит разрастание ткани по морфологическим и структурным особенностям подобной эндометрию [5, 12, 31, 46, 50, 181].

Эндометриозная болезнь относится к «запущенным» заболеваниям, поскольку от момента появления первых симптомов до постановки диагноза в среднем проходит 7-11 лет [57, 89, 98, 128]. При этом общепризнано, что степень тяжести заболевания может не коррелировать с имеющимися симптомами и репродуктивными результатами [73, 177, 188].

В последние годы число диагностированных случаев заболевания демонстрирует неуклонный рост, и эндометриоз приобретает статус медико-социальной проблемы, что обусловлено тяжелым клиническим течением заболевания, высокой частотой рецидивирования болезни и неблагоприятными последствиями для здоровья в целом, оказывающими негативное влияние как на качество жизни, так и на трудоспособность женщин [28, 120, 128].

Согласно исследованиям отечественных и зарубежных авторов, распространенность эндометриозной болезни среди женщин с хронической тазовой болью колеблется от 15,4% до 71,4%, с бесплодием – от 9,0% до 68,0% [12, 78, 120].

Известно, что наиболее частым диагностируемым проявлением эндометриоза являются эндометриозные кисты яичников (ЭК).

Эндометриомы регистрируют у 10 – 14% женщин, прооперированных по поводу различных объемных образований органов малого таза. В структуре наружного генитального эндометриоза на их долю приходится до 59% случаев [127, 146].

На сегодняшний день рецидивирование эндометриозных кист является одной из наиболее дискуссионных проблем в современной гинекологии [2].

Частота этого осложнения, по данным различных исследований, составляет от 6 до 67% [103, 136, 163].

Сегодня медицинское сообщество заинтересовано в поиске факторов риска развития рецидива эндометриозных кист яичников, методов его профилактики, что позволит снизить необходимость повторных хирургических вмешательств, сохранить репродуктивный потенциал и улучшить показатели качества жизни пациенток.

Степень разработанности темы

Согласно данным современной научной литературы, спорными остаются вопросы о ранней диагностике эндометриоза, его морфофункциональных характеристиках, причинах рецидивирования эндометриозных кист яичников после хирургического лечения даже с последующей противорецидивной гормональной терапией.

Очевидно, что поиск прогностических маркеров рецидива эндометриозом необходим клиницистам для обоснования новых подходов к диагностике и лечению этого осложнения.

Представляют интерес немногочисленные современные исследования, направленные на прогнозирование развития рецидива эндометриозной болезни.

Одни авторы предлагают оценивать возможный риск на основании повышения уровня лептина и интерлейкина 6 (interleukin-6, IL-6) в периферической крови спустя 3 месяца после оперативного лечения [33]. Однако, к недостаткам этого метода можно отнести небольшую точность в связи с тем, что показатели определяются в сыворотке крови, а не локально, непосредственно в эндометриозных имплантатах или в перитонеальной жидкости, окружающей их. Кроме того, авторы отмечают различную динамику в экспрессии указанных факторов в зависимости от наличия или отсутствия бесплодия и степени распространения эндометриозной болезни.

В последующем неоднократно принимались попытки по поиску возможных предикторов рецидива эндометриозных кист яичников. Одни исследователи изучали экспрессию маркеров пролиферации, апоптоза, адгезии, воспаления путем определения их концентрации в ткани эндометриом [14, 47, 49, 55].

Другие оценивали уровень различных биохимических показателей непосредственно в перитонеальной жидкости пациенток с наружным генитальным эндометриозом [38, 61, 97, 116, 131]. Однако в этих работах не проводилась оценка взаимосвязи между уровнем исследуемых цитокинов и риском рецидива заболевания.

Основанием для проведения настоящего клинического исследования явилась безусловная значимость проблемы рецидива эндометриозной болезни, необходимость выбора комплекса молекулярно-биологических, морфологических и иммуногистохимических маркеров возможного рецидива эндометриозного процесса, оценка которых позволит повысить диагностическую эффективность прогноза этого осложнения и создать патогенетически обоснованный, дифференцированный подход к послеоперационному ведению пациенток с эндометриозными поражениями яичников.

Цель исследования: на основании комплексного клинико-лабораторного обследования выявить патогенетические факторы риска рецидива эндометриозных кист яичников после хирургического лечения.

Задачи диссертационного исследования:

1. Провести сравнительный анализ преморбидного фона, сопутствующей патологии, особенностей клинического течения заболевания у лиц с рецидивом эндометриозных кист яичников и без него.
2. Оценить цитокиновый профиль перитонеальной жидкости у пациенток с рецидивом эндометриозных кист яичников и при его отсутствии.
3. Выявить морфологические особенности капсулы эндометриозной кисты при рецидиве заболевания.

4. Изучить роль молекулярно-биологических процессов неангиогенеза, пролиферации, апоптоза в развитии рецидива эндометриоидных кист яичников.

Научная новизна исследования:

1. Впервые установлено, что для прогнозирования риска рецидива эндометриоидных кист после хирургического лечения необходимо комплексное исследование в перитонеальной жидкости уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor α , TNF α). Так, при значении VEGF в перитонеальной жидкости 125,6 пг/мл и выше с точностью 79,8% (чувствительность 100%, специфичность 71%) следует прогнозировать рецидив эндометриомы. Для исключения ложных результатов необходима оценка уровня экспрессии TNF α и при его значениях 1,725 пг/мл и более с точностью 82,4% (чувствительность 60%, специфичность 93,5%) следует предполагать рецидив эндометриоидной кисты.
2. Выявлено, что для оценки риска рецидива эндометриоидных кист яичников после хирургического лечения необходимо определять экспрессию иммуногистохимического маркера CD34 в кровеносных сосудах патологического образования. Установлено, что при значении CD34 2,5% и более с точностью 80,8%, чувствительностью 90%, специфичностью 75% следует прогнозировать рецидив заболевания.

Практическая ценность работы и теоретическая значимость

Включение оценки экспрессии VEGF и TNF α в перитонеальной жидкости и содержание CD34 в капсуле эндометриоидных кист позволит оценить риск рецидива заболевания после хирургического лечения и разработать дифференцированные подходы к тактике ведения пациенток после оперативного вмешательства.

Разработан способ прогнозирования рецидива эндометриоидных кист яичников после хирургического лечения на основании комплексной оценки в перитонеальной жидкости, забранной при проведении первичного оперативного лечения, уровня VEGF и TNF α (заявка на изобретение № 2021109835 от 09.04.2021).

Материалы диссертационного исследования могут быть использованы в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов и в учебном процессе – преподавании дисциплины «Гинекология» у студентов лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов, клинических ординаторов, врачей акушеров-гинекологов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для пациенток с рецидивом эндометриоидных кист яичников характерны низкий индекс массы тела, наличие в анамнезе патологии желудочно-кишечного тракта, хронических воспалительных процессов придатков матки, операций на внутренних половых органах в связи с патологией, не связанной с эндометриозом, распространенность патологического процесса (двусторонние эндометриомы, инфильтративные и малые формы эндометриоидной болезни, выраженный спаечный процесс), а также высокие значения СА-125.
2. Риск рецидива эндометриоидных кист яичников связан с превышающими физиологические значения следующими иммунологическими показателями в перитонеальной жидкости: IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-17, TNF α , VEGF, MCP 1. Наибольшую патогенетическую значимость в развитии рецидива эндометриом после органсохраняющей операции имеют уровни VEGF и TNF α .
3. К патогенетическим факторам риска рецидива эндометриом после хирургического лечения следует отнести некоторые морфологические признаки (меньшее соотношение стромы/эпителиальный компонент,

цитогенная строма, эпителиальная выстилка с призматическим эпителием и отложениями гемосидерина) и иммуногистохимические особенности капсулы эндометриоидной кисты (высокая экспрессия CD34 в кровеносных сосудах патологического образования).

Личное участие автора

Автором проведен анализ источников литературы, набор пациентов, сбор клинико-anamnestических данных, забор биологического материала для иммунологического, морфологического и иммуногистохимического анализа, динамическое наблюдение за пациентками, входящими в настоящее исследование. Создана база данных клинических и клинико-лабораторных характеристик, проведена их систематизация, статистическая обработка, анализ полученных результатов, на основании чего сформулированы основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Автором написано 8 печатных научных работ, в которых отражены основные результаты диссертационного исследования.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также внедрены в работу гинекологических отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница №29 Приокского района г. Нижнего Новгорода».

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов

Изложенные в диссертационном исследовании положения, выводы и практические рекомендации являются достоверными, что подтверждается набором достаточного количества клинического материала, использованием актуальных методов клинико-лабораторного обследования пациенток, вошедших в настоящее исследование, а также применением высокоинформативных пакетов прикладных программ для статистической обработки полученных данных.

Апробация диссертации

Основные результаты проведенного диссертационного исследования были доложены и обсуждены на XVII межрегиональном медицинском форуме «Неделя женского здоровья – 2016» (Нижний Новгород, 2016 год), региональной научно-практической конференции «Репродуктивные технологии. Бесплодный брак» (Нижний Новгород, 2016 год), межрегиональной конференции «Нижегородские чтения» (Нижний Новгород, 2017 год), XVIII межрегиональном медицинском форуме «Неделя женского здоровья – 2017» (Нижний Новгород, 2017 год), XIX межрегиональном медицинском форуме «Неделя женского здоровья – 2018» (Нижний Новгород, 2018 год), XX юбилейном межрегиональном медицинском форуме «Неделя женского здоровья – 2019» (Нижний Новгород, 2019 год), II Общероссийской научно-практической онлайн-конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 2020 год), XXI межрегиональном медицинском форуме акушеров-гинекологов ПФО «Неделя женского здоровья – 2020» (Нижний Новгород, 2020 год).

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций.

Объем и структура диссертации

Материалы диссертационного исследования изложены на 124 страницах машинописного текста и включают в себя введение, пять глав (I глава – обзор литературы, II глава – материалы и методы, III глава – клиническая характеристика обследованных пациенток, IV глава – результаты собственных исследований, V глава – обсуждение полученных результатов), выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Библиографический указатель содержит 188 литературных источников, из них 71 отечественных и 117 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 9 рисунками и 23 таблицами.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, КЛИНИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Актуальность темы исследования. Эпидемиология заболевания

Эндометриоз – присутствие за пределами слизистой оболочки матки ткани по морфологическим и структурным особенностям подобной эндометрию [67] - принадлежит к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний.

Согласно современным исследованиям, эндометриоз представляет собой генетически обусловленное хроническое дисгормональное иммунозависимое заболевание [5, 12, 31, 46, 50, 181].

Несмотря на более чем столетний период изучения данной патологии, эндометриозная болезнь не только не утратила своей актуальности, а, наоборот, остается одной из наиболее обсуждаемых проблем в современной гинекологии. Много споров и разногласий вызывают вопросы пато- и гистогенеза эндометриозных поражений, рецидивирования болезни, восстановления репродуктивной функции, неоднозначны сведения об его онкологической опасности.

По данным Росстата (2010 г.) регистрируется неуклонный рост заболеваемости эндометриозом, и за последние 10 лет он составил 72,9% [1]. Данная патология диагностируется у 176 млн. молодых, социально активных женщин репродуктивного возраста, что составляет примерно 10% [60, 67, 185].

В структуре гинекологических проблем эндометриозная болезнь прочно удерживает третье место, уступая лишь воспалительным заболеваниям органов малого таза и лейомиоме матки, и приводит к существенным нарушениям репродуктивной функции (21-47%) и стойкому болевому синдрому (71-87%) [13, 60, 95].

Его распространенность среди женщин с хронической тазовой болью колеблется от 15,4% до 71,4%, с нереализованной репродуктивной функцией — от 9,0% до 68,0% [12, 78, 120].

Согласно исследованиям международной ассоциации эндометриоза у 50% респондентов первые признаки заболевания регистрируются в возрасте 19-24 года, у 17% пациенток в 15-19 лет, а в 21% случаев до 15 лет [67].

Удивительно, но несмотря на множество хорошо описанных симптомов, эндометриоз считается «запущенным» состоянием, поскольку от момента появления первых признаков патологического процесса до постановки диагноза в среднем проходит 7-11 лет [57, 89, 95, 98, 128]. При этом общепризнано, что степень тяжести заболевания может не коррелировать с имеющимися симптомами и репродуктивными результатами [73, 188].

В 10-15% случаев тяжелое течение эндометриозной болезни сопровождается поражением пограничных органов малого таза и брюшной полости, поэтому эндометриоз представляет собой область научного интереса не только для гинекологов, но и для специалистов других дисциплин [28].

В последние годы число диагностированных случаев заболевания демонстрирует неуклонный рост и эндометриоз приобретает статус медико-социальной проблемы, что вызвано тяжелыми клиническими проявлениями эндометриозной болезни, ее рецидивирующим течением, репродуктивными неудачами, что оказывает негативное влияние как на качество жизни пациенток, так и на их трудоспособность [28, 120, 128].

Эндометриозные кисты яичников - наиболее частое диагностируемое проявление эндометриоза, а их рецидивирование является одной из наиболее дискуссионных, сложных и неоднозначных проблем в современной гинекологии.

Эндометриозные поражения яичников обнаруживают у 10 – 14% женщин, прооперированных по поводу различных объемных образований органов малого таза.

Частота рецидивирования эндометриоидных кист яичников в течение 2–5 лет после проведенного хирургического лечения варьирует от 12 до 40-50% [67, 103, 136, 163].

Сегодня медицинское сообщество заинтересовано в поиске факторов риска развития рецидива эндометриоидных кист яичников, методов его профилактики, разработке алгоритмов прогнозирования рецидивов ЭК, что позволит снизить необходимость повторных хирургических вмешательств, сохранить репродуктивный потенциал и улучшить показатели качества жизни пациенток.

1.2 Классификация эндометриоза

В течение последних 50 лет разработано более 50 классификаций эндометриоза. Наиболее часто используемой является классификация, предложенная Американским обществом фертильности (с 1996 г. – Американское общество по репродуктивной медицине), в основе которой лежит оценка локализации и площади эндометриоидных поражений, степени спаечного процесса, выраженных в баллах.

Таблица 1.1

Классификация Американского общества фертильности от 1996г. (R-AFS)

Локализация	Характеристика эндометриоза		Размеры эндометриоидных гетеротопий		
			< 1 см	1 - 3 см	> 3 см
			Оценка в баллах		
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
Спайки (объем поврежденной ткани)			< 1/3 запаяно	1/3 - 2/3 запаяно	> 2/3 запаяно
Яичники	Правый	Нежные	1	2	4
		Плотные	4	8	16

	Левый	Нежные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Трубы	Правая	Нежные	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16
	Левая	Нежные	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16
*Полностью запаянный фимбриальный отдел трубы - ">16"					

При сумме баллов 1-5 диагностируются малые формы заболевания, что соответствует 1 стадии патологического процесса, при 6-15 баллах – легкие формы - 2 стадия. Стоит отметить, что стадии 1 и 2 включают в себя только поверхностные импланты, при этом объемные поражения яичников и спаечный процесс не определяются. При суммарном количестве баллов 16-40 (3 стадия патологического процесса) определяются множественные эндометриoidные импланты, эндометриoidные кисты в диаметре до 20 мм, а также небольшая выраженность спаечного процесса. При обнаружении эндометриом более 20 мм в диаметре, поражения мочеточников и/или кишечника, выраженного спаечного процесса, вплоть до полной обструкции маточных труб, диагностируют 4 – тяжелую форму заболевания, при этом сумма баллов превышает 40.

Существует классификация только эндометриoidных кист яичников:

стадия I – мелкие точечные эндометриoidные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства без образования кистозных полостей;

стадия II – эндометриoidная киста одного яичника размером не более 5–6 см с мелкими эндометриoidными включениями на брюшине малого таза, незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника;

стадия III – эндометриoidные кисты обоих яичников (диаметр кисты одного яичника более 5–6 см и небольшая эндометриома другого), эндометриoidные гетеротопии небольшого размера на париетальной брюшине малого таза,

выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника;

стадия IV – двусторонние эндометриозные кисты яичников больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы – мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку, распространенный спаечный процесс [67].

1.3 Теории возникновения эндометриоза

Современные теории патогенеза эндометриоза могут быть разделены на несколько основных групп.

1. Транспортная теория. Данная теория имеет больше всего сторонников и подтверждается многочисленными исследованиями. Она включает себя имплантационную, трансплантационную, иммиграционную, лимфогенную, гематогенную и ятрогенную диссеминацию. Согласно указанной теории, элементы эндометрия, попадающие в брюшную полость во время менструации или при проведении оперативных вмешательств на матке, способны имплантироваться на париетальную и висцеральную брюшину и являются причиной развития эндометриоза. Однако, следует отметить, что ретроградная менструация является физиологическим процессом и наблюдается почти у каждой менструирующей женщины, а заболевание развивается только у 10-14%, что свидетельствует о наличии дополнительных звеньев формирования патологического процесса, а именно иммунной дисфункции, адгезии, инвазии в перитонеальный эпителий, установление локальной сосудистой сети, а так же формирование благоприятных условий для дальнейшего роста и выживания эндометриальных клеток [28, 34, 84, 174].
2. Эмбриональная или дизонтогенетическая теория, согласно которой причиной развития эндометриоза является пролиферация эктопических остатков эпителия парамезонефральных протоков. В пользу указанного механизма реализации патологического процесса свидетельствуют

развитие эндометриоидной болезни у детей, а также сочетание рассматриваемой патологии с пороками развития половых органов [26, 84, 174].

3. Теория целомической метаплазии предполагает формирование эндометриоидных гетеротопий в результате метапластических изменений в эпителии канальцев почек, эндотелии лимфатических сосудов, мезотелии брюшины под действием гормональных и воспалительных факторов [26, 84, 174].
4. Генетическая теория реализуется за счет дисбаланса регуляторных микро-рибонуклеиновых кислот (микро-РНК) и эпигенетических модификаций гистонов, нарушения процессов метилирования дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), что приводит к прогрессирующей дезрегуляции работы генома клеток эндометрия [130, 183].

При реализации генетической теории происходит активация генов раннего развития женской репродуктивной системы и подавление генов-супрессоров опухолевого роста, что способствует метаплазии клеток эндометрия и приобретения ими повышенного пролиферативного потенциала. Развитие эндометриоза поддерживается интенсивной экспрессией генов эстрогеновых рецепторов, гена ароматазы, простогландинов, при этом рецепторы прогестерона остаются заблокированными [29]. Имплантации эндометриальных клеток на брюшине малого таза способствует высокая активность генов межклеточного матрикса, а васкуляризацию эндометриоидных гетеротопий обеспечивает ген сосудистого эндотелиального фактора роста, играющий ключевое значение в неоангиогенезе [130].

Таким образом, генетические факторы способствуют формированию благоприятных условий, способствующих выживанию клеток эндометрия, попавших в чужеродную среду [6, 119].

5. Иммунологическая теория - на сегодняшний день является одной из ведущих.

Согласно указанной теории, эндометриозная болезнь сопровождается развитием функциональных нарушений в иммунной системе [79], включающих в себя уменьшение количества активированных Т-лимфоцитов, Т-хелперов и натуральных киллеров при одновременном увеличении активности перитонеальных макрофагов [66, 145, 172]. Подобное функционирование иммунной системы создаёт благоприятные условия для успешной имплантации эндометриальных клеток с их последующей пролиферацией и формированием эндометриозных очагов [27, 35, 37, 39, 58, 61, 62, 139].

В то же время остается открытым вопрос, указанные иммунные нарушения предшествуют возникновению эндометриозной болезни или являются следствием взаимодействия эктопического эндометрия с иммунокомпетентными клетками.

6. Существует эндокринная теория развития эндометриоза, согласно которой в эндометриозных имплантах зафиксирована повышенная активность фермента ароматазы, в результате чего в эндометриозных гетеротопиях регистрируется высокая концентрация эстрадиола, способствующего выработке простагландина E₂ (ПГЕ₂), который, в свою очередь, усиливает активность ароматазы [43, 115].

7. Инфекционная теория, согласно которой различные инфекционные агенты являются триггером, запускающим каскад иммунологических реакций.

Так, Kodati V. L. и соавт. в своих исследованиях выявили ДНК шигеллы в эктопическом эндометрии [170]. Согласно другим работам, в 11,3% случаев в очагах эндометриоза обнаруживают ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого и среднего онкогенного риска [91].

Таким образом, стоит сделать вывод, что эндометриоз является многофакторным заболеванием с окончательно не выясненной этиологией, в котором принимают участие генетические, иммунные, ангиогенные, ферментные и эндокринные нарушения. Ретроградная менструация является лишь одним из первых шагов в патогенезе эндометриозной болезни. Генетические факторы, гормональный и иммунный дисбаланс способствуют выживанию

эндометриальных клеток в новых условиях и поддерживают их жизненный цикл и прогрессирование заболевания.

1.4 Ключевые механизмы патогенеза эндометриоза

Известно, что эндометриоз считается заболеванием с наследственной предрасположенностью [122].

Согласно генетической теории существуют 2 основных механизма патогенеза эндометриоза. В первом случае на фоне наследственно ослабленной системы детоксикации ксенобиотиков инфекционные агенты, всевозможные экзо- и эндотоксины способствуют локальным изменениям брюшины, в результате чего происходит активация генов воспаления.

Во втором, генетические факторы вызывают эпигенетические изменения в эндометриальных стволовых клетках, предназначенных для формирования различных органов и тканей малого таза. Указанные модификации оказывают негативное влияние на экспрессию генов, кодирующих стероидогенный фактор 1 (СФ-1) и эстрогеновый рецептор β (ЭР- β).

Описанные генетические изменения способствуют формированию благоприятных условий для дальнейшей адгезии, имплантации и пролиферации эндометриальных клеток, попавших в чужеродную среду [119].

Ответственность за создание таких условий во многом лежит и на дисфункции иммунной системы [79], проявляющейся в снижении активности Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, в изменении секреции цитокинов и продукции аутоантител, увеличении активности перитонеальных макрофагов [145].

В ответ на воздействие провоспалительных факторов в эндометриоидных клетках СФ-1 связывается со стероидогенными генами, включая ген ароматазы, что приводит к усилению образования эстрадиола, а с помощью ЭР- β эстрадиол стимулирует активность фермента циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2), способствуя гиперпродукции ПГЕ₂, который, в свою очередь, дополнительно стимулирует фермент ароматазу. Связывание ЭР- β с промоторной зоной прогестероновых

рецепторов снижает их экспрессию, являясь одной из причин развития резистентности к прогестерону [67].

Следует отметить, что эндометриальные клетки обладают особыми качествами, позволяющими им сохранять свой жизненный цикл в окружении иных тканей, в первую очередь за счет нарушения процессов запрограммированной гибели – апоптоза [20, 25, 169].

Основные причины нарушения процессов апоптоза при наружном генитальном эндометриозе заключаются в следующем:

1. Снижение апоптического индекса за счет повышения экспрессии антиапоптотических белков Bcl 2 и снижения проапоптотических белков Вах. При проведении иммуногистохимической оценки макрофагов перитонеальной жидкости было установлено наличие в ней как Bcl-позитивных, так и Вах-негативных клеток, результатом чего является уменьшение чувствительности макрофагов к апоптозу, увеличение их количества и концентрации продуцируемых ими цитокинов.
2. Снижение экспрессии и активности проапоптотического белка P53 за счет мутации гена P53.
3. Повышение содержания растворимой формы Fas-лиганда (sFasL) в перитонеальной жидкости, в результате чего стимулируется апоптоз иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоцитов, натуральных киллеров).
4. Изменение микроокружения эндометриоидных имплантов за счет повышения концентрации провоспалительных и проангиогенных факторов, источниками которых могут быть макрофаги, эндотелиальные клетки, лимфоциты, фибробласты. В результате изменения состава перитонеальной жидкости увеличивается инвазивный потенциал эндометрия за счет роста активности плазмина – дезинтегратора межклеточного матрикса [4, 28].

Кроме того, эндометриальные клетки способны к экспрессии ферментов стероидного биосинтеза, фактора роста эндотелия сосудов, инсулиноподобного и трансформирующего фактора роста бета, в то время как концентрация веществ,

связывающих ростовые факторы в эндометриоидных гетеротопиях, остается пониженной по сравнению с нормальным эндометрием.

Обладая указанными свойствами, клетки эктопического эндометрия при попадании в перитонеальную жидкость с измененными характеристиками, не подвергаются запрограммированной гибели, а прикрепляются к брюшине, внедряются в нее и продолжают свой жизненный путь [139, 134].

Таким образом, агрессивное поведение эндометриальных клеток, неэффективная работа иммунной системы, избыточное воспаление [156, 182] и ангиогенез являются ключевыми моментами, обеспечивающими адгезию, инвазию, пролиферацию эндометриальных клеток и способствующими формированию и прогрессированию эндометриоидной болезни [112].

1.5 Иммунология перитонеальной жидкости

В последнее время все большую роль в патогенезе наружного генитального эндометриоза играет дисфункция иммунной системы, проявляющаяся в изменении популяционного состава и функциональной активности иммунокомпетентных клеток перитонеальной жидкости.

При внедрении эндометриальных клеток в брюшную полость формируется местная неспецифическая воспалительная реакция со стороны перитонеального эпителия, возрастает активность и численность макрофагов, представляющих на 85% клеточный состав перитонеальной жидкости, вокруг гетеротопий увеличивается концентрация тканевых базофилов, вырабатывающих различные провоспалительные факторы.

