

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ «МОСКОВСКИЙ
ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

На правах рукописи

ОРЛОВА СВЕТЛНА АНАТОЛЬЕВНА

**РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ
ЭНДОМЕТРИОЗА И КОНТРОЛЕ ЕГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ
ТЕРАПИИ**

Специальность: 14.01.01 – Акушерство и гинекология

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

**Научный руководитель:
д.м.н., проф. Балан Вера Ефимовна**

Москва – 2018 год

Список сокращений

- А-ГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона
АМГ – антимюллеров гормон
ВАШ – визуальная аналоговая шкала
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ИЛ – интерлейкин
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста 1
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
ММП – матриксные металлопротеиназы
НГЭ – наружный генитальный эндометриоз
ПРА – прогестероновые рецепторы А
ПРВ – прогестероновые рецепторы В
СА-125 – раковый антиген 125
СЭФР-А – сосудистый эндотелиальный фактор роста А
ТНФ- α – туморонекротический фактор α
ТФР- b – трансдермальный фактор роста b
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО – фактор некроза опухоли
ФРФ – фактор роста фибробластов
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
ЭР – эстрогеновые рецепторы
ЭФР – эндотелиальный фактор роста
ASRM – Американское общество по репродуктивной медицине
ESHRE – Европейское общество репродукции человека и эмбриологии
slCAM-1 – молекула межклеточной адгезии-1
SOGC – Канадское общество Акушеров и Гинекологов

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Эндометриоз – терминология и классификация.....	13
1.2. История изучения эндометриоза.....	14
1.3. Эпидемиология.....	16
1.4. Этиология и патогенез.....	17
1.5. Особенности клинических проявлений различных форм эндометриоза.....	22
1.6. Новейшие достижения в неинвазивной диагностике эндометриоза.....	25
1.7. Консервативное лечение эндометриоза.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1. Материалы исследования.....	43
2.2. Методы исследования.....	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ.....	54
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЭНДОМЕТРИОЗА В КРОВИ И ИХ СВЯЗЬ С ФОРМОЙ ЭНДОМЕТРИОЗА.....	58
4.1. СЭФР-А и его связь с различными формами эндометриоза.....	59
4.2. Молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) и их связь с различными формами эндометриоза.....	62
4.3. Гликоделин А и его связь с различными формами эндометриоза.....	65
4.4. CA-125 и его связь с различными формами эндометриоза.....	67
4.5. Аннексин V и его связь с различными формами эндометриоза.....	69
ГЛАВА 5. ДИНАМИКА БИОМАРКЕРОВ ЭНДОМЕТРИОЗА НА ФОНЕ ГОРМОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	72

5.1. Динамика биомаркеров эндометриоза в зависимости от вида лечения.....	72
5.2. Динамика болевого синдрома у пациенток с различной формой эндометриоза до и на фоне гормональной терапии.....	80
5.3. Динамика объема матки и кист яичников у пациенток с различной формой эндометриоза до и на фоне гормональной терапии.....	86
5.4. Динамика показателей эстрадиола у пациенток с эндометриозом до лечения и на фоне лечения через 6 месяцев.....	90
ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	97
Выводы.....	110
Практические рекомендации.....	112
Список литературы.....	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Эндометриоз – одно из самых сложных и загадочных гинекологических заболеваний. Согласно определению, эндометриоз – это гормонозависимое, генетически детерминированное заболевание, развивающееся на фоне нарушений иммунных взаимодействий. Сущность эндометриоза заключается в разрастании ткани, идентичной по структуре и функции с эндометрием, но находящейся за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки [6, 11]. В структуре гинекологических заболеваний генитальный эндометриоз занимает третье место, но его частота имеет тенденцию к увеличению [28]. Распространенность эндометриоза чрезвычайно высока – им страдают 10% женщин репродуктивного возраста, что составляет около 5 млн. женщин в России и 176 млн. женщин в возрасте от 15 до 49 лет в мире (World Population Projection Tables by Country and Group, 2010). Каждая десятая женщина в репродуктивном возрасте заболевает эндометриозом, 2/3 из них в возрасте до 30 лет, 1/5 – до 19 лет [4]. Необходимо отметить и факт, что задержка с постановкой диагноза и началом лечения составляет от 5 до 10 лет (в среднем 6–7 лет) [28]. Эндометриоз встречается в любом возрасте не зависимо от этнической принадлежности и социально-экономических особенностей [6] и, к сожалению, диагностируется не только у пациенток репродуктивного возраста, но у подростков, и даже у девочек младше 8 лет и в постменопаузе.

Эндометриоз имеет хроническое, прогрессирующее и рецидивирующее течение. Генитальный эндометриоз является одной из самых частых причин болевого синдрома и нередко приводит к бесплодию.

Различные клинические проявления, сложности в диагностике, значительные изменения в репродуктивной системе, снижение качества жизни характеризуют его как важную медико-социальную проблему, имеющую колоссальное демографическое значение [4].

Совершенствуется техника оперативного лечения эндометриоза, внедряются в практику новые методы медикаментозной терапии, однако число тяжелых форм заболевания (в том числе экстрагенитальной локализации) и рецидивов не снижается.

Общепризнано, что эндометриоз – гормонально-зависимое заболевание, характеризующееся наличием эктопических участков эндометрия за пределами матки, однако патофизиология данного заболевания остается невыясненной. Эндометриоз изучается врачами и учеными на протяжении вот уже 150 лет. Это мультифакторное заболевание, которое развивается при сочетании наследственной предрасположенности и разнообразных неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов. Существует множество методов диагностики, большинство из которых связаны с различной неоперативной визуализацией (УЗИ, КТ, МРТ и т.д.) или лапароскопическими методиками. Все большую необходимость для диагностики эндометриоза, контроля эффективности его терапии и выявления рецидива заболевания приобретает определение различных неинвазивных маркеров. Однако до настоящего времени определенных биомаркеров в крови, слюне или моче, по которым можно было бы уверенно поставить данный диагноз не найдено. К сожалению, пока диагностировать эндометриоз можно лишь с использованием инвазивных манипуляций и морфологического подтверждения. Изучение генетических и молекулярных аспектов развития эндометриоза является одним из перспективных направлений последнего времени. Множество проводимых исследований, направленных на выявление высокоинформативных биомаркеров, определяет актуальность изучения возможностей неинвазивных методов диагностики эндометриоза. Подобные исследования дают надежду на поиск новых молекулярных мишенией для эффективной терапии пациенток с эндометриозом.

Степень разработанности темы исследования

Необходимость поиска дополнительных методов диагностики эндометриоза является неоспоримым. Колossalное значение в дифференциальной

диагностике эндометриоза, определении эффективности проводимой терапии, обнаружении риска рецидивирования заболевания приобретает определение неинвазивных маркеров эндометриоза в сыворотке крови. В ряде исследований показана корреляция некоторых иммунологических маркеров с наличием очагов эндометриоза. Однако до настоящего времени не выделены маркеры или панели маркеров, применимые для неинвазивной диагностики эндометриоза. Продолжается поиск и изучение возможных неинвазивных биомаркеров, которые обладали бы достаточной информативностью для неинвазивной диагностики заболевания.

Цель исследования

Улучшить неинвазивную диагностику и медикаментозную терапию различных форм эндометриоза.

Задачи исследования

1. Изучить доминирующие виды терапии, частоту рецидивов после оперативного лечения эндометриоза (ретроспективное исследование).
2. Показать эффективность терапии диеногестом и комбинированной терапии в течение года у пациенток с различными формами эндометриоза.
3. Уточнить динамику УЗ-показателей объема матки и эндометриоидных кист, эстрадиола и АМГ у больных с различными формами эндометриоза на фоне эмпирической терапии.
4. Изучить показатели биологических маркеров неинвазивной диагностики эндометриоза в крови и определить зависимость от его форм.
5. Показать динамику биологических маркеров эндометриоза на фоне лечения агонистами ГнРГ и диеногестом в течение 6 месяцев.
6. Изучить fertильность пациенток в течение 1 года после отмены терапии диеногестом и комбинированной терапии.

Научная новизна исследования

Определены показания, длительность и эффективность эмпирической гормональной терапии при различных формах наружного генитального эндометриоза. Впервые в России показана возможность применения для

терапии различных форм эндометриоза последовательного назначения агонистов ГнРГ и диеногеста, что позволяет длительно, в зависимости от репродуктивных планов пациентки, проводить терапию эндометриоза.

Впервые в России разработаны показатели ряда биологических маркеров для неинвазивной диагностики эндометриоза (аннексин V, сосудистый эндотелиальный фактор роста А, СА-125, гликоделин А и растворимые внутриклеточные адгезивные молекулы-1), показана возможность их применения для диагностики и контроля эффективности терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Несмотря на достижения современных технологий, в настоящее время продолжаются споры об оптимальных диагностических алгоритмах лечения наружного генитального эндометриоза. Необходимость внедрения и применения неинвазивных диагностических тестов в настоящее время не вызывает сомнения. Результаты нашего исследования показали, что терапия эндометриоза, проводимая короткими курсами, приводит к развитию рецидивов у 22% больных в течение года после операции и не отличается от числа рецидивов у пациенток без лечения. Лечение эндометриоза в течение года диеногестом, агонистами ГнРГ или их последовательным применением снижает частоту прогрессирования эндометриоза. Определение неинвазивных маркеров (аннексина V, сосудистого эндотелиального фактора роста А, СА-125, гликоделина А и растворимых внутриклеточных адгезивных молекул-1) может использоваться в диагностике эндометриоза и, что особенно важно, в контроле эффективности гормональной терапии, что является новым методом диагностики, важным для практического здравоохранения.

Методология и методы исследования

Для реализации поставленной цели и задач проведено ретроспективное и проспективное исследование. Ретроспективно проведен анализ 150 историй болезни пациенток, впервые оперированных в 2013–2014 гг. в ГБУЗ МО МОНИИАГ по поводу различной степени распространения наружного генитального эндометриоза. Изучен объем оперативного вмешательства,

доминирующие виды и длительность назначаемой терапии, отдаленные последствия и частота рецидивов после оперативного лечения эндометриоза. В проспективное исследование были включены 60 пациенток. Основную группу составили 40 больных с adenомиозом и наружным генитальным эндометриозом различной степени распространения. В контрольную группу включены 20 пациенток без признаков эндометриоза. Отсутствие эндометриоза у пациенток в контрольной группе подтверждено путем проведения лапароскопии по поводу не эндометриоз-ассоциированной патологии.

Для оценки показателей биомаркеров эндометриоза в зависимости от формы заболевания все пациентки были разделены на 2 группы:

- I группу составила 21 пациентка с диффузной формой adenомиоза;
- во II группу вошли 19 пациенток с наружным генитальным эндометриозом (пациентки с adenомиозом и эндометриоидными кистами).

III группу (контрольную) составили 20 пациенток репродуктивного возраста, перенесших оперативное лечение по поводу не эндометриоз-ассоциированной патологии.

Группа пациенток с эндометриозом в зависимости от проводимого лечения методом случайной выборки разделена на 2 подгруппы:

- I А подгруппу составили 20 пациенток, в качестве лечения получавших диеногест в течение 12 месяцев;
- I В подгруппу представили 20 пациенток, в качестве лечения получавших терапию агонистами ГнРГ с add-back терапией в течение 6 месяцев с последующим назначением диеногеста до 12 месяцев.

Объем обследования включал стандартные клинико-анамnestические, лабораторные, ультразвуковые методы исследования. Определение неинвазивных биомаркеров эндометриоза, АМГ и эстрадиола проводилось методом ИФА до лечения и через 6 месяцев от начала приема диеногеста и агонистов ГнРГ.

Проведен анализ наступления беременности у пациенток с эндометриозом после отмены гормональной терапии, продолжавшейся в течение 1 года.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота рецидивов различных форм эндометриоза в послеоперационном периоде достоверно не различается, как при отсутствии терапии, так и при традиционном ее назначении на 6 месяцев, и составляет 25 и 22% соответственно.

При всех видах эмпирической терапии в течение года частота прогрессирования эндометриоза не превышает 5%. Эффективность терапии диеногестом составляет 90%, комбинированной терапии – 100%.

2. Терапия диеногестом и агонистами ГнРГ одинаково влияла на интенсивность болевого синдрома, оцениваемого по шкале ВАШ, который нивелировал к 3-му месяцу лечения.

Уровни эстрадиола в крови достоверно снижались к 6 месяцу всех видов терапии. Значения АМГ практически не менялись, а на фоне терапии агонистами ГнРГ отмечена тенденция к его повышению.

По данным УЗИ установлено достоверное уменьшение объема матки и объема эндометриоидных кист.

3. Для диагностики всех форм эндометриоза, помимо общепринятого уровня СА-125, могут быть использованы совокупные значения СЭФР-А, slCAM-1, гликоделина А и анексина V. Особую диагностическую ценность при наличии эндометриоидных кист имеет уровень гликоделина А и СА-125 в крови.

На фоне всех видов терапии вне зависимости от формы эндометриоза к 6 месяцу лечения достоверно снижались уровни СЭФР-А, гликоделина А, анексина V и СА-125, что позволяет использовать их значения в контроле эффективности терапии.

4. При продолжительности эмпирической терапии диеногестом и комбинированной терапии не менее года частота прогрессирования эндометриоза не превысила 5%, эффективность терапии составила 95%, а частота наступления беременности – 75%. У 91,6% беременность закончилась своевременными самопроизвольными родами. Из них только у 8,4% (одной пациентки) родоразрешение произошло путем кесарева сечения.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора состоит в выбранном направлении исследования, постановке цели и задач. Самостоятельно проводилось включение пациенток в исследование, сбор анамнестических данных и обследование пациенток. Личный вклад автора также состоит в назначении и проведении терапии, определении ее эффективности, участии в проведении исследований. Автором самостоятельно проводились анализ и статистическая обработка результатов исследования. Соискателем самостоятельно были подготовлены и опубликованы 6 статей по теме диссертации.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет объема исследования, использования современных методов диагностики, а также многочисленных статистических методов. В основу математической обработки материала были положены различные методы прикладной статистики. Использовался критерий Стьюдента в различных вариантах. Применялся однофакторный дисперсионный анализ. В случае обнаружения различия средних для определения различающихся пар использовался критерий Стьюдента. Если анализировалось множество показателей в различных группах, то для обеспечения группового уровня значимости $p<0,05$ применялась поправка Бонферрони, т.е. уровень $p=0,05/\text{на количество гипотез}$. Проводился анализ нормальных распределений по критерию Колмагорова – Смирнова.

Апробация и внедрение результатов исследования в практику

Апробация диссертации проведена на заседании Ученого Совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 27 марта 2018 года.

Результаты диссертации планируется внедрить в практику в поликлиническом, гинекологическом и эндоскопическом отделениях ГБУЗ МО

МОНИИАГ, родовспомогательных и гинекологических учреждениях Московской области.

Публикации

По теме диссертации опубликовано научных работ 6, из них в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК МО и науки РФ – 6.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы (1 глава), собственных исследований (2, 3, 4, 5 главы), заключения (6 глава), выводов, практических рекомендаций. Работа содержит таблицы (31), иллюстрирована рисунками (21). Список литературы включает 143 источника, из них отечественных – 30 и зарубежных – 113.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОЛОГИЮ, ПАТОГЕНЕЗ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эндометриоз – терминология и классификация.

Эндометриоз представляет собой доброкачественное заболевание, для которого характерно присутствие гормонально зависимой ткани эндометрия (желез и стромы) вне полости матки и миометрия.