Активированные макрофаги продуцируют в большом количестве $\text{TNF}\alpha$, интерлейкин 1 бета (interleukin 1 beta, $\text{IL-1}\beta$), IL-6 , интерлейкин 8 (interleukin 8, IL-8), фактор роста эндотелия сосудов и фибробластов, инсулиноподобный и трансформирующий фактор роста бета, благодаря чему активируются процессы воспаления и ангиогенеза, способствующие имплантации и росту эндометриоидных поражений.

В эндометриоидных гетеротопиях отмечена высокая активность хемокинов, представляющих собой группу цитокинов, оказывающих выраженное действие на моноциты, лимфоциты, натуральные киллеры, эозинофилы, базофилы и дендритные клетки. Ключевым белком этого семейства является моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP 1), экспрессия которого при эндометриозе становится бесконтрольной. MCP 1 способен взаимодействовать с Т-лимфоцитами, естественными киллерами и тучными клетками.

Следует отметить, что цитокины способны индуцировать синтез друг друга, а также факторов, имеющих мощный ангиогенный потенциал.

Так, хемоаттрактант MCP 1, провоспалительные цитокины IL-6, IL-8 регулируют локальную выработку IL-1 β и TNF α , что способствует еще большей адгезии клеток эндометрия к париетальной и висцеральной брюшине [27, 35, 37, 38, 58, 61, 62].

IL-8 индуцирует гибель цитотоксических Т-лимфоцитов, которые в физиологических условиях отвечают за уничтожение эктопических эндометриальных клеток, попавших в полость малого таза при ретроградном забросе менструальной крови. Кроме того, указанный цитокин обладает выраженным ангиогенным потенциалом, оказывает влияние на выработку матриксных металлопротеиназ и хемокинов, тем самым усиливая способность клеток эндометрия к адгезии [4].

В ответ на увеличение уровня IL-1 β в перитонеальной жидкости, макрофаги секретируют интерлейкин 4 (interleukin 4, IL-4) и IL-6, которые, в свою очередь, усиливают пролиферацию эндометриальных клеток и индуцируют процессы ангиогенеза.

Наиболее специфичным ростовым фактором эндотелия сосудов в воспалительных процессах является VEGF, который способен регулировать выработку различных факторов роста и антиапоптотических белков.

Следует отметить, что VEGF присутствует и в эутопическом эндометрии, его количество повышено во вторую фазу менструального цикла, особенно у женщин

с воспалительными заболеваниями органов малого таза в анамнезе. В результате при ретроградном забросе менструальной крови ангиогенез оказывается изначально усиленным за счет высокой концентрации VEGF, что может способствовать имплантации фрагментов эндометриоидной ткани в брюшной полости.

Таким образом, исходя из литературных данных, становится очевидным, что изменения популяционного состава и функционирования иммунокомпетентных клеток играют, по-видимому, основную роль в развитии местного воспаления, самоподдержании этого процесса, и, как следствие, приводят к прогрессированию заболевания.

1.6 Методы лечения эндометриоидных кист яичников

Ведущим методом лечения эндометриоидных кист сегодня является органосохраняющая хирургическая тактика преимущественно лапароскопическим доступом при наличии соответствующих условий и отсутствии противопоказаний [96, 123]. Общее согласие экспертов – наиболее полное иссечение эндометриоидных поражений везде, где только возможно, уделяя внимание глубоким эндометриоидным очагам, что дает более полное избавление от этого заболевания [128, 135], при этом хирургическое лечение по поводу эндометриоза следует проводить однократно [93]. Показаниями для повторного оперативного вмешательства могут быть возобновление болевого синдрома, не поддающегося медикаментозным способам коррекции, большие размеры опухоли (5-6 см и больше), наличие признаков малигнизации эндометриоидной кисты [81, 90].

Профилактикой развития рецидива эндометриоидных кист является обязательное проведение послеоперационной гормональной терапии [132]. Необходимость ее назначения обусловлена невозможностью удалить не визуализируемые и труднодоступные эндометриоидные импланты [23, 144, 185]. В тех случаях, когда оперативное лечение не показано (при положительном эффекте от проводимой гормональной терапии, при наличии эндометриом не

более 3-4 см в диаметре), медикаментозная терапия становится альтернативой хирургическому лечению [81, 90, 93, 132].

Гормональная терапия эндометриозной болезни сложна и многообразна и требует индивидуального подхода с учетом возраста женщины, ее репродуктивного статуса, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии.

При планировании беременности в ближайшее время для пациенток с распространенными и инфильтративными формами эндометриозной болезни препаратами выбора являются агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) [53], в основе механизма действия которых лежит десенситизация клеток гипофиза и снижение интенсивности биосинтеза гонадотропинов [106], что приводит к атрофии как самого эндометрия, так и эктопических эндометриальных желез и стромы, позволяет уменьшить распространенность эндометриозных гетеротопий у 75-92% больных.

АГнРГ воздействуют на ключевые звенья патогенеза эндометриоза путем снижения экспрессии разнообразных провоспалительных цитокинов и факторов роста, прежде всего IL-1 β и сосудистого эндотелиального фактора роста. Препараты этой группы способны влиять на процессы апоптоза за счет увеличения концентрации проапоптотических белков Bax и FasL, уменьшения экспрессии антиапоптотических белков Bcl 2; обладают противовоспалительной активностью за счет повышения уровня протеина C и снижения содержания некоторых факторов свертывания крови (PAI, TAFI, факторы V и VIII) [157].

После отмены препаратов нормальный менструальный цикл восстанавливается через два-три месяца [32, 106].

Несмотря на многочисленные преимущества, широкое назначение лекарств этой группы ограничено развитием эстроген-дефицитных симптомов, таких как нейровегетативные и психоэмоциональные нарушения, атрофические изменения мочевого тракта, кожи и ее придатков, снижение минеральной плотности костной ткани и поэтому не может продолжаться более шести месяцев.

С целью уменьшения тяжести нежелательных реакций при назначении аГнРГ необходимо дополнительное включение в лечение заместительной гормональной терапии (add-back-терапия). Обоснованием для этого служит гипотеза пороговой концентрации эстрогенов, согласно которой их значение в пределах определенного диапазона может частично предотвращать снижение минеральной плотности костной ткани при длительном лечении аГнРГ и в то же время не оказывать стимулирующего воздействия на рост эндометриоидных имплантов [154].

Согласно данным российского клинического исследования использование после хирургического вмешательства 3,75 мг трипторелина на протяжении 6 месяцев согласно инструкции по применению способствует восстановлению репродуктивной функции у 52,1% женщин с первой и второй степенью тяжести наружного генитального эндометриоза и у 39,8% пациенток с третьей и четвертой степенью распространения патологического процесса. Стоит отметить, что в случае отсутствия послеоперационной гормональной терапии частота наступления беременности составляет 29,3% [3].

В исследованиях Х.Н. Yang и соавт. (2014) также продемонстрировано, что у пациенток, перенесших двустороннюю эксцизию эндометриоидных кист с последующим использованием на протяжении 3 месяцев агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, частота восстановления репродуктивной функции составила 57,1%, в то время как у женщин, не получавших послеоперационную гормональную терапию, беременность наступила лишь 36,8% случаев [105].

Существует мнение, согласно которому аГнРГ способны оказывать негативное воздействие на овариальный резерв, однако в исследованиях Y. Zhang и соавт. было продемонстрировано, что использование этой группы препаратов достоверно уменьшает вероятность развития синдрома преждевременного истощения яичников у пациенток, получающих химиотерапевтическое лечение по поводу лимфомы [121]. Механизм защитного действия агонистов гонадотропин-рилизинг гормона реализуется за счет уменьшения пула примордиальных фолликулов, снижения перфузии яичниковой ткани, активации рецепторов

гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), увеличения синтеза сфингозин-1-фосфата, являющегося медиатором клеточного роста и ангиогенеза, вероятного протективного воздействия на стволовые клетки [121].

При желании женщины отложить наступление беременности в послеоперационном периоде возможно использование нескольких вариантов послеоперационной гормональной терапии:

1. аГнРГ с последующим назначением прогестинов.
2. аГнРГ с переходом на ингибиторы ароматазы с прогестагенами на протяжении 3-5 циклов.

Сегодня большинство экспертов сходятся во мнении, что эндометриоз – это хроническое заболевание, требующее долговременной гормональной терапии, и в качестве препаратов первой линии рекомендуют использовать прогестины, механизм действия которых связан с угнетением секреции гонадотропина, антипролиферативным и противовоспалительным действием в эндометриоидных очагах [99, 150].

Однако, назначение препаратов этой группы имеет свои недостатки, связанные с развитием серьезных побочных эффектов и наличием противопоказаний, связанных со способом введения лекарства. Например, длительное использование высокоэффективных доз медроксипрогестерона ацетата сопровождается нарушением углеводного обмена, развитием андрогенных и глюкокортикоستيоидных неблагоприятных реакций, что снижает приверженность лечению.

На сегодняшний день среди всех прогестинов наибольшим профилем эффективности и переносимости обладает диеногест, который многие авторы рассматривают в качестве препарата первой линии в долговременной терапии эндометриоза [171].

Диеногест оказывает антипролиферативный эффект, реализуемый за счет подавления образования простогландина E₂ путем снижения экспрессии фермента микросомальной ПГЕ₂ синтетазы 1 и активности ядерного фактора

каппа В, который регулирует секрецию ЦОГ 2 и микросомальной ПГЕ 2 синетазы 1 [102].

Дополнительно диеногест обладает мощным анальгетическим действием, реализуемым за счет купирования перитонеального воспаления, угнетения ангиогенеза, снижения активации и раздражения болевых рецепторов, а также ингибирования роста нервных волокон и инвазии нервов [101, 104].

Имеющиеся в литературе сведения о возможности использования комбинированных оральных контрацептивов противоречивы, что связано с наличием в них эстрогенного компонента. Некоторые авторы допускают возможность их использования для лечения эндометриозной болезни, что обусловлено способностью данных препаратов угнетать циклические процессы в яичниках, снижая таким образом эффекты эндогенных эстрогенов. При этом оптимальным является продленный или непрерывный режим назначения комбинированных оральных контрацептивов [143, 164].

По мнению других исследователей, существует ряд ограничений при назначении препаратов этой группы, связанных с отсутствием в инструкции по применению соответствующего показания для лечения эндометриоза и недостатком данных об их эффективности [144], кроме того назначение комбинированных оральных контрацептивов способствует подавлению болевых симптомов и приводит к отсрочке своевременного решения вопроса об оперативном лечении эндометриоза [151].

Необходимо отметить, что хирургическое лечение и гормональная терапия не должны противопоставляться друг другу. В каждом конкретном случае должны тщательно взвешиваться преимущества и недостатки каждого метода, разрабатываться индивидуальный план ведения с учетом клинических особенностей течения заболевания и репродуктивных планов пациентки. Современные концепции лечения эндометриоза предполагают разработку плана долговременной терапии каждой женщины, что позволит использовать все преимущества медикаментозного лечения и снизить необходимость повторного оперативного вмешательства [110, 117, 152, 158].

1.7 Особенности анамнеза и клинического течения заболевания у пациенток с рецидивом эндометриoidных кист яичников после хирургического лечения

Известны некоторые анамнестические характеристики, а также особенности течения эндометриoidной болезни, оценка которых позволяет заподозрить возможный риск рецидивирования указанной патологии.

Так, согласно современным представлениям, эндометриоз является заболеванием с наследственной предрасположенностью. Установлено, что для пациенток с рецидивирующим типом эндометриoidных кист яичников характерно более частое проявление доброкачественных и злокачественных заболеваний гениталий, а также экстрагенитальных опухолей у родственниц первого и второго плеча, чаще по материнской линии [15, 122].

У пациенток, имеющих впоследствии рецидив эндометриом после проведенного оперативного лечения, в анамнезе чаще фиксируются указания на среднетяжелое и тяжелое течение детских инфекций, наличие хронических заболеваний ЛОР-органов, таких как хронический отит, ринит, синусит, тонзиллит, высокую частоту острых респираторных заболеваний в течении года, выраженный характер экстрагенитальной патологии. Указанные факторы оказывают опосредованное повреждающее действие на репродуктивную систему за счет снижения устойчивости организма к воздействию различных патогенных факторов и создания фона для формирования стойких метаболических нарушений [15, 17, 59].

Отмечено, что у пациенток с рецидивами эндометриoidных кист в анамнезе часто имеются указания на длительное бесплодие [8, 140], репродуктивные потери, указания на сопутствующие гинекологические проблемы, такие как гиперпластические процессы эндометрия, аденомиоз, миома матки, хронические воспалительные заболевания гениталий, что связано с общностью патогенетических факторов (гиперэстрогения, резистентность к прогестерону, нарушение процессов апоптоза, накопление провоспалительных факторов, нарушение соотношения простогландинов) [16].

Существует несколько теорий, объясняющих причины нарушения фертильности при данной патологии [10, 19, 107, 108, 158]:

1. Нарушение анатомии органов тазового дна: эндометриоз вызывает развитие выраженного спаечного процесса в малом тазу, способствует снижению овариального резерва [138].

2. Изменения со стороны перитонеальной жидкости: чрезмерная продукция провоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста и других молекул воспаления, что способствует ухудшению качества сперматозоидов, ооцитов и эмбрионов [24, 137].

3. Эндокринные и овуляторные нарушения. Под влиянием провоспалительных цитокинов в эндометриоидных гетеротопиях увеличивается концентрация простагландина E₂, который оказывает стимулирующее воздействие на фермент ароматазу, основная функция которого заключается в синтезе эстрогенов. Локальная гиперэстрогения, в свою очередь, дополнительно стимулирует образование простагландина E₂. В результате описанных процессов в эндометриоидных гетеротопиях регистрируется высокая концентрация эстрогенов, образование которых не зависит от циклического изменения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [26].

Повышенный уровень эстрогенов в первой фазе менструального цикла по принципу отрицательной и положительной обратной связи воздействуют на гипофиз, результатом чего становится снижение продукции ФСГ, что приводит к замедлению роста фолликулов, либо возникает преждевременный пик лютеинизирующего гормона (ЛГ), следствием которого является лютеинизация неовулировавшего фолликула (ЛНФ), либо регистрируются хаотичные колебания гонадотропных гормонов [64, 83].

Высокий уровень эстрогенов способен активировать пролактотрофы гипофиза и угнетать секрецию дофамина и его агонистов, следствием чего становится повышение уровня пролактина в крови. Гиперпролактинемия, в свою очередь, за счет конкурентного связывания с рецепторами ФСГ и ЛГ угнетает воздействие

гонадотропных гормонов на овариальную ткань, снижает чувствительность гипоталамуса к эстрогенам и синтез ЛГ и ФСГ в гипофизе.

4. Нарушение имплантации. В основе дефектов имплантации лежит прогестероновая резистентность эндометрия, формирующаяся за счет уменьшения соотношения прогестероновых рецепторов В/А и увеличения пропорций эстрогеновых рецепторов бета/альфа. По мнению ряда исследователей, у пациенток с эндометриозом снижена экспрессия маркеров готовности эндометрия к имплантации – $\alpha\beta 3$ и лейкоз-ингибирующего фактора, нарушена экспрессия генов НОХА 10 и НОХА 11, продукты которых ответственны за имплантацию, а также зафиксирован низкий уровень фермента, участвующего в синтезе L-секции эндометриального лиганда – белка, покрывающего трофобласт на поверхности бластоцисты [51,100]. Кроме того, нарушение имплантации может быть обусловлено не только недостаточной готовностью эндометрия, но и низким качеством яйцеклетки и эмбриона.

Для пациенток с эндометриоидными кистами и тем более их рецидивом характерен рост различных акушерских осложнений.

Авторы выполненного в Шотландии популяционного когортного исследования (n=14 655), включавшего женщин с эндометриозом (n=5375) и здоровых женщин (n=8710), имевших беременность за 30-летний период времени (1981–2010 гг.), показали, что женщины с эндометриозом предрасположены к различным акушерским осложнениям, таким как ранние потери беременности, преждевременные роды, преэклампсия и др. [114, 159, 167].

Это связано, по-видимому, с эндотелиальной дисфункцией, функциональной недостаточностью эндометрия, развитием синдрома системного воспалительного ответа, альтерацией сосудистого эндотелия, повреждением трофобласта и, как следствие, распадом функциональной системы «мать-ранняя плацента-эмбрион (плод)» [18].

Клиническое течение рецидивирующих эндометриоидных кист характеризуется выраженным болевым синдромом [15, 176]. Боль может иметь циклический или постоянный характер, распространяться на пояснично-

крестцовую область, промежность, ассоциироваться с мочеиспусканием, дефекацией или половым актом, при этом доказано, что выраженность болевых ощущений может не коррелировать со степенью распространения патологического процесса. Так, большие эндометриомы могут быть обнаружены случайно при проведении планового гинекологического осмотра или эхоскопического исследования внутренних половых органов, в то время как небольшие эндометриоидные импланты, расположенные на крестцово-маточных связках или прямокишечно-влагалищном углублении, могут сопровождаться выраженным болевым синдромом [21].

На сегодняшний день выделяют несколько основных патогенетических механизмов формирования болевого синдрома при эндометриозе, среди которых наибольшее значение имеют развитие собственной иннервации в эндометриоидных имплантах, нарушение структуры подлежащих нервов и их демиелинизация ввиду глубокого проникновения эндометриоидных гетеротопий, локальная эстрогеновая и простагландиновая насыщенность, воспалительные изменения, в том числе нейрогенное воспаление, которое, в свою очередь, стимулирует ноцицептивные нейроны и может влиять на иннервацию соседних структур, приводя к формированию перекрестной висцеро-висцеральной сенситизации. Дополнительными источниками хронической тазовой боли являются изменение анатомии органов малого таза ввиду выраженного спаечного процесса и повторяющееся кровотечение в эндометриоидные импланты [80, 87, 175].

Боль является основной причиной потери трудоспособности и снижения качества жизни пациенток.

Международным обществом по эндометриозу проведено общемировое исследование Global Study of Women's Health [179, 188], в котором было продемонстрировано, что для пациенток с подтвержденным диагнозом эндометриоза по сравнению с женщинами без указанной патологии характерно достоверное снижение качества жизни (health-related quality of life, HRQoL) и потеря примерно 10,8 рабочих часов на протяжении недели.

Стоит отметить, что течение заболевания ассоциировано с развитием различных психоэмоциональных нарушений, что является отражением реакции пациенток на болевой синдром или иные проявления болезни [125]. Эти реакции могут становиться особенно яркими при связи последствий заболевания с нарушением репродуктивной функции и сопровождаться развитием симптомов вегетативной и соматической дисфункции [161].

При использовании дополнительных методов исследования также выявлены некоторые особенности строения капсулы эндометриоидных кист. Так, при эхоскопическом сканировании практически во всех отделах эндометриоидных кист регистрируется умеренный и выраженный кровоток, при этом максимальная скорость артериального кровотока достоверно выше, чем при рецидивирующем варианте эндометриом [15].

Лапароскопическими признаками рецидивирующих эндометриоидных кист являются сочетание патологических образований с перитонеальным эндометриозом, поверхностными имплантатами на яичниках и спаечным процессом 3 и 4 степени выраженности [15].

При гистологической оценке препаратов выявлено, что в строме рецидивирующих эндометриоидных кист регистрируется активный ангиогенез и высокая экспрессия различных факторов роста, что способствует инвазии эндометриоидных гетеротопий, а в дальнейшем развитию кровоизлияний в просвет образования и формированию полости кисты [56].

Следует отметить, что рецидив эндометриоидных кист ассоциирован с развитием рака яичника [77, 135].

Малигнизация эндометриоза остается нерешенной научной и клинической проблемой. По данным различных специалистов, это осложнение встречается в 0,6–11,4% случаев у пациенток с генитальной формой эндометриоза, и этот показатель превышает распространенность злокачественных опухолей внутренних половых органов у женщин в среднем в популяции [31, 32]. Гистологически злокачественные опухоли, происходящие из генитального эндометриоза, отличаются от эпителиальных раков, формирующихся *de novo*, и

выделяются в отдельную группу. С позиции гистологии такие опухоли соответствуют светлоклеточным (14,8%) и эндометриоидным (66,7%) карциномам [82].

Начало изучению вопроса малигнизации эндометриоза положил Sampson (1925), определив патологические критерии злокачественного процесса в эндометриоидном очаге, которыми являются присутствие злокачественной и доброкачественной эндометриоидной ткани в одном и том же органе, возникновение опухоли в эндометриоидной ткани, полное окружение клеток опухоли эндометриоидными клетками [68, 70].

Концепция этиопатогенеза злокачественного перерождения эндометриоза до сих пор не ясна. В качестве основного провоцирующего фактора рассматривают гиперэстрогению [147].

Пик злокачественной трансформации эндометриоидных кист яичников приходится на возраст 35–55 лет, что на 10–20 лет меньше, чем у пострадавших от рака яичников без сопутствующего эндометриоза, и чаще соответствует репродуктивному периоду [32].

Эндометриомы занимают первое место по частоте малигнизации [32], однако онкологический аспект эндометриоза — «камень преткновения» и одновременно «гнездо раздора» многих исследователей [11, 186].

Причина разногласий в противоречивых данных о частоте злокачественной трансформации эндометриоза (от 0,4% до 11–24%). Я. В. Бохман (1989) высказывается категорично: частота малигнизации эндометриоза значительно превосходит представленные в литературе сведения в связи со сложностью диагностики поэтапных изменений малигнизированных очагов эндометриоза вследствие «поглощения» злокачественной опухолью предшествующих эндометриоидных тканевых структур [32].

Существует проблема ложноположительного диагностирования рака яичника при эндометриозе, а F.E. VanLescumen считает, что наличие эндометриоза яичника является существенно менее опасным, чем процедура экстракорпорального

оплодотворения и переноса эмбриона, которая связана с увеличением риска агрессивного рака яичника в 3 раза [166].

Очевидны особенности эндометриоза, сближающие его с опухолевым процессом:

1. способность к инфильтративному росту в окружающие ткани и органы с деструкцией последних (в связи с отсутствием соединительнотканной капсулы и способностью эндометриодных очагов выделять липолитические и триполитические ферменты);
2. возможность распространяться по кровеносным и лимфатическим сосудам, а также диссеминировать в результате нарушения целостности кистозных форм;
3. повышение уровня онкомаркера углеводного антигена-125 (carbohydrate antigen – 125, СА-125);
4. рак яичника и эндометриоз имеют общие законы наследования: повышение риска развития у близнецов и родственников первой линии [118].

Но в отличие от истинной опухоли для эндометриоза не специфична клеточная атипия и прогрессивный автономный рост. При эндометриодной болезни имеется связь с менструальной функцией и «содружественные» взаимоотношения с беременностью (физиологическое течение беременности является благоприятным фактором для регресса очагов эндометриоза). Однако, динамика развития болезни демонстрирует значительную вариабельность и нет никаких доказательств, что в период беременности произойдет ожидаемое уменьшение размера и числа эндометриодных поражений [114, 180, 184]. Очаги подвергаются регрессу лишь при активной децидуализации эндометриодных имплантов [92].

Помимо того, что гестация может не оказать ожидаемого благоприятного воздействия на течение эндометриоза, существуют риски, хотя и низкие, возможных серьезных осложнений во время беременности, например, разрыва эндометриомы [72].

Что касается раковой опухоли, то беременность стимулирует ее экспансивный рост [11]. При истинной опухоли яичника выражены катаболические нарушения

(кахексия, анемия, нарушение основного обмена), не характерные для эндометриоза.

В последние годы интенсивно изучаются патогенетические факторы, способствующие злокачественной трансформации эндометриоидных кист яичников:

1. экзогенные факторы (стрессы, техногенная нагрузка, загрязнение окружающей среды, отложение решения вопроса о материнстве и т.д.);
2. окислительный стресс, приводящий к увеличению продуктов пероксидации липидов, что способствует усилению роста и пролиферации гетеротопического эндометрия [76];
3. гормональные факторы. В эндометриоидных очагах и клетках эстроген-чувствительного рака яичников повышается локальная продукция эстрадиола за счет стимуляции экспрессии ароматазы, причем некоторые метаболиты эстрадиола (16-альфа гидроксистерон) являются мощным фактором онкогенеза;
4. при эндометриозе провоспалительные цитокины, различные ростовые факторы, а также простагландины составляют перитонеальную среду, сходную с средой при новообразованиях яичника. Провоспалительные цитокины стимулируют экспрессию ароматазы, что усугубляет локальную гиперэстрогению;
5. резистентность к апоптозу. Патогенетические звенья нарушения апоптоза при эндометриозе и раке яичников сходны: повышение экспрессии антиапоптотического гена Bcl-2 и подавление проапоптотического фактора Bax; повышение активности матриксных металлопротеиназ;
6. неоангиогенез. При злокачественных новообразованиях и эндометриозе происходит активация одних и тех же медиаторов, стимулирующих неоангиогенез;
7. геномная нестабильность. Идентифицировано несколько генетических механизмов, способствующих геномной нестабильности при раке яичников, многие из которых выявляются и при эндометриозе.

По-видимому, изучение экспрессии определенных генов поможет выявить факторы, объясняющие возможность прогрессирования и малигнизации эндометриоза у отдельных пациенток [76].

Принимая во внимание описанные выше особенности течения эндометриозной болезни, риски, связанные с развитием рецидива ЭК яичников, существует необходимость выявления прогностических патогенетически обоснованных факторов риска развития рецидива эндометриозных кист яичников, разработки комплексного алгоритма прогнозирования рецидива ЭК яичников и методов его профилактики.

Наиболее частыми признаками развития рецидива ЭК является возобновление болевого синдрома и повышение уровня онкомаркера СА-125 [68,69].

Известно, что у женщин с эндометриозом регистрируется высокое значение данного антигена в связи с тем, что внутреннее наполнение кист содержит его в высоких концентрациях [85].

В исследованиях М.И. Ярмолинской был проанализирован уровень СА-125 в эндометриозных гетеротопиях и капсулах эндометриозных кист. Автором было установлено, что маркер регистрируется в 74,6% случаев, причем преимущественно в капсуле эндометриоза, и лишь только в 15,9% случаев значения исследуемого показателя не превышали верхней границы в 35 Е/л. Отсутствие экспрессии СА-125 в 25,4% случаев исследователь связывает с отсутствием цилиоэпителиальной выстилки в капсулах эндометриозных кист [71].

Согласно исследованиям других ученых, СА-125 диагностируется в эндометриозных имплантатах лишь в 10% случаев [86].

При оценке уровня СА-125 у пациенток, прооперированных по поводу рецидива заболевания, было установлено, что в 46,7% случаев регистрируется повышение содержания изучаемого онкомаркера, в то время как у 53,5% исследуемых уровень антигена остается в пределах референсных значений [71].

Представляют интерес исследования, где оценивался уровень данного онкомаркера в динамике. Было выявлено, что его повышение до 35 Ед/л при

относительно низких значениях (до 10 Ед/л) после оперативного лечения имело положительную корреляционную взаимосвязь с развитием рецидива заболевания, что было подтверждено при контрольной лапароскопии [71].

Таким образом, оценивая данные факты, можно предположить, что уровень активности эндометриоидных имплантов разный, что не позволяет рутинно использовать определение данного антигена для прогнозирования рецидива заболевания.

Представляют интерес немногочисленные современные исследования, направленные на поиск маркеров возможного рецидива эндометриоидной болезни.

Известен способ прогнозирования рецидива эндометриом, основанный на оценке в периферической крови уровня лептина и IL-6 спустя 3 месяца после оперативного лечения. Так, значения первого более 20 нг/мл и второго более 10 пг/мл свидетельствуют о высоком риске рецидива заболевания даже при отсутствии клинических и инструментальных признаков патологического процесса [33].

Однако к недостаткам указанного метода можно отнести небольшую точность в связи с тем, что маркеры определяются в сыворотке крови, а не локально, непосредственно в эндометриоидных имплантах или в перитонеальной жидкости, окружающей их. Кроме того, авторы отмечают о различной динамике в экспрессии указанных факторов в зависимости от наличия или отсутствия бесплодия и степени распространения эндометриоидной болезни согласно классификации, предложенной Американским обществом фертильности (с 1996 г. – Американское общество по репродуктивной медицине).

Учитывая это, неоднократно принимались попытки по поиску возможных маркеров рецидива эндометриоидных кист яичников путем определения их концентрации непосредственно в ткани эндометриом.

Так, И.С. Сидорова, Е.А. Коган, А.Л. Унанян определяли экспрессию матриксной металлопротеиназы-7 и ингибитора матриксной металлопротеиназы

ТІМР-4 в ткани эндометриоидных кист, и при величине первого более 5 и второго менее 5 прогнозировали развитие рецидива эндометриоидных кист яичников [40].

Существуют исследования, основанные на определении факторов пролиферации и апоптоза (Кі 67, Bcl 2), воспалительных факторов (NF-к β p 65, СОХ 2), факторов адгезии (b-катенин), количества эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в качестве иммуногистохимических предикторов рецидива эндометриоидных кист яичников после оперативного лечения [42].

В другом исследовании, авторы определяли экспрессию рецепторов эстрадиола и индекс пролиферативной активности железистой ткани Кі67. При уровне экспрессии эстрогеновых рецепторов 2 балла и выше, значение Кі67 24,5% и больше прогнозировался рецидив [41].

Таким образом, существуют предпосылки для создания патогенетически обоснованного, дифференцированного подхода к послеоперационной противорецидивной терапии у больных с эндометриоидными поражениями яичников, основанном на выявлении клинических, морфологических и молекулярно-биологических маркеров возможного рецидивирования эндометриоидного процесса.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика объекта исследования

Диссертационное исследование проводилось в период с 2016 по 2020 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России г. Нижнего Новгорода – гинекологических отделениях НОКБ им. Н.А. Семашко и ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №29 Приокского района г. Нижнего Новгорода».

Проведение научного исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол №14 от 07.11.2016 г.).

Обследование и лечение пациенток проводилось с добровольного информированного согласия в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ, предъявляемым к медицинским исследованиям с участием человека (правила GCP – Good clinical Ptactice, Женева, 1993 год).

Для выполнения поставленной в научной работе цели и задач было обследовано 100 пациенток в возрасте от 20 до 46 лет, из них 82 прооперированы впервые по поводу эндометриоидных кист яичников, 18 – повторно по поводу произошедшего рецидива патологического образования. Ретроспективно женщины были разделены на 3 группы. В первую вошли 63 пациентки, прооперированные первично по поводу эндометриоидных кист яичников, у которых в процессе периода наблюдения продолжительностью 2,5 года не был диагностирован рецидив эндометриомы (N1). Вторую группу составили 19 женщин, прооперированных впервые и у которых был выявлен рецидив опухоли после первичного хирургического лечения в течение периода

наблюдения (N2), в третью – 18 пациенток, прооперированных по поводу уже случившегося рецидива заболевания (N3).

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

1. Репродуктивный возраст;
2. Наличие эндометриоидных кист яичников.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Перименопаузальный и менопаузальный период;
2. Беременность, период лактации;
3. Наличие гнойных tuboовариальных образований;
4. Острая вирусная инфекция;
5. Тяжелые сопутствующие заболевания, в том числе онкологические;
6. Обострение хронической экстрагенитальной патологии в стадии субкомпенсации и декомпенсации;
7. Отказ от участия в исследовании;
8. Любая причина, которая, по мнению исследователя, может служить препятствием для участия пациента в исследовании.

Дизайн исследования:

- 1 этап - этап анализа клинических особенностей, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования;
- 2 этап - изучение цитокинового состава перитонеальной жидкости;
- 3 этап - оценка морфологических и иммуногистохимических параметров капсул эндометриоидных кист.

2.2 Клинико-лабораторное исследование

Каждой женщине выполнено общее клиническое обследование, в процессе которого подробно изучались предъявляемые жалобы, перенесенные инфекционные, соматические и гинекологические заболевания, оперативные вмешательства.

Тщательно изучалась менструальная (возраст менархе, время становления

регулярного цикла, его продолжительность, длительность менструального кровотечения, болевые ощущения, сопровождающие менструацию) и детородная функция (течение и исход предыдущих беременностей).

Всем пациенткам проведено гинекологическое исследование, во время которого мы обращали внимание на особенности развития наружных половых органов, состояние слизистой оболочки вульвы и влагалища, шейки матки (размер, форма, наличие или отсутствие рубцовой деформации, характер и равномерность ее окраски, наличие фоновых процессов и очагов эндометриоза). При бимануальном исследовании определялось состояние внутренних половых органов (размеры, положение в малом тазу, поверхность и подвижность тела матки и придатков), параметральных пространств и влагалищных сводов.

На каждую пациентку составлялась индивидуальная карта, в которую вносились данные о целом ряде учетных признаков, рассматриваемых в качестве диагностических критериев. Отражались следующие показатели: возраст, социальное положение, индекс массы тела (ИМТ), рассчитанный по формуле вес в килограммах/рост в метрах², менструальная, детородная функции, сведения о различных формах болевого синдрома (дисменорея, диспареуния, дисхезия, дизурия), оценённых по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), информация о перенесенных гинекологических заболеваниях и операциях, соматический статус, аллергологический анамнез, сведения о длительности заболевания, предшествующих методах лечения.

Всем пациенткам общеизвестными методами в клинических лабораториях г. Нижний Новгород на догоспитальном этапе определялись показатели СА-125 в сыворотке крови, при этом за норму принимались референсные значения <35 Ед/мл.

Женщинам, страдающих бесплодием, для оценки овариального резерва определялся уровень антимюллерова гормона (АМГ) в периферической крови. АМГ представляет собой димерный гликопротеин, относящийся к семейству β -трансформирующих факторов роста. Нормальные значения этого показателя

колеблются в пределах 1,0 – 2,5 нг/мл.

Всем пациенткам с целью оценки состояния матки, придатков и ректовагинальной клетчатки выполнено эхоскопическое сканирование внутренних половых органов трансвагинальным датчиком с использованием диагностической ультразвуковой системы высокого класса Accuvix V 10-RUS (Производитель: MEDISON Co.,Lid», республика Корея).

Для постановки диагноза использовались следующие ультразвуковые критерии эндометриоидных кист:

1. Однокамерное образование правильной, округло-овальной формы;
2. Расположение по заднебоковой поверхности матки;
3. Относительно небольшие размеры опухоли, диаметр которой в основном не превышает 7 см;
4. Содержимое однородное с несмещаемой мелкодисперсной взвесью;
5. Обнаружение вблизи кист ткани «неизмененного» яичника;
6. Симптом дорсального усиления эхосигнала;
7. Утолщение стенок до 2-6 мм с четким, иногда двойным, контуром, что связано с отложением на внутренней поверхности образования клеток крови и тромботических масс;
8. Наличие единичных сосудов в стенке образования;
9. Отсутствие изменений внутренней структуры и регресса образования в различные фазы менструального цикла при динамическом обследовании.

Хирургическое лечение осуществлялось лапароскопическим доступом с использованием расширенного лапароскопического набора для гинекологии «OLYMPUS».

В асептических условиях под эндотрахеальным наркозом в околопупочной области производился разрез кожи 5 мм, лапаролифтинг, выполнялся лапароцентез иглой Veriss, что подтверждалось шприцевой пробой и капельным тестом. Далее проводилась инсуффляция 2,0 литров углекислого газа с автоматически поддерживаемым внутрибрюшным давлением с использованием

инсуффлятора 12-14 мм рт. ст., после чего в верхнем или нижнем полюсе пупочного кольца устанавливался 5- или 12 мм троакар для видеомониторинга и два 5 мм троакара в правой и левой подвздошных областях для манипуляторов.

Во время лапароскопии проводилась ревизия органов брюшной полости и малого таза. Интраоперационно оценивалась степень распространения патологического процесса и выраженность спаечного процесса.

К признакам перитонеального эндометриоза относили черные, синюшно-багровые, темно-красные, а также белые непрозрачные пятна на поверхности брюшины, наличие рубцовой деформации вокруг эндометриоидных имплантов.

Лапароскопическими признаками типичной эндометриоидной кисты являлись:

1. Образования в среднем 5-8 см в диаметре, округлой или овальной формы, с плотной капсулой темно-синего и сине-багрового цвета;
2. Наличие перифокальных спаек с задней поверхностью матки, маточными трубами, задним листком широкой связки матки, брюшиной прямокишечно-маточного пространства, париетальной брюшиной боковой поверхности полости малого таза;
3. Густое, шоколадного цвета содержимое образования.

Степень выраженности спаечного процесса оценивалась на основании классификационной системы американского общества репродукции (R-AFS, 1988), предусматривающей прогностическую классификацию перитубарных и перивариальных спаек на основе суммы баллов (рисунок 2.1).

Локализация	Характеристика эндометриоза		Размеры эндометриоидных гетеротопий		
			< 1 см	1–3 см	> 3 см
Оценка в баллах					
Брюшина	Поверхностный		1	2	4
	Глубокий		2	4	6
Яичники	Правый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
	Левый	Поверхностный	1	4	4
		Глубокий	4	16	20
Облитерация позадиматочного пространства			Частичная	Полная	
			4	40	
Спайки (объем поврежденной ткани)			< 1/3 запаяно	1/3–2/3 запаяно	> 2/3 запаяно
Яичники	Правый	Нежные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Нежные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Трубы	Правая	Нежные	1	2	4
		Плотные	4 ¹	8 ¹	16
	Левая	Нежные	1	2	4
		Плотные	4 ¹	8 ¹	16

¹ Полностью запаянный фимбриальный отдел трубы следует оценивать «>16».

Рисунок 2.1 Классификация тазовых спаек Американского общества репродукции

Спаечный процесс оценивался как легкой (I) степени тяжести при сумме баллов от 0 до 5; от 6 до 10 – средней (II) степени тяжести; от 11 до 20 – умеренной (III) степени и от 21 до 32 - тяжелой степени (IV).

2.3 Иммунологическое исследование

Исследование проведено с целью оценки следующих иммунологических показателей перитонеальной жидкости: IL-6, IL-8, TNF α , IL-1 β , интерлейкина 17 (interleukin 17, IL-17), VEGF, MCP 1.

IL-6 представляет собой провоспалительный цитокин с молекулярной массой 26000 Да, определение которого имеет важное значение в исследовании механизмов воспалительного процесса и иммунного ответа. Представленный цитокин продуцируется лимфоидными и нелимфоидными клетками, нормальными и трансформированными клетками, включая Т-клетки, моноциты, фибробласты. IL-6 способен к индукции белков острой фазы воспаления, стимулирует дифференцировку Т- и В-клеток, секрецию антител В-лимфоцитами.

IL-8 – провоспалительный цитокин с молекулярной массой 8000 Да. Способен к хемотаксису, дегрануляции, повышению адгезии эндотелиальных клеток, увеличивает выброс лизосомальных ферментов.

TNF α – гликопротеин с молекулярной массой 17400 кДа. Его образуют макрофаги, эозинофилы и естественные киллеры. Данный цитокин действует в месте своего «рождения» как пара- и аутокринный регулятор иммуновоспалительной реакции, является основным стимулятором для нейтрофилов и эндотелиальных клеток, для их адгезии и дальнейшей миграции лейкоцитов, пролиферации фибробластов и эндотелия.

IL-1 β – цитокин с противовоспалительными свойствами, продуцируется макрофагами, В-лимфоцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами, а также является медиатором, стимулирующим продукцию других цитокинов.

IL-17 является гомодимером с молекулярной массой каждого полипептида 17500 Да. Продуцируется в основном активированными Т-лимфоцитами, усиливает действие провоспалительных цитокинов.

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, относится к группе димеризованных гликопротеидов с молекулярной массы 34-42 кДа. Представляет собой ведущий фактор ангиогенеза, блокирует апоптоз эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, индуцирует протеиназы, ремодулирующие межклеточное вещество, а также усиливает проницаемость сосудов и вазодилатацию.

MCP 1 – относят к семейству хемокинов C-C с молекулярной массой 8-10 кДа. Может продуцироваться эндотелиальными клетками, астроцитами, гладкомышечными клетками, фибробластами и макрофагами под влиянием различных медиаторов, таких как IL-1 β , IL-6, TNF α .

Интраоперационно через троакар диаметром 5 мм в брюшную полость вводилась аспирационная игла, соединенная со стерильным шприцем объемом 20 мл. Затем путем потягивания поршня шприца производился забор перитонеальной жидкости. Полученный материал помещался в пробирки Эппендорф объемом 2 мл и в течении 4-8 часов при сохранении условий

транспортировки доставлялся в лабораторию клеточной иммунологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной (заведующий лабораторией д.м.н., профессор Галаев Владимир Юрьевич).

После доставки в лабораторию, перитонеальная жидкость центрифугировалась и замораживалась до момента накопления достаточного количества образцов.

С целью определения концентрации исследуемых показателей применялся метод твердофазного иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментного анализатора SUNRISE (фирма "Tecan Austria GmbH", Австрия, серийный номер 908006135, программное обеспечение Magellan V 6.5), позволяющий проводить измерения оптической плотности растворов в лунках планшета при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения в диапазоне 620-655 нм, и набор следующих реагентов «ИФА-IL-6», «ИФА-IL-8», «ИФА-TNF-alpha», «IL 1-β», «ИФА-IL-17A» (производитель ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург), «VEGF-ИФА-БЕСТ» и «MCP-1-ИФА-БЕСТ» (производитель АО «Вектор-Бест», Новосибирская область, р.п. Кольцово).

Принцип работы наборов построен на использовании трехстадийного «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использовались два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к определяемым цитокинам. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с биотином. На первой стадии анализа изучаемый цитокин, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывался с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный цитокин взаимодействовал с антителами, меченными биотином. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству исследуемого показателя в образце. Далее в лунки вносили субстратную смесь (авидин-пероксидаза или стрептавидин-

пероксидаза). Во время инкубации с данной смесью происходило окрашивание раствора, причем степень окраски была прямо пропорциональна количеству связавшихся меченных антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывалась концентрация исследуемого показателя в определяемых образцах.

2.4 Морфологическое и иммуногистохимическое исследование

Морфологическое исследование осуществлено патологоанатомами прозектория НОКБ им. Н.А. Семашко и ГБУЗ НО «Родильный дом №5» г. Нижний Новгород. Иммуногистохимический анализ выполнен зав. патологоанатомическим отделением НОКБ им. Н.А. Семашко д.м.н., доцентом Кузнецовым С.С.

Гистологическое исследование операционного материала проводилось по стандартной методике:

1. Фиксация биоптата в 10% забуферном нейтральном формалине;
2. Изготовление парафиновых блоков;
3. Изготовление срезов с использованием микротомы, при этом толщина каждого среза составляла 4-5 мкм;
4. Монтаж срезов на стекла, окраска гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое исследование проведено на срезах с парафиновых блоков операционного материала (эндометриоидных кист). Используемые в работе первичные антитела представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Используемые в исследовании ИГХ-маркеры

Наименование антитела	Клон	Фирма	Разведение	Буфер для демаскировки антигенов

Мышинные моноклональные антитела к Ki-67	GM010	ООО «ПраймБио Мед», г. Москва	1:50	10 mM Tris, 1 mM EDTA (pH 9,0)
Мышинные моноклональные антитела к CD34	QBend10	ООО «ПраймБио Мед», г. Москва	1:500	10 mM цитратный буфер (pH 6,0)
Мышинные моноклональные антитела к p53	BP-53-12	ООО «ПраймБио Мед», г. Москва	1:200	10 mM Tris, 1 mM EDTA (pH 9,0)
Мышинные моноклональные антитела к VEGF	GFR450	ООО «ПраймБио Мед», г. Москва	1:500	10 mM цитратный буфер (pH 6,0)

Выявление экспрессии CD34 позволило установить наличие сосудистой сети, степень ее развития и топографию кровеносных сосудов.

Путем определения VEGF оценивался характер ангиогенеза в эндометриоидных кистозных образованиях.

P53 позволил уточнить процессы апоптоза в эпителии и других клеточных структурах эндометриоидных кист.

С помощью определения экспрессии Ki67 выявляли пролиферативные потенции клеток эндометриом.

Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. Срезы прогревали на водяной бане в предварительно нагретом до 95-99⁰ буфере на протяжении 30 минут для демаскировки антигенов, далее стекла охлаждали на протяжении 20 минут при комнатной температуре и погружали в фосфатный буфер на 5 минут.

С целью блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали 10 минут в темноте с 3% перекисью водорода, приготовленной на дистиллированной воде, а затем промывали 5 минут в фосфатном буфере.

Инкубацию с первичными антителами проводили при 4⁰С на протяжении 16 часов, после чего стекла промывали в фосфатном буфере дважды по 5 минут.

Инкубацию с проявочной тест-системой Novolink проводили при комнатной температуре в течение 20 минут, и затем срезы промывали дважды по 5 минут.

Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали DAB+ систему (Novocastra). Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в канадский бальзам.

Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа «Leica» (Германия) под увеличением x10, x20, x40. Для всех маркеров оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана).

2.5 Статистические методы исследования

Статистическая обработка результатов, полученных в ходе проведения диссертационной работы, производилась с использованием пакета прикладных профессиональных программ MicrosoftOffice Excel 2016 и IBM SPSS Statistics 19.

Учитывая разную численность групп сравнения, нормальность распределения анализируемых признаков оценивалась с помощью двух критериев - Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

В том случае, если количественные признаки имели близкое к нормальному распределение, то они описывались средними значениями и стандартной ошибкой среднего ($M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего), при этом сравнение таких выборок осуществлялось с применением параметрического t -критерия Стьюдента для независимых групп.

В случае распределения количественных данных, отличного от нормального, полученные характеристики представлялись в виде медианы и межквартильного размаха 25% и 75% перцентилей ($Me [25p; 75p]$). О достоверности межгрупповых отличий в таком случае судили по непараметрическому критерию U Манна-Уитни и 2-х выборочному F-тесту для дисперсии.

Качественные данные обобщались путем вычисления доли наблюдений конкретной категории в исследуемой выборке. Для выявления взаимосвязей

между качественными признаками применялся тест Фишера с угловым преобразованием для частот проявления признака в сравниваемых группах.

Исследование взаимосвязи между количественными признаками оценивали с помощью парного коэффициента корреляции Спирмена.

С целью определения диагностической эффективности исследуемых показателей был проведен ROC-анализ, который позволил рассчитать площадь под ROC-кривой (area under receiver operating characteristic curve, AUC ROC), выявить специфичность и чувствительность тестов, а также их пороговые значения. На основании полученных данных рассчитаны положительная и отрицательная прогностическая значимость и диагностическая точность тестов.

Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Значения показателя p менее 0,001 указаны как $p < 0,001$.

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Обследовано 100 пациенток в возрасте от 20 до 46 лет, из них 82 прооперированы впервые по поводу эндометриоидных кист яичников, 18 – повторно по поводу произошедшего рецидива патологического образования. Ретроспективно исследуемые были разделены на 3 группы. В первую вошли 63 женщины, прооперированные первично по поводу эндометриоидных кист яичников, у которых в процессе периода наблюдения продолжительностью 2 года не был диагностирован рецидив эндометриомы (N1). Вторую группу составили 19 пациенток, прооперированных впервые и у которых был выявлен рецидив опухоли после первичного хирургического лечения в течение периода наблюдения (N2), в третью – 18 пациенток, прооперированных по поводу уже случившегося рецидива заболевания (N3).

Среди пациенток, включенных в настоящее исследование, 61 (96,8%) женщин первой группы, 17 (89,4%) второй и 14 (77,7%) третьей обратились в связи с наличием жалоб на боли в нижних отделах живота и в поясничной области, усиливающиеся перед менструацией; 16 (25,4%) первой группы, 3 (15,8%) второй и 9 (50%) третьей в связи с отсутствием наступления беременности и 7 (11,1%), 1 (5,3%) и 7 (38,9%) соответственно в связи с нарушением менструальной функции, а именно с наличием мажущих кровянистых выделений до и после менструации, а также в середине цикла.

Средний возраст (Me[25p;75p]) пациенток первой группы составил 33[29;39] года, второй группы - 36[31,5;40,75], третьей – 32,8[31;39] года ($p>0,05$).

Возрастная структура пациенток групп исследования представлена в таблице 3.1.

Возрастная структура обследованных пациенток

Возрастная группа	20-25 лет		26-30 лет		31-35 лет		36-40 лет		41-46 лет	
	Абс.	Отн., %								
1-ая группа (n=63)	8	12,7	13	20,63	19	30,16	11	17,46	12	19,05
2-ая группа (n=19)	1	5,3	2	10,5	6	31,6	5	26,3	5	26,3
3-я группа (n=18)	0	0	4	22,2	8	44,5	2	11,1	4	22,2

Из представленной таблицы видно, что наиболее часто эндометриоидные кисты и их рецидив встречаются в возрастной группе 31-35 лет.

По социальному статусу 31 женщина 1 группы (49,2%) относили себя к специалистам, 19 (30,2%) к рабочим, 1 (1,6%) - учащиеся, 12 (19%) – безработные.

Во второй группе показатели распределились следующим образом: 12 (63,1%) специалисты, 3 (15,8%) рабочие, 1 (5,3%) учащиеся, 3 (15,8%) безработные.

В третьей 11 (61,1%), 1 (5,6%), 0 (0%) и 6 (33,3%) соответственно.

Данные представлены на следующих рисунках: рисунок 3.1, 3.2 и 3.3.