Эндометриоз классифицируется на экстрагенитальный и генитальный. Генитальный эндометриоз подразделяется на внутренний – аденомиоз (эндометриоз тела матки) и наружный эндометриоз, который поражает шейку матки, влагалище, ретроцервикальную область, промежность, яичники, маточные трубы, брюшину и прямокишечно-маточное углубление [3]. Наружный эндометриоз имеет более 20 гистологических вариантов, таких как интраперitoneальный или субперitoneальный (везикулярный – кистозный или полиповидный), а также мышечно-фиброзный, пролиферативный, кистозный (эндометриоидные кисты).

В настоящее время внутренний эндометриоз рассматривают как отдельное заболевание и обозначают термином «аденомиоз».

Разработано более 10 классификаций эндометриоза, однако ни одна из них не является универсальной.

Классификация эндометриоза по МКБ 10 следующая:

- N80.0 Эндометриоз матки, аденомиоз;
- N80.1 Эндометриоз яичников;
- N80.2 Эндометриоз маточных труб;
- N80.3 Эндометриоз тазовой брюшины;
- N80.4 Эндометриоз ретроцервикальной перегородки и влагалища;
- N80.5 Эндометриоз кишечника;
- N80.6 Эндометриоз кожного рубца;
- N80.8 Другой эндометриоз;

N80.9 Эндометриоз неуточненный.

Одной из наиболее широко применяемых стала классификация Американского общества по репродуктивной медицине (1996г), основанная на подсчете общей площади и глубины эндометриоидных гетеротопий, выраженных в баллах:

I стадия – минимальный эндометриоз (1–5 баллов);

II стадия – легкий эндометриоз (6–15 баллов);

III стадия – умеренный эндометриоз (16–40 баллов);

IV стадия – тяжелый эндометриоз (более 40 баллов).

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении эндометриоза, данное заболевание до сих пор остается предметом пристального интереса ученых и клиницистов. Эндометриоз наблюдается у 7–10% женщин репродуктивного возраста, имеет склонность к омоложению и доминирует в качестве причины хронических тазовых болей у женщин (80%) [1, 22]. Много дискуссий существует и вокруг подходов к лечению различных форм эндометриоза. Хирургические методики продолжают непрерывно совершенствоваться, однако важнейшее место стремительно занимают медикаментозные способы терапии, препараты для которой должны быть не только максимально эффективными, но и максимально безопасными. Совершенствуются и диагностические неинвазивные методики, к которым, прежде всего, относятся УЗИ - методики и биохимические маркеры.

1.2. История изучения эндометриоза.

Казалось бы, эндометриоз – это болезнь цивилизации. Сам термин «эндометриоз» появился лишь в 1892 году [8, 15]. Однако это не означает, что заболевание не было известно раньше, просто его не могли полноценно описать и диагностировать.

История изучения эндометриоза была недостаточно освещена, пока в 1999 году Винсент Кнапп (Vincent Knapp) не опубликовал научную статью: «Сколько лет эндометриозу? Еще одна серьезная работа по изучению истории

диагностики эндометриоза была опубликована в 2011 году под названием «Эндометриоз: древняя болезнь, древнее лечение» [107]. Ее автор, профессор Camran Nezhat, проанализировал большой объем архивных данных и на основе клинических и патологических признаков эндометриоза попытался проанализировать, как эволюционировали взгляды медицины на данное заболевание и на гинекологические боли.

С помощью анализа широкого набора данных Camran Nezhat удалось получить доказательства того, что «истерия», которая всегда считалась психологическим расстройством, вероятнее всего была проявлением эндометриоза. А если это действительно было так, то перед нами одна из самых серьезных ошибок диагностики в истории человечества.

Упоминание патологических изменений, характерных для эндометриоза, встречается еще в египетских папирусах (1600 г. до н.э.) и текстах дневнегреческих врачей. Но серьезный всплеск интереса к гинекологии случился значительно позже – в Новое время. К концу XVII века многие врачи сосредоточились на анатомической патологии матки. Одним из таких исследователей был Daniel Shron, в 1690 г. описавший в своей диссертации «Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Ulceri» клинику заболевания, соответствующего сегодняшним представлениям об эндометриозе. Помимо клинической картины он описал макроскопические признаки пораженных органов, показал наличие в тканях матки волокnistой, железистой и мембранный частей. Анатомия матки была описана необычайно точно. Shron описал и образования за пределами матки, которые были заполнены измененной кровью и достаточно четко указал, что при таком поражении существует только «два возможных исхода – смерть или бесплодие». К поражениям за пределами матки приводила именно застойная менструальная кровь. С особым вниманием исследовалась возможная наследственная предрасположенность к заболеванию.

Описанные макроскопические изменения в малом тазу точно соответствуют современным представлениям об эндометриозе, хотя и интерпретировались как воспаление и нагноение.

Внедрение микроскопа (1826 г., Джозеф Джексон Листер) стало поворотным моментом в медицине XIX века. Родоначальником микроскопической патологии стал Рудольф Вирхов. Он описал изменения, сходные с менструальными гематоцистами, называя их кистозной аденомиомой, мягкой миксоматозной кистой или мягкой апоматозной кистой.

В 1860 г. профессор патологической анатомии Венского университета барон Карл Фон Рокитанский (Karl von Rokitansky) впервые описал микроскопические изменения, наиболее характерные для эндометриоза: наличие желез эндометрия и стромы в патологических образованиях репродуктивных органов. Фактически Карл фон Рокитанский описал диффузный маточный аденомиоз и яичниковый эндометриоз (выявление тканей эндометрия в структуре яичника) [8, 15].

Первым, кто выделил болезнь под названием аденомиома («adenomyoma»), стал канадский гинеколог Томас Каллен (Thomas Cullen). Это явилось еще одним прорывом в учении об эндометриозе. Однако этот термин практически не использовался до тех пор, пока д-р Джон Симпсон не применил его в своей теории развития эндометриоза брюшины (в частности, ретроградной менструации) и данная патология стала известна как эндометриоз («endometriosis») – «болезнь внутри матки».

1.3. Эпидемиология.

Согласно последним данным, эндометриозом во всем мире болеют примерно 176 млн. женщин репродуктивного возраста (Adamson et al., 2010).

При нарушении оттока менструальной крови у женщин с врожденными аномалиями репродуктивных органов значительно повышается риск развития эндометриоза. Уменьшению вероятности развития эндометриоза способствуют удлиненные менструальные циклы, нерегулярные менструации, увеличение

числа родов. Малое число родов или их отсутствие связаны с увеличением риска развития эндометриоза [140].

Согласно данным Международной ассоциации эндометриоза у 50% пациенток с подтвержденным заболеванием симптомы возникли в возрасте 24 лет, у 21% – до 15 лет, у 17% – между 15 и 19 годами. По данным ретроспективного анализа диагностирован достаточно ранний средний возраст первичной манифестации болезни – 15,9 года. Учитывая, что от момента появления первых симптомов эндометриоза до установления правильного диагноза проходит около 6–7 лет и более, эндометриоз часто называют «упущенным» заболеванием [2]. Самые первые симптомы эндометриоза начинают появляться в тот момент жизни, когда женщины создают семью, строят карьеру и получают образование. Наличие бесплодия, связанного с эндометриозом, постоянная хроническая тазовая боль в течение многих лет, значительное снижение трудоспособности и качества жизни препятствуют полной реализации возможностей этих женщин в различных сферах жизни.

1.4. Этиология и патогенез.

Несмотря на интенсивное изучение, этиология этого загадочного заболевания все еще окончательно не ясна. В настоящее время все большее число исследователей относят его к разряду хронических системных воспалительных заболеваний. Без сомнения, этиопатогенез эндометриоза носит мультифакторный характер, включая генетические, эндокринные, иммунные факторы, с большей вероятностью проявляющиеся в неблагоприятных экологических условиях.

В настоящее время отсутствует единое мнение по вопросу клеточного происхождения эндометриоза. Основными механизмами, которые лежат в основе дефекта стромальных клеток, связанного с увеличением образования эстрогенов и простагландинов, а также резистентностью к прогестерону, являются нарушенная дифференциация эндометриоидных гетеротопических поражений и невозможность иммунной системы разрушить эндометриоидную

ткань [29]. В настоящее время из всех возможных изученных теорий патогенеза эндометриоза самой распространенной является гипотеза об имплантации жизнеспособных клеток эндометрия в области малого таза при ретроградной менструации, которая представлена J.A. Sampson [116]. Но этот процесс является физиологическим и его диагностируют у 70–90% женщин, а эндометриоз развивается только в 10% случаев. Во многих исследованиях выявлена способность имплантов эндометрия к быстрой инвазии в субперитонеальное пространство [141]. Данная теория может подтверждаться в таких клинических случаях, как увеличение частоты развития эндометриоза у женщин с пороками развития половых органов, когда возникают затруднения оттока менструальной крови, а также в большинстве случаев наличие левосторонних поражений яичников (60%). Это связано с расположением мезентерия сигмовидной кишки и аккумуляцией ретроградно перенесенных клеток в левой половине таза [137]. Есть сведения, что вероятность развития рецидива эндометриоза резко снижается после проведения абляции эндометрия [46]. Таким образом, любое лечебное воздействие, которое приводит к снижению пролиферативных процессов и уменьшает жизнеспособность клеток эндометрия, оправдано с позиций профилактики эндометриоза и его рецидивов. Параллельно с имплантационной была выдвинута метапластическая теория, основу которой составила возможность метаплазии эмбриональной брюшины или целомического эпителия. Метапластическая теория поясняла возникновение эндометриоза в местах, удаленных от брюшной полости. В настоящее время данная теория не нашла экспериментального подтверждения. Классические теории патогенеза эндометриоза все равно на данном этапе не могут в полном объеме объяснить главную причину развития заболевания: почему все-таки эндометриальные клетки способны существовать и функционировать за пределами свойственной им среды обитания, а не погибать? По-видимому, для развития эндометриоза необходимы следующие обстоятельства: способность эктопических эндометриоидных клеток к

выживанию и сохранению и, с другой стороны, отсутствие способности тканей уничтожить эти клетки.

Эндометриоз считается заболеванием с наследственной предрасположенностью. По данным многих цитогенетических исследований диагностированы количественные и структурные изменения нескольких хромосом в эндометриоидных гетеротопиях, которые характеризуют геномную нестабильность, являющуюся характерной особенностью заболевания [49]. С точки зрения генетической теории эндометриоз представляет собой результат аномального функционирования трех классов генов: включенных в ксенобиотический метаболизм, опосредующих воспалительные ответы и регулирующих действие стероидов [128]. В настоящее время продолжаются исследования, направленные на изучение связи воспалительной реакции с иммунным ответом. При эндометриозе изменения клеточного иммунитета выражаются в угнетении Т-клеточного иммунитета и активации поликлональных В-клеток. Макрофаги, которые скапливаются в перitoneальной жидкости больных эндометриозом, инициируют каскад реакций, в которые вовлечены хемокины, цитокины и факторы роста [128]. При наружном эндометриозе выявлены значительные изменения в активности протеаз и ингибиторов протеаз в перitoneальной жидкости [12]. В результате происходит изменение апоптоза при снижении активности катепсинов и повышении активности их ингибиторов и увеличение инвазивного потенциала самого эндометрия благодаря повышению активности плазмина, который является одним из основных дезинтеграторов межклеточного матрикса. Таким образом, эндометриальные клетки, которые попадают в перitoneальную жидкость с измененными свойствами, не подвергаются апоптозу и внедряются в брюшинный покров. Доказано, что в перitoneальной жидкости у пациенток с эндометриозом повышается содержание комплемента, трансдермального фактора роста b (ТФР-b), гликоделина, интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) и других факторов. В свою очередь, концентрация эндотелиального фактора роста (ЭФР), фактора роста

фибробластов (ФРФ), ИЛ-2, -4, -12 интерферона-г уменьшается [54]. Цитокины служат своего рода посредниками межклеточных взаимодействий, регулируют кроветворение, иммунный ответ, клеточный цикл в различных тканях. ИЛ-1 индуцирует синтез простагландинов, накопление коллагена и образование фибриногена, стимулирует пролиферацию фибробластов, те процессы, которые способствуют фиброзу и образованию спаек, характерных для эндометриоза. У больных эндометриозом выявляется полиморфизм генов, которые ассоциированы со снижением фибринолиза. Таким образом, образование спаек оказывается не результатом функционирования гетеротопий, а следствием генных и иммунных поломок, лежащих в основе возникновения эндометриоза. Макрофаги участвуют в повышении синтеза простагландинов наряду с цитокинами. Избыточная концентрация простагландинов в тканях и в системном кровотоке отвечает, как и цитокины, за клиническую симптоматику эндометриоза – боль, менструальную дисфункцию и бесплодие [128]. Важно, что с помощью понимания процессов, связанных с воспалительной реакцией и иммунным ответом, появляются возможности открыть новые методы лечения, которые помогут снизить воспалительные нарушения и внести изменения в иммунный статус. У женщин с эндометриозом в перitoneальной жидкости и в тканях концентрируются факторы роста, содержание при эндометриозе которых может меняться, и они отражают активацию макрофагов и оказывают мощное воздействие на баланс процессов клеточной пролиферации и апоптоза. Вместе с СЭФР и ТРФ- β в очагах эндометриоза выявляется повышенная экспрессия инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), а концентрация связывающих протеинов в эндометриоидных гетеротопиях оказывается сниженной по сравнению с нормальным эндометрием. Процессы пролиферации поддерживаютсяprotoонкогенами, например, онкопротеином С-мус, высокая экспрессия которого обнаружена в эндометриоидных гетеротопиях. В эндометриоидных клетках снижаются процессы апоптоза наряду с повышением пролиферативной активности. Данный факт вместе с ослаблением Т-клеточного иммунитета создает предпосылки для выживания

имплантов вне слизистой оболочки матки [57]. Клетки эндометриоидных гетеротопий обладают повышенной жизнеспособностью и инвазивной способностью. По-видимому, эта способность к инвазии, которая присуща и нормальным эндометриальным клеткам, обусловлена повышенной экспрессией матриксных металлопротеиназ (ММП). ММП стимулируют ангиогенез и служат дополнительным фактором неоваскуляризации эндометриоидных очагов вместе с ФРФ, ИЛ-6, ИЛ-8 и СЭФР [128]. Пути внешнего влияния на аутокринную и паракринную регуляцию и межклеточное взаимодействие осуществляются через систему гормонального контроля. Все описанные процессы, опосредуемые цитокинами, факторами роста, другими биологически активными веществами, зависят от концентрации и циклических колебаний стероидных гормонов. Именно эта зависимость лежит в основе патогенеза и становится основанием для назначения терапии при эндометриозе.

Гормональную зависимость эндометриоза не следует понимать просто как стандартную реакцию на избыток эстрогенов и дефицит прогестерона. В числе генетических детерминант заболевания есть и измененная реакция на стероидные гормоны. Эндометриоидные импланты менее чувствительны к гормонам, чем нормальный эндометрий. Данный факт подтверждается снижением экспрессии рецепторов эстрадиола и прогестерона, зависящей от степени удаленности очага поражения от матки. Кроме всего прочего, при эндометриозе наблюдаются обусловленные генетически аномалии рецептора прогестерона. Эндометриоидные гетеротопии способны синтезировать эстрогены на локальном уровне при снижении чувствительности к прогестерону. Повышенная экспрессия ароматазы свидетельствует об этом. При эндометриозе создается прецедент не системного, а тканевого гормонального дисбаланса со смещением акцента в сторону пролиферативных эстрогеновых влияний. Таким образом, эндометриоз является генетически обусловленным заболеванием, в основе которого лежат аномалии внутриклеточных процессов и межклеточного взаимодействия, создающие

условия для выживания и развития эндометриальных клеток за пределами слизистой оболочки матки.

1.5. Особенности клинических проявлений различных форм эндометриоза.

Эндометриоз – рецидивирующее, прогрессирующее заболевание, которое ухудшает качество жизни из-за выраженного болевого синдрома, эмоциональных нарушений в связи с бесплодием, страхом рецидива и повторного оперативного вмешательства.

Основными клиническими проявлениями эндометриоза являются боль, эндометриоидные кисты, бесплодие, нарушение менструального цикла, кровотечения.

Специфичным и наиболее распространенным симптомом эндометриоза является болевой синдром [85]. Боль может носить различный характер: циклический (дисменорея) и постоянный. Может быть связана с половым актом (диспареуния), иррадиировать в поясничную область, промежность, задний проход, крестец, копчик. Боль при эндометриозе разнообразна, зависит в большей мере от локализации процесса, чем от степени его распространения. Даже кисты яичников больших размеров могут не проявляться болью и диагностироваться случайно при проведении профилактического осмотра или ультразвукового исследования. Напротив, минимальный эндометриоз прямокишечно-влагалищной перегородки тазовой брюшины, крестцово-маточных связок зачастую может проявляться выраженным болевым синдромом.

Для эндометриоза ретроцервикальной области характерна боль в районе крестца (72%), которая может иррадиировать в поясницу и верхние отделы живота, 30% пациенток могут страдать тяжелой диспареунией. У пациенток с тяжелыми формами глубокого инфильтративного эндометриоза болевой синдром может достигать наивысшей интенсивности. Частым симптомом эндометриоза является предменструальное или менструальное усиление боли. Оценка выраженности болевого синдрома носит субъективный характер, но

именно такое представление о тяжелой, умеренной или легкой боли определяет индивидуальную тактику ведения каждой пациентки. Оценка интенсивности болевого симптома имеет широкое применение в процессе терапии эндометриоза. При этом используются визуальные аналоговые шкалы боли (ВАШ).

Эндометриоз является одной из важнейших причин формирования синдрома хронической тазовой боли, которая часто сочетается с функциональными болевыми синдромами, включая синдром раздраженного кишечника, цисталгию и миалгию тазового дна [85]. Нарушения со стороны мочевыделительной системы или кишечника могут затруднять дифференциальную диагностику и здесь важно понимать, что первоисточник тазовой боли далеко не всегда удается четко идентифицировать. У каждой третьей больной аденомиозом присоединяются такие жалобы, как учащенное мочеиспускание, недержание мочи. Довольно частое сочетание эндометриоза с интерстициальным циститом и синдромом раздраженного кишечника вносит дополнительные симптомы в клиническую картину заболевания: цисталгию, дизурию, дисхезию (болезненная дефекация), расстройства стула. Наличие подобных жалоб со стороны смежных органов всегда настораживают в отношении экстрагенитального эндометриоза [52], однако необходимо помнить об эстрогензависимой тазовой гипералгезии и возможности существования иной причины боли, даже при наличии эндометриоза.

Длительное присутствие болевых ощущений формирует синдром хронической тазовой боли, при котором боль наблюдается в течение 15 дней в месяц и более на протяжении шести последовательных месяцев. Хроническая тазовая боль способствует возникновению, поддержанию и усилинию тревожно-депрессивных нарушений, которые по принципу обратной связи усиливают и хронизируют боль, создавая порочный круг.

У 77,2% пациенток, страдающих эндометриозом, частым проявлением являются психоэмоциональные нарушения: неустойчивое настроение, эмоциональная лабильность (55,6%), раздражительность, бессонница (12,3%),

тревожность, фобии, ипохондрия, истерия, депрессия (9,3%). Существование симптомов эндометриоза в течение длительного времени формирует психопатическую личность, которая характеризуется аутизацией, аффективной ригидностью и интравертированностью [74]. У 54,9% больных имеются объективные симптомы вегетативной дисфункции. В структуре вегетативной дистонии доминируют кардиоваскулярные симптомы, дисрегуляторные расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта, нарушения потоотделения. Психопатологические реакции при эндометриозе, ассоциированном с хронической тазовой болью, расцениваются как вторичные, усугубляющие субъективное ощущение боли, сопровождающиеся вегетативной дисфункцией и приводящие к дезадаптации женщин [50].

Бесплодие диагностируется у пациенток с эндометриозом приблизительно в половине всех случаев. Причинно-следственные отношения между этими двумя состояниями до конца не ясны. Возможно, что эндометриоз может сам обуславливать бесплодие, так как приводит к развитию спаечного процесса в малом тазу, вторичному расстройству овуляторной функции яичников, что также характерно при длительной тазовой боли, декомпенсирующей центральные механизмы регуляции менструального цикла. Но патофизиология эндометриоза может оказывать значимое влияние и в нарушениях процессов оплодотворения, транспорта и имплантации плодного яйца. В таком случае можно говорить о том, что бесплодие формируется параллельно с эндометриозом. Одним из факторов патогенеза бесплодия являются значительные электролитные сдвиги в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, так как они приводят к нарушению процессов миграции мужских гамет по половому тракту женщины, уменьшая подвижность сперматозоидов [12]. Какие бы ни были причины бесплодия, приходится утверждать, что, как и при тазовой боли, четкой связи между выраженностью процесса и нарушением fertильности не прослеживается.

1.6. Новейшие достижения в неинвазивной диагностике эндометриоза.

В настоящее время наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) является одним из самых распространенных гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Эндометриоз представляет собой наличие эндометриоидной ткани за пределами матки, характеризуется как заболевание, связанное с тазовой болью и бесплодием. Это затрагивает приблизительно 10% женщин репродуктивного возраста (GIUDICE и Kao, 2004), хотя его распространенность у женщин с хронической тазовой болью намного выше, и бесплодие наблюдается у 30–50% больных эндометриозом (Американское Общество по Репродуктивной медицине, 2004г). Заболевание имеет значительные социально-экономические последствия для отдельных людей и общества в целом (Simoens и соавт., 2007). Установление правильного диагноза при эндометриозе часто проблематично, поскольку симптомы могут быть неспецифическими и связанными с множеством различных условий (Giudice и Kao, 2004). Методы визуализации, такие как трансвагинальное УЗИ и магнитно-резонансная томография, могут помочь определить наличие эндометриоза яичников или ректовагинальных эндометриоидных разрастаний, но они не имеют никакого значения в диагностике перитонеального эндометриоза [104, 81]. Следовательно, он может быть диагностирован только хирургическим методом [81].

На сегодняшний день диагностировано множество потенциальных механизмов патогенеза, которые лежат в основе инициирования, персистирования или прогрессирования эндометриоза. В результате многочисленных исследований достигнут консенсус, согласно которому хронический воспалительный процесс в пределах брюшины малого таза играет ключевую роль в генезе эндометриоза [132]. Накапливается все больше сведений в пользу того, что результатом локальных воспалительных нарушений при эндометриозе может стать системный хронический воспалительный

«ответ», который приводит к серьезным нарушениям в других тканях или системах организма женщины.

Известно, что хроническое воспаление — фактор риска развития дегенеративных заболеваний, таких как атеросклероз, дегенеративные заболевания суставов, онкологические заболевания, деменция, воспалительные заболевания кишечника и др.

Следовательно, эндометриоз можно рассматривать как потенциальный фактор риска для развития широкого спектра других заболеваний, которые могут оказывать негативное воздействие на здоровье женщин в течение всей жизни.

Перед учеными, исследующими эндометриоз, стоят три основные задачи:

- разработка новых, неинвазивных биомаркеров для ранней диагностики эндометриоза, четкое определение «ответа» на проводимое лечение и своевременное установление прогрессирования заболевания;
- подтверждение того, что хронический воспалительный процесс, вовлекающий брюшину малого таза, является значимым фактором риска для других системных нарушений и заболеваний в удаленных органах и тканях;
- разработка новых профилактических или терапевтических вмешательств, которые на клеточно-молекулярном уровне приведут к снижению как проявлений перитонеального эндометриоза, так и его системных воспалительных последствий [132].

Симптомы часто неспецифичны, поскольку они могут имитировать те, которые связаны с другими хроническими заболеваниями, такими как синдром раздраженной толстой кишки и воспалительных заболеваний органов малого таза. Кроме того, в подавляющем большинстве случаев требуется хирургическое вмешательство, чтобы выставить окончательный диагноз [5]. Таким образом, способность диагностировать пациентов с большей легкостью, с использованием менее инвазивных средств (например, биомаркера), будет иметь большое значение, особенно если тот же биомаркер может быть

использован для контроля эффективности лечения. Таким образом, определение такого биомаркера или панели биомаркеров, может быть эффективным инструментом для диагностики эндометриоза без необходимости хирургического вмешательства. В связи с этим ведущую роль в диагностике эндометриоза приобретают маркеры для неинвазивной диагностики, анализ уровней которых может дать более полную картину о степени распространенности заболевания и своевременно решить вопрос о необходимости хирургического лечения (особенно повторного), ибо девиз сегодняшнего времени: «одна или ни одной операции в жизни».

Большинство последних исследований было сосредоточено на отдельных маркерах и многие результаты были противоречивыми. Некоторые обзоры литературы были опубликованы, но большинство авторов не смогли использовать методы, которые в настоящее время рекомендуются для систематических обзоров диагностических тестов (Левин и соавт., 1994; Строуп и соавт., 2000).

Неинвазивный тест для диагностики эндометриоза был бы необходим женщинам с тазовой болью и/или бесплодием при нормальном ультразвуковом исследовании. Это включает почти все случаи минимально выраженного эндометриоза, некоторые случаи эндометриоза тяжелой степени без явной видимой овариальной эндометриомы и у пациенток с тазовыми спайками и / или другой патологией таза, которым необходимо провести хирургическое вмешательство для лечения хронической тазовой боли и/или бесплодия [41, 142, 10].

Выявлено более 100 возможных биомаркеров, которые были исследованы. Однако ни в одном исследовании не было четко показано, какой маркер наиболее подходит для клинического использования. Некоторые из них, несомненно, являются многообещающими в качестве диагностических средств, но должны были быть проведены дальнейшие исследования, чтобы установить их истинную ценность в клинической практике.

В настоящее время единственный способ окончательного диагностирования эндометриоза – через лапароскопическую операцию, предпочтительно с гистологическим подтверждением [81], что объясняет задержку диагностики эндометриоза (между появлением симптомов и постановкой диагноза) 6–11 лет [68, 79, 109].

До сих пор не удалось определить наличие эндометриоза на основе симптомов, клинического обследования или анализов крови.

Во-первых, диагноз «эндометриоз» на основе симптомов не является надежным. Хотя связь между эндометриозом и симптомами, такими как дисменорея, неменструальные тазовые боли, диспареуния и бесплодие широко признаётся [63, 33, 121, 62], прогностическое значение этих симптомов для диагностики эндометриоза ограничено [61, 51, 102].

Во-вторых, только лишь проведение влагалищного исследования может оказаться недостаточным для обнаружения эндометриоза до лапароскопической операции [76], а у многих женщин с эндометриозом не обнаружено отклонений от нормы во время клинического обследования [55].

В-третьих, трансвагинальное ультразвуковое исследование является необходимым диагностическим методом обнаружения яичниковых эндометриоидных кист, но не исключает перитонеального эндометриоза, связанного с эндометриозом спаечного процесса [104, 81, 56, 39, 38].

В-четвертых, не существует анализа крови для диагностики эндометриоза. Хотя СА-125, цитокины, ангиогенные и факторы роста дифференциально экспрессируются в периферической крови женщины с эндометриозом по сравнению с контрольной группой [42, 112, 98], до сих пор ни одного биомаркера или панели биомаркеров не было утверждено в качестве неинвазивного теста для диагностики эндометриоза.

Хотя диагностическая ценность многих биомаркеров при эндометриозе остается далеко не ясной, некоторые из них внушают большие надежды.

Кровь является важным потенциальным источником биомаркеров, поскольку она позволяет проводить повторные измерения и очень подходит для

измерений с высокой точностью. Предполагаемые биомаркеры эндометриоза – это, главным образом, гликопротеины, факторы роста или адгезии, гормоны или белки, связанные с иммунологией или ангиогенезом. Ведется интенсивный поиск возможных биомаркеров, которые могли бы использоваться для ранней диагностики, выявления женщин, нуждающихся в профилактике, а также для контроля эффективности лечения.

В исследовании Vodolazkaia et al., которое включало 28 предполагаемых биомаркеров, в зависимости от их потенциальной роли в патогенезе эндометриоза, с использованием многомерного логистического регрессионного анализа УЗИ – негативный эндометриоз был диагностирован с помощью модели, которая сочетала менструальные плазменные уровни пяти биомаркеров (СЭФР-А, аннексин V, СА-125 и гликоделин А/ растворимые молекулы межклеточной адгезии-1).

Данное исследование подтвердило, что панели биомаркеров могут улучшить чувствительность и специфичность диагностического теста по сравнению с проведением диагностики с помощью какого-либо одного биомаркера.

Актуальность выбранной диагностической панели (аннексин V, СЭФР-А, СА-125 и растворимые внутриклеточные адгезивные молекулы-1/ гликоделин А) подтверждается тем фактом, что выбранные биомаркеры принимают участие в апоптозе, ангиогенезе, адгезии, которые имеют прямое отношение к патогенезу эндометриоза.

Аннексин V – маркер апоптоза, полуинвазивный биомаркер для диагностики эндометриоза [87]. Действительно, изменения в регуляции апоптоза в эутопическом и внематочном эндометрии у женщин, страдающих эндометриозом, могут способствовать выживанию клеток эндометрия в брюшной полости и развитию эндометриоза [127].

Гликоделин А – промотор неоваскуляризации и пролиферации клеток, был исследован в сыворотке женщин с эндометриомой. Было обнаружено достоверное увеличение гликоделина А в сыворотках женщин с эндометриомой по сравнению с контрольными пациентками, подвергающимися стерилизации

или имеющие доброкачественные кисты яичников и продемонстрировано потенциальное использование гликоделина А в качестве биомаркера для эндометриоза яичников с чувствительностью 82,1% и специфичностью 78,4% [130, 86, 40, 129].

Растворимые внутриклеточные адгезивные молекулы-1.

Для диагностики различных воспалительных заболеваний многочисленные данные литературы свидетельствуют о большой ценности определения в сыворотке крови растворимых форм активационных рецепторов адгезии. Одной из таких форм является растворимая форма молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), экспрессия которой быстро возрастает под воздействием провоспалительных цитокинов: γ -интерферона, интерлейкина-18 (ИЛ-1 β), фактора некроза опухолей (ФНО) [142, 10, 9, 18, 20]. Молекулы ICAM-1 сбрасываются с клеток и определяются в плазме как sICAM-1. На сегодняшний день разработаны методы определения sICAM-1 в плазме, которые широко применяются в диагностике многих инфекционных заболеваний различной этиологии, таких как системная красная волчанка, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, онкологические заболевания, преэклампсия, эклампсия. Однако значение этого показателя при эндометриозе остается малоизученным. Данные литературы об изучении уровня sICAM-1 у пациенток с перitoneальным эндометриозом носят противоречивый характер [48, 97, 120, 123].

На сегодняшний день отсутствуют работы, которые бы показали четкую корреляцию между степенью распространения эндометриоза и уровнем sICAM-1, однако есть исследования, в которых при определении содержания данной молекулы с другими маркерами (например, CA-125) отмечается повышение совокупной специфичности и чувствительности диагностики у больных с тяжелыми формами эндометриоза [123].

Использование **СА-125** в качестве биомаркера крови для эндометриоза было широко изучено [32, 124]. Несколько исследований продемонстрировали полезность СА-125 для диагностики эндометриоза и его корреляции с тяжестью

болезни, особенно эндометриоидных кист яичников [114]. Однако СА-125 не специфичен для эндометриоза, будучи опухолевым маркером, повышенным также при раке яичников. В дополнение к этому отсутствию специфичности, чувствительность к обнаружению всех стадий эндометриоза низка [16]. Согласно метаанализу Mol et al., чувствительность к эндометриозу I–IV стадии составляла 50%, а специфичность – 72%. Для эндометриоза стадии III–IV чувствительность 60% может быть получена со специфичностью 80% [103]. Тем не менее, СА-125 в периферической крови не хватает для диагностики в качестве одного биомаркера эндометриоза.