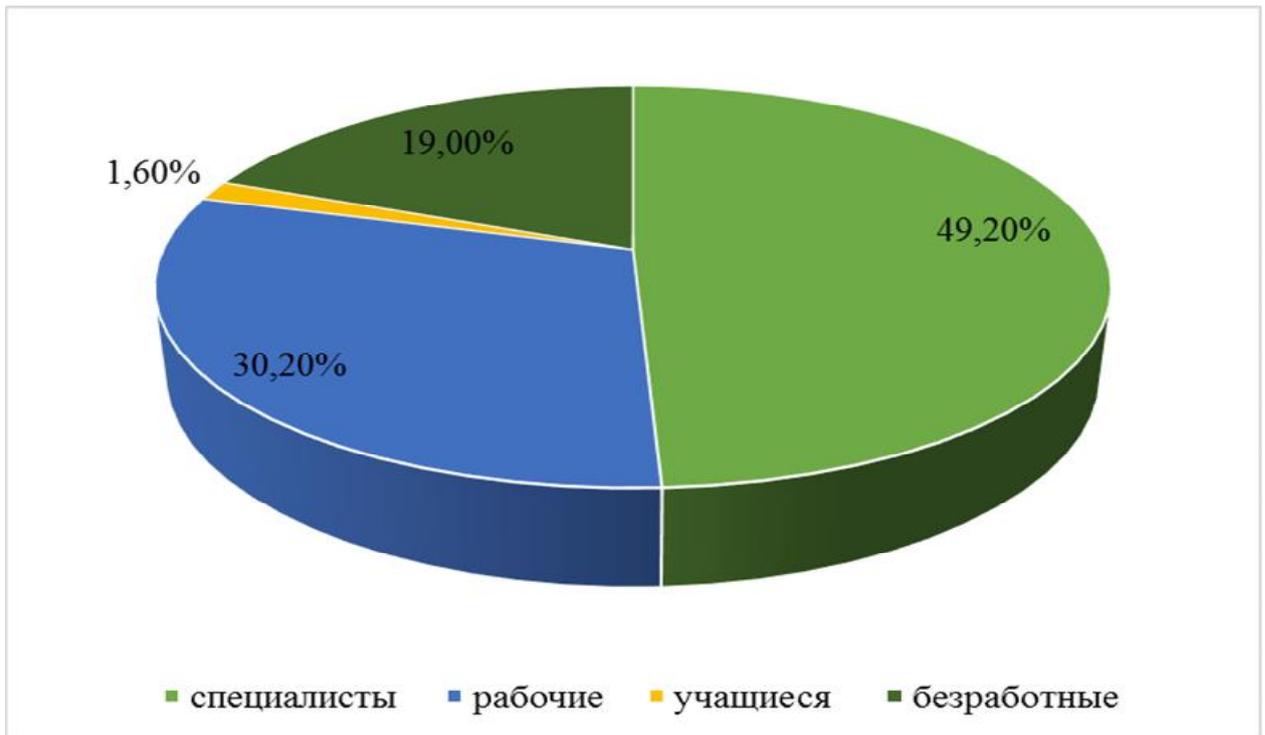


Рисунок 3.1 Социальный статус пациенток без рецидива заболевания

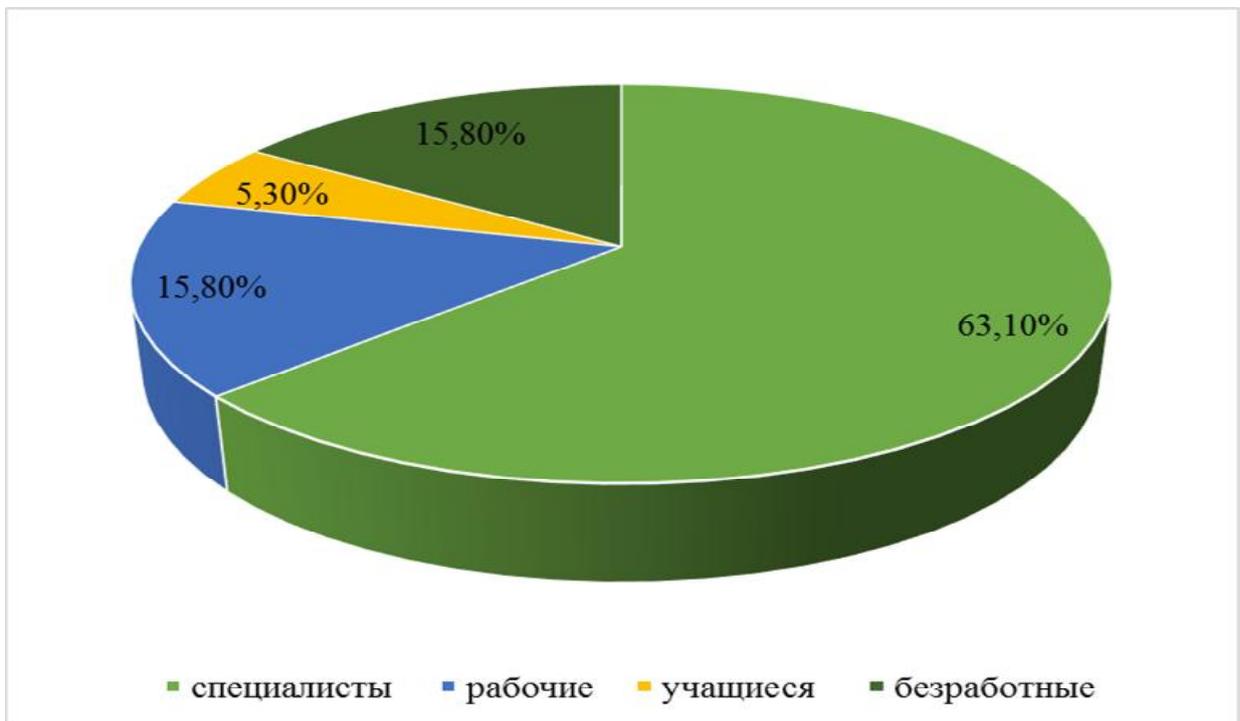


Рисунок 3.2 Социальный статус пациенток 2 группы исследования

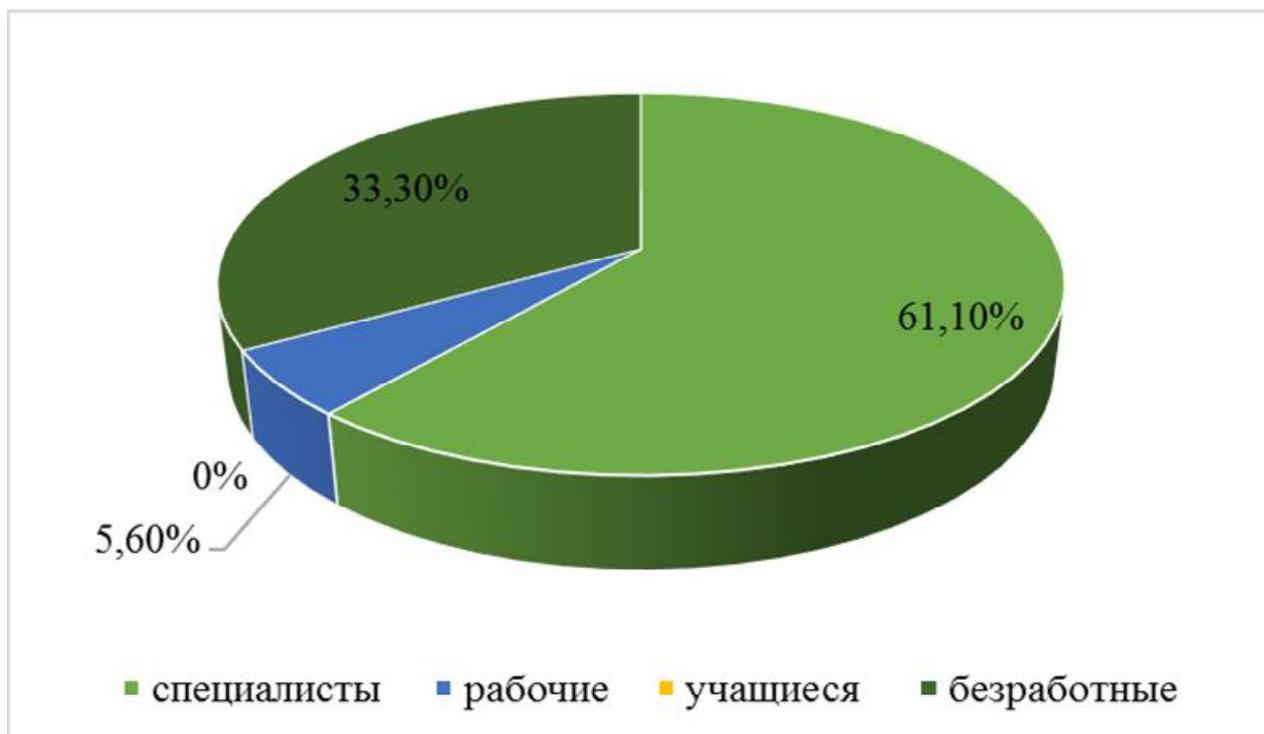


Рисунок 3.3 Социальный статус пациенток 3 группы исследования

При обработке представленных данных методом Фишера с угловым преобразованием для частот проявления признака в сравниваемых группах статистически значимые различия не выявлены.

При оценке ИМТ установлено, что у пациенток группы 3 он ниже по сравнению с пациентками без рецидива заболевания ($p < 0,01$, статистическая значимость оценена с помощью критерия Манна-Уитни). Так, средние значения ИМТ (Me [25p;75p]) в группе без рецидива эндометриоидных кист составили 24,5[21,4;28,7], в группе 2 – 23,1 [19,5;27,2], в группе 3 - 21,1 [19,8;23,6].

Данные о характере менструальной функции пациенток представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Характеристика менструальной функции в группах обследованных пациенток

Характеристика	N1=63	N2=19	N3=18

Возраст менархе, годы (M±m)	12,9±1,15	13,1±1,39	12,8±1,11
Продолжительность менструаций, дни (M±m)	5,6±1,06	5,4±1,67	5±1,75
Продолжительность менструального цикла, дни (M±m)	28,6±1,96	27,8±1,91	27,8±6,4
Болезненность менструации (абс. (%))	43 (68,3%)*	11 (57,9%)	8 (44,5%)

*- показатели имеют статистическую значимость $p < 0,05$ по сравнению с группой N3

Из представленной таблицы очевидно, что болезненные менструации чаще имели место у пациенток без рецидива эндометриоидных кист яичников после хирургического лечения по сравнению с больными, прооперированными по поводу уже случившегося рецидива заболевания (оценка произведена путем использования двухвыборочного t-теста и метода Фишера с угловым преобразованием для частот проявления признака в сравниваемых группах).

Анализ детородной функции у обследованных пациенток представлен в таблицах 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 и 3.7

Таблица 3.3

Количество родов у обследованных женщин

Группы	0		1		2 и более	
	Абс.	Отн.,%	Абс.	Отн.,%	Абс.	Отн.,%
N1=63	23	36,5	26	41,3	14*	22,2
N2=19	8	42,1	8	42,1	3	15,8
N3=18	7	38,9	10	55,6	1	5,6

*-показатели имеют статистическую значимость $p < 0,05$ по сравнению с группой N3

Таблица 3.4

Количество аборт у обследованных пациенток

	0	1	2

Группы	Абс.	Отн.,%	Абс.	Отн.,%	Абс.	Отн.,%
N1=63	47	74,6	14*	22,2	2	3,2
N2=19	15	78,9	2	10,5	2	10,5
N3=18	18	100	0	0	0	0

*-показатели имеют статистическую значимость $p < 0,01$ по сравнению с группой N3

Таблица 3.5

Количество выкидышей у обследованных женщин

Группы	0		1	
	Абсолютное значение	Относительное значение, %	Абсолютное значение	Относительное значение, %
N1=63	59	93,7	4*	6,3
N2=19	17	89,5	2	10,5
N3=18	18	100	0	0

*-показатели имеют статистическую значимость $p < 0,05$ по сравнению с группой N3

Таблица 3.6

Количество неразвивающихся беременностей в сравниваемых группах

Группы	0		1	
	Абсолютное значение	Относительное значение, %	Абсолютное значение	Относительное значение, %
N1=63	63	100	0	0
N2=19	18	94,7	1*	5,3
N3=18	17	94,4	1*	5,6

*-показатели имеют статистическую значимость $p < 0,05$ по сравнению с группой N1

Таблица 3.7

Количество внематочных беременностей у обследованных пациенток

Группы	0		1	
	Абсолютное значение	Относительное значение, %	Абсолютное значение	Относительное значение, %
N1=63	63	100	0	0
N2=19	19	100	0	0
N3=18	17	94,4	1*	5,6

*-показатели имеют статистическую значимость $p < 0,05$ по сравнению с группой

N1

При оценке акушерского статуса установлено, что указания в анамнезе на 2 и более родов статистически значимо чаще встречались у пациенток без рецидива эндометриоидных кист яичников после хирургического лечения ($p < 0,05$), так же у женщин этой группы чаще имели место аборт ($p < 0,01$) и самопроизвольные выкидыши ($p < 0,05$). У пациенток второй и третьей группы статистически значимо чаще встречались неразвивающиеся беременности ($p < 0,05$). У обследуемых третьей группы в анамнезе имелись указания на эктопическую беременность ($p < 0,05$) (статистический анализ проведен с использованием метода Фишера с угловым преобразованием для частот проявления признака в сравниваемых группах).

При оценке сопутствующей гинекологической патологии (таблица 3.8) установлено, что она превалирует у пациенток 3 группы ($p < 0,01$).

Таблица 3.8

Гинекологический анамнез (общие данные)

Группы	Абсолютное значение	Относительное значение, %
N1=63	46	73
N2=19	15	78,9
N3=18	18*	100*

*- показатели имеют статистическую значимость $p < 0,01$ для пациенток N3 по сравнению с группой N1 и N2

На представленном ниже рисунке (рисунок 3.4) продемонстрированы данные о распределении разных видов гинекологической патологии в сравниваемых группах.

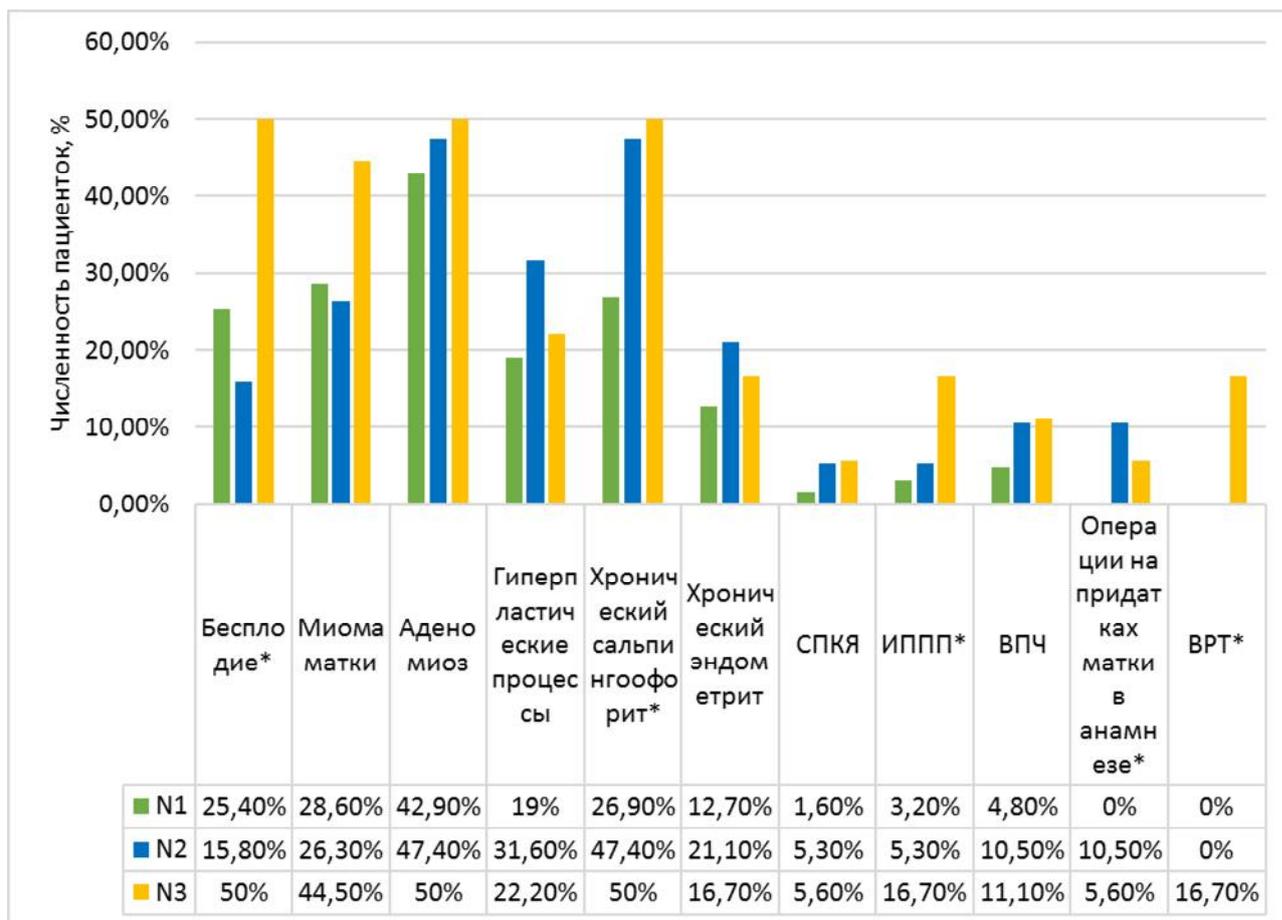


Рисунок 3.4 Распределение сопутствующей гинекологической патологии по группам

*-показатели имеют статистическую значимость $p < 0,05$ для пациенток группы N3 по сравнению с группой N1; для параметра «операции на придатках матки в связи с патологией не связанной с эндометриозом» $p < 0,01$ для группы N2 по сравнению с N1

При изучении гинекологического анамнеза оказалось, что у пациенток, прооперированных по поводу уже случившегося рецидива, по сравнению с исследуемыми без рецидива эндометриозом чаще встречаются бесплодие ($p < 0,05$), хронические воспалительные заболевания придатков матки и инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) ($p < 0,05$), в анамнезе имеются указания на перенесенные операции на придатках матки в связи с патологией, не связанной с эндометриозом ($p < 0,05$), а также попытки вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) ($p < 0,05$). Что касается пациенток второй группы исследования,

то у них статистически значимо чаще в анамнезе имелись сведения о перенесенных операциях на придатках матки в связи с патологией, не связанной с эндометриозом, по сравнению с женщинами без рецидива заболевания ($p < 0,01$).

По таким проблемам как миома матки, аденомиоз, гиперпластические процессы эндометрия, хронический эндометрит, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), ВПЧ статистически значимых различий по группам не получено.

Для статистической оценки гинекологического анамнеза использовался метод Фишера с угловым преобразованием для частот проявления признака в сравниваемых группах.

В группе пациенток, имеющих впоследствии рецидив эндометриозных кист яичников, при ретроспективном анализе протоколов первичного оперативного вмешательства установлены следующие интраоперационные особенности:

1. Имели место малые формы патологического процесса на контрлатеральном яичнике при односторонних эндометриозных кистах и перитонеальные формы эндометриоза ($p < 0,05$);
2. Чаще встречались инфильтративные формы эндометриозной болезни, а именно ретроцервикальный эндометриоз ($p < 0,05$);
3. Имел место спаечный процесс 3 и 4 степени выраженности ($p < 0,01$);
4. Чаще встречались двусторонние эндометриомы ($p < 0,05$);

Статистическая оценка исследуемых показателей произведена с использованием метода Фишера с угловым преобразованием для частот проявления признака в сравниваемых группах.

При оценке соматического анамнеза оказалось, что статистически значимых различий в группах сравнения по таким параметрам как заболевания мочевыделительной системы (МВС), сердечно-сосудистой системы (ССС), крови и аутоиммунные заболевания, а также наличие вредных привычек и аллергических реакций, не выявлено ($p > 0,05$) (рисунок 3.5).

Установлены статистически значимые различия по заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) - преобладают у пациенток группы 2, $p < 0,05$, ЛОР-органов - статистически значимо чаще встречаются у пациенток без рецидива эндометриоидных кист яичников после хирургического лечения по сравнению с женщинами группы 3 ($p < 0,05$), эндокринной системы ($p < 0,01$) (у пациенток без рецидива частота встречаемости признака 0,08, в группах с рецидивом 0, при этом основной вклад в долю этих заболеваний вносили метаболический синдром – 3 случая, 1 – сахарный диабет первого типа, 1 - гипотиреоз).

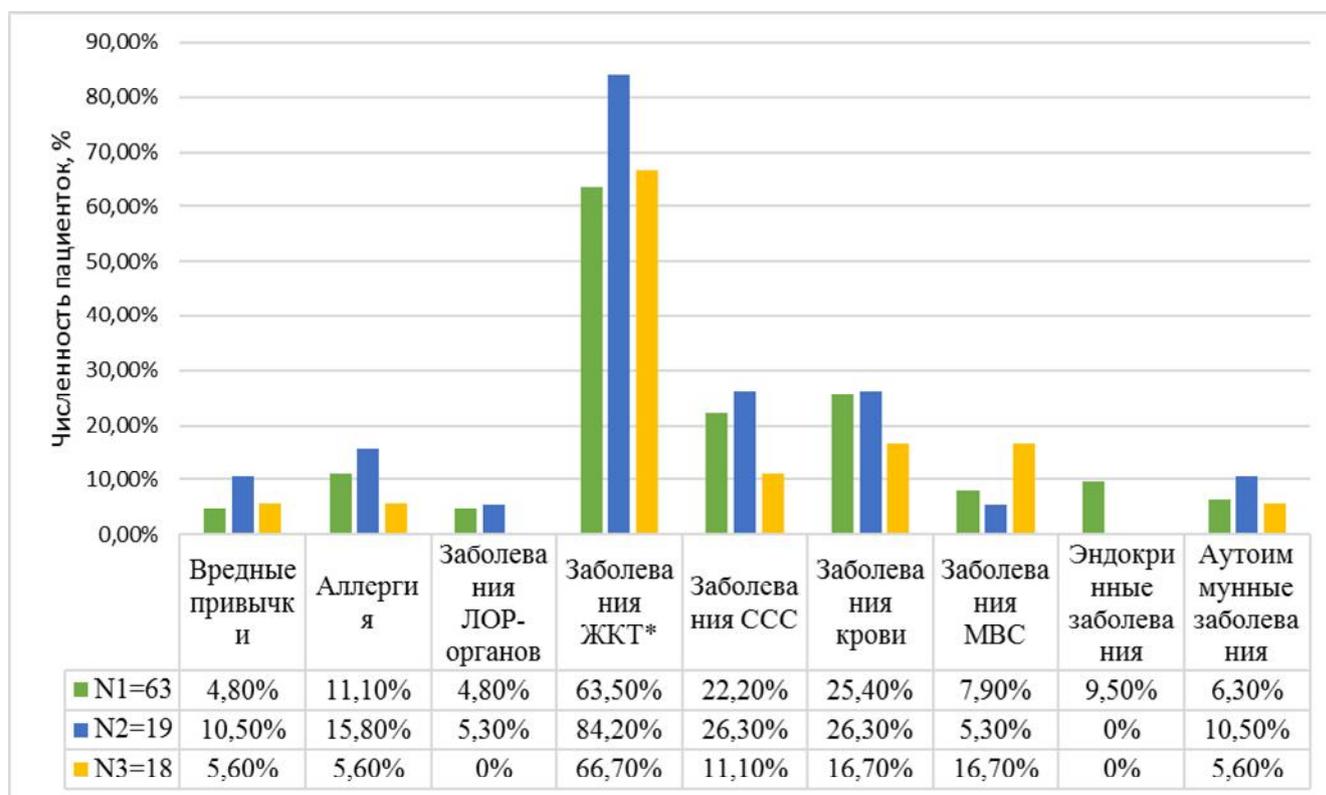


Рисунок 3.5 Распределение соматической патологии по группам

*-показатели имеют статистическую значимость $p < 0,05$ для пациенток группы N2 по сравнению с группой N1

На основании представленного анализа клинической характеристики пациенток следует заключить, что исследуемые группы сопоставимы по возрасту, социальному положению, состоянию репродуктивной системы, сопутствующей патологии, что обуславливает возможность проведения сравнительного анализа результатов собственных исследований.

ГЛАВА 4 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ БЕЗ РЕЦИДИВА И РЕЦИДИВОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

4.1 Данные ультразвукового исследования

Всем пациенткам с целью оценки состояния матки, придатков и ректовагинальной клетчатки выполнено эхоскопическое сканирование внутренних половых органов трансвагинальным датчиком с использованием диагностической ультразвуковой системы высокого класса Accuvix V 10-RUS.

При проведении исследования обращали внимание на такие характеристики как: количество фолликулов, наличие одно- или двусторонних патологических образований (эндометриоидных кист), средние размеры эндометриом справа и слева, толщину капсулы кисты и выраженность кровотока в стенках новообразования.

При оценке фолликулярного запаса отмечено, что статистически значимых различий в группах сравнения не выявлено ($p > 0,05$, оценка проведена путем определения критерия Манна-Уитни).

Представленный ниже рисунок отображает частоту встречаемости признака в сравниваемых группах (рисунок 4.1).

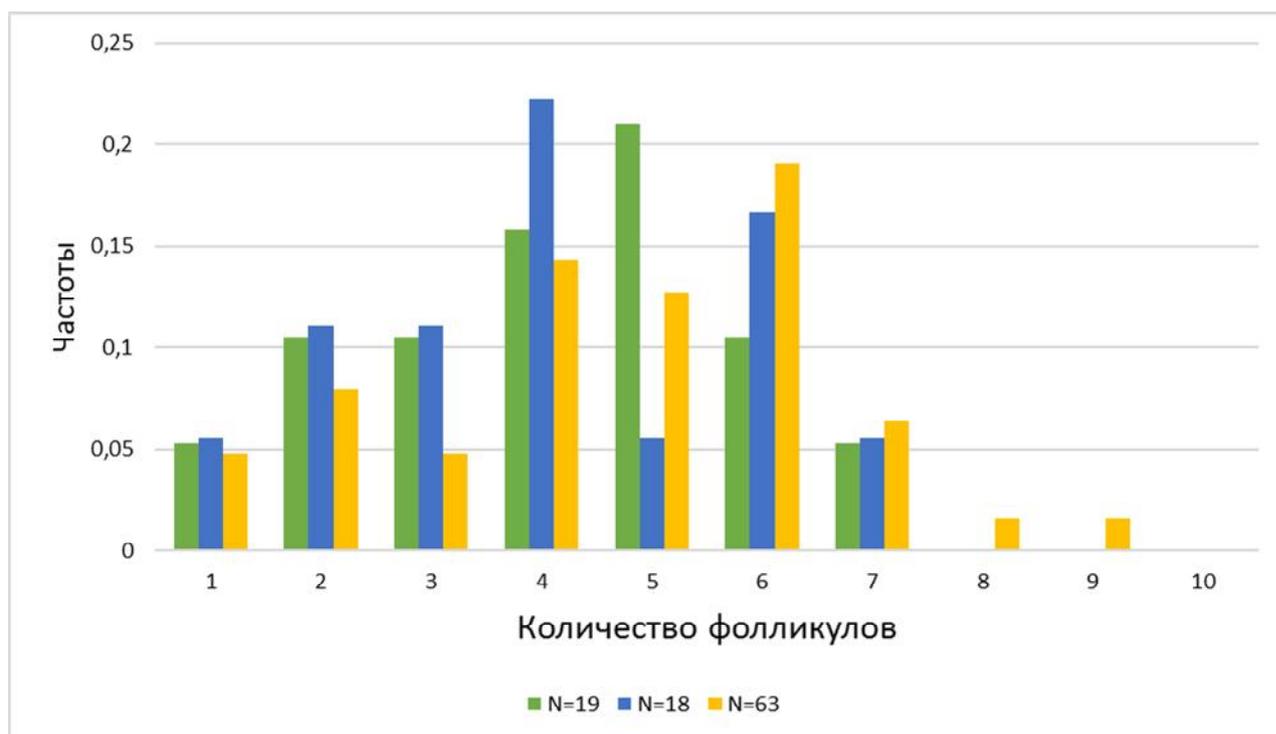


Рисунок 4.1 Количество фолликулов в группах сравнения

При проведении ультразвукового исследования органов малого таза выявлено, что чаще двусторонние эндометриомы имели место у пациенток, имеющих впоследствии рецидив заболевания после первичного хирургического лечения ($p < 0,05$, статистическая значимость оценена с использованием метода Фишера с угловым преобразованием для частот проявления признака в сравниваемых группах) (таблица 4.1).