Особую значимость представляют белки семейства гликопротеинов – **сосудистые эндотелиальные факторы роста (СЭФР), особенно СЭФР-А.**

Рост эндометриотического поражения поддерживается фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) – секretируется эктопическим эндометрием, действующим на эндотелиальные клетки брюшины, чтобы вызвать ангиогенез. Блокирование этого взаимодействия с помощью анти-VEGF-А-терапии уменьшает количество эндометриоидных повреждений. Вероятно, что дополнительное взаимодействие между эктопическим эндометрием и компонентами тканей брюшины также играет роль в патогенезе эндометриоза [78].

Семейство ангиогенных молекул СЭФР участвует как в процессах физиологического ангиогенеза, так и в процессах развития патологических состояний, характеризующихся чрезмерно активным ангиогенезом [72, 37], модулируя пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, обеспечивая формирование сосудистого компонента опухолей и эндометриоидных гетеротопий, обусловливая их активный рост.

СЭФР-А – сильный митоген и стимулятор миграции эндотелиальных клеток, обнаруживается и при физиологических, и при патологических процессах. В нескольких исследованиях было показано, что СЭФР-А не только индуцирует ангиогенез, но также является фактором, обеспечивающим выживание опухолевых клеток и эндотелия, защищая их от апоптоза [71]. Повышение

локальной продукции эстрогенов коррелирует с увеличением уровня СЭФР-А как в эпителии железистых клеток, так и в строме эндометрия и с усилением процессов неоваскуляризации вокруг эндометриоидных очагов. Фактор роста эндотелия сосудов является одним из ведущих ангиогенных факторов, кроме того, он обладает антиапоптическим действием на стромальные клетки эндометрия, действуя через систему Fas/FasL. СЭФР-А повышает экспрессию FasL, подавляя апоптоз и увеличивая пролиферацию эндотелиальных и эндометриоидных клеток при НГЭ [54]. До сих пор не решен вопрос об источнике чрезмерной продукции СЭФР-А, по-видимому, не только эндометриоидные очаги, но и перитонеальные макрофаги обладают способностью синтезировать и секретировать этот ростовой фактор.

Развитие надежных неинвазивных методов диагностики эндометриоза привело бы к улучшению диагностики заболевания на 15%, что может усовершенствовать постановку правильного диагноза в 44 – 59% случаев.

1.7. Консервативное лечение эндометриоза.

Эндометриоз является хроническим и часто прогрессирующим заболеванием, преобладающим симптомом которого является боль. Не всегда характер заболевания определяется частотой или тяжестью клинических проявлений и его этиология до сих пор остается малоизученной. Учитывая, что специфического лечения эндометриоза не существует, оно должно быть эффективным и безопасным, нацеленным на облегчение симптомов и использоваться до возраста менопаузы или пока не встанет вопрос о планировании беременности (Рекомендации SOGC, 2010).

При выборе метода лечения пациенток с эндометриозом врач сталкивается с трудностями, которые определяются многими факторами: не изученные до конца этиология и механизмы формирования боли; отсутствие неинвазивных диагностических маркеров эндометриоза; негативное влияние на качество жизни; вовлечение в патологический процесс окружающих тканей и органов; высокая частота рецидивирования.

Эндометриоз повышает риск формирования бесплодия. Развитие бесплодия или невынашивания беременности определяется клинической формой и топографией эндометриоидных поражений. Возможность наступления беременности с последующим рождением здорового ребенка после адекватного комплексного лечения эндометриоза весьма велика. Беременность, закончившаяся родами и лактацией, достоверно снижает риск рецидива эндометриоидных поражений.

Эндометриоз может поражать мочевой пузырь, глаза, легкие, кишечник, сфинктер прямой кишки.

В связи с развитием хронического болевого синдрома, порой крайне выраженного, эндометриоз существенно снижает качество жизни больных, что может привести даже к депрессии и астенизации пациенток.

В связи с развитием спаечного процесса в области эндометриоидных поражений возникает нарушение анатомо-топографических взаимоотношений внутренних гениталий и органов малого таза. Повышается риск нарушения функции тех органов, которые оказались вовлечеными в спаечный процесс. По данным литературы описаны критерии ракового процесса, развивающегося в эндометриоидном очаге (1% всех случаев эндометриоза яичников и 0,3% случаев эндометриоза, имеющего внеяичниковую локализацию) [8].

На наш взгляд, выбор метода терапии эндометриоза зависит от цели лечения, которая связана с конкретной клинической ситуацией пациентки на данный момент времени и её fertильными планами. Цель лечения должна быть четко сформулирована к началу терапии.

Прагматический подход к лечению эндометриоза заключается в том, что следует лечить пациентку, а не заболевание [135]. Если главным проявлением эндометриоза является боль, необходимо купировать болевой синдром; если основная проблема для пациентки – бесплодие, необходимо восстановить fertильность.

Главные задачи лечения эндометриоза состоят в следующем:

- своевременная диагностика;

- удаление очага эндометриоидных поражений;
- уменьшение интенсивности болевого синдрома;
- восстановление и сохранение fertильности;
- предотвращение прогрессирования заболевания;
- профилактика рецидивов эндометриоза, сведение к минимуму вероятности повторного хирургического вмешательства.

Лечение эндометриоза должно быть индивидуально подобранным, исходя из целей конкретной пациентки, эффективным и безопасным при длительном применении. Частота рецидивов после хирургического лечения составляет 15 – 21% через 1 – 2 года, 36 – 47% через 5 лет и 50 – 55% через 5 – 7 лет [4]. Рецидивирование эндометриоза имеет наиболее высокую вероятность при глубоком эндометриозе или в случае невозможности удаления всех очагов. Частота рецидивирования эндометриоидных кист яичников в течение 2–5 лет после операции достигает 30% [4]. В настоящее время наиболее оптимальным признается комбинированный метод лечения, который предусматривает одно оперативное вмешательство с последующей длительной медикаментозной терапией, в зависимости от возраста и репродуктивных планов пациентки. Гормональная терапия при комплексном лечении эндометриоза эффективна, достаточно безопасна, является профилактикой рецидивирования и прогрессирования заболевания, а также снижает риск повторного оперативного вмешательства.

Одной из важнейших проблем лечения эндометриоза является снижение овариального резерва после хирургического удаления эндометриоидных поражений, что в большинстве случаев оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию. Поэтому цель системного лечения эндометриоза в течение всей жизни – максимально эффективное использование медикаментозной терапии, чтобы избежать повторных хирургических вмешательств.

Эмпирическая гормональная терапия может быть использована при лечении пациенток с симптомами, свидетельствующими о высокой вероятности наличия

эндометриоза, а адьювантная терапия – для профилактики рецидивов после лапароскопического оперативного удаления видимых очагов, капсулы эндометриоидной кисты либо удаления эндометриоза при инфильтративной форме заболевания (ретроцервикальной локализации, мочевого пузыря и др. локализаций).

Медикаментозная терапия для длительного лечения эндометриоза должна обладать набором следующих свойств:

- быть эффективной;
- максимально безопасной;
- обеспечивать профилактику рецидивов заболевания;
- не снижать качество жизни;
- иметь возможность неоднократного, длительного или даже пожизненного применения;
- уменьшать риск повторного оперативного вмешательства;
- применяться до того момента, когда желательна беременность, и далее до возраста менопаузы.

Одобренными препаратами для лечения эндометриоза являются: агонисты ГнРГ и гестагены (диеногест).

КОК широко применялись без одобренных показаний (off-label) в качестве первой линии терапии для уменьшения интенсивности боли, связанной с эндометриозом [107] и воспринимались большинством врачей как эффективное и безопасное лечение. Действительно, эти препараты эффективны для лечения дисменореи и большинство женщин (60–95%) отмечают облегчение болевого синдрома [140], однако имеется недостаточно доказательных данных, подтверждающих безопасность длительного применения КОК для лечения эндометриоза.

Не стимулирует ли эстрогенный компонент КОК риск возникновения и прогрессирования эндометриоза, который относится к числу эстроген-зависимых заболеваний? Не маскируют ли КОК симптомы эндометриоза, не удлиняют ли постановку диагноза? Эстрогенный компонент в составе этих

препаратов теоретически может стимулировать прогрессирование и риск возникновения эндометриоза.

Современный взгляд на консервативную терапию эндометриоза основан на теории терапевтического окна Barbieri (гипотеза «пороговой концентрации эстрогенов», которая была предложена в 1992 г.) и заключается в создании эстрогенного дефицита с уровнями эстрадиола не ниже 30 пг/мл и не выше 40 пг/мл, при которых не стимулируется рост эндометриоидных очагов (рисунок 1).

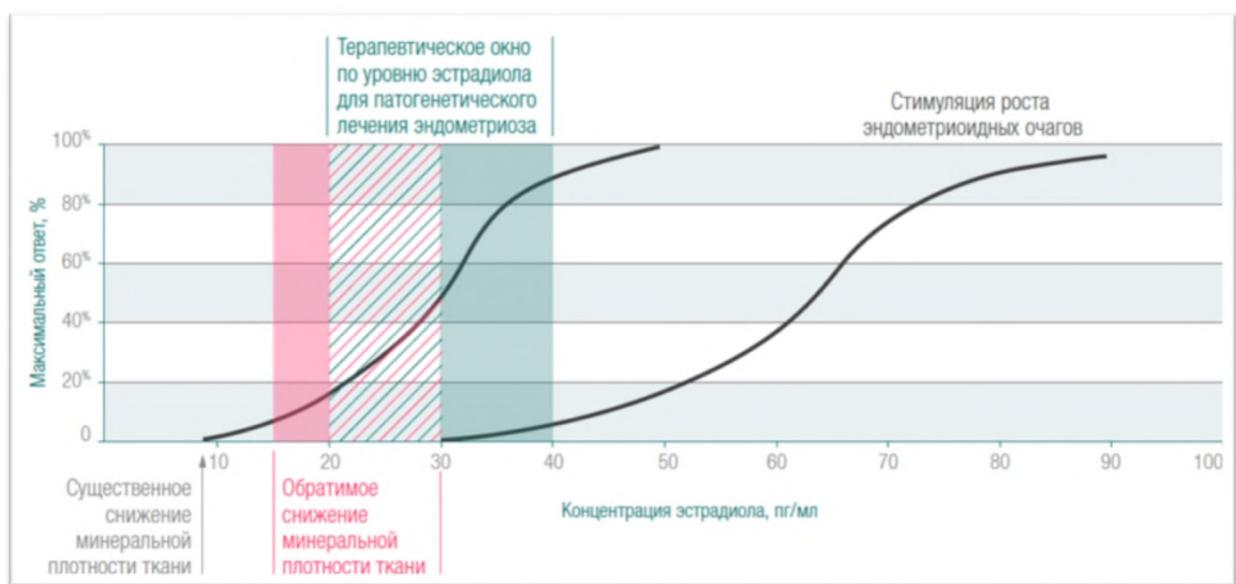


Рисунок 1. Терапевтическое окно по уровню эстрадиола для патогенетического лечения эндометриоза.

По данным (Franc Ludicke et al, 2001), в течение 7-дневного перерыва приема КОК отмечено отсутствие полного подавления овариальной активности, созревания фолликулов и возрастания уровня эстрадиола в крови (рисунок 2.).

При приеме КОК превышается терапевтический уровень концентрации эстрогенов, необходимый для предотвращения прогрессирования эндометриоза*

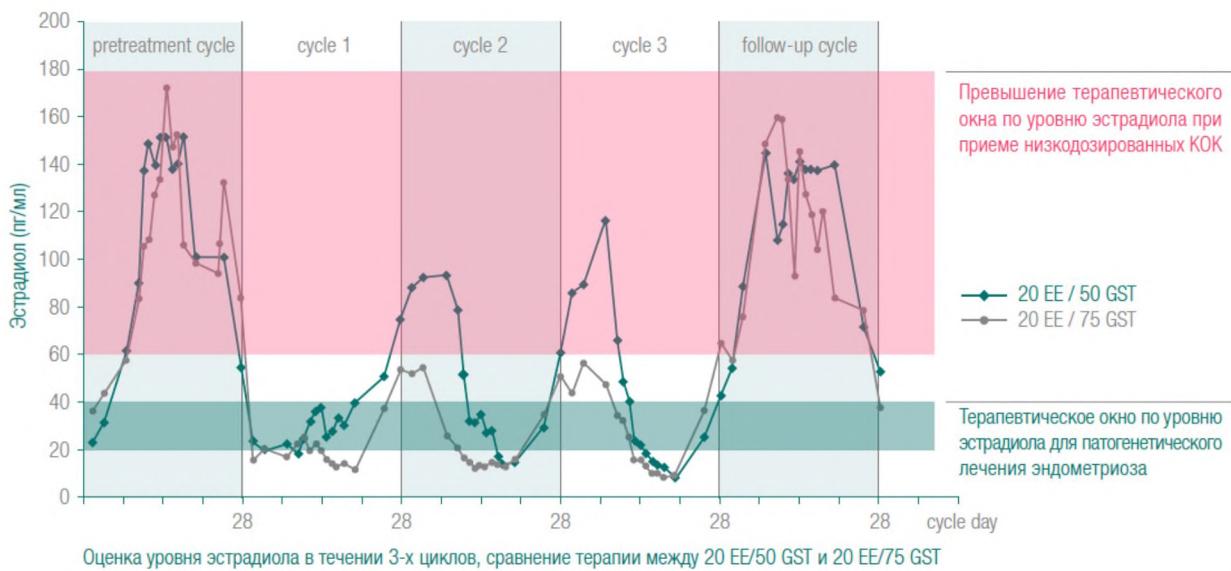


Рисунок 2. Оценка уровня эстрадиола в течение 3-х циклов при приеме 2 видов КОК.

Длительное использование КОК может отложить постановку диагноза эндометриоза и симптомы заболевания могут возобновиться после прекращения лечения. Невозможно исключить вероятность того, что защитный эффект КОК (временное подавление болевых симптомов) при эндометриозе приводит к отсрочке хирургической оценки заболевания [134]. Другое исследование показало, что при распространенном назначении КОК по поводу дисменореи, в последующем у пациенток диагностируется хирургически подтвержденный эндометриоз. В случае назначения этих препаратов по поводу тяжелой первичной дисменореи – глубокие инвазивные формы заболевания [53]. В систематическом обзоре показано, что в отличие от дисменореи, КОК не оказывают должного влияния на хроническую тазовую боль и диспареунию [119].

Накоплен большой опыт назначения длительных курсов агонистов ГнРГ при таких гормонально-зависимых заболеваниях, как эндометриоз. Длительное

использование агонистов ГнРГ с добавлением поддерживающей терапии является безопасным и приемлемым подходом к ведению пациенток, у которых тазовая боль с трудом поддается лечению и предполагается более длительная терапия. Таким образом, продолжительное назначение агонистов ГнРГ с поддерживающей терапией возможно при тяжелых формах эндометриоза с агрессивным течением, особенно с вовлечением соседних органов, и в случае безуспешных предыдущих операций.

Наружный генитальный эндометриоз – эстрогензависимое заболевание, поэтому патогенетически обоснованная терапия эндометриоза направлена не только на подавление синтеза эстрогенов яичниками, но и на уменьшение их выработки в самих эндометриоидных гетеротопиях. Правильно и грамотно подобранная терапия генитального эндометриоза значительно уменьшает выраженность болевого синдрома, уменьшает степень распространения эндометриоза, способствует восстановлению репродуктивной функции, максимально снижает процент рецидива заболевания, а также улучшает качество жизни больных [26]. Длительное медикаментозное лечение эндометриоза может проводиться у женщин, не нуждающихся в беременности на данный момент времени, но желающих сохранить фертильность, которая снижается при прогрессировании заболевания и проведении нескольких безуспешных операций в анамнезе, особенно на яичниках [23].

Механизм действия агонистов ГнРГ включает в себя две фазы. Первая – кратковременная фаза стимуляции или «вспышки», которая проявляется повышением содержания в крови лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и, как следствие, ведет к возрастанию эстрадиола и, в меньшей степени, прогестерона в крови. Вторая – фаза десенситизации гипофиза: гонадотрофы остаются резистентными к стимуляции, и уровень гонадотропинов в крови снижается. Интенсивность и длительность второй фазы зависят от дозы агонистов ГнРГ [77].

Длительное время считалось, что основным механизмом действия агонистов ГнРГ является подавление секреции эстрадиола яичниками. Однако данный

класс препаратов имеет разнонаправленное влияние на очаг эндометриоза – антипролиферативное, проапоптотическое, антиангиогенное [111, 131, 45, 101, 93, 110, 90]. На фоне применения агонистов ГнРГ происходит уменьшение чувствительности эндометриоидных очагов к тромбину, что сопровождается уменьшением воспалительной реакции и прекращением кровотечения. Известно, что тромбин и его специфические, активируемые протеазой рецепторы участвуют в воспалении, пролиферации клеток и кровотечении. Получила подтверждение роль в патогенезе генитального эндометриоза фермента ароматазы, осуществляющего конвертацию андрогенов в эстрогены. Известно, что эндометриоидные очаги способны самостоятельно продуцировать эстрогены и поэтому существовать и самоподдерживаться автономно в связи с повышенной экспрессией ароматазы в очаге эндометриоза [17, 47]. Учитывая, что терапия агонистами ГнРГ приводит к подавлению ароматазной активности, она является патогенетически обоснованной [80, 82].

Применение агонистов ГнРГ приводит к снижению уровня мидкайна в фолликулярной и перитонеальной жидкостях у больных с эндометриозом [108, 111]. Мидкайн – фактор роста, связанный с хемотаксисом, ангиогенезом, митотической активностью, он участвует в воспалении, что обуславливает его важнейшую роль в патогенезе эндометриоза [106].

Определено, что пролиферация в нормальном эндометрии начинается при уровне эстрадиола порядка 40–50 пг/мл, для других органов данный показатель ниже. Согласно гипотезе профессора R.L. Barbieri, для роста эндометрийподобной ткани необходимы высокие концентрации эстрадиола (от 100 до 300 пг/мл) и существует терапевтическое окно по уровню эстрадиола в сыворотке крови (30–40 пг/мл), при котором рост эндометриоидных очагов не стимулируется [34, 35]. По данным исследований, уровень эстрадиола в плазме крови на фоне лечения агонистами ГнРГ приближен к терапевтическому окну с максимальным профилем безопасности [65, 2, 88, 92]. Патофизиология развития эндометриоза неразрывно связана с формированием его основного симптома – хронической тазовой боли.

Чрезвычайная сложность ведения пациенток с эндометриозом с выраженным болевым синдромом побуждает нас всякий раз задаваться вопросом: какова основная цель лечения? Следует признать, что эндометриоз – болезнь, которая кардинально и полностью не лечится. Одной из главных задач в лечении пациенток является улучшение качества их жизни. Агонисты ГнРГ позволяют быстро достичь купирования болевых симптомов, а для женщин, страдающих от тазовой боли, это крайне важно [14].

Агонисты ГнРГ обладают противовоспалительным, антиангиогенным, проапоптотическим и антипролиферативным эффектом, что позволяет использовать препараты у пациенток с эндометриозом для лечения хронической тазовой боли.

Агонисты ГнРГ имеют высокую эффективность в отношении облегчения боли, поэтому считаются «золотым» стандартом лечения эндометриоза, но их использование может сопровождаться симптомами дефицита эстрогенов: снижением либидо, приливами жара, потливостью, сухостью во влагалище. При приеме агонистов ГнРГ в связи с дефицитом эстрогенов может происходить ятрогенное снижение минеральной плотности костной ткани, что повышает риск остеопороза. Данный факт вызывает особое опасение и поэтому ограничивает срок применения ГнРГ 6 месяцами, требует обязательного применения «терапии прикрытия» эстрогенами и исключает возможность проведения повторных курсов лечения большинством препаратов [27].

При этом существует гестаген, разработанный специально для лечения эндометриоза – диеногест. Высокая эффективность диеногеста в лечении эндометриоза связана с уникальным сочетанием нескольких механизмов действия, направленных на важнейшие звенья патогенеза заболевания.

Диеногест имеет выраженное антиэстрогенное воздействие на эндометрий, а его способность вызывать секреторную трансформацию эндометрия достоверно выше, чем у множества других прогестагенов.

Эффекты половых стероидов на эндометрий во многом зависят от числа и распределения их рецепторов. Для эндометриоза характерно резкое повышение

соотношения экспрессии эстрогеновых рецепторов (ЭР) – ЭР β /ЭР и, наоборот, снижение соотношения экспрессии изоформ прогестероновых рецепторов ПРВ/ПРА, что во многом определяет характерную для эндометриоза резистентность к прогестерону. За счет нормализации относительной экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов диеногест может благоприятно влиять на резистентность к прогестерону в эндометриоидной ткани.

Высокая эффективность диеногеста в лечении и профилактике рецидивов эндометриоза связана с антиэстрогенным, антипролиферативным влиянием, а также с противовоспалительным эффектом и нормализацией локальных иммунных нарушений, антиангиогенного воздействия, доказанных в многочисленных экспериментальных работах. Учитывая, что процессы неоангиогенеза являются ключевым звеном в патогенезе развития эндометриоза, значимое подавление ангиогенеза в эндометриоидных очагах, предположительно, за счет влияния на сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), представляет особую важность. При этом антипролиферативный эффект диеногеста взаимосвязан с его мощным противовоспалительным влиянием, благодаря общности этих патогенетических звеньев заболевания. Подавление провоспалительного каскада на локальном уровне под влиянием диеногеста происходит с помощью прямого ингибирования важнейшего цитокина туморонекротического фактора α (ТНФ- α), активация которого ведет к развитию локального воспаления с вовлечением в сигнальные пути других воспалительных медиаторов.

Диеногест разработан специально для лечения эндометриоза. Он сочетает свойства 19-нортестостерона (относительно короткий период полувыведения, мощное прогестагенное воздействие на эндометрий, высокая биодоступность при пероральном приеме) и производных прогестерона (хорошая переносимость, преимущественно локальное воздействие, антиандrogenный эффект).

Суточная доза диеногеста 2 мг умеренно снижает уровень эстрадиола и сохраняет его в пределах предложенного «терапевтического окна» (30 – 40 пг/мл). При умеренном снижении уровня эстрадиола возникает оптимальный баланс между атрофией эндометриоидной ткани и влиянием на костную ткань без неблагоприятных эффектов дефицита эстрогенов, таких как снижение минеральной плотности костной ткани, что наблюдается при применении агонистов ГнРГ [35, 83].

В многочисленных исследованиях показано, что диеногест в суточной дозе 2 мг эффективно уменьшает распространение эндометриоидных поражений, купирует боль, связанную с эндометриозом, включая дисменорею, предменструальную боль, диспареунию и диффузную тазовую боль. При долгосрочном лечении эндометриоза диеногест по эффективности не уступает агонистам ГнРГ [70].

В заключение хотелось бы отметить, что не существует универсального и стандартного подхода к лечению эндометриоза, который был бы идеален для всех пациенток. Необходимо проводить лечение эндометриоза с учетом планов и предпочтений каждой пациентки.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования.

В соответствии с определенной целью и поставленными задачами на базе поликлинического отделения ГБУЗ МО Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии выполнено ретро- и проспективное клиническое исследование.

Нами был проведен анализ 150 историй болезни пациенток, оперированных впервые в 2013–2014г.г. в ГБУЗ МО МОНИИАГ по поводу наружного генитального эндометриоза различной степени распространения. В проспективное исследование были включены 60 пациенток в возрасте $31,1 \pm 4,78$ лет. Основную группу составили 40 больных в возрасте $31,2 \pm 5,15$ лет с adenомиозом и наружным генитальным эндометриозом различной степени распространения. В контрольную группу вошли 20 пациенток ($31,2 \pm 4,08$ лет) без признаков эндометриоза. Отсутствие эндометриоза у пациенток в контрольной группе подтверждено путем проведения лапароскопии по поводу не эндометриоз-ассоциированной патологии.

Для оценки показателей биомаркеров эндометриоза в зависимости от формы заболевания все пациентки были разделены на 2 группы:

- в I группу включена 21 пациентка с диффузной формой adenомиоза;
- во II группу вошли 19 пациенток с наружным генитальным эндометриозом (пациентки с adenомиозом и эндометриоидными кистами).

Группа пациенток с эндометриозом в зависимости от проводимого лечения методом случайной выборки разделена на 2 подгруппы:

- I А подгруппа – 20 пациенток в качестве лечения получали диеногест в течение 12 месяцев;
- I В подгруппа – 20 пациенток в качестве лечения получали терапию агонистами ГНРГ с add-back терапией в течение 6 месяцев с последующим назначением диеногеста до 12 месяцев.

III группа контрольная – 20 пациенток без признаков эндометриоза.

Дизайн исследования схематично представлен на рисунке 3.

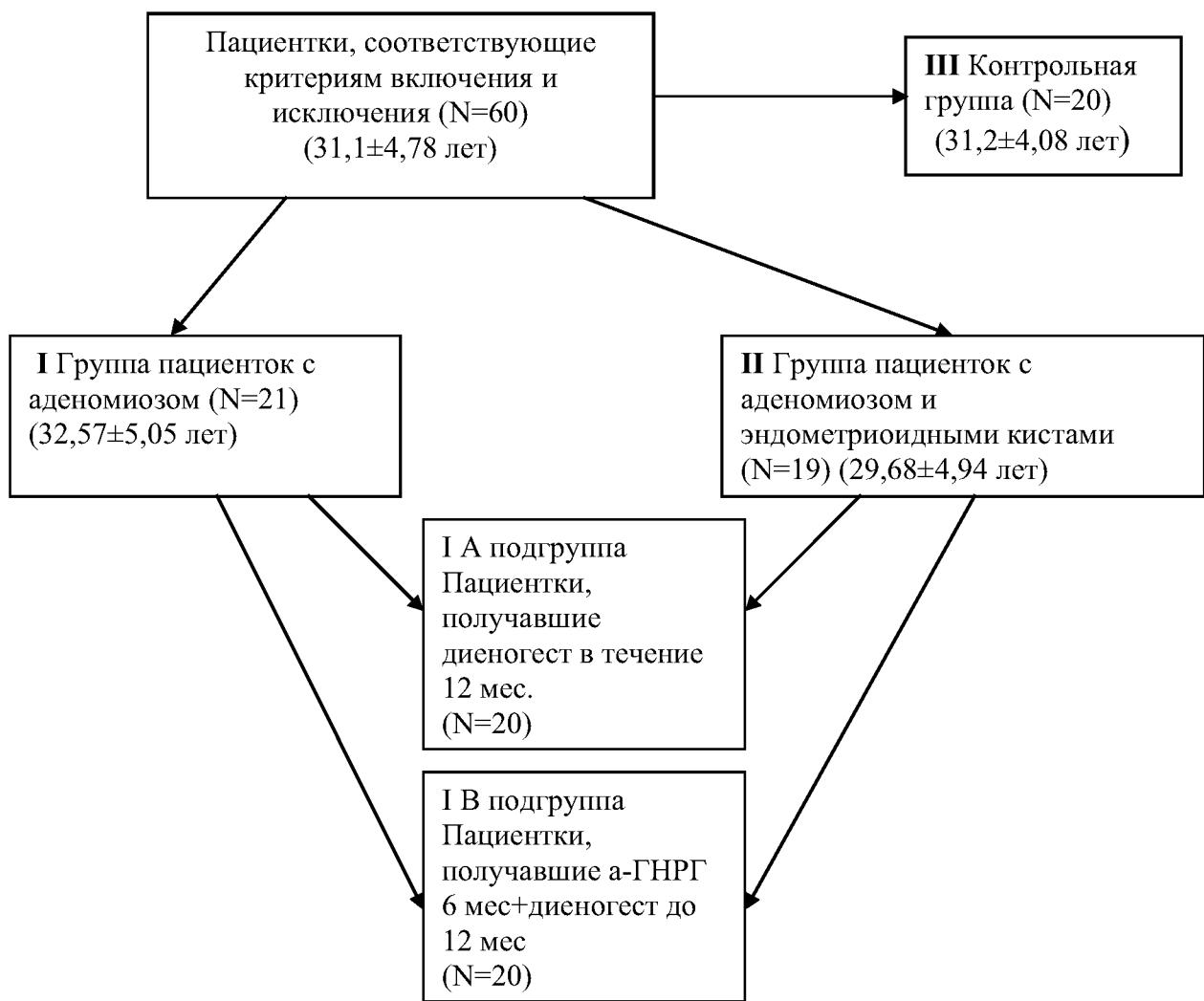


Рисунок 3. Дизайн исследования.

Критерии включения для I и II группы пациенток:

- женщины в возрасте 18–45 лет с различной степенью распространения adenomioza и наружного генитального эндометриоза;
- размер эндометриоидных кист не более 30 мм;
- диффузная форма adenomioza (6–7-недельного срока беременности).

Критерии исключения для всех групп:

- размеры эндометриоидных кист более 30 мм;
- диффузно-узловая и узловая форма adenomioza;

- женщины, принимавшие гормональные препараты (КОК, аГнРГ, прогестины) менее, чем за 6 месяцев до начала исследования;
- пациентки, оперированные по поводу эндометриоза в течение 6 месяцев до момента исследования;
- пациентки с тяжелыми соматическими заболеваниями (системная красная волчанка, сахарный диабет 1 и 2 типа, аллергический дерматит, гломерулонефрит, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца, онкологические заболевания).

По данным таблицы № 1 можно сделать вывод, что пациентки сопоставимы по возрастным и основным антропометрическим параметрам.

Таблица № 1. Соотношение пациенток по возрасту, росту и ИМТ.

	I группа, N=21	II группа, N=19	III группа (контроль) N=20	Значение p-value
Возраст	32,57±5,05	29,68 ±4,94	31,2±4,08	0,164
Рост	166,52±3,48	166,57±5,46	166,5±5,68	0,999
ИМТ	22,19±3,45	20,1±2,64*	24,5±6,35*	0,012

Примечание. *— статистически значимые различия ($p<0,05$).

Имеются различия по индексу массы тела у пациенток контрольной группы и пациенток в группе с наружным генитальным эндометриозом.

Информация о характере менструальной функции представлена в таблице № 2. Как видно из таблицы № 2 возраст менархе не различался в обследованных группах пациенток. У всех пациенток с эндометриозом (I и II группа) менструальный цикл регулярный. Олигоменорея выявлена только у 6 пациенток (30%) в группе сравнения. Меноррагия выявлена у 2/3 пациенток I группы, что почти в 2 раза чаще, чем у пациенток II группы.

Таблица № 2. Характер менструальной функции у обследуемых больных.

	I группа, N=21	II группа, N=19	III группа, N=20	Значение p-value
Начало menarche	12,85±1,38	13,14±1,26	13,25±1,01	0,530
Регулярные менструации	21(100%)	19 (100%)	14 (70%)*	0,001
Олигоменорея	0	0	6 (30%)*	0,001
Меноррагия	15 (71,43%)*	9 (47,37%)*	2 (10%)	0,001

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,05$).