Таблица 4.1

Распространение 1- и 2-сторонних эндометриоидных кист в группах сравнения

Группы	1-сторонние образования		2-сторонние образования	
	Абсолютное значение	Относительное значение, %	Абсолютное значение	Относительное значение, %
N1=63	50	79,4	13	20,6
N2=19	11	57,9	8*	42,1*
N3=18	12	66,7	6	33,3

*-показатели имеют статистическую значимость $p < 0,05$ для пациенток N2 по сравнению с группой N1

В представленной ниже таблице (таблица 4.2) показаны средние размеры право- и левосторонних образований у пациенток групп исследования.

Таблица 4.2

Средние размеры эндометриоидных кист в сравниваемых группах

Группы	Средний размер образования справа (Me [25p;75p]), мм	Средний размер образования слева (Me [25p;75p]), мм
N1=63	58,5[43,5;80]	50,15[37;65,5]
N2=19	55[41,5;72]	41[30,25;65,5]
N3=18	45[19;67,5]	26[19,67;38,75]*

*-показатели имеют статистическую значимость $p < 0,05$ для пациенток N3 по сравнению с группой N1

При статистической оценке выше указанных данных путем определения критерия Манна-Уитни выявлено, что у пациенток, прооперированных по поводу уже случившегося рецидива эндометриомы (N3=18), средний размер левостороннего патологического образования меньше по сравнению с пациентками без рецидива заболевания ($p < 0,05$). При оценке средних размеров правосторонних образований в сравниваемых группах статистически значимых различий не получено.

При оценке толщины капсулы эндометриоидных кист статистически значимых различий в группах сравнения не выявлено ($p > 0,05$, анализ произведен с использованием метода Фишера с угловым преобразованием для частот проявления признака в сравниваемых группах), при этом толщина капсулы 1 мм расценивалась как тонкая, 2 мм – умеренной толщины.

Так же во время проведения эхоскопического исследования производился анализ выраженности кровотока в стенке патологического образования в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК), при этом врачами ультразвуковой диагностики использовалась субъективная оценка степени васкуляризации эндометриоидных кист. Кровоток либо отсутствовал, либо трактовался как скудный периферический, либо как умеренный (рисунок 4.2).

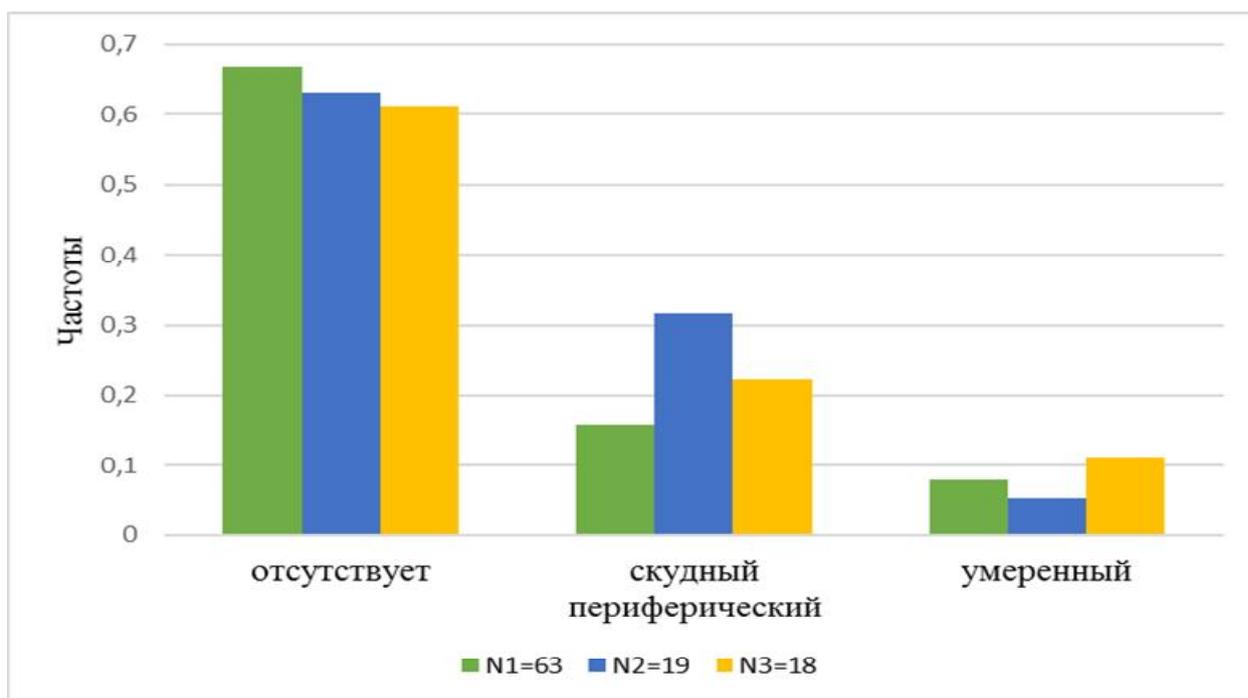


Рисунок 4.2 Выраженность кровотока в стенке эндометриоидных кист

При оценке полученных данных с использованием критерия Манна-Уитни, статистически значимых различий в группах сравнения не выявлено.

4.2 Результаты лабораторного обследования

4.2.1 Оценка уровня СА-125

Всем пациенткам групп исследования на догоспитальном этапе в клинических лабораториях г. Нижний Новгород производилось измерение уровня СА-125 в сыворотке крови, при этом за норму принимались референсные значения <35 Ед/мл.

При оценке уровня СА-125 средние значения (Me[25p;75p]) в группе без рецидива заболевания составили 40,32[20,25;68,75] Е/л, у пациенток второй группы 62,5[40,7;112,3] Е/л, у пациенток группы 3 – 42,7[20,2;61,5] Е/л.

При оценке полученных данных с использованием 2-х выборочного F-теста для дисперсии и критерия Манна-Уитни выявлено, что у пациенток, имеющих впоследствии рецидив эндометриомы после хирургического лечения, уровень СА-

125 оказался статистически значимо выше по сравнению с пациентками без рецидива заболевания ($p < 0,05$).

4.2.2 Оценка уровня АМГ

Женщинам, страдающих бесплодием, для оценки овариального резерва на догоспитальном этапе дополнительно оценивали уровень антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови. При этом за норму принимали референсные значения 1,0-2,5 нг/мл.

Средние значения (Ме [25p;75p]) АМГ у пациенток без рецидива заболевания составили 3,41[0,97;7,6] нг/мл, с рецидивом – 2,53[0,78;5,85] нг/мл

При оценке достоверности полученных значений путем определения критерия Манна-Уитни статистически значимых различий в группах сравнения не выявлено.

Для оценки взаимосвязи между объемом поражения и уровнем АМГ проведен корреляционный анализ Спирмена. Установлено, что у пациенток с двусторонними эндометриоидными кистами уже на дооперационном этапе уровень АМГ был ниже, по сравнению с женщинами с односторонним поражением яичника ($p < 0,05$).

4.2.3 Иммунологическое исследование перитонеальной жидкости

В перитонеальной жидкости определены следующие показатели: IL-6, IL-8, TNF α , IL-1 β , IL-17, VEGF, MCP 1.

В представленной ниже таблице (таблица 4.3.) отображены средние показатели исследуемых параметров в группах сравнения.

Таблица 4.3

Средние значения иммунологических показателей перитонеальной жидкости в сравниваемых группах (Ме [25p;75p])

Наименование цитокина	Группа 1 (N=63)	Группа 2 (N=19)	Группа 3 (N=18)
-----------------------	-----------------	-----------------	-----------------

IL-6, пг/мл	36,11 [15,66; 74,06]	126,5 [87,7; 560,7]**	106,46 [58,026; 280,56]*
IL-8, пг/мл	35,49 [9,02; 97,39]	1255,9 [537,54; 1739,3]**	34,75 [7,56; 135,58]
TNF α , пг/мл	0,92 [0,81; 1,16]	2,4 [1,1; 4,5]**	0,786 [0,677; 1,179]
IL-1 β , пг/мл	0,7 [0,38; 1,15]	4,65 [1,08; 55,36]**	0,83 [0,45; 0,89]
IL-17, пг/мл	10,19 [0; 18]	18,93 [8,25; 42,96]*	2,25 [0; 12,75]
VEGF, пг/мл	112,4 [78,8; 160,18]	288,9 [176,83; 562,16]**	134,66 [89,6; 199,03]
MCP 1, пг/мл	235,2 [137,24; 437,5]	729,32 [416,67; 1398,3]**	384,62 [172,96; 647,87]

*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$

Из данной таблицы видно, что средние значения исследуемых показателей значительно выше в группе пациенток, у которых впоследствии произошёл рецидив эндометриоидных кист яичников после хирургического вмешательства.

При статистической оценке полученных данных путем использования критерия Манна-Уитни выявлены статистически значимые различия между пациентками групп 1 и 2 для IL-17 на уровне $p < 0,05$, для остальных показателей на уровне $p < 0,001$.

Учитывая относительно маленький объем выборки, для статистической оценки иммунологических показателей дополнительно применен двухвыборочный F-тест для дисперсии – получены статистически значимые различия относительно всех показателей на уровне $p < 0,001$.

При сравнении исследуемых параметров у пациенток групп 1 и 3 выявлены статистически значимые отличия только для IL-6 ($p < 0,05$).

С целью сокращения числа переменных до наиболее существенно влияющих факторов к представленным данным применен метод главных компонент, который позволяет перейти от исходно многомерного пространства в пространство меньшей размерности, являющееся системой комбинаций исходных признаков с сохранением исходной статистической информации.

Получены следующие данные (таблица 4.4, таблица 4.5).

Таблица 4.4

Матрица повернутых компонент

Наименование цитокина	Компонента		
	1	2	3
IL-6	0,729*	0,488	0,265
IL-8	0,405	0,600*	0,353
TNF α	0,274	0,006	0,896*
IL-1 β	0,920*	-0,104	0,032
IL-17	-0,217	0,260	0,826*
VEGF	0,565*	0,387	-0,117
MCP1	0,018	0,951*	0,105

*-компоненты, вносящие наибольший вклад

Таблица 4.5

Полная объясненная дисперсия

Компонента	Дисперсия (%)	Кумулятивный процент (%)
1	28,344	28,344
2	24,718	53,063
3	24,386	77,448

Из представленных таблиц видно, что существенный вклад в формирование рецидива эндометриоидных кист яичников после проведенного хирургического лечения вносит первая компонента (28,344%), среди которой наибольшее значение имеют IL-6, IL-1 β и VEGF.

Вклад второй компоненты составляет 24,718%, третьей - 24,386%. В представленных компонентах наибольший вес имеют IL-8, MCP-1 и TNF α и IL-17 соответственно.

Для более углубленной оценки иммунологических показателей перитонеальной жидкости в отношении выбора наиболее значимых в прогнозе возникновения рецидива эндометриоидных кист яичников после хирургического лечения мы сочли необходимым прибегнуть к ROC-анализу, который позволил

выбрать маркер с наилучшей прогностической силой, проанализировать его чувствительность и специфичность.

С использованием полученных данных определены истинно положительные, истинно отрицательные, ложноположительные и ложноотрицательные значения, расчет которых позволил оценить положительную и отрицательную прогностическую значимость, а также диагностическую эффективность определения исследуемых цитокинов в целях прогноза рецидива заболевания.

Полученные данные представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6

ROC-анализ исследуемых показателей перитонеальной жидкости

Цитокин	AUC ROC	ДЧ	ДС	ППЗ, %	ОПЗ, %	ДЭ, %	Порогов ое значение , пг/мл
IL-6	0,849 (0,740- 0,959)	1	0,677	59,8	100	78	58,124
VEGF	0,875 (0,778- 0,973)	1	0,710	61,7	100	79,8	125,6
IL-1 β	0,809 (0,657- 0,960)	0,667	0,903	76,3	84,8	82,4	1,81
TNF α	0,832 (0,704- 0,961)	0,6	0,935	89,1	82,8	82,4	1,725
IL-8	0,953 (0,896- 1,009)	0,933	0,871	77,7	96	88,9	128,78
IL-17	0,723 (0,566- 0,880)	0,4	0,968	85,7	76,9	78,3	30,22
MCP1	0,828 (0,707- 0,949)	0,8	0,742	60	88,5	76,1	411,1

4.3 Данные морфологического и иммуногистохимического исследований

В ходе проведения морфологического исследования производилась оценка состояния капсулы эндометриоидной кисты. Изучали такие особенности ее строения как выраженность фиброзного компонента в стенке новообразования путем подсчета числа фибробластов (%) от общего количества клеток в 10 полях зрения в 10 ступенчатых срезах под увеличением микроскопа $\times 40$, соотношение стромы и эпителиального компонента (в 10 полях зрения под увеличением микроскопа $\times 20$ высчитывалась площадь указанных структур методом точек по Автандилову Г.Г, результат выражался в у.е., затем высчитывалось простое математическое соотношение), количество митозов в эпителиальной выстилке (аналогично подсчету количества фибробластов), тип стромы (цитогенная или обедненная клеточными элементами), наличие отложений гемосидерина и свежих кровоизлияний в эпителии патологического образования. Дополнительно в фиброзном компоненте капсулы кисты и в стромальном компоненте эпителиальной выстилки произведена оценка соотношения типов сосудов (под увеличением микроскопа 20 считалось количество артерий, вен и капилляров, затем высчитывалось простое математическое соотношение).

Иммуногистохимическое исследование проведено с целью выявления экспрессии в структурных компонентах эндометриоидных кист следующих показателей: CD34, VEGF, P53, Ki67.

Выявление уровня CD34 позволило установить наличие сосудистой сети, степень ее развития и топографию кровеносных сосудов.

Путем определения VEGF оценивался характер ангиогенеза в эндометриоидных кистозных образованиях.

P53 позволил уточнить процессы апоптоза в эпителии и других клеточных структурах эндометриоидных кист.

С помощью определения экспрессии Ki67 выявляли пролиферативные потенции клеток эндометриом.

При оценке количества фибробластов в капсулах кист в группах сравнения выявлено, что у пациенток без рецидива ($N_1=63$) среднее значение ($M\pm m$) составляет $48,78\pm 16,62\%$, в группе 2 ($N_2=19$) – $42,27\pm 13,79\%$, у исследуемых группы 3 ($N_3=18$) - $56,2\pm 14,54\%$. При оценке данных показателей с использованием двухвыборочного t-теста статистически значимых различий в группах сравнения не получено.

При оценке соотношения стромы/эпителиальный компонент у обследованных больных установлено, что в группе с рецидивом эндометриoidных кист яичников после оперативного вмешательства ($N_2=19$ и $N_3=18$) это соотношение меньше по сравнению с пациентками без рецидива заболевания ($p<0,05$).

Обнаружено, что у женщин с рецидивом эндометриом ($N_2=19$ и $N_3=18$) стенка образования состоит из цитогенной стромы, эпителиальная выстилка представлена призматическим эпителием с обильными отложениями гемосидерина ($p<0,05$), в то время как капсулы эндометриoidных кист у пациенток без последующего рецидива характеризовались отсутствием эпителиальной выстилки, либо она была представлена очагово с признаками атрофии, а в стромальном компоненте эпителиальной выстилки фиксировались мелкие единичные лимфогистиоцитарные инфильтраты.

При оценке количества митозов в эпителиальной выстилке и свежих кровоизлияний статистически значимых различий в сравниваемых группах не получено ($p>0,05$).

Оценка исследуемых параметров произведена с помощью критерия Манна-Уитни и метода Фишера с угловым преобразованием для частот проявления признака в сравниваемых группах.

В ходе настоящего исследования оценивалась выраженность сосудистого компонента в фиброзной части эндометриoidной кисты и в стромальном компоненте эпителиальной выстилки (таблица 4.7).

Таблица 4.7

**Выраженность сосудистого компонента в структурных компонентах стенки
эндометриоидной кисты (Me [25p;75p])**

Часть ЭК	N1=63	N2=19	N3=18
Сосуды фиброзного компонента стенки ЭК, %	0,4 [0,225; 0,5]	0,36 [0,238; 0,488]	0,44 [0,338; 0,55]
Сосуды стромального компонента ЭК, %	0,1 [0,1; 0,2]	0,3 [0,208; 0,379]*	0,183 [0,108; 0,325]

*- $p < 0,05$ для пациенток N2 по сравнению с N1

При оценке полученных данных с помощью критерия Манна-Уитни выявлен более активный кровоток в стромальном компоненте эпителиальной выстилки патологического образования у исследуемых второй группы по сравнению с пациентками без рецидива эндометриомы после проведенного хирургического лечения ($p < 0,05$).

Дополнительно произведена оценка соотношения типа сосудов как в стромальном, так и в фиброзном компоненте стенки патологического образования.

При использовании метода Фишера с угловым преобразованием для частот проявления признака в сравниваемых группах выявлено, что у пациенток с последующим рецидивом эндометриоидных кист яичников после проведенного оперативного лечения имеет место более выраженная капиллярная сеть в фиброзном компоненте ЭК ($p < 0,05$) и выраженный артериальный, венозный и капиллярный кровоток в стромальном компоненте эндометриомы ($p < 0,05$).

У пациенток, прооперированных по поводу рецидива эндометриом (N3), зафиксирована выраженная капиллярная сеть в фиброзном компоненте капсулы образования и обильная венозная сеть в стромальном компоненте ($p < 0,05$).

При проведении иммуногистохимического исследования также проведена оценка экспрессии маркера апоптоза - P53 и пролиферации - Ki67. В

представленной ниже таблице (таблица 4.8) отображены средние значения всех исследуемых ИГХ-маркеров.

Таблица 4.8

**Средние значения иммуногистохимических параметров капсул
эндометриоидных кист у пациенток групп сравнения
(Me [25p;75p])**

ИГХ-маркер	N1	N2	N3
CD34, %	2 [2; 2,75]	4,14 [3,2; 4,86]*	2,5 [1,75; 3,25]
VEGF, %	1 [0,225; 2]	2,71 [1,88; 3,58]*	1,8 [0,88; 3,25]
P53, %	1 [0,25; 2]	0,75 [0,06; 1,58]	1 [0,36; 1,64]
Ki67, %	0 [0; 0]	0,1 [0; 0,375]	0,333 [0; 0,813]*

*-p<0,01

При оценке представленных данных в сравниваемых группах с помощью критерия Манна-Уитни выявлены статистически значимые различия для следующих параметров: CD34, VEGF и Ki67 - p<0,01.

Специфичность и чувствительность тестов, их пороговые значения, положительная и отрицательная прогностическая значимость, а также диагностическая эффективность представлены в таблицах 4.9 и 4.10.

Таблица 4.9

ROC-анализ ИГХ-маркеров пациенток группы 2

ИГХ-маркер	ДЧ	ДС	ППЗ, %	ОПЗ, %	ДЭ, %	AUC ROC	Пороговое значение, %
CD 34	0,9	0,75	69,2	92,3	80,8	0,844 (0,683-1)	2,5
VEGF	0,636	0,870	66,7	80	76,7	0,787 (0,626-0,947)	2,5

Таблица 4.10

ROC-анализ ИГХ-маркера Ki 67 пациенток группы 3

ИГХ-маркер	ДЧ	ДС	ППЗ, %	ОПЗ, %	ДЭ, %	AUC ROC	Пороговое значение, %
Ki 67	0,444	0,957	75	78,6	65,8	0,708 (0,479-0,937)	0,25

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно современным представлениям, эндометриоз – это генетически обусловленное хроническое дисгормональное иммунозависимое заболевание, при котором за пределами полости матки происходит разрастание ткани по морфологическим и структурным особенностям подобной эндометрию [5, 12, 31, 46, 50, 181]. Несмотря на более чем вековой период изучения данной патологии, эндометриозная болезнь не только не утратила своей актуальности, но и остается одной из наиболее обсуждаемых проблем в современной гинекологии, что связано с вариабельной клинической картиной и тяжестью течения заболевания, различными подходами к ведению пациенток, связанными со стадией и формой болезни, сопутствующей патологией, возрастом женщины и ее репродуктивными планами.

Эндометриоз называют «запущенным» заболеванием, поскольку от момента появления первых симптомов до постановки диагноза в среднем проходит 7-11 лет [57, 89, 98, 128]. При этом общепризнано, что степень тяжести заболевания может не коррелировать с имеющимися симптомами и репродуктивными результатами [73, 188].

В последние годы число диагностированных случаев заболевания демонстрирует неуклонный рост, и эндометриоз приобретает статус медико-социальной проблемы, что обусловлено тяжелым клиническим течением заболевания, высокой частотой рецидивирования болезни и неблагоприятными последствиями для здоровья в целом, оказывающими негативное влияние как на качество жизни, так и на трудоспособность женщин [28, 120, 128].

Согласно исследованиям отечественных и зарубежных авторов, распространенность эндометриозной болезни среди женщин с хронической

тазовой болью колеблется от 15,4% до 71,4%, с бесплодием — от 9,0% до 68,0% [12, 78, 120].

Как известно, эндометриоидная киста яичников - наиболее частое диагностируемое проявление эндометриоза, а рецидивирование эндометриоидных кист является одной из наиболее дискуссионных проблем в современной гинекологии [2].

Эндометриомы обнаруживают у 10 – 14% женщин, прооперированных по поводу различных объемных образований органов малого таза. В структуре генитального эндометриоза на долю эндометриоидных кист яичников приходится до 59% случаев [127, 146].

Частота их рецидивирования, по данным различных исследований, составляет от 6 до 67% [103, 136, 163].

Сегодня медицинское сообщество заинтересовано в поиске факторов риска развития рецидива эндометриоидных кист яичников, методов его профилактики, что позволит снизить необходимость повторных хирургических вмешательств, сохранить репродуктивный потенциал и улучшить показатели качества жизни пациенток.

Приступая к настоящему исследованию по комплексному изучению патогенетических факторов риска рецидива эндометриоидных кист яичников после хирургического лечения, мы полагали, что полученные результаты позволят обосновать новые диагностические подходы на этапе первого оперативного вмешательства при эндометриомах, что, в итоге, будет являться основанием для дифференцированного ведения таких пациенток.

Цель исследования: на основании комплексного клинико-лабораторного обследования выявить патогенетические факторы риска рецидива эндометриоидных кист яичников после хирургического лечения.

Задачи диссертационного исследования:

1. Провести сравнительный анализ преморбидного фона, сопутствующей патологии, особенностей клинического течения заболевания у лиц с рецидивом эндометриоидных кист яичников и без него.
2. Оценить цитокиновый состав перитонеальной жидкости у пациенток с рецидивом эндометриоидных кист яичников и при его отсутствии.
3. Выявить морфологические особенности капсулы эндометриоидной кисты при рецидиве заболевания.
4. Изучить роль молекулярно-биологических процессов неоангиогенеза, пролиферации, апоптоза в развитии рецидива эндометриоидных кист яичников.

Диссертационное исследование проводилось в период с 2016 по 2020 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России г. Нижнего Новгорода – гинекологических отделениях НОКБ им. Н.А. Семашко и ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №29 Приокского района г. Нижнего Новгорода».

Проведение научного исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол №14 от 07.11.2016 г.).

Обследование и лечение пациенток проводилось с добровольного информированного согласия в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ, предъявляемым к медицинским исследованиям с участием человека (правила GCP – Good clinical Ptactice, Женева, 1993 год).

Дизайн исследования включал 3 этапа:

1. Этап анализа клинических особенностей, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, проведенных до хирургического вмешательства.
2. Изучение цитокинового состава перитонеальной жидкости.
3. Оценка морфологических и иммуногистохимических параметров строения капсулы эндометриоидных кист.

Для выполнения поставленных в работе цели и задач обследовано 100 женщин в возрасте от 20 до 46 лет, прооперированных по поводу эндометриоидных кист яичников. Ретроспективно пациентки были разделены на 3 группы. В первую вошли 63 женщины, прооперированные впервые по поводу эндометриоидных кист яичников, у которых в процессе периода наблюдения продолжительностью 2,5 года не был диагностирован рецидив эндометриомы (N1). Вторую группу составили 19 пациенток, у которых был выявлен рецидив опухоли после первичного хирургического лечения (N2), в третью – 18 женщин, прооперированных по поводу уже случившегося рецидива заболевания (N3).