Данные, характеризующие репродуктивную функцию пациенток и начало половой жизни, отображены в таблице № 3.

По результатам таблицы № 3 установлено, что возраст начала половой жизни во всех трех группах был одинаков и составил 18,5 лет. Наибольшее число родов отмечено у пациенток с аденомиозом – 11 (52,38%) ($p=0,183$). В основном роды самопроизвольные (81,81%). Оперативные роды выявлены только у 2 пациенток с аденомиозом, что составило 18,19%.

Наименьшее число родов отмечено у пациенток контрольной группы. Это связано с тем, что в группу сравнения включались пациентки, которые были направлены на проведение диагностической лапароскопии по поводу бесплодия.

По числу абортов, выкидышей, неразвивающихся беременностей, эктопических беременностей различий по группам не выявлено.

Таблица № 3. Возраст начала половой жизни и характер репродуктивной функции.

	I группа, N=21	II группа, N=19	III группа, N=20	Значение p-value
Начало половой жизни	18,65±2,39	17,84±1,86	19,2±4,12	0,365
Роды	11 (52,38%)	7 (36,84%)	4 (20%)	0,183
Срочные роды	11 (100%)	7 (100%)	4 (100%)	0,183
Преждевреме нные роды	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Самопроизвол ьные роды	9 (81,81%)	6 (85,71%)	3 (75%)	0,252
Оперативные роды	2 (18,19%)	1 (14,29%)	1 (25%)	0,967
АбORTы	3(14,28%)	3 (15,79%)	4 (20%)	0,767
Самопроизвол ьные выкидыши	1 (4,76%)	0 (0%)	1 (5%)	0,560
Неразвивающ аяся беременность	2 (9,52%)	0 (0%)	2 (10%)	0,399
Эктопическая беременность	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0,560

Примечание. * – статистически значимые различия (p<0,05).

Особенности клинического проявления эндометриоза отображены в таблице № 4.

Таблица № 4. Оценка жалоб больных с различными формами эндометриоза.

Жалобы	I группа, N=21	II группа, N=19	III группа, N=20	Значение p-value
Меноррагия	15 (71,43%)*	9 (47,36%)*	2 (10%)	0,001
Дисменорея	19 (90,48%)*	14(73,68%)*	1 (5%)	0,001
Диспареуния	4 (19,04%)*	7 (36,84%)*	0 (0%)	0,011

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,05$).

Анализируя показатели таблицы № 4 можно сделать следующие выводы: Дисменореей и меноррагией страдали, в основном, пациентки с эндометриозом. Дисменорея была выражена чаще у пациенток с adenомиозом – у 19 женщин, что составило 90,48%, но достоверных различий у пациенток I и II группы выявлено не было. Диспареуния чаще проявляется у пациенток II группы – у 7 пациенток (36,84%).

Большое внимание уделялось анализу предшествующего лечения эндометриоза, что показано в таблице № 5.

Как видно из таблицы № 5, оперативное лечение по поводу эндометриоза проводилось ранее у пяти пациенток во II группе (26,31%). Из них две пациентки получали гормональную терапию в качестве КОК после оперативного лечения в течение 6 месяцев, однако рецидив эндометриоидных кист через 1 год возник у четырех пациенток, которые перенесли оперативное лечение, в том числе и у пациентки, которая получала гормональную терапию КОК в течение 6 месяцев. В группе с adenомиозом ранее гормональную терапию (в течение 6 месяцев) получали четыре пациентки (19,05%).

Таблица № 5. Анализ предшествующего лечения эндометриоза.

	I группа, N=21	I группа, N=19	III группа, N=20	Значение p-value
Гормональные препараты (КОК), назначаемые ранее для лечения эндометриоза.	4 (19,05%)	2 (10,53%)	0 (0%)	0,470
Оперативное лечение эндометриоза	0%	5 (26,31%)	0(0%)	0,571
Рецидив после оперативного лечения эндометриоза.	0 (0%)	4 (21,05%)	0(0%)	0,263

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,05$).

2.2. Методы исследования.

Для выполнения поставленных в работе задач при обследовании женщин были использованы следующие методы:

- I. Клинико-анамnestические;
- II. Лабораторно-инструментальные;
- III. Статистический метод.

Клинико-анамnestические методы.

Включали в себя тщательный сбор анамнеза: возраст менархе и характер менструальной функции (длительность менструального цикла, болезненность и обильность менструаций), наличие беременностей, их течение и исходы. Особое внимание уделялось времени появления жалоб, длительности заболевания и проявлению симптомов. Проводилась оценка групп гормональных препаратов, назначаемых ранее для лечения эндометриоза (длительность приема, наличие побочных эффектов). Также оценивалось

наличие рецидива эндометриоза после проведения какого-либо лечения (консервативного, хирургического, комбинированного).

При гинекологическом обследовании проводился осмотр наружных половых органов, визуальное обследование влагалища и шейки матки в зеркалах. При бимануальном исследовании оценивались размеры матки, её консистенция, положение, подвижность, болезненность, состояние придатков матки, крестцово-маточных связок, наличие опухолевидных и инфильтративных образований.

Известно, что ведущим симптомом эндометриоза у женщин является боль. В нашем исследовании большое значение придавалось оценке развития болевого синдрома до лечения и на фоне терапии. Проводилась оценка степени выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале ВАШ (Visual Analogue Scale).

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) (рисунок 4) представляет собой прямую линию длиной 10 см, начало которой соответствует отсутствию боли (0) – «боли нет». Конечная точка на шкале отражает мучительную невыносимую боль (10 см) – «нестерпимая боль». В нашем исследовании линия вертикальная. Пациентке предлагается сделать на этой линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемых ей болей до проведения лечения и на фоне лечения через 6 месяцев. Расстояние между началом линии («нет болей») и сделанной больной отметкой измеряют в сантиметрах и округляют до целого. Каждый сантиметр на визуальной аналоговой шкале соответствует 1 баллу.



Рисунок 4. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ).

Лабораторно-инструментальные методы исследования.

Ультразвуковое обследование.

Перед назначением гормональных препаратов, а также на фоне лечения через 6 месяцев терапии всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза. Перед лечением ультразвуковое исследование проводилось на 5–7 день менструального цикла. На фоне приема гормональных препаратов через 6 месяцев терапии. Исследование проводилось на аппарате Medison accuvix V20 с использованием трансабдоминального сканирования с частотой 2–6 МГц и трансвагинального исследования с частотой датчика 4–9 МГц. Были обследованы все органы малого таза, в том числе смежные, с обязательным исследованием мочевого пузыря и нижних мочевых путей. Проводились измерения всех очагов поражения в трех плоскостях, что позволило определить размеры матки и яичников, толщину эндометрия, толщину и симметричность стенок матки, структуру миометрия. В нашем исследовании у пациенток при ультразвуковом обследовании диагностированы аденомиоз и эндометриоидные кисты яичников. Наиболее характерными ультразвуковыми признаками аденомиоза являются: асимметричное утолщение стенок матки, увеличение размеров матки, неровность и плохая очерченность контуров эндометрия, утолщение переходной зоны более 8 мм, неравномерность утолщения переходной зоны, анэхогенные кисты или лакуны в миометрии, фиброзные включения гетерогенной структуры в миометрии (Барто Р.А., 2017). Ультразвуковые признаки эндометриоидных кист следующие: размеры кист до 7 см, толщина стенок кисты от 2 до 5 мм, содержимое кист повышенной и пониженной эхогенности, с мелкодисперсной взвесью [7].

Иммуноферментный метод.

Материалом для определения неинвазивных биомаркеров эндометриоза, АМГ и эстрадиола служит сыворотка крови.

Забор биологического материала у пациенток до лечения проводился во время менструации и через 6 месяцев от начала приема диеногеста и агонистов

ГнРГ. Периферическую кровь получали из локтевой вены стерильным шприцом в объеме 5 мл в асептических условиях в пробирки, не содержащие антикоагулянт. Полученные образцы сыворотки крови центрифугировали в течение 10 минут при 1500 оборотах в минуту и до проведения анализа замораживали при температуре –30°.

Уровень биомаркеров эндометриоза, АМГ, эстрадиола определялся методом ИФА с использованием иммуноферментного анализатора SUNRISE фирмы TECAN (Austria) с помощью наборов Гликоделин А (PP14) – ELISA (BIOSERV Diagnostics, Germany), Человеческий VEGF-A Platinum ELISA (Bender MedSystems, Austria), Человеческий Аннексин V (Bender MedSystems, Austria), молекулы межклеточной адгезии – 1 (sICAM-1) (Bender MedSystems, Austria), АМГ – Gen II ELISA (Beckman Coulter), эстрадиол – Immulite, CA-125 – Immulite.

Статистические методы исследования.

Все данные о пациентках, включая паспортную часть, возраст, менструальную и репродуктивную функцию, диагноз, сведения о течении основного заболевания, группы лекарственных препаратов для лечения, данные лабораторных и ультразвуковых методов исследования, были закодированы и введены в базу данных, созданную с помощью программы Microsoft Excel. Проводилось введение количественных и качественных параметров. Количественные параметры были представлены в числовом значении. Качественные показатели были закодированы условными символами (числовыми обозначениями). Использовались методы описательной статистики. В основу математической обработки материала были положены различные методы прикладной математической статистики. Использовался критерий Стьюдента в различных вариантах: для связанных и независимых выборок, в зависимости от поставленной задачи. Применялся однофакторный дисперсионный анализ. В случае обнаружения различия средних для определения различающихся пар использовался критерий Стьюдента. Если

анализировалось множество показателей в различных группах, то для обеспечения группового уровня значимости $p<0,05$ применялась поправка Бонферрони, т.е. уровень $p=0,05/\text{на количество гипотез}$. Проводился анализ нормальных распределений по критерию Колмагорова–Смирнова. Поскольку взятые показатели имели нормальные распределения, то использовались параметрический метод по критерию Стьюдента и дисперсионный анализ. Все количественные характеристики изученных показателей были обработаны указанными методами статистического анализа на персональном компьютере с использованием программ Statistica 13 и Microsoft Exel.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Нами проведен ретроспективный анализ 150 историй болезни пациентов, впервые оперированных в 2013–2014гг в ГБУЗ МО МОНИИАГ по поводу различной степени распространения наружного генитального эндометриоза. Предметом анализа стали объем оперативного вмешательства, доминирующие виды и длительность назначаемой терапии, отдаленные последствий и частота рецидивов после оперативного лечения эндометриоза.

Исходя из анализа историй болезни, причиной обращения в поликлиническое отделение ГБУЗ МО МОНИИАГ всех пациенток были разнообразные клинические проявления эндометриоза, а именно: болезненные менструации (дисменорея), болезненные половые контакты (диспареуния), обильные менструации (меноррагия), бесплодие, периодические боли внизу живота, хронические тазовые боли (таблица № 6).

Таблица № 6. Особенности клинических проявлений наружного генитального эндометриоза у ретроспективно обследованных больных.

Клинические проявления	N=150	
	абс.	%
Дисменорея	150	100
Диспареуния	63	42
Меноррагия	114	76
Бесплодие	78	52
Периодические боли внизу живота	150	100
Хронические тазовые боли	39	26

Все пациентки были прооперированы в эндоскопическом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ в плановом порядке.

Согласно классификации AFS у больных этой группы был диагностирован эндометриоз I – IV степени распространения (таблица № 7).

Таблица № 7. Степень распространения генитального эндометриоза в ретроспективной группе обследованных больных (N=150).

Степень распространения эндометриоза	N=150	
	абс.	%
I	15	10
II	36	24
III	54	36
IV	45	30

Анализируя данные, представленные в таблице № 7, можно сделать вывод, что более чем у половины пациенток (66%) интраоперационно диагностирована тяжелая степень эндометриоза (III и IV). С нашей точки зрения это объясняется тем, что с момента появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза и назначения адекватного лечения проходит около 6–7 лет.

После проведенного хирургического лечения наружного генитального эндометриоза всем пациенткам, не планирующим беременность, назначалась гормональная терапия (таблица № 8).

Таблица № 8. Анализ терапии, назначаемой после оперативного вмешательства.

Гормональная терапия	n= 72	
	абс.	%
Агонисты ГнРГ	14	19,4
КОК	12	16,7
Диеногест	28	38,9
Лечение не проводилось	18	25

Из 150 оперированных больных лечение было назначено только 72 (48%). Остальные 78 пациенток с бесплодием, которые были прооперированы по поводу наружного генитального эндометриоза, планировали беременность. 18 пациенток (25%) от терапии отказались по разным причинам.

Как следует из представленных данных, пациенткам назначалась терапия, которая по заключению российских экспертов [2], а также по рекомендациям международных сообществ (ASRM, ESHRE, World endometriosis society)

является терапией первой линии с уровнем доказательности 1а. Доминирующим видом гормональной терапии являлся диеногест. Все виды терапии назначались на период не более 6 месяцев.

Следующим этапом оценки ретроспективной группы явилось выявление числа рецидива эндометриоза после оперативного лечения. Рецидив эндометриоза в виде появления эндометриоидных кист (размерами до 2,0 см) диагностирован у 18 больных, не получавших лечение (25%) и 12 больных (22%) после отмены терапии.

Из них 18 пациенток не получали адъювантную терапию (25%). У троих пациенток (5,5%) эндометриоидные кисты диагностированы через 8 месяцев после последней инъекции агонистами ГнРГ. И у 9 женщин (16,6%) рецидив эндометриоза выявлен после отмены диеногеста через 1 год. Следует отметить, что прием диеногеста и агонистов ГнРГ составлял не более 6 месяцев.

Таким образом, результаты проведенного ретроспективного анализа историй болезни позволяют заключить, что использование медикаментозной терапии после оперативного лечения для предотвращения прогрессирования и рецидивирования заболевания и исключения повторных хирургических вмешательств является обязательным.

У пациенток, перенесших оперативное лечение по поводу эндометриоза обусловленного бесплодия, беременность в течение года наступила в 57 случаях, что составило 73,08%. Спонтанно беременность наступила у 45 (78,95%) пациенток, методом ЭКО – у 12 (21,05%). Из них срочными самопроизвольными родами беременности завершились у 39 женщин (68,42%) и оперативными (касарево сечение) – у 18 (31,58%). У троих пациенток диагностирована неразвивающаяся беременность раннего срока (4–6 недель), что составило 5,26%. 21 пациентка (26,92%) при повторном обращении предъявила жалобы на отсутствие беременности без контрацепции в течение 1 года после оперативного лечения, вследствие чего, им была рекомендована консультация репродуктолога.

Вероятность отсутствия рецидивирования эндометриоза и повторного оперативного вмешательства, а также наступление беременности и ее благоприятного исхода зависит от правильно подобранного адекватного комплексного лечения.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЭНДОМЕТРИОЗА В КРОВИ И ИХ СВЯЗЬ С ФОРМОЙ ЭНДОМЕТРИОЗА

На протяжении последних лет интерес ученых сосредоточен на выявлении факторов, участвующих в патогенезе эндометриоза: воспалительных и невоспалительных цитокинов, ангиогенных факторов роста и молекул адгезии. На рабочем совещании по эндометриозу (Мельбурн, 2008) было отмечено, что отсутствие «прорыва» в борьбе с эндометриозом во многом связано с отсутствием надежных неинвазивных методик диагностики. Проводится активный поиск возможных биомаркеров для ранней диагностики эндометриоза, его профилактики, а также осуществления контроля эффективности терапии [69].

Разработаны две модели, каждая из которых включала по 4 биомаркера:

- **модель I** (аннексин V, сосудистый эндотелиальный фактор роста-А (СЭФР-А), CA-125 и гликоделин А);
- **модель II** (аннексин V, СЭФР-А, CA-125 и растворимые внутриклеточные адгезивные молекулы-1). Их чувствительность 81–90%, специфичность 63–81% для определения эндометриоза, не подтверждаемого с помощью УЗИ. Определение вышеуказанных показателей должно проводиться во время менструации [138].