Отбор больных для исследования осуществлялся в соответствии с разработанными критериями включения и исключения.

Критериями включения пациенток в исследование явились:

1. Репродуктивный возраст;
2. Наличие эндометриоидных кист яичников.

Критерии исключения из исследования:

1. Перименопаузальный и менопаузальный период;
2. Наличие гнойных tuboовариальных опухолей;
3. Беременность, период лактации;
4. Острая вирусная инфекция;
5. Тяжелые сопутствующие заболевания, в том числе онкологические;
6. Обострение хронической экстрагенитальной патологии в стадии субкомпенсации и декомпенсации;
7. Отказ от участия в исследовании;
8. Любая причина, которая, по мнению исследователя, может служить препятствием для участия пациента в исследовании.

При анализе возрастной принадлежности обследуемых пациенток оказалось, что наиболее часто впервые выявленные эндометриоидные кисты и их рецидив встречались в возрастном промежутке 31-35 лет (среди первой группы 19 человек - 30,16%, второй группы 6 человек - 31,6%, третьей – 8 человек – 44,5%), что

согласуется с литературными сведениями, согласно которым наиболее уязвимой в отношении развития эндометриозной болезни является возрастная группа 25-35 лет – возраст, когда женщины активно строят карьеру, создают семьи и планируют беременность [60, 148, 178, 185].

При оценке менструальной функции принципиально значимых различий у пациенток с рецидивом эндометриозом после хирургического лечения и без него не выявлено.

По данным собственных исследований оказалось, что у пациенток с эндометриозными кистами процент дисменореи был достаточно высок – 68,3% случаев в первой группе, 57,9% во второй, 44,5% в третьей, что коррелирует с современными литературными сведениями, согласно которым дисменорея и степень ее выраженности – признаки, по которым можно судить о возможности рецидива заболевания [63, 113, 128, 165, 175]. Однако, при статистической обработке полученных данных с использованием метода Фишера с угловым преобразованием для частот проявления признака в сравниваемых группах было установлено, что болезненные менструации чаще имели место у пациенток без рецидива эндометриозных кист яичников после хирургического лечения по сравнению с больными, прооперированными по поводу уже случившегося рецидива заболевания.

Что касается боли в нижних отделах живота и в поясничной области, усиливающейся перед менструацией, то она также чаще имела место у женщин без рецидива заболевания (61-96,8%) в сравнении с пациентками, имеющими впоследствии рецидив опухоли (17 – 89,4%), и прооперированными по поводу уже случившегося рецидива эндометриозных кист яичников (14-77,7%).

Таким образом, выявленные данные не позволяют нам рассматривать указанные клинические симптомы как факторы риска рецидива эндометриозом.

Полученная информация совпадает с мнением Л.В. Адамян и соавт., согласно которому выраженность болевых ощущений носит субъективный характер ввиду индивидуальных особенностей болевой чувствительности [36]. Согласно

исследованиям В. McKinnon и соавт., болевой синдром имеет более выраженный характер при связи эндометриоидных имплантов с нервными волокнами, что при эндометриоидных кистах случается достаточно редко [109].

На сегодняшний день выделяют несколько основных патогенетических механизмов формирования болевого синдрома при эндометриозе, среди которых наибольшее значение имеют развитие собственной иннервации в эндометриоидных имплантах, нарушение структуры подлежащих нервов и их демиелинизация ввиду глубокого проникновения эндометриоидных гетеротопий, локальная эстрогеновая и простагландиновая насыщенность, воспалительные изменения, в том числе нейрогенное воспаление, которое, в свою очередь, стимулирует ноцицептивные нейроны и может влиять на иннервацию соседних структур, приводя к формированию перекрестной висцеро-висцеральной сенситизации [149, 155]. Дополнительными источниками хронической тазовой боли являются изменение анатомии органов малого таза ввиду выраженного спаечного процесса и повторяющееся кровотечение в эндометриоидные импланты [80, 87, 175].

Одной из причин обращения обследованных пациенток за медицинской помощью послужило отсутствие наступления беременности. Нереализованная репродуктивная функция выявлена у 28% респондентов и статистически значимо чаще имела место у женщин, прооперированных по поводу уже случившегося рецидива эндометриом (9 – 50%), по сравнению с пациентками без рецидива заболевания (16 – 25,4%) и имеющими впоследствии рецидив опухоли после проведенного хирургического лечения (3 – 15,8%) ($p < 0,05$).

Полученная в ходе собственных исследований информация совпадает с существующими литературными данными, согласно которым распространенность бесплодия у женщин с эндометриозом составляет 25-50% [8, 140].

7 (38,9%) пациенток третьей группы предъявляли жалобы на нарушение менструального цикла, а именно на наличие мажущих кровянистых выделений до и после менструации, а также в середине менструального цикла, что имеет

статистически значимые различия по сравнению с пациентками первой (7 человек – 11,1%) и второй группы (1 человек – 5,3%), $p < 0,01$.

Указанный симптом может быть следствием аденомиоза (данная патология диагностирована по результатам УЗИ у 42,9% пациенток первой группы исследования, 47,4% второй и 50% третьей групп, $p > 0,05$).

Сами по себе межменструальные мажущие кровянистые выделения могут способствовать прогрессированию заболевания в связи с попаданием эндометрия в полость малого таза, что приводит к постоянной персистенции субстрата для развития эндометриозной болезни, ослаблению иммунной системы и, как следствие, к возникновению неадекватного иммунного ответа [111].

При оценке акушерского анамнеза принципиально значимых различий у пациенток с рецидивом заболевания и без него по частоте родов и аборт не получено.

Следует отметить, что у женщин с впервые выявленными эндометриозными кистами в анамнезе не было указаний на неразвивающуюся беременность, в отличие от пациенток с рецидивом заболевания ($p < 0,05$), и внематочную беременность по сравнению с пациентками, прооперированными по поводу уже случившегося рецидива новообразования ($p < 0,05$).

В доступной литературе имеются сведения, согласно которым у женщин с рецидивом эндометриозных кист яичников в анамнезе чаще имеются указания на репродуктивные потери, что, вероятно, является следствием снижения качества сперматозоидов, ооцитов, эмбрионов, а также может быть вызвано функциональной неэффективностью и изменением рецептивности эндометрия [30, 51, 65, 141, 160].

В литературе имеются противоречивые сведения о коррелятивной связи между рецидивом заболевания и сопутствующей гинекологической патологией [165]. При анализе результатов собственного исследования оказалось, что она преобладала у пациенток, прооперированных по поводу уже случившегося рецидива эндометриозных кист яичников после хирургического лечения

($p < 0,05$), причем решающую роль играли хронические воспалительные заболевания придатков матки ($p < 0,05$), ИППП ($p < 0,05$), а также указания на перенесенные операции на внутренних женских половых органах в связи с патологией, не связанной с эндометриозом ($p < 0,05$).

Полученные данные совпадают с имеющимися литературными сведениями, согласно которым у пациенток с рецидивирующими эндометриоидными кистами в анамнезе чаще имеются указания на хронические воспалительные процессы, что связано с общностью патогенеза данных заболеваний [88].

Патогенетическую связь воспалительных процессов гениталий с рецидивами эндометриоидных кист возможно объяснить высокими показателями VEGF в лютеиновую фазу цикла, благодаря чему эндометрий уже обладает высоким ангиогенным потенциалом, что способствует имплантации эндометриальной ткани в брюшной полости [7, 142, 173].

Эмоциональный стресс, вызванный персистенцией или рецидивированием боли, страх, связанный с риском повторного оперативного вмешательства, нереализованные репродуктивные планы и социальные ситуации (упущенные возможности в образовании и карьере, необходимость работать неполный рабочий день, нередко потеря работы, ухудшение семейных взаимоотношений) способствуют формированию тревожных расстройств и депрессии [124, 128, 179]. Указанные факты приводят к нарушению пищевого поведения и, как следствие, снижению массы тела.

В недавних исследованиях, проведенных М.М. Zolbin и соавт., продемонстрировано, что развитие эндометриоза ассоциировано с изменениями в экспрессии генов и уменьшением количества стволовых клеток адипоцитов, что способствует метаболическим изменениям и более низкому ИМТ у женщин с эндометриозом [74, 126, 133].

В настоящей работе было установлено, что у пациенток группы 3 ИМТ составляет 21,1 [19,8;23,6], что статистически значимо ниже по сравнению с женщинами без рецидива заболевания - 24,5 [21,4;28,7] ($p < 0,01$). Во второй группе

средние значения ИМТ составили 23,1 [19,5;27,2] и не имели статистически значимых различий по сравнению с пациентками двух других групп ($p>0,05$).

Согласно литературным сведениям, для женщин с рецидивом эндометриоидных кист яичников характерно более частое наличие экстрагенитальной патологии. В ее структуре преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы (17,3%), нарушение функции щитовидной железы (16,3%), желудочно-кишечного тракта (14,5%), гепатобилиарного комплекса (14,5%), центральной нервной системы (0,9%), имеет место высокая частота рецидивирующей герпетической инфекции (76%), отягощенный аллергологический анамнез [17, 59].

В собственном исследовании в группе женщин, имеющих впоследствии рецидив эндометриомы после первичного хирургического лечения, наиболее часто встречались заболевания желудочно-кишечного тракта ($p<0,05$).

Анализируя протоколы первичного оперативного вмешательства у пациенток, имеющих впоследствии рецидив эндометриоидных кист яичников, установлены следующие интраоперационные особенности:

- чаще встречались двусторонние эндометриомы ($p<0,05$);
- у большинства пациенток имели место малые формы эндометриоза на контрлатеральном яичнике при односторонних эндометриоидных кистах ($p<0,05$) и перитонеальные формы эндометриоза ($p<0,01$);
- чаще встречались инфильтративные формы эндометриоидной болезни, а именно ретроцервикальный эндометриоз ($p<0,05$);
- имел место спаечный процесс 3 и 4 степени выраженности ($p<0,01$).

Полученные данные совпадают с известными литературными сведениями [94, 162].

Всем пациенткам на дооперационном этапе было выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза с целью оценки размеров эндометриоидных кист, толщины капсулы и выраженности кровотока в стенке патологического образования.

При анализе протоколов ультразвукового исследования оказалось, что у женщин, имеющих в последующем рецидив эндометриом, чаще диагностировались двусторонние опухоли яичников (в группе без рецидива заболевания у 20,6% пациенток, в группе с рецидивом у 42,1%, $p < 0,05$). Интересен установленный факт, что размер образования слева у пациенток, прооперированных по поводу уже случившегося рецидива заболевания был статистически значимо ниже по сравнению с левосторонним образованием в группе без рецидива заболевания ($p < 0,05$).

Что касается толщины капсулы и выраженности кровотока, то в собственных исследованиях статистически значимых различий между данными параметрами у пациенток с рецидивом эндометриоидных кист яичников после хирургического лечения и без него не установлено.

В ходе настоящего исследования пациенткам для уточнения характера взаимосвязи между показателями АМГ и объемом поражения был проведен корреляционный анализ с использованием корреляции Спирмена. Установлено, что у пациенток с двусторонними эндометриоидными кистами уже на дооперационном этапе уровень АМГ ниже, по сравнению с пациентками с односторонними опухолями ($p < 0,05$).

Выявленный факт совпадает с мнением других авторов, согласно которому наличие симметричных эндометриом еще на дооперационном этапе способствует снижению овариального резерва [9, 54, 75, 129, 153].

Также всем пациенткам, участвующим в исследовании, перед проведением хирургического лечения проводили оценку уровня СА-125 в сыворотке крови, являющегося одним из маркеров эндометриоидных кист яичников.

Точки зрения ученых по поводу изменения показателей данного маркера при рецидиве эндометриом противоречивы.

По мнению одних авторов повышение уровня СА-125 - один из диагностических маркеров, свидетельствующих о возможном рецидиве заболевания [162, 187]. По наблюдениям других, данный параметр не является

специфичным, так как его уровень может быть выше дискриминационной константы при беременности, воспалительных заболеваниях органов малого таза, патологии гепатобиллиарной системы и желудочно-кишечного тракта, а также изменяться в зависимости от фазы менструального цикла (прогрессивный рост во вторую фазу цикла с резким повышением во время самой менструации, а затем падением к её окончанию) [165].

В исследованиях М.И. Ярмолинской продемонстрировано, что у 53,5% пациенток, прооперированных по поводу рецидива заболевания, уровень СА-125 остается в пределах референсных значений [17].

При оценке значений СА-125 в собственных исследованиях оказалось, что средние показатели исследуемого параметра были статистически значимо выше у пациенток, имеющих в последующем рецидив эндометриомы, по сравнению с пациентками без рецидива патологического образования и составили 62,5 [40,7; 112,3] Е/л ($p < 0,05$).

Одним из основных фрагментов нашей работы явился сравнительный иммунологический анализ перитонеальной жидкости пациенток с рецидивом эндометриоидных кист яичников после хирургического лечения и без него, в процессе которого определялись концентрации IL-6, IL-8, TNF α , IL-1 β , IL-17, VEGF, MCP 1.

Актуальность данного исследования определяется тем, что в последнее время иммунологические факторы в патогенезе развития наружного генитального эндометриоза занимают лидирующую позицию, причем интерес вызывают местные иммунологические механизмы, регулирующие процессы пролиферации, апоптоза и неоангиогенеза.

В собственных наблюдениях установлено, что средние значения исследуемых маркеров перитонеальной жидкости у пациенток без рецидива заболевания составили для IL-6 36,11 [15,66; 74,06] пг/мл, IL-8 - 35,49 [9,02; 97,39] пг/мл, TNF α - 0,92 [0,81; 1,16] пг/мл, IL-1 β - 0,7 [0,38; 1,15] пг/мл, IL-17 - 10,19 [0; 18] пг/мл, VEGF - 112,4 [78,8; 160,18] пг/мл, MCP 1 - 235,2 [137,24; 437,5] пг/мл.

В группе женщин, имеющих впоследствии рецидив эндометриом, изучаемые показатели статистически значимо превышали аналогичные по сравнению с пациентками без рецидива заболевания и имели следующие значения: IL-6 - 126,59 [87,7; 560,7] пг/мл ($p < 0,001$), IL-8 - 1255,9 [537,54; 1739,3] пг/мл ($p < 0,001$), TNF α - 2,4 [1,1; 4,5] пг/мл ($p < 0,001$), IL-1 β - 4,65 [1,08; 55,36] пг/мл ($p < 0,001$), IL-17 - 18,93 [8,25; 42,96] пг/мл ($p < 0,05$), VEGF - 288,9 [176,83; 562,16] пг/мл ($p < 0,001$), MCP 1 - 729,32 [416,67; 1398,3] пг/мл ($p < 0,001$).

У пациенток, прооперированных в ходе настоящего исследования по поводу рецидива эндометриоидных кист яичников, средние значения исследуемых цитокинов в перитонеальной жидкости также превысили аналогичные по сравнению с женщинами без рецидива заболевания и составили: IL-6 - 106,46 [58,026; 280,56] пг/мл, IL-8 - 34,75 [7,56; 135,58] пг/мл, TNF α - 0,786 [0,677; 1,179] пг/мл, IL-1 β - 0,83 [0,45; 0,89] пг/мл, IL-17 - 2,25 [0; 12,75] пг/мл, VEGF - 134,66 [89,6; 199,03] пг/мл, MCP 1 - 384,62 [172,96; 647,87] пг/мл. Однако, при анализе полученных данных определены статистически значимые различия лишь для IL-6 ($p < 0,05$), в отношении других параметров статистически значимые различия между пациентками анализируемой группы и женщинами без рецидива эндометриом не выявлены.

Полученные данные совпадают с современными исследованиями, в которых как возможный патогенетический механизм прогрессирования и рецидивирования эндометриоидной болезни рассматривается усиленная ангиогенная и пролиферативная активность иммунокомпетентных клеток перитонеальной жидкости, что было подтверждено при сравнении экспрессии цитокинов у пациенток с разными стадиями эндометриоидной болезни [27, 35, 37, 38, 58, 61, 62].

В процессе анализа полученных результатов мы сочли целесообразным с целью сокращения числа переменных и выделения наиболее существенных патогенетических иммунологических факторов риска рецидива применить к представленным данным метод главных компонент. Данный подход позволяет

перейти от исходно многомерного пространства в пространство меньшей размерности, являющееся системой комбинаций исходных признаков с сохранением исходной статистической информации.

При использовании указанного метода установлено, что наибольший вклад в рецидивирование эндометриом после хирургического лечения вносят маркеры первой компоненты – IL-1 β , IL-6 и VEGF, второй – IL-8, MCP-1, третьей – TNF α и IL-17.

Для более углубленной оценки иммунологических показателей перитонеальной жидкости в отношении выбора наиболее патогенетически значимых в прогнозе развития рецидива эндометриоидных кист яичников после хирургического лечения, мы сочли необходимым прибегнуть к ROC-анализу, который позволяет выбрать маркер с наилучшей прогностической силой, проанализировать его чувствительность и специфичность.

С использованием полученных данных определены истинно положительные, истинно отрицательные, ложноположительные и ложноотрицательные значения, расчет которых позволил оценить положительную и отрицательную прогностическую значимость, а также диагностическую эффективность определения исследуемых цитокинов в целях прогноза рецидива заболевания.

Получены следующие показатели (таблица 5.1):

Таблица 5.1

ROC-анализ исследуемых иммунологических показателей перитонеальной жидкости

Название цитокина	AUC ROC	ДЧ	ДС	ППЗ, %	ОПЗ, %	ДЭ, %	Пороговое значение, пг/мл
IL-6	0,849 (0,740-0,959)	1	0,677	59,8	100	78	58,124
VEGF	0,875 (0,778-0,973)	1	0,710	61,7	100	79,8	125,6
IL-1 β	0,809 (0,657-0,960)	0,667	0,903	76,3	84,8	82,4	1,81
TNF α	0,832 (0,704-0,961)	0,6	0,935	89,1	82,8	82,4	1,725

VEGF	0,589	0,325	0,061	0,511	0,025	1	0,093
IL-8	0,550	1	0,618	0,761	0,464	0,325	0,457

Из представленной таблицы видно, что между IL-8 и TNF α установлена значимая корреляционная взаимосвязь ($p < 0,05$), в то время как между VEGF и TNF α выявлена незначительная корреляция – 0,061, что позволяет утверждать, что эти 2 цитокина независимы друг от друга.

Таким образом, при значении VEGF 125,6 пг/мл и выше с точностью 79,8% и при уровне TNF α 1,725 пг/мл и более с точностью 82,4% мы можем прогнозировать риск развития рецидива эндометриомы после хирургического лечения.

В рамках настоящего исследования дополнительно проведен морфологический анализ с целью изучения гистологических особенностей рецидивирующих эндометриоидных кист и иммуногистохимический анализ капсулы образования для уточнения процессов пролиферации, ангиогенеза и апоптоза.

При подсчете количества фибробластов в капсуле эндометриоидной кисты выявлено, что у пациенток без рецидива среднее значение ($M \pm m$) составляет $48,78 \pm 16,62\%$ от общей клеточной массы, в группе с последующим рецидивом заболевания $42,27 \pm 13,79\%$, у пациенток, прооперированных по поводу уже произошедшего рецидива эндометриомы $56,2 \pm 14,54\%$ - показатели не имеют статистически значимых отличий.

При оценке соотношения стромы/эпителиальный компонент установлено, что в группе с рецидивом эндометриоидных кист яичников после оперативного вмешательства (N2 и N3) это соотношение ниже по сравнению с пациентками без рецидива эндометриоидных кист яичников ($p < 0,05$).

Так же обнаружено, что у пациенток с рецидивом заболевания стенка образования состоит из цитогенной стромы, эпителиальная выстилка представлена призматическим эпителием с обильными отложениями гемосидерина ($p < 0,05$), в то время как капсулы эндометриоидных кист у

пациенток без последующего рецидива характеризовались отсутствием эпителиальной выстилки, либо она была представлена очагово с признаками атрофии, а в субэпителиальной строме фиксировались мелкие единичные лимфогистиоцитарные инфильтраты.

Полученные сведения совпадают с мнением А.В. Пашковой, Р.В. Павлова и соавт., В.А. Печениковой и соавт., согласно которому описанные характеристики имеют место при рецидивирующих кистах и могут быть предиктором рецидива заболевания [39, 44, 45].

Проведение иммуногистохимического исследования позволило выявить особенности процессов пролиферации, апоптоза и ангиогенеза капсулы эндометриоидных кист в исследуемых группах.

В современной литературе отмечена большая вариабельность экспрессии маркера пролиферативной активности Ki67 в капсуле эндометриом. Согласно мнению Е.Ю. Пшеничнюк и соавт., 2018 г. для рецидивирующих эндометриоидных кист характерна низкая экспрессия данного антигена [47]. В исследованиях С.А. Левакова и Т.А. Громовой, 2018, 2019 г. регистрируются как высокие, так и низкие значения Ki67 [22]. В работе С.О. Дубровиной и соавт., 2017 г. по прогнозированию рецидива эндометриоидных кист яичников отмечена высокая экспрессия маркера пролиферации [48].

При анализе результатов данных, полученных в ходе настоящего исследования, выявлена низкая пролиферативная активность эпителиальных клеток в капсуле эндометриоидных кист, склонных к рецидиву – 0,1 [0; 0,375] % ($p > 0,05$), что не имеет статистически значимых отличий по сравнению с пациентками двух других групп. Пролиферативный потенциал в капсуле новообразования пациенток, прооперированных по поводу уже случившегося рецидива статистически значимо превышал аналогичный показатель у пациенток без рецидива заболевания и составил 0,333 [0; 0,813] % ($p < 0,01$).

Для анализа процессов апоптоза мы проводили оценку уровня супрессора образования опухолей – белка P53 в эпителиальных клетках, но при обработке

полученных данных статистически значимых различий в исследуемых группах не получено.

Для установления наличия сосудистой сети, степени ее развития и топографии кровеносных сосудов проведена оценка иммуногистохимических маркеров VEGF и CD34 в капсуле эндометриоидных кист. Установлено, что их экспрессия у пациенток, имеющих впоследствии рецидив заболевания, статистически значимо превышает аналогичные показатели по сравнению с женщинами без рецидива эндометриом ($p < 0,01$).

Полученные в собственных исследованиях результаты совпадают с современными литературными данными, согласно которым для эндометриоидных имплантов характерен высокий уровень ангиогенеза, что способствует усилению их пролиферативного потенциала и составляет одну из основ инвазивного роста [52, 168].

В нашем исследовании так же установлено, что для рецидивирующих эндометриоидных кист характерна более выраженная капиллярная сеть в фиброзном компоненте капсулы образования ($p < 0,05$) и выраженный артериальный, венозный и капиллярный кровоток в стромальной части патологического образования ($p < 0,05$).

Выявленные характеристики позволяют отнести эндометриому к кистозно-железистому варианту строения, для которого характерна склонность к рецидивированию, что описано в исследованиях А.В. Пашковой [44].

Согласно ее мнению, выделяют 2 типа эндометриоидных кист яичников: железисто-кистозный, для которого характерны небольшие размеры образования (до 4 см), присутствие большого количества артериол, венул и капилляров, которые образуют многочисленные полнокровные сети, преимущественно в цитогенной строме, и кистозный вариант, характеризующийся небольшим количеством сосудов, вплоть до их полного отсутствия. Для железисто-кистозного типа эндометриоидных кист характерно более тяжелое течение заболевания и более частое рецидивирование.

В целях более углубленной оценки диагностической эффективности иммуногистохимических показателей и их вклада в патогенез рецидива эндометриоидных кист яичников после хирургического лечения, мы обратились к построению ROC-кривой (таблица 5.3).

Таблица 5.3

ROC-анализ исследуемых иммуногистохимических показателей капсулы рецидивирующих эндометриоидных кист

ИГХ-маркер	AUC ROC	ДЧ	ДС	ППЗ, %	ОПЗ, %	ДЭ, %	Пороговое значение, %
CD 34	0,844 (0,683-1)	0,9	0,75	69,2	92,3	80,8	2,5
VEGF	0,787 (0,626- 0,947)	0,636	0,870	66,7	80	76,7	2,5

При анализе исследуемых показателей выявлено, что наибольшей диагностической чувствительностью и эффективностью обладает CD34 – 0,9 и 80,8% соответственно, также этот показатель имеет наибольшую AUC ROC – 0,844, что позволяет использовать данный маркер для оценки степени выраженности сосудистой сети в капсуле эндометриоидных кист и расценивать его как один из факторов риска возможного рецидива эндометриомы после оперативного лечения.

Таким образом, в проведенном клинико-лабораторном исследовании научно обоснованы существенные патогенетические факторы прогноза рецидива эндометриоидных кист яичников. Так, большую роль в развитии данного осложнения играет низкий индекс массы тела, патология желудочно-кишечного тракта, сочетание эндометриом с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий, изначально высокий уровень СА-125, а также большая степень распространенности патологического процесса (двусторонние эндометриоидные

кисты, наличие перитонеального эндометриоза, ретроцервикальный эндометриоз, выраженный спаечный процесс).