Нами проведено сравнение уровней 5 вышеперечисленных биомаркеров эндометриоза у больных с их содержанием в периферической крови и у пациенток контрольной группы (Таблица № 9).

При сравнении с группой контроля установлено, что содержание всех 5 изучаемых неинвазивных биохимических маркеров в периферической крови у пациенток со всеми формами эндометриоза достоверно выше, чем у пациенток в контрольном группе.

Таблица № 9. Показатели биомаркеров до лечения у пациенток с эндометриозом в сравнении с контрольной группой.

Биомаркер	Пациентки с эндометриозом (I и II группа), N =40	III группа (контрольная) N=20	Значение Р
СЭФР-А (нг/мл)	532,58 ±30,02*	334,96 ±19,99	0,000047
Slcam-1(нг/мл)	599,48± 28,25*	395,61± 23,10	0,000016
Гликоделин А(нг/мл)	42,57 ± 5,32*	4,4 ± 0,91	0,000005
СА-125 (ЕД/мл)	40,01± 6,35*	11,92 ±1,38	0,002
АннексинV (нг/мл)	1,86 ±0,05*	1,56 ±0,08	0,0015

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,01$).

Дальнейшее исследование требует рассмотрения отдельных значений каждого из 5 биомаркеров эндометриоза до лечения и возможную взаимосвязь этих значений с формой эндометриоза.

4.1. СЭФР-А и его связь с различными формами эндометриоза.

Взаимодействие отдельных компонентов иммунной системы с патологически измененными клетками эндометрия играет важную роль в патогенезе различных форм эндометриоза. Потенциальные локальные иммунные «поломки» в качестве отдельных звеньев патогенеза эндометриоза включают нарушение:

- контроля пролиферации и локализации клеток;
- регуляции процессов апоптоза;
- механизмовangiогенеза.

В настоящее время исследователями определяются и изучаются вещества в крови у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми пациентками, которые подтверждают состояние хронического воспаления при эндометриозе. Определено множество биохимических отличий эутопического эндометрия и перитонеального микроокружения. В течение последнего времени в качестве неинвазивных биомаркеров эндометриоза активно изучались сосудистый эндотелиальный фактор роста-А (СЭФР-А), гликоделин А, различные

биомаркеры апоптоза, включая семейство аннексина V, водорастворимые внутриклеточные молекулы адгезии-1 (soluble intracellular adhesion molecule-1) и CA-125.

Нельзя не отметить значимость процессов неоангиогенеза, который считается одним из ключевых звеньев формирования и развития различных форм эндометриоза.

Полагают, что особую значимость представляют белки семейства гликопротеинов – сосудистые эндотелиальные факторы роста (СЭФР), особенно СЭФР-А, которые принимают участие в процессах физиологического и патологического ангиогенеза [58, 99].

Многими исследователями отмечается биологическая значимость биомаркера СЭФР-А в качестве основного стимула ангиогенеза для развития эндометриоидных очагов.

Данные литературы об участии СЭФР-А в образовании эндометриоидных поражений достаточно противоречивы. Различий в уровнях СЭФР-А в сыворотке крови у пациенток с эндометриоз-обусловленным бесплодием и бесплодием иного генеза не найдено [9, 112, 113].

Лишь в двух исследованиях выявлены высокие уровни СЭФР-А у женщин с наличием эндометриоидных очагов [143] и диагностировано увеличение содержания СЭФР-А у женщин с эндометриозом различной степени распространения [96].

Учитывая наличие противоречивых данных о влиянии СЭФР-А на развитие эндометриоза, результаты вышеизложенных исследований побудили нас изучить уровень СЭФР-А у пациенток с аденомиозом и с наружным генитальным эндометриозом различной степени распространения, а также проследить взаимосвязь уровня СЭФР-А с формой эндометриоза (рисунок 5).

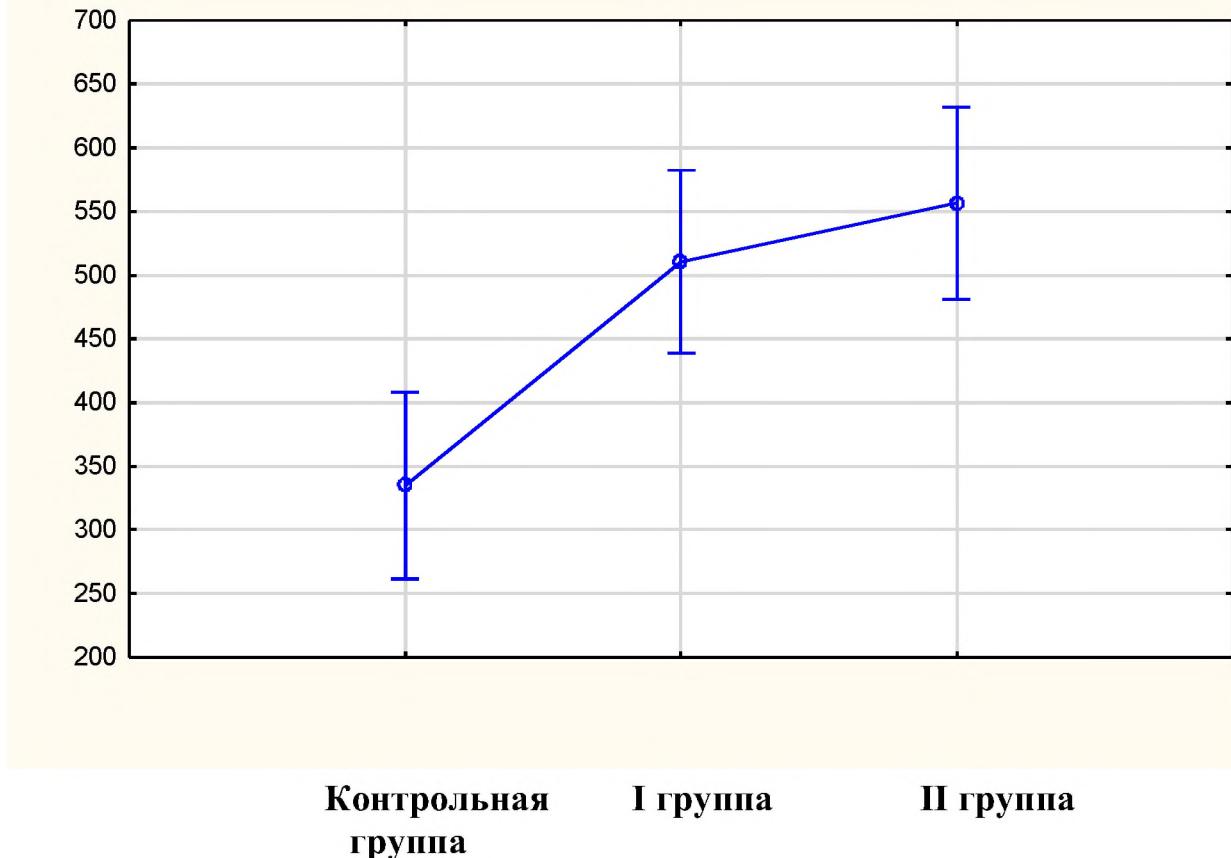


Рисунок 5. Содержание СЭФР-А в периферической крови у пациенток с аденомиозом, наружным генитальным эндометриозом до лечения и у пациенток контрольной группы.

Нами изучены различия уровня СЭФР-А между разными группами. Для каждого показателя выполнялось три сравнения (таблица № 10):
 группа 0 – 1-я группа,
 группа 0 – 2-я группа,
 группа 2 – 1-я группа, где
 0 – контрольная группа;
 1 – группа пациенток с аденомиозом;
 2 – группа пациенток с аденомиозом и эндометриоидными кистами.

Таблица № 10. Сравнение значения СЭФР-А до лечения у пациенток в разных группах.

СЭФР-А до лечения (нг/мл)	Значение 1	Значение 2	p	N	N
1 – 2	510,66±41,6	556,81±43,86	0,449842	21	19
1 – 0	510,66±41,6*	334,96± 19,99	0,000580	21	20
2 – 0	556,81±43,86*	334,96± 19,99	0,000038	19	20

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,017$).

Результат анализа полученных данных показал, что уровень СЭФР-А в группе больных с эндометриозом достоверно выше, чем в контрольной группе.

В значениях СЭФР-А между группами больных с аденомиозом и аденомиозом с эндометриоидными кистами статистически значимых различий не выявлено. По результатам исследования, до лечения максимальное среднее значение СЭФР-А имело тенденцию к повышению у пациенток во II группе (группа пациенток с аденомиозом и эндометриоидными кистами).

4.2. Молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) и их связь с различными формами эндометриоза.

По данным многочисленных публикаций для диагностики различных воспалительных заболеваний важным является определение в сыворотке крови растворимых форм активационных рецепторов адгезии. Одной из таких форм является растворимая форма молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1), экспрессия которой быстро возрастает под воздействием провоспалительных цитокинов: γ -интерферона, фактора некроза опухолей (ФНО), интерлейкина-18 (ИЛ-1 β) [9, 10, 18, 20]. Растворимая молекула межклеточной адгезии-1 – одна из основных молекул адгезии, которая ингибирует цитотоксичность, опосредуемую естественной киллерной клеткой, приводящую к дефектному иммунному наблюдению, участвует в имплантации и развитии эндометриотических поражений [41, 142].

В литературе имеются противоречивые данные об изучении уровня sICAM-1 у пациенток с эндометриозом [48, 97, 120, 123]. Растворимая молекула межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) участвует в процессах имплантации при эндометриозе, как основной регулятор адгезии. sICAM-1 снижает активность натуральных киллеров [41, 142]. При проведении многочисленных исследований установлено повышение активности sICAM-1 у пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами, однако после проведенного гормонального лечения уровень sICAM-1 не изменялся, либо, наоборот, увеличивался [36, 97].

Учитывая наличие данных о повышении активности sICAM-1 у пациенток с эндометриозом, мы исследовали данный факт, изучив уровень sICAM-1 у пациенток с аденомиозом и с наружным генитальным эндометриозом различной степени распространения, а также проследили взаимосвязь уровня sICAM-1 с формой эндометриоза (рисунок 6).

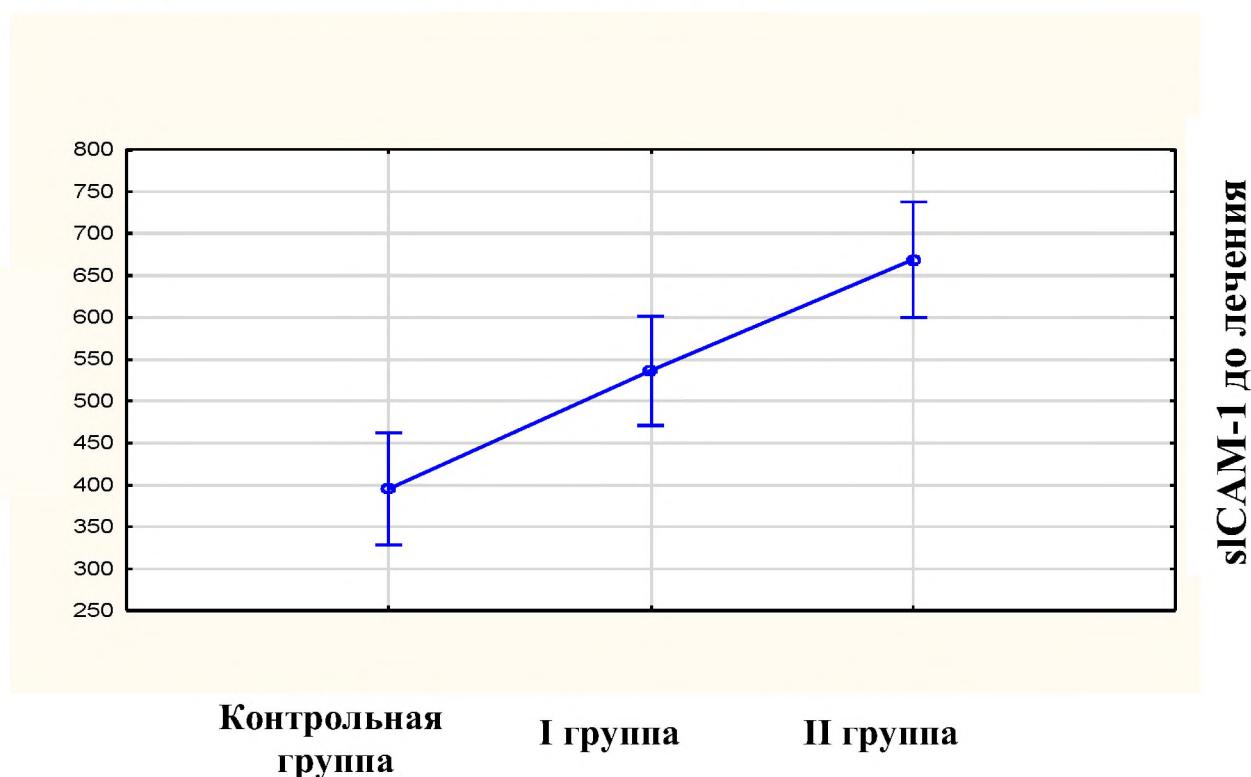


Рисунок 6. Содержание sICAM-1 в периферической крови у пациенток с аденомиозом и наружным генитальным эндометриозом до лечения в сравнении с контрольной группой.

Нами изучены различия уровня sICAM-1 между разными группами. Для каждого показателя выполнялось три сравнения (таблица № 11):

группа 0 – 1-я группа,

группа 0 – 2-я группа,

группа 2 – 1-я группа, где

0 – контрольная группа;

1 – группа пациенток с adenомиозом;

2 – группа пациенток с adenомиозом и эндометриоидными кистами.

Таблица № 11. Сравнение значения sICAM-1 до лечения у пациенток в разных группах.

sICAM-1 до лечения (нг/мл)	Значение 1	Значение 2	p	N	N
1 – 2	536,63±34,24	668,94±41,1	0,017265	21	19
1 – 0	536,63±34,24*	395,61± 23,1	0,001654	21	20
2 – 0	668,94±41,1*	395,61± 23,1	0,000001	19	20

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,017$).

Результат анализа полученных данных показал, что уровень sICAM-1 в группе больных с эндометриозом достоверно выше, чем в контрольной группе. В значениях sICAM-1 между группами больных с adenомиозом и adenомиозом с эндометриоидными кистами статистически значимых различий не выявлено. Таким образом, мы подтвердили гипотезу изменения уровня sICAM-1 в сторону повышения ее активности у женщин с эндометриозом по сравнению с контрольной группой здоровых женщин.

4.3. Гликоделин А и его связь с различными формами эндометриоза.

Гликоделин А представляет собой белок эндометрия с выраженным иммunoисупрессивным, ангиогенным и противозачаточным эффектами. Гликоделин А участвует в формировании эндометриоза и эндометриоз-ассоциированного бесплодия [118]. Гликоделин А секretируется железистым эпителием эндометрия, а также образуется в очагах эндометриоза, концентрируясь в сыворотке крови пациенток с эндометриозом. Эти данные свидетельствуют о важной роли факторов формирования сосудов в патогенезе эндометриоза. По данным исследования (Telimaa et al., 1989) уровни эндометриального белка PP14 (гликоделина) были увеличены у всех женщин с эндометриозом, но особенно это проявлено на более поздних стадиях.

Мы также оценили уровень гликоделина А у пациенток с аденомиозом и с наружным генитальным эндометриозом различной степени распространения по сравнению с контрольной группой и проследили взаимосвязь уровня гликоделина А с формой эндометриоза (рисунок 7, таблица № 12).