Доказано, что для оценки степени риска развития рецидива эндометриоидных кист после хирургического вмешательства необходимо комплексное определение VEGF и TNF α в перитонеальной жидкости пациенток, а также анализ морфологических (меньшее соотношение стромы/эпителиальный компонент, стенка образования состоит из цитогенной стромы, эпителиальная выстилка представлена призматическим эпителием с отложениями гемосидерина, выраженная капиллярная сеть в фиброзном компоненте образования и выраженный артериальный, венозный и капиллярный кровоток в стромальном компоненте эндометриомы) и иммуногистохимических особенностей (повышенная экспрессия CD34 и VEGF) капсулы новообразования.

На представленном ниже рисунке (рисунок 5.1) схематично изображен патогенез эндометриоза с учетом выявленных в ходе настоящего исследования факторов риска рецидива данной патологии.

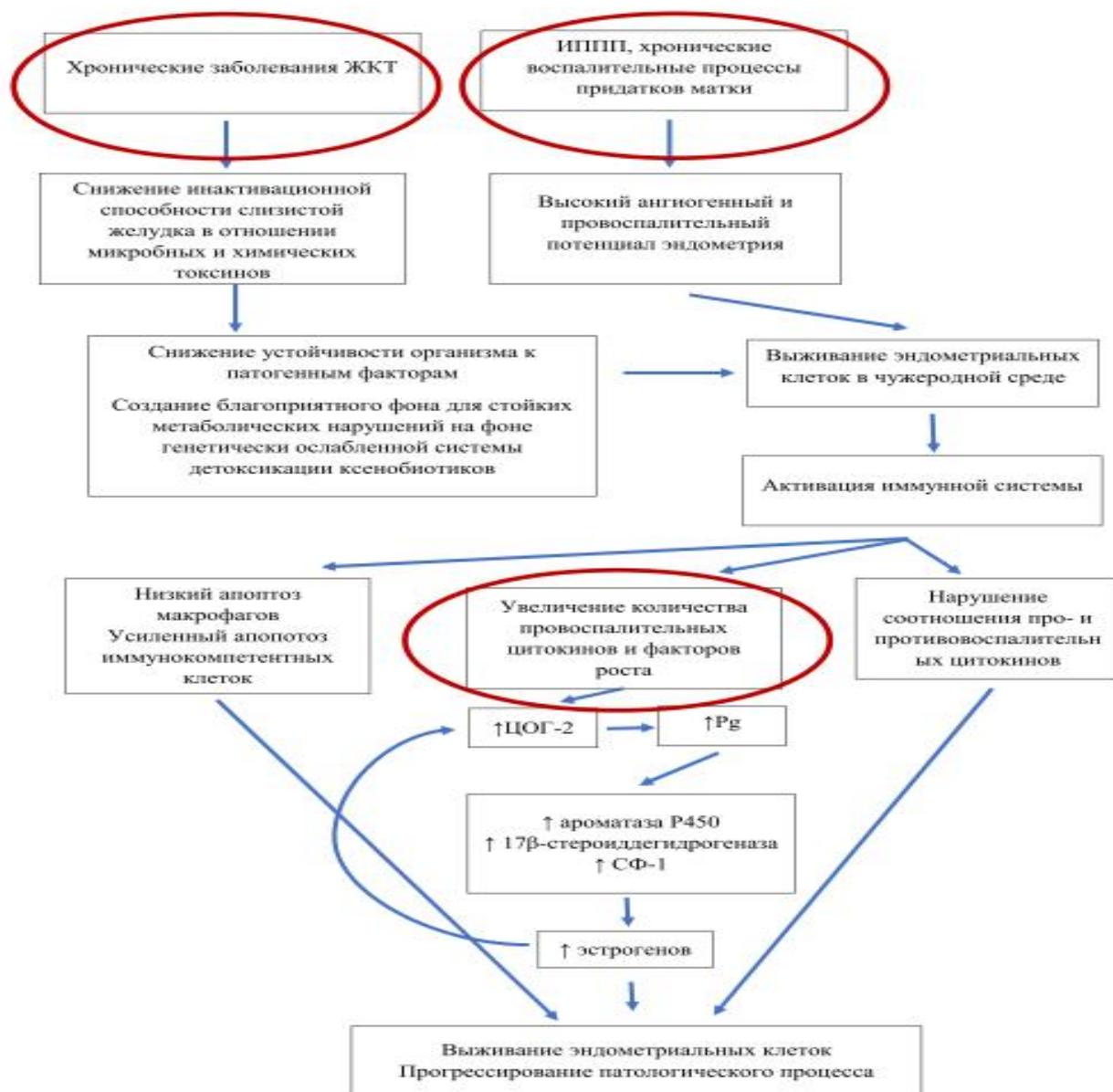


Рисунок 5.1 – Патогенез эндометриоза

Согласно представленной схеме, хронические воспалительные процессы придатков, ИППП, хроническая патология желудочно-кишечного тракта оказывают негативное воздействие на репродуктивную систему путем снижения устойчивости организма к различным повреждающим факторам, экзо- и эндотоксинам и создают фон для стойких метаболических нарушений, вероятно на фоне генетически ослабленной системы детоксикации ксенобиотиков.

При попадании в чужеродную среду эндометриальные клетки вызывают активацию местных защитных сил в виде роста количества макрофагов,

активированных Т-лимфоцитов, однако иммунный ответ носит неэффективный характер за счет увеличения содержания провоспалительных цитокинов и факторов роста, нарушения соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, усугубляющейся на фоне повышенной провоспалительной и ангиогенной активности эндометриальных клеток, увеличения концентрации простагландинов из-за усиления активности фермента ЦОГ2 в условиях локальной гиперэстрогении, нарушения процессов апоптоза (усиленный апоптоз иммунокомпетентных клеток с одной стороны и подавление апоптоза макрофагов с другой).

Таким образом, в условиях воздействия разнообразных повреждающих факторов на фоне генетически ослабленной системы детоксикации ксенобиотиков, агрессивного поведения эндометрия, неадекватного ответа иммунной системы эндометриальные клетки, попав в чужеродную среду, не элиминируются, а продолжают свой жизненный цикл.

Очевидно, что тщательный диагностический процесс с выявлением патогенетически обоснованных прогностических факторов риска рецидива эндометриом позволит разработать персонализированный подход к ведению пациенток после первичного хирургического вмешательства.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с рецидивом эндометриоидных кист яичников после хирургического вмешательства имеет место более низкий индекс массы тела, чаще встречаются соматические заболевания, а именно патология желудочно-кишечного тракта, а также хронические воспалительные заболевания придатков матки, ИППП и перенесенные операции на внутренних половых органах в связи с патологией, не связанной с эндометриозом.
2. У пациенток с рецидивирующими эндометриоидными кистами чаще имеют место двусторонние эндометриомы, инфильтративные (ретроцервикальный эндометриоз) и малые формы (перитонеальный эндометриоз, гетеротопии на контрлатеральном яичнике) эндометриоидной болезни, а также выраженный спаечный процесс.
3. У пациенток, имеющих впоследствии рецидив новообразования после проведенного хирургического лечения, зафиксировано более высокое значение СА-125 в сыворотке крови, а в перитонеальной жидкости выявлены высокие концентрации IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-17, TNF α , VEGF, MCP 1. Установлено, что наибольшую значимость в прогнозе рецидива имеет уровень VEGF. Так, при его значении 125,6 пг/мл и выше с точностью 79,8% (чувствительность 100%, специфичность 71%) следует прогнозировать развитие рецидива эндометриоидных кист после органосохраняющего оперативного лечения. Для исключения ложных результатов необходимо дополнительное определение концентрации TNF α , как показателя, имеющего наибольшую специфичность (0,935) и наименьшую корреляцию с VEGF. Так, при уровне TNF α 1,725 пг/мл и

более с точностью 82,4% следует утверждать о наличии высокого риска рецидива заболевания после хирургического лечения.

4. Морфологическими особенностями капсулы эндометриоидной кисты при рецидиве заболевания являются меньшее соотношение строма/эпителиальный компонент, наличие цитогенной стромы, присутствие эпителиальной выстилки в виде призматического эпителия с отложениями гемосидерина.
5. В капсуле эндометриоидных кист, склонных к рецидиву, имеется повышение экспрессии маркеров ангиогенеза (CD34 и VEGF) и пролиферации (Ki 67). Однако, наибольшая диагностическая эффективность принадлежит CD34. При его экспрессии 2,5% и более с точностью 80,8% следует прогнозировать рецидив заболевания (чувствительность 0,9, специфичность 0,75).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования развития рецидива эндометриоидных кист яичников после хирургического вмешательства необходима комплексная оценка клинико-anamнестических характеристик каждой пациентки. Так, на возможность возникновения данного осложнения указывают низкий индекс массы тела, патология желудочно-кишечного тракта, хронические воспалительные заболевания придатков, ИППП, повышение уровня СА-125, а также распространенность патологического процесса во время проведения первичного хирургического вмешательства (двусторонние эндометриоидные кисты, наличие перитонеального эндометриоза, ретроцервикальный эндометриоз, выраженный спаечный процесс).
2. В процессе хирургического вмешательства необходимо проводить забор перитонеальной жидкости для определения уровня VEGF и TNF α . Так, при значении VEGF 125,6 пг/мл и более с точностью 79,8%, чувствительностью 100%, специфичностью 71% следует предположить возможный рецидив эндометриоидных кист яичников после хирургического лечения. Для исключения ложных результатов необходимо дополнительно определить концентрацию TNF α в перитонеальной жидкости и при его уровне 1,725 пг/мл и выше с точностью 82,4% следует прогнозировать высокий риск рецидива заболевания после оперативного лечения.
3. При морфологическом исследовании удаленных эндометриом необходимо обращать внимание на следующие структурные особенности, имеющие прогностическое значение в развитии рецидива ЭК: меньшее соотношение стромы/эпителий, цитогенная строма,

эпителиальная выстилка представлена призматическим эпителием с отложениями гемосидерина.

Кроме гистологического исследования нужна оценка иммуногистохимического маркера ангиогенеза CD 34. При его значении 2,5% и более с точностью 80,8%, чувствительностью 90%, специфичностью 75% следует прогнозировать рецидив заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГнРГ – агонист гонадотропин релизинг гормона

АМГ – антимюллеров гормон

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГнРГ – гонадотропин релизинг гормон

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

ИППП – инфекции, предающиеся половым путем

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛНФ – лютеинизация неовулировавшего фолликула

МВС – мочевыделительная система

ПГЕ 2 – простогландин Е 2

РНК – рибонуклеиновая кислота

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ССС – сердечно-сосудистая система

СФ-1 – стероидогенный фактор 1

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2

ЭК – эндометриоидная киста

ЭР-β – эстрогеновый рецептор бетта

AUC ROC – area under receiver operating characteristic curve, площадь под ROC-кривой

СА-125 – carbohydrate antigen – 125, углеводный антиген 125

IL-17 – interleukin 17, интерлейкин 17

IL-1β – interleukin 1 beta, интерлейкин 1 бета

IL-6 – interleukin 6, интерлейкин 6

IL-8 – interleukin 8, интерлейкин 8

MCP-1 – monocyte chemotactic protein 1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1

TNF α – tumor necrosis factor α , фактор некроза опухоли альфа

VEGF – vascular endothelial growth factor, сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л. В. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза / Л. В. Адамян, Я. Б. Азнаурова // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 66–77.
2. Адамян, Л. В. Роль современной гормонмодулирующей терапии в комплексном лечении, генитального эндометриоза / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2011. – Т. 17, № 6. – С. 66–77.
3. Андреева, Е. Н. Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», получающих лечение агонистом гонадотропинового релизин гормона. Результаты российского открытого многоцентрового исследования / Е. Н. Андреева, Е. Л. Яроцкая, Л. В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2011. – Т. 17, № 2. – С. 50–62.
4. Апоптоз при наружном генитальном эндометриозе (обзор литературы) / П. Г. Кондратьев, Д. И. Соколов, М. И. Ярмолинская [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – № 4. – С. 213–221.
5. Бабаева, Э. И. Иммунологические аспекты патогенеза эндометриозной болезни обзор литературы / Э. И. Бабаева, Д. Г. Арютин, Д. С. Новгинов // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2016. – № 2. – С. 123–126.
6. Баранов, В. С. Эндометриоз как проблема системной генетики / В. С. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, № 1. – С. 71–78.
7. Бебнева, Т. Н. Воспалительные заболевания органов малого таза / Т. Н. Бебнева, К. Ф. Дамиров // Гинекология. – 2019. – № 5. – С. 39–44.
8. Богуславская, Д. В. Эндометриоз и бесплодие (обзор литературы) / Д. В. Богуславская, D. I. Lebovic // Проблемы репродукции. – 2011. – Т. 17, № 2. – С. 69-74.
9. Влияние хирургического лечения эндометриозных кист яичников на состояние овариального резерва у женщин репродуктивного возраста / Е. С. Филипова, И. Ф. Казаченко, Л. В. Адамян, В. О. Дементьева // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 71-80.

10. Гаспаров, А. С. Эндометриоз и бесплодие: инновационные решения / А. С. Гаспаров, Е. Д. Дубинская. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 128 с. – ISBN 978-5-9986-0139-2.
11. Давыдов, А. И. Возможности и перспективы применения плазменной хирургии нового поколения при операциях на яичниках / А. И. Давыдов, О. В. Чабан // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 51–57.
12. Диагностика наружного генитального эндометриоза с помощью методов масс-спектрометрии (обзор литературы) / А. В. Борисова, А. В. Казаченко, Н. Л. Стародубцева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 6. – С. 67–76.
13. Евсюкова, Л. В. Наружный генитальный эндометриоз / Л. В. Евсюкова, Е. Л. Рязанцев, М. Е. Рязанцева // Земский Врач. – 2015. – № 4. – С. 45–47.
14. Иммуногистохимические предикторы рецидивирования эндометриоидных кист яичников после оперативного лечения / Е. Ю. Пшеничнюк, А. В. Асатурова, Л. В. Адамян, Н. В. Зайцев // Архив патологии. – 2018. – Т. 80, № 4. – С. 14–20.
15. Качалина, Т. С. Комплексная оценка факторов риска развития рецидива эндометриоидных кист яичников / Т. С. Качалина, А. Н. Зиновьев, М. Е. Богатова // Медицинский альманах. – 2017. – № 1. – С. 107–110.
16. Качалина, Т. С. Рецидивы эндометриоидных кист: факторы риска и профилактика / Т. С. Качалина, А. Н. Зиновьев, М. Е. Богатова // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2016. – № 14 (1-2). – С. 6–10.
17. Клиника и диагностика генитального эндометриоза / И. И. Ярмолинская, Е. И. Русина, А. Р. Хачатурян, М. С. Фролова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 5. – С. 4–21.
18. Клинико-патогенетические особенности течения ранних сроков гестации у женщин с генитальным эндометриозом / Ю. В. Тезиков, И. С.

- Липатов, Н. В. Мартынова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – С. 84.
19. Коган, И. Ю. Консервативные тенденции в стратегии преодоления бесплодия у пациенток с генитальным эндометриозом / И. Ю. Коган, Д. А. Геркулов, А. М. Гзгзян // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2015. – № 19 (1-2). – С. 16–33.
20. Колотовкина, А. В. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриоз-ассоциированным бесплодием (обзор литературы) / А. В. Колотовкина, Е. А. Калинина, Е. А. Коган // Гинекология. – 2012. – № 4. – С. 74–79.
21. Кузнецова, И. В. Эндометриоз и тазовая боль / И. В. Кузнецова // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 35. – С. 18–26.
22. Леваков, С. А. Снижение риска рецидивирования эндометриоза яичников / С. А. Леваков, Т. А. Громова // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 6. – С. 132-138.
23. Леваков, С. А. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении / С. А. Леваков, М. Б. Хамошина. – М. : Изд. журн. «StatusPraesens», 2012. – 15 с.
24. Линде, В. А. Иммунологические аспекты эндометриозов / В. А. Линде, Н. А. Татарова, О. И. Гришанин // Проблемы репродукции. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 74–78.
25. Максимова, Ю. В. Клинико-морфологическая характеристика изменений эутопического и эктопического эндометрия при распространенных формах генитального эндометриоза : 14.01.01 : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Максимова Юлия Владимировна ; науч. руководитель Л. В. Адамян. – М., 2010. – 26 с.
26. Манухин, И. Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 304 с. – ISBN 978-5-9704-2667-8.

27. Маркеры пролиферации и апоптоза при наружном генитальном эндометриозе / И. В. Маркарьян, Н. В. Ермолова, В. А. Линде [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 145-149.
28. Марченко, Л. А Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы) / Л. А. Марченко, Л. М. Ильина // Проблемы репродукции. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 61–66.
29. Молекулярно-генетические основы эндометриоза: диагностический потенциал наследуемых и экспрессируемых факторов / В.В. Маржевская, Т.С. Присяжная, В.И. Жамойдик [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 3. – С.64–73.
30. Морфологический и молекулярный субстрат нарушения рецептивности эндометрия у бесплодных пациенток с наружным генитальным эндометриозом / Е. А. Коган, Е. А. Калинина, А. В. Колотовкина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 8. – С. 45–52.
31. Онкогинекологические аспекты кистозных образований яичников / А. С. Гаспаров, К. И. Жордания, Ю. Г. Паяниди, Е. Д. Дубинская // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, № 8. – С. 9–13.
32. Онкологические аспекты эндометриоза гениталий / Т. С. Качалина, М. С. Зиновьева, А. Н. Зиновьев, М. Е. Богатова // Лечащий врач. – 2017. – № 5. – С. 61–66.
33. Орлов, О. Н. Клиническое значение исследования лептина и интерлейкина-6 в диагностике и лечении эндометриоза яичников : 14.01.01 : дис. ... канд. мед. наук / Орлов Олег Николаевич ; науч. руководители А. Н. Давыдов, М. А. Стрижакова. – М., 2005. – 131 с.
34. Орлова, С. А. Современные тенденции медикаментозного лечения эндометриоза / С. А. Орлова, В. Е. Балан, Е. А. Левкович // Медицинский совет. – 2015. – № 20. – С. 28–33.

35. Особенности иммунной дисфункции при рецидивировании наружного генитального эндометриоза / А. Р. Пыдра, Р. В. Павлов, В. А. Аксененко, М. С. Кундохова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 4. – С. 55–58.
36. Особенности хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / Л. В. Адамян, М. М. Сонова, К. Н. Арсланян, О. Н. Логинова // Лечащий врач. – 2019. – № 9. – С. 83–87.
37. Павлов, Р. В. Иммунологические критерии раннего прогнозирования рецидивов наружного генитального эндометриоза / Р. В. Павлов, М. С. Кундохова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 1. – С. 39-43.
38. Павлов, Р. В. Особенности популяционного состава и функциональной активности клеток перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Р. В. Павлов, С. А. Сельков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. 57, № 3. – С. 67–71.
39. Павлов, Р. В. Пролиферативная активность эпителия, особенности микроциркуляторного русла и лейкоцитарной инфильтрации эндометриоидных кист яичников / Р. В. Павлов, Н. В. Анисимова, А. А. Акобджанян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 4. – С. 9–12.
40. Патент № 2304782 РФ, МПК G01N 33/573. Способ прогнозирования рецидива эндометриоидной кисты яичника : № 2005141013/15 : заявл. 28.12.2005; опубл. 20.08.2007 / Сидорова И. С., Коган Е. А., Унанян А.Л. ; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова // Федеральный институт промышленной собственности : [сайт]. – URL: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet (дата обращения: 19.10.2019).
41. Патент № 2694882 РФ, МПК G01N 33/53. Способ прогнозирования рецидива эндометриоидных кист яичника : № 2018105443 : заявл. 13.02.18 : опубл. 17.07.19 / Дубровина С. О., Красильникова Л. В.,

- Арешян К. А., Берлим Ю. Д., Мячина Ю. М. ; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России // Федеральный институт промышленной собственности : [сайт]. – URL: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet (дата обращения: 19.10.2019).
42. Патент № 2681219 РФ, МПК G01N 33/53. Способ прогнозирования рецидивирования эндометриоидных кист яичников после оперативного лечения при помощи иммуногистохимических маркеров : № 2017144808, заявл. 20.12.2017 : опубл. 05.03.2019 / Пшеничнюк Е. Ю., Асатурова А. В., Адамян Л. В., Зайцев Н. В. ; заявитель и патентообладатель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России // Федеральный институт промышленной собственности : [сайт]. – URL: https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet (дата обращения: 19.10.2019).
43. Патогенез и патофизиология эндометриоза / А. С. Кенесары, Р. Г. Надирбаева, А. Н. Надирбаев, Ф. Т. Мухамеджанова // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 1. – С. 68–76.
44. Пашкова, А. В. Клинико-морфологические параметры эндометриоза яичников. Диагностика и терапия : 14.00.01 : дис. ... канд. мед. наук / Алла Валерьевна Пашкова ; науч. руководитель Г. М. Савельева. – М., 2004. – 228 с.
45. Печеникова, В. А. Клинико-морфологические и морфофункциональные особенности эндометриоза яичников / В. А. Печеникова, Д. Ф. Костючек, Е. Н. Дурасова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 59, № 5. – С. 110–117.

46. Попова, О. С. Клетки иммунной системы как биомаркеры в диагностике эндометриоза / О. С. Попова // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 8–15.
47. Прогнозирование раннего рецидивирования эндометриоидных кист яичников после оперативного лечения: факторы риска и профилактики / Е. Ю. Пшеничнюк, А. В. Асатурина, Л. В. Адамян, Н. В. Зайцев // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 97–107.
48. Прогнозирование рецидива эндометриоидных кист яичников / С. О. Дубровина, Д. Д. Берлим, Л. В. Красильникова [и др.] // Фарматека. – 2017. – № 12. – С. 51–55.
49. Прогнозирование рецидивов эндометриоидных кист яичников во время первичного оперативного вмешательства / С. О. Дубровина, Ю. Д. Берлим, Л. В. Красильникова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 2. – С. 26–30.
50. Протасова, А. М. Эндометриоз – доброкачественное заболевание? Современные дискуссионные аспекты эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника / А. Э. Протасова, Е. Н. Вандеева, Н. С. Кузьмина // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 98–109.
51. Рецептивность эндометрия у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (обзор литературы) / Е. А. Калинина, А. В. Колотовкина, Е. А. Коган, Л. В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2012. – № 4. – С. 55–62.
52. Сазонова, Н. Г. Неоангиогенез в развитии эндометриоза (обзор литературы) / Н. Г. Сазонова, А. Б. Салмина, Т. А. Макаренко // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 12–18.
53. Сапрыкина, Л. В. Эндометриоз: гормональная терапия с позиций патогенеза / Л. В. Сапрыкина, Ю. З. Доброхотова, О. А. Сапрыкина // Эффективная фармакотерапия. Гинекология. – 2015. – № 25 (3). – С. 42–47.

54. Сахаутдинова, И. В. Оценка овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников у женщин с нереализованной репродуктивной функцией / И. В. Сахаутдинова, Р. Н. Хабибулина // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 32–37.
55. Сидорова, И. С. Особенности терапии эндометриоидных кист яичников / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 29–32.
56. Сидорова, И. С. Рецидивирующий и нероцидивирующий эндометриоз яичников: клиничко-патогенетические механизмы / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. А. Коган // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 2. – С. 38–42.
57. Современные представления об эндометриоидных кистах яичников / С. О. Дубровина, Ю. Д. Берлим, В. С. Гимбут [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 98–105.
58. Содержание хемокинов и цитокинов в перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом различной степени тяжести / Д. И. Соколов, П. Г. Кондратьева, М. И. Ярмолинская [и др.] // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 85–90.
59. Структура соматической патологии женщин с рецидивирующим овариальным эндометриозом / М. Р. Оразов, А. О. Духин, И. Шкрели, Я. Р. Бикмаева // Исследования и практика в медицине. – 2016. – Спецвыпуск. Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению : материалы I Национального конгресса (Москва, 19-21 мая 2016 г.). – С. 122–123.
60. Тихонова, Е. С. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза : 14.01.01: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Тихонова Екатерина Сергеевна ; науч. руководитель М.М. Сонова. – М., 2013. – 26 с.

61. Участие факторов ангиогенеза в развитии наружного генитального эндометриоза / П. Г. Кондратьева, Д. И. Соколов, А. В. Колобов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. 56, № 3. – С. 70–74.
62. Чантурия, Т. З. Роль иммунологических факторов при развитии различных форм эндометриоза / Т. В. Чантурия // Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2018. – № 3. – С. 25–30.
63. Чернуха, Г. Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия / Г. Е. Чернуха // Проблемы репродукции. – 2011. – Т. 17, № 5. – С. 83–89.
64. Шорохова, М. А. Патогенетическое обоснование современных принципов лечения больных с эндометриозом: за и против / М. А. Шорохова, В. А. Бурлев, Т. Е. Самойлова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 4. – С. 23–30.
65. Шуршалина, А. В. Подготовка эндометрия к беременности и программам вспомогательных репродуктивных технологий / А. В. Шуршалина // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14, № 6. – С. 63–66.
66. Эл-Джефут, М. Новое о теориях патогенеза эндометриоза / М. Эл-Джефут, Н. В. Артымук // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 77–82.
67. Эндометриоз : клинические рекомендации : утв. Минздравом РФ в 2016 г. – 37 с. – URL: <https://www.ulsu.ru/media/uploads/nina-baratyuk%40mail.ru/2018/03/24/Эндометриоз%2C%202016.pdf> (дата обращения: 07.10.2019)
68. Эндометриоз и рак яичников. Есть ли взаимосвязь? Общие патогенетические черты рака яичников и эндометриоза / М. М. Сонова, Л. В. Адамян, К. И. Жордания, Ю. Г. Паяниди // Онкогинекология. – 2013. – № 4. – С. 30–40.
69. Эндометриоз и рак яичников. Продолжение темы / К. И. Жордания, Ю. Г. Паяниди, М. М. Сонова [и др.] // Онкогинекология. – 2015. – № 2. – С. 16–24.