Нами изучены различия уровня гликоделина А между разными группами. Для каждого показателя выполнялось три сравнения (таблица № 12):
 группа 0 – 1-я группа,
 группа 0 – 2-я группа,
 группа 2 – 1-я группа, где
 0 – контрольная группа;
 1 – группа пациенток с аденомиозом;
 2 – группа пациенток с аденомиозом и эндометриоидными кистами;

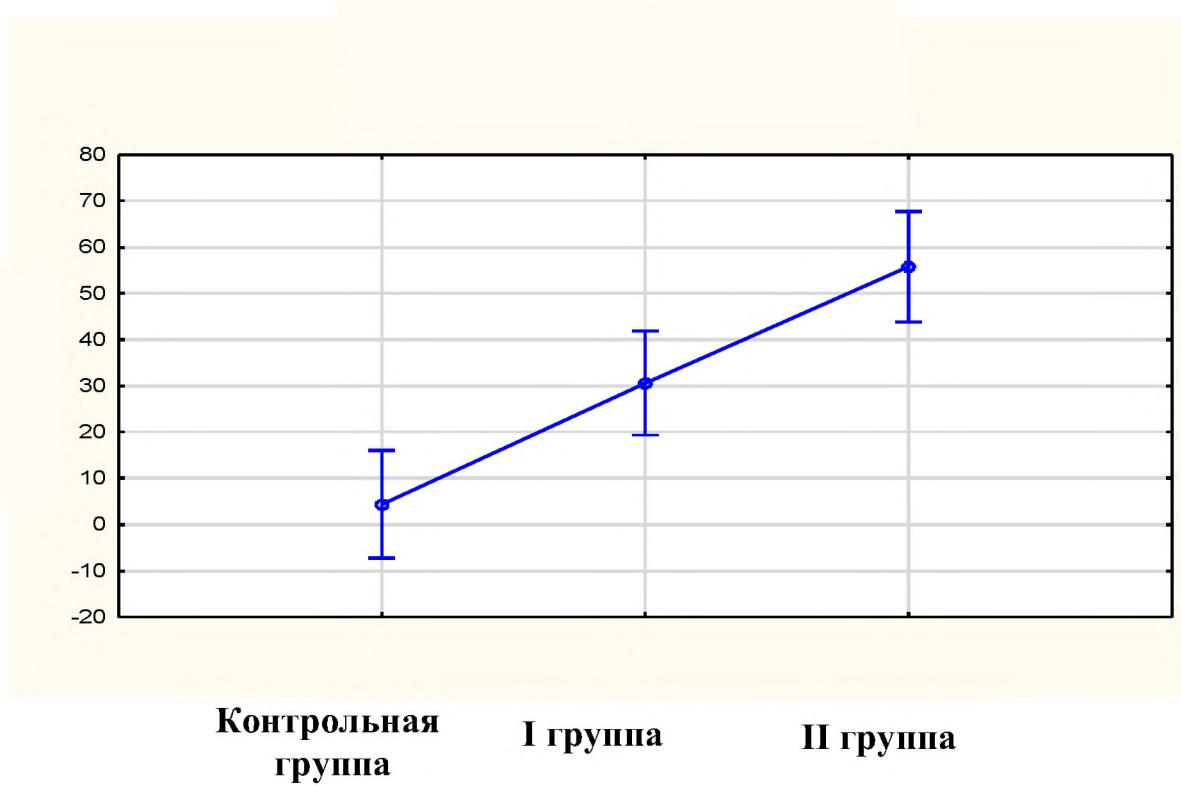


Рисунок 7. Содержание гликоделина А в периферической крови у пациенток с аденомиозом, наружным генитальным эндометриозом до лечения в сравнении с контрольной группой.

Таблица № 12. Сравнение значения гликоделина А до лечения у пациенток в разных группах.

Гликоделин А до лечения (нг/мл)	Значение 1	Значение 2	p	N	N
1 – 2	30,63±5,51	55,77±8,55*	0,016105	21	19
1 – 0	30,63±5,51*	4,4±0,91	0,000046	21	20
2 – 0	55,77±8,55*	4,4±0,91	0,0000001	19	20

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,017$).

Таким образом содержание гликоделина А в периферической крови в группе с эндометриозом достоверно выше, чем в контрольной группе.

Уровень гликоделина А достоверно выше у пациенток в группе с аденомиозом и эндометриоидными кистами по сравнению с группой пациенток с аденомиозом ($p=0,016105$).

Полученные нами данные свидетельствуют о важнейшей роли факторов формирования сосудов в патогенезе развития эндометриоидных поражений.

Прослеживается четкая корреляция между формой эндометриоза и уровнем гликоделина А в периферической крови. У пациенток с эндометриоидными кистами этот показатель значительно превышает уровень гликоделина А у пациенток с аденомиозом, что является важнейшим прогностическим признаком.

4.4. CA-125 и его связь с различными формами эндометриоза.

В современной медицине на данном этапе для неинвазивной диагностики эндометриоза используется единственный метод – определение в периферической крови уровня CA-125 [19]. Механизмы повышения уровня CA-125 до сих пор исследуются и до конца не изучены. Есть предположения, что очаги эндометриоза содержат большое количество CA-125 по сравнению с эндометрием, а локальная воспалительная реакция иммунной системы благоприятствует повышенному поступлению этого маркера в кровь [25].

При изучении опубликованных данных выявлено, что концентрация CA-125 в большей степени повышается в крови у пациенток с эндометриозом на поздних стадиях заболевания (III–IV стадии), на ранних же стадиях уровень CA-125 зачастую остается в пределах нормальных значений. Опубликованные исследования продолжают демонстрировать корреляцию между повышенными уровнями CA-125 и эндометриозом различной степени распространения [31, 32, 124, 117]. Одно исследование показало, что уровень CA-125 может быть более точным критерием при диагностике более тяжелых форм эндометриоза, в соответствии с обзором Mol et al [94].

Однако чувствительность метода определения CA-125 для эндометриоза составляет не более 70%, что в целом ограничивает его клиническое применение для диагностики [21]. Однако контроль динамики уровня CA-125 в

сыворотке крови может служить одним из критериев оценки эффективности проводимого лечения, а также фактором выявления рецидивов эндометриоза [95].

Противоречивые литературные данные об изменении уровня СА-125 при эндометриозе различной степени распространения побудили нас к изучению динамики данного онкомаркера при эндометриозе.

Мы оценили уровень СА-125 у пациенток с adenомиозом и с наружным генитальным эндометриозом по сравнению с контрольной группой и проследили взаимосвязь уровня гликоделина А с формой эндометриоза (рисунок 8).

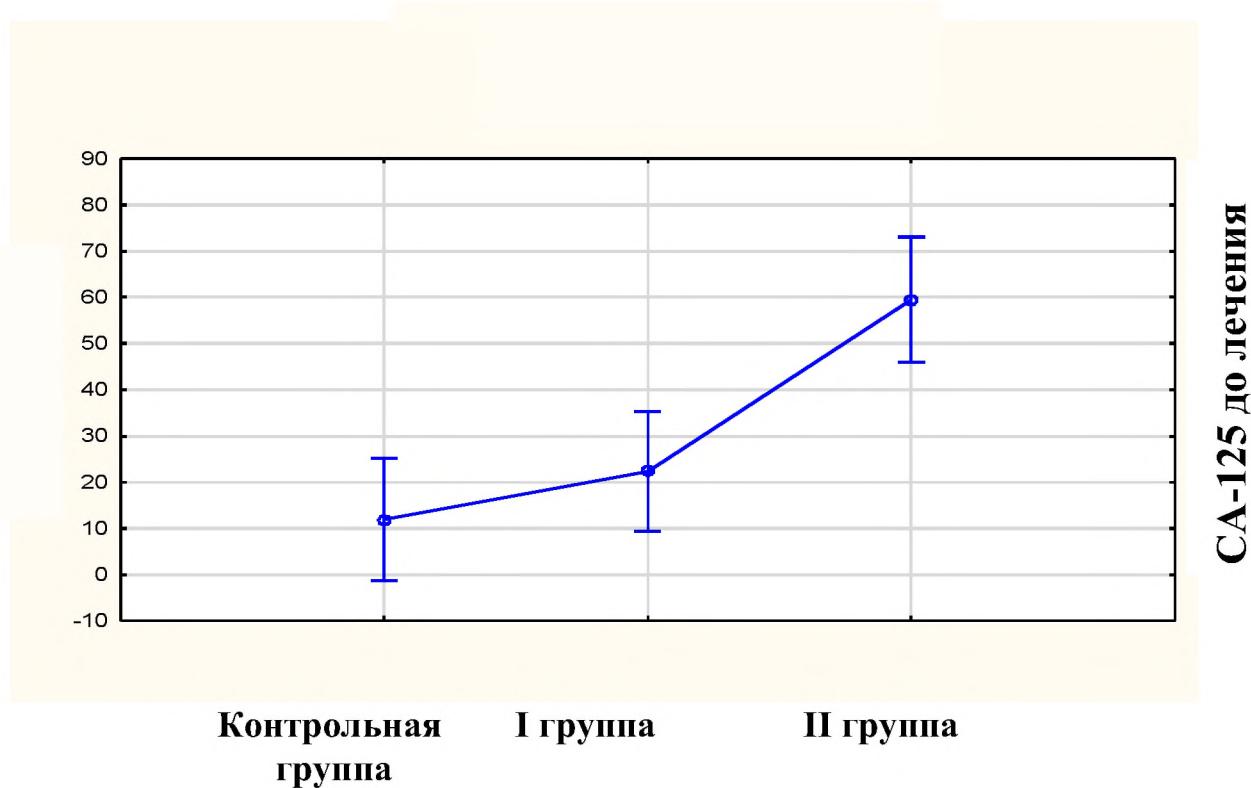


Рисунок 8. Содержание СА-125 в периферической крови у пациенток с adenомиозом и наружным генитальным эндометриозом до лечения в сравнении с контрольной группой.

Аналогичным образом нами изучены различия уровня СА-125 между разными группами. Для каждого показателя выполнялось три сравнения (таблица № 13).

Таблица № 13. Сравнение значения СА-125 до лечения у пациенток в разных группах.

СА-125 до лечения (ЕД/мл)	Значение 1	Значение 2	p	N	N
1 – 2	22,37±4,09	59,52±11,09*	0,002320	21	19
0 – 1	11,92±1,38	22,37±4,09	0,022613	20	21
2 – 0	59,52±11,09*	11,92±1,38	0,000097	19	20

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,017$).

По данным нашего исследования при оценке СА-125 при эндометриозе различной степени распространения в сравнении с контрольной группой отмечена четкая корреляция с формой эндометриоза. Уровень маркера эндометриоза СА-125 до лечения достоверно выше в группе пациенток с аденомиозом и эндометриоидными кистами (II группа). В группе пациенток с аденомиозом уровень маркера СА-125 выше, чем у пациенток в контрольной группе, однако достоверных различий не выявлено.

4.5. Аннексин V и его связь с различными формами эндометриоза.

Аннексин V, маркер апоптоза, биомаркер для диагностики эндометриоза. [87]. Действительно, изменения в регуляции апоптоза в эуторическом и внематочном эндометрии у женщин, страдающих эндометриозом, могут способствовать выживанию клеток эндометрия в брюшной полости и развитию эндометриоза [127].

Мы исследовали уровень аннексина V у пациенток с эндометриозом и у пациенток в контрольной группе (рисунок 9).



Рисунок 9. Содержание Аннексина V в периферической крови у пациенток с аденомиозом и наружным генитальным эндометриозом до лечения в сравнении с контрольной группой.

Аналогичным образом нами изучены различия уровня Аннексина V между разными группами. Для каждого показателя выполнялось три сравнения (таблица № 14).

Таблица № 14. Сравнение значения Аннексина V до лечения у пациенток в разных группах.

Аннексин V до лечения (нг/мл)	Значение 1	Значение 2	p	N	N
1 – 2	1,87±0,06	1,84±0,08	0,777421	21	19
1 – 0	1,87±0,06*	1,56±0,08	0,003546	21	20
2 – 0	1,84±0,08	1,56±0,08	0,017204	19	20

Примечание. * – статистически значимые различия ($p < 0,017$).

При оценке уровня Аннексина V при эндометриозе различия I и II групп пациенток не являются статистически значимыми.

Мы подтвердили данные, что по сравнению со здоровыми женщинами у пациенток с эндометриозом отмечается снижение процессов спонтанного апоптоза в клетках эуторического эндометрия.

Обобщая вышеизложенное, можно сделать вывод, что диагностированная Vodolazkaia и соавторами модель биомаркеров эндометриоза, которая включала 5 биомаркеров: (аннексин V, сосудистый эндотелиальный фактор роста А, СА-125, гликоделин А и растворимые внутриклеточные адгезивные молекулы-1) играет важную роль в неинвазивной диагностике эндометриоидных поражений. Действительно, выявлено достоверное увеличение уровня вышеперечисленных биомаркеров у пациенток с эндометриозом в сравнении с контрольной группой. Также выявлено увеличение уровня гликоделина А и СА-125 в группе у пациенток с эндометриоидными кистами (II группа), что не противоречит проведенным исследованиям других авторов. Данный факт можно объяснить гиперэстрогенией эндометриоидных очагов в яичниках, в которых эстрогенов содержится гораздо больше, чем в тканях миометрия, брюшине и париетальной жидкости. Таким образом, по сравнению с контрольной группой, у женщин с эндометриозом в крови выявлены вещества, подтверждающие состояние хронического воспаления при этом заболевании.

ГЛАВА 5. ДИНАМИКА БИОМАРКЕРОВ ЭНДОМЕТРИОЗА НА ФОНЕ ГОРМОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

5.1. Динамика биомаркеров эндометриоза в зависимости от вида лечения.

Гормональная терапия эндометриоза направлена на подавление синтеза эстрогенов и процесса овуляции, т.е. носит супрессивный характер [89, 136]. Ключевым звеном в патогенезе эндометриоза является связь эндометриоза с регулярной овуляцией и эстрогензависимым воспалением.

Одним из важнейших факторов патогенеза эндометриоза является локальная гиперэстрогенемия [24]. Под влиянием фермента ароматазы или эстронсульфатазы, преобразующей эстрон-3-сульфат в эстрон, наблюдается локальное повышение уровня эстрогенов. Существуют также данные о нарушениях функции 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа в эндометрии у пациенток с adenомиозом, что приводит к увеличению конверсии эстрадиола в эстрон в секреторной фазе цикла.

Понимание механизмов патогенеза эндометриоза и осознание его как хронического воспалительного заболевания [91, 115] привело к созданию концепции патогенетически обоснованной терапии, направленной на супрессию овуляции и эстрогенного биосинтеза.

В нашем исследовании для лечения adenомиоза и наружного генитального эндометриоза использовались препараты: диеногест и агонисты ГнРГ. Данный вид гормональной терапии выбран исходя из понимания механизмов патогенеза эндометриоза. По данным литературы агонисты ГнРГ имеют разнонаправленное влияние на очаг эндометриоза – антипролиферативное, проапоптотическое, антиангиогенное [45, 93, 101, 110, 111, 131]. Также эффективность агонистов ГнРГ может быть связана с уменьшением чувствительности эндометриоидных очагов к тромбину на фоне их применения, что сопровождается уменьшением воспалительной реакции

и прекращением кровотечения. Аналоги ГнРГ позволяют быстро достичь купирования болевых симптомов и для женщин, страдающих от тазовой боли, это крайне важно [14].

Существует гестаген, разработанный специально для лечения эндометриоза – диеногест. Сочетание нескольких механизмов действия, направленных на важнейшие звенья патогенеза эндометриоза, определяют высокую эффективность диеногеста. Диеногест ингибирует овуляцию в минимальной дозе 2 мг/день, оказывает