70. Юхно, Е. А. Малигнизация эндометриоидных кист в аспекте магнитно-резонансного исследования: семиотика и диагностические ошибки / Е. А. Юхно, И. А. Трофименко, Г. Е. Труфанов // Опухоли женской репродуктивной системы, диагностика. – 2013. – № 3-4. – С. 72–80.
71. Ярмолинская, М. И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии :14.00.01 : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ярмолинская Мария Игоревна ; науч. консультанты Э. К. Айламазян, С. А. Сельков. – СПб., 2009. – 40 с.
72. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes / U. L. R. Maggiore, S. Ferrero, G. Mangil [et al.] // Human reproduction update. – 2016. – Vol. 22, issue 1. – P. 70–103.
73. Adamson, G. D. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system / G. D. Adamson, D. J. Pasta // Fertility and sterility. – 2010. – Vol. 94, issue 5. – P. 1609–1615.
74. Adipocyte alterations in endometriosis: reduced numbers of stem cells and microRNA induced alterations in adipocyte metabolic gene expression / M. M. Zolbin, R. Mamillapalli, S. E. Nematian [et al.] // Reproductive biology and endocrinology: RB&E. – 2019. – Vol. 17, № 6. – P. 36.
75. Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis / L. Muzii, C. Di Tucci, M. Di Felicianantonio [et al.] // Fertility and sterility. – 2018. – Vol. 110, issue 5. – P. 932–940.
76. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas / K. C. Wiegand, S. Yamamoto, S. P. Shah [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 363, № 16. – P. 1532–1543.
77. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies / C. L. Pearce, C. Templeman,

- M. A. Rossing [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2012. – Vol. 13, № 4. – P. 385–394.
78. Barbieri, R. L. Why are there delays in the diagnosis of endometriosis? / R. L. Barbieri // *OBG Management*. – 2017. – Vol. 29, № 3. – P. 8–11.
79. Berbic, M. Regulatory T cells and other leukocytes in the pathogenesis of endometriosis / M. Berbic, I.S. Fraser // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2011. – Vol. 88, № 2. – P. 149–155.
80. Berkley, K. J. The pains of endometriosis / K. J. Berkley, A. J. Rapkin, R. E. Papka // *Science*. – 2005. – Vol. 308. – P. 1587– 1589.
81. Berlanda, N. The outcomes of repeat surgery for recurrent symptomatic endometriosis / N. Berlanda, P. Vercellini, L. Fedele // *Current opinion in obstetrics & gynecology*. – 2010. – Vol. 22, № 4. – P. 320–325.
82. Birrer, M.J. The origin of ovarian cancer – is it getting clearer? / M.J. Birrer // *The New England journal of medicine*. – 2010. – Vol. 363, № 16. – P. 1574–1575.
83. Bourlev, V. The relationship bet wun microvessel densiti, proliferative activity and expres-sion of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions / V. Bourlev, N. Volkov, S. Pavlovitch // *Reproduction* – 2006. – – Vol. 132, № 3. – P. 501–509.
84. Burney, R. O. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis / R. O. Burney, L. C. Giudice // *Fertility and sterility*. – 2012. – Vol. 98, issue 3. – P. 511–519.
85. CA-125 concentrations in ovarian «chocolate» cyst flu-id can differentiate an endometriotic cyst from a cystic corpus lutteum / P. R. Koninckx, M. Muyldermans, P. Moerman [et al.] // *Human reproduction*. – 1992. – Vol. 7, issue 2. – P. 1314–1317.
86. CA-125 in serum, peritoneal fluid, active lesions, and endometrium of patients with endometriosis / L. Fedele, P. Vercellini, L. Arcaini [et al.] //

- American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1988. – Vol. 158, № 1. – P. 166–170.
87. Chaban, V. Estrogen and visceral nociception at the level of primary sensory neurons / V. Chaban // Pain research and treatment. – 2012. – Vol. 2012. – ID960780. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/prt/2012/960780/> (дата обращения: 26.03.2020).
88. Chronic endometritis and infertility / H. J. Park, Y. S. Kim, T. K. Yoon, W. S. Lee // Clinical and Experimental Reproductive Medicine. – 2016. – Vol. 43, № 4. – P. 185-192.
89. 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, № 4. – P. 1–12.
90. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment / H. K. Opøien, P. Fedorcsak, T. Byholm, T. Tanbo // Reproductive biomedicine online. – 2011. – Vol. 23, № 3. – P. 389–395. – URL: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(11\)00323-3/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(11)00323-3/fulltext) (дата обращения: 26.03.2020).
91. Correlation of high-risk human papilloma viruses but not of herpes viruses or Chlamydia trachomatis with endometriosis lesions / P. Oppelt, S. P. Renner, R. Strick [et al.] // Fertility and sterility. – 2009. – Vol. 93, issue 6. – P. 1778–1786.
92. Decidualized ovarian endometriosis in pregnancy: a challenging diagnostic entity / R. L. Barbieri, E. Somigliana, S. Oneda [et al.] // Human Reproduction. – 2009. – Vol. 24, issue 8. – P. 1818–1824.
93. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment / P. R. Koninckx, A. Ussia, L. Adamyan [et al.] // Fertility and sterility. – 2012. – Vol. 98, issue 3. – P. 564–571.
94. Determinant factors of postoperative recurrence of endometriosis: difference between endometrioma and pain / T. Tobiume, Y. Kotani, H. Takaya [et al.] //

- European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology. – 2016. – Vol. 205. – P. 54–59.
95. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study / K. E. Nnoaham, L. Hummelshoj, S. N. Kennedy [et al.] ; World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey Consortium // Fertility and sterility. – 2012. – Vol. 98, issue 3. – P. 692–701.
96. Diagnosis and management of endometriosis: a systematic review of international and national guidelines / M. Hirsch, M. R. Begum, É. Paniz [et al.] // BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. – 2018. – Vol. 125, № 5. – P. 556-564.
97. Diagnostic accuracy of interleukin-6 levels in peritoneal fluid for detection of endometriosis / D. Wickiewicz, A. Chrobak, G. B. Gmyrek [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2013. – Vol. 288, № 4. – P. 805-814.
98. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences / G. Hudelist, N. Fritzer, A. Thomas [et al.] // Human reproduction. – 2012. – Vol. 27, issue 12. – P. 3412–3416.
99. Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study / M. Harada, Y. Osuga, G. Izumi [et al.] // Gynecological endocrinology. – 2011. – Vol. 27, № 9. – P. 717–720.
100. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis / A. Hayashi, A. Tanabe, S. Kawabe [et al.] // Journal of ovarian research. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 31.
101. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- α or interleukin-1 β / S. Mita, Y. Shimizu, A. Sato [et al.] // Fertility and sterility. – 2013. – Vol. 101, issue 2. – P. 595–601.
102. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review / G. Grandi, M. Mueller, N. A. Bersinger [et al.] // Inflammation Research. – 2016. – Vol. 65, № 3. – P. 183-192.

103. Donnez, J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules / J. Donnez, J. Squifflet // *Human reproduction*. – 2010. – Vol. 25, issue 8. – P. 1949–1958.
104. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model / H. Katayama, T. Katayama, K. Uematsu [et al.] // *Human reproduction*. – 2010. – Vol. 25, issue 11. – P. 2851–2858.
105. Effects of laparoscopic ovarian endometriosis cystectomy combined with postoperative GnRH-a therapy on ovarian reserve, pregnancy and outcome recurrence / X. H. Yang, F. Ji, A. AiLi [et al.] // *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. – 2014. – Vol. 41, № 3. – P. 272–275.
106. Effects of progressive muscular relaxation training on anxiety, depression and quality of life of endometriosis patients under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy / L. Zhao, H. Wu, X. Zhou [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology*. – 2012. – Vol. 162, № 2. – P. 211–215.
107. Endometriosis and infertility / The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertility and sterility*. – 2006. – Vol. 86, issue 5. – Suppl. – P. 156-160.
108. Endometriosis and infertility: a committee opinion / The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertility and sterility*. – 2012. – Vol. 98, issue 3. – P. 591–598.
109. Endometriosis-associated nerve fibers, peritoneal fluid cytokine concentrations, and pain in endometriotic lesions from different locations / B. McKinnon, N. A. Bersinger, C. Wotzkow, M. D. Mueller // *Fertility and sterility*. – 2012. – Vol. 97, issue 2. – P. 373-380.
110. Endometriosis: diagnosis and management / N. Leyland, R. Casper, P. Laberge, S. S. Singh // *Journal of obstetrics and gynecology Canada*. – 2010. – Vol. 32, № 7, Suppl. 2. – P. 1–32.

111. Endometriosis: science and practice / eds. L. C. Guidice, J. L. H. Evers, D. L. Healy. – Chichester : Wiley-Blackwell, 2012. – 552 p. – ISBN: 978-1-444-39849-6.
112. Embryologic origin of endometriosis: analysis of 101 human female fetuses / P. G. Signorile, F. Baldi, R. Bussani [et al.] // *Journal of cellular physiology*. – 2012. – Vol. 227, № 4. – P. 1653–1656.
113. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis / S. Kennedy, A. Bergqvist, C. Chapron [et al.] // *Human reproduction*. – 2005. – Vol. 20, issue 10. – P. 2698–2704.
114. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G. A. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker [et al.] // *Human reproduction*. – 2014. – Vol. 29, issue 3. – P. 400–412.
115. Estrogen restricts the apoptosis of endometrial stromal cells by promoting TSLP secretion / H.L. Yang, K.K. Chang, J. Mei [et al.] // *Molecular medicine reports*. – 2018. – Vol. 18, № 5. – P. 4410–4416.
116. Expression of natural cytotoxicity receptors on peritoneal fluid natural killer cell and cytokine production by peritoneal fluid natural killer cell in women with endometriosis / A. Funamizu, A. Fukui, M. Kamoi [et al.] // *American journal of reproductive immunology*. – 2014. – Vol. 71, № 4. – P. 359–367.
117. Falcone, T. Clinical management of endometriosis / T. Falcone, D. I. Lebovic // *Obstetrics & Gynecology*. – 2011. – Vol. 118, № 3. – P. 691–705.
118. Fleming, R., Jenkins, J. The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycles // *Reproductive biomedicine online*. – 2010. – Vol. 21, № 4. – P. 446–449. – URL: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(10\)00396-2/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(10)00396-2/fulltext) (дата обращения: 26.03.2020).
119. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis / J. N. Painter, K. T. Zondervan, D. R. Nyholt [et al.] // *Nature genetics*. – 2011. – Vol. 43, issue 1. – P. 51–54.

120. Ghiasi, M. Is Endometriosis More Common and More Severe Than It Was 30 Years Ago? / M. Ghiasi, M. T. Kulkarni, S. A. Missmer // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2020. – Vol. 27, issue 2. – P. 452–461.
121. Gonadotropin-releasing hormone for preservation of ovarian function during chemotherapy in lymphoma patients of reproductive age: a summary based on 434 patients / Y. Zhang, Z. Xiao, Y. Wang [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 11. – e80444. – URL: https://www.researchgate.net/publication/259208467_Gonadotropin-Releasing_Hormone_for_Preservation_of_Ovarian_Function_during_Chemotherapy_in_Lymphoma_Patients_of_Reproductive_Age_A_Summary_Based_on_434_Patients (дата обращения: 26.03.2020).
122. Hansen, K. A. Genetics and genomics of endometriosis / K. A. Hansen, K. M. Eyster // *Clinical obstetrics and gynecology*. – 2010. – Vol. 53, № 2. – P. 403–412.
123. Healey, M. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation / M. Healey, W.C. Ang, C. Cheng // *Fertility and sterility*. – 2010. – Vol. 94, issue 7. – P. 2536–2540.
124. Health-related quality of life in women with endometriosis, compared with the general population and women with rheumatoid arthritis / N. J. Verket, T. Uhlig, L. Sandvik [et al.] // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. – 2018. – Vol. 97, № 11. – P. 1339-1348.
125. Herbert, D. L. Depression: an emotional obstacle to seeking medical advice for infertility / D. L. Herbert, J. C. Lucke, A. J. Dobson // *Fertility and sterility*. – 2010. – Vol. 94, issue 5. – P. 1817–1821.
126. Holdsworth-Carson, S. J. The complex relationship between body mass index and endometriosis / S. J. Holdsworth-Carson, P. A. W. Rogers // *Journal of endometriosis and pelvic pain disorders*. – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. 187–189.

127. How can macroscopically normal peritoneum contribute to the pathogenesis of endometriosis? / A. Fassbender, L. Overbergh, E. Verdrengh [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2011. – Vol. 96, issue 3. – P. 697–699.
128. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicentre study across 10 countries: global study of Women's Health / K. Nnoaham, L. Hummelshoj, P. Webster [et al.] ; World Endometriosis Research Foundation // *Fertility and sterility*. – 2011. – Vol. 96, issue 2. – P. 8366–8373.
129. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis / J. S. Younis, N. Shapso, R. Fleming [et al.] // *Human reproduction update*. – 2019. – Vol. 25, issue 3. – P. 375–391.
130. Insights into Assessing the Genetics of Endometriosis / N. Rahmioglu, S. A. Missmer, G. W. Montgomery, K. T. Zondervan // *Current obstetrics and gynecology*. – 2012. – Vol. 1, N 3. – P. 124–130.
131. Interleukin – 6 and other soluble factors in peritoneal fluid and endometriomas and their relation to pain and aromatase expression / I. Velasco, P. Acien, A. Campos [et al.] // *Journal of reproductive immunology*. – 2010. – Vol. 84, issue 2. – P. 199–205.
132. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology / L. Benschop, C. Farquhar, N. van der Poel, M. J. Heineman // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2010. – Issue 11. – CD008571. – URL: https://www.cochrane.org/CD008571/MENSTR_interventions-for-women-with-endometrioma-prior-to-assisted-reproductive-technology (дата обращения: 26.03.2020).
133. Jenabi, E. The association between body mass index and the risk of endometriosis: a meta-analysis / E Jenabi, S. Khazaei, Y. Veisani // *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. – 2019. – Vol. 11, issue 2. – P. 55–61.

134. Jiang, Q. Y. Growth mechanisms of endometriotic cells in implanted places: a review / Q. Y. Jiang, R. J. Wu // *Gynecological endocrinology*. – 2012. – Vol. 28, № 7. – P. 562–567.
135. Johnson, N. P. Consensus on current management of endometriosis / N. P. Johnson, L. Hummelshoj ; World Endometriosis Society Montpellier Consortium // *Human reproduction*. – 2013. – Vol. 8, issue 6. – P. 1552-68.
136. Kappou, D. Medical treatments for endometriosis / D. Kappou, M. Matalliotakis, I. Matalliotakis // *Minerva ginecologica*. – 2010. – Vol. 62, № 5. – P. 415–432.
137. Kayisli, U. A. Uterine chemokines in reproductive physiology and pathology / U. A. Kayisli, N. G. Mahutte, A. Arici // *American journal of reproductive immunology*. – 2002. – Vol. 47, № 4. – P. 213–221.
138. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular re-serve even if performed by experienced surgeons / C. P. Biacchiardi, L. D. Piane, M. Camanni [et al.] // *Reproductive biomedicine online*. – 2011. – Vol. 23, issue 6. – P. 740–746. – URL: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(11\)00421-4/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(11)00421-4/fulltext) (дата обращения: 26.03.2020).
139. Laschke, M. W. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle / M. W. Laschke, C. Giebels, M. D. Menger // *Human Reproduction Update*. – 2011. – Vol. 17, issue 5. – P. 628–636.
140. Lessey, D. A. Assessment of endometrial receptivity / D. A. Lessey // *Fertility and sterility*. – 2011. – Vol. 96, issue 3. – P. 522–529.
141. Lessey, B. A. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: It is affected, and let me show you why / B. A. Lessey, J. J. Kim // *Fertility and sterility*. – 2017. – Vol. 108, issue 1. – P. 19–27.
142. Lin, J. Effect of monocyte chemoattractant protein-1 and estradiol on the secretion of vascular endothelial growth factor in endometrial stromal cells in

- vitro / J. Lin,
Y. Gu // *Fertility and sterility*. – 2005. – Vol. 84, issue 6. – P. 1793–1796.
143. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis / P. Vercellini, S. De Matteis, E. Somigliana [et al.] // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. – 2013. – Vol. 92, issue 1. – P. 8–16.
144. Long-term cyclic and continuous oral contra-ceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial / R. Seracchioli, M. Mabrouk, C. Frasca [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2010. – Vol. 93, issue 1. – P. 52–56.
145. Lymphocytes in endometriosis / Y. Osuga, K. Koga, Y. Hirota [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2011. – Vol. 65, № 1. – P. 1–10.
146. Molecular aspects of development and regulation of endometriosis / S. Mita, Y. B. Aznaurova, M. B. Zhumataev [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2014. – Vol. 12. – P. 50–68.
147. MR imaging of malignancies arising in endometriomas and extraovarian endometriosis / S. McDermott, T. N. Oei, V. R. Iyer, S. I. Lee // *Radiographics*. – 2012. – Vol. 32, № 3. – P. 845–863.
148. Mueck, O. A. Dienogest: an oral progestogen for the treatment of endometriosis / O. A. Mueck // *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. – 2011. – Vol. 6, issue 1. – P. 5–15.
149. Nerve stimulation for chronic pelvic pain and bladder pain syndrome: a systematic review / S. A. Tirlapur, A. Vlismas, E. Ball, K. S. Khan // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. – 2013. – Vol. 92, № 8. – P. 881–887.
150. Norethisterone acetate in the treatment of colorectal endometriosis: a pilot study / S. Ferrero, G. Camerini, N. Ragni [et al.] // *Human reproduction*. – 2010. – Vol. 25, issue 1. – P. 94–100.

151. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis / C. Chapron, C. Souza, B. Borghese [et al.] // Human reproduction. – 2011. – Vol. 26, issue 8. – P. 2028–2035.
152. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis/ P. Vercellini, B. Eskenazi, D. Consonni [et al.] // Human reproduction update. – 2011. – Vol. 17, issue 2. – P. 159–170.
153. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause / M. E. Coccia, F. Rizzello, G. Mariani [et al.] // Human reproduction. – 2011. – Vol. 26, issue 11. – P. 3000–3007.
154. Pelvic adhesion and gonadotropin-releasing hormone analogue: effects of triptorelin acetate depot on coagulation and fibrinolytic activities / M. A. Di Nardo, M. L. Annunziata, M. Ammirabile [et al.] // Reproductive sciences. – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 615–622.
155. Peripheral changes in endometriosis-associated pain / M. Morotti, K. Vincent, J. Brawn [et al.] // Human reproduction update. – 2014. – Vol. 20, issue 5. – P. 717–736.
156. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease / J. C. Lousse, A. V. van Langendonck, S. Defrere [et al.] // Frontiers in Bioscience. – 2012. – Vol. 4. – P. 23–40.
157. Post-operative cyclic oral contraceptive use after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment effectively prevents endometrioma recurrence / D. Y. Lee, D. S. Bae, B. K. Yoon, D. Choi // Human reproduction. – 2010. – Vol. 25, issue 12. – P. 3050–3054.
158. Practice bulletin № 114: management of endometriosis // Obstetrics and gynecology. – 2010. – Vol. 116, № 1. – P. 223–236.
159. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study / L. Saraswat, D. Ayansina, K. G. Cooper [et al.] // BJOG. – 2017. – Vol. 124, issue 3. – P. 444–452.

160. Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results / T. Garrido-Gómez, M. Ruiz-Alonso, D. Blesa [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2013. – Vol. 99, issue 4. – P. 1078-1085.
161. Psychological therapies for chronic pelvic pain: systematic review of randomized controlled trials / R. Champaneria, J. P. Daniels, A. Raza [et al.] // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. – 2012. – Vol. 91, № 3. – P. 281–286.
162. Recurrence factors in women underwent laparoscopic surgery for endometrioma / A.I. Guzel, H.O. Topcu, S. Ekilinc [et al.] // *Minerva Chirurgica*. – 2014. – Vol. 69, № 5. – P. 277–282.
163. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: risk factors and prevention / N. Ouchi, S. Akira, K. Mine [et al.] // *Journal of obstetrics and gynaecology research (Tokyo, Japan)*. – 2014. – Vol. 40, № 1. – P. 230–236.
164. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment / F. Petraglia, D. Hornung, C. Seitz [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2011. – Vol. 285, № 1. – P. 167–173.
165. Risk factors for postoperative recurrence of ovarian endometriosis: long-term follow-up of 358 women / X. Y. Li, X. P. Chao, J. H. Leng [et al.] // *Journal of Ovarian Research*. – 2019. – Vol. 12, issue 1. – P. 79.
166. Risk of borderline and invasive ovarian tumours after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort / F. E. van Leeuwen, H. Klip, T. M. Mooij [et al.] // *Human reproduction*. – 2011. – Vol. 26, issue 12. – P. 3456–3465.
167. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis / I. Brosens, J. J. Brosens, L. Fusi [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2012. – Vol. 98, issue 1. – P. 30–35.
168. Rocha, A. L. Angiogenesis and endometriosis / A. I. Rocha, F. M. Reis, R. N. Taylor // *Obstetrics and gynecology international*. – 2013. – Vol. 26. – P. 596-619.

169. Role of eutopic endometrium in pelvic endometriosis / L. Carvalho, S. Podgaec, M. Bellodi-Privato [et al.] // *Journal of minimally invasive gynecology*. – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 419–427.
170. Role of shigella infection in endometriosis: a novel hypothesis / V. L. Kodati, S. Govindan, S. Movva [et al.] // *Medical Hypotheses*. – 2008. – Vol. 70, № 2. – P. 239–243.
171. Schweppe, K. W. The current place of progestins in the treatment of endometriosis / K. W. Schweppe // *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. – 2012. – Vol. 7, № 2. – P. 141–148.
172. Sikora, J. Role of Natural Killer cell activity in the pathogenesis of endometriosis / J. Sikora, A. Mielczarek-Palacz, Z. Kondera-Anasz // *Current medicinal chemistry*. – 2011. – Vol. 18, № 2. – P. 200–208.
173. Smith, S. K. Regulation of angiogenesis in the endometrium / S. K. Smith // *Trends Endocrinology and Metabolism*. — 2001. — Vol. 12, issue 4. – P. 147–151.
174. Sourial, S. Theories on the pathogenesis of endometriosis. / S. Sourial, N. Tempest, D.K. Hapangama // *International Journal of Reproductive Medicine*. – 2014. – Vol. 2014. – ID 179515. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/ijrmed/2014/179515/> (дата обращения: 26.03.2020).
175. Stratton, P. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications / P. Stratton, K. J. Berkley // *Human reproduction update*. – 2011. – Vol. 17, issue 3. – P. 327–346.
176. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions / C. Chapron, A. Bourret, N. Chopin [et al.] // *Human reproduction*. – 2010. – Vol. 25, issue 4. – P. 884–889.
177. Taylor, M. M. Endometriosis – a missed malady / M. M. Taylor // *AORN Journal*. – 2003. – Vol. 77, № 2. – P. 298–313.

178. The age-related recurrence of endometrioma after conservative surgery / J. W. Seo, D. Y. Lee, B. K. Yoon, D. K. Choi // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2017. – Vol. 208. – P. 81–85.
179. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres / S. Simoens, G. Dunselman, C. Dirksen [et al.] // *Human reproduction*. – 2012. – Vol. 27, issue 5. – P. 1292–1299.
180. The effect of pregnancy on endometriosis – facts or fiction? / B. Leeners, F. Damaso, N. Ochsenein-Kölble, C. Farquhar // *Human reproduction update*. – 2018. – Vol. 24, issue 3. – P. 1–10.
181. The relation between endometriosis and ovarion cancer – a review / L. N. Heidemann, D. Hartwel, C. N. Heidemann, K. M. Jochumsen // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. – 2014. – Vol. 93, № 1. – P. 20-31.
182. The role of prostaglandin E2 in endometriosis / K. Sacco, M. Portelli, J. Pollacco [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2012. – Vol. 28, № 2. – P. 134–148.
183. The search for genes contributing to endometriosis risk / G. W. Montgomery, D. R. Nyholt, Z. Z. Zhao [et al.] // *Human reproduction update*. – 2008. – Vol. 14, issue 5. – P. 447–457.
184. The vanishing endometrioma: the intriguing impact of pregnancy on small endometriotic ovarian cysts / L. Benaglia, E. Somigliana, L. Calzolari [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2013. – Vol. 29, № 9. – P. 863–866.
185. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion / The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // *Fertility and Sterility*. – 2014. – Vol. 101, issue 4. – P. 927-935.
186. Vercellini, P. The endometriosis-ovarian cancer connection: challenging conventional wisdom / P. Vercellini // *World Endometriosis Society e-journal*. – 2010. – Vol. 12, № 2. – P. 3–7. – URL: <https://endometriosis.ca/wp->

content/uploads/2011/09/WES-e-Journal-March-April-2010.pdf (дата обращения: 26.03.2020).

187. Which factors are associated with the recurrence of endometrioma after cystectomy? / M. Kucukbas, M. Kurek Eken, G. Ilhan [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2018. – Vol. 38, № 3. – P. 372–376.
188. World Endometriosis Society consensus on the classification / N. P. Johnson, L. Hummelshoj, G. D. Adamson [et al.] // Human reproduction. – 2017. – Vol. 32, issue 2. – P. 315-324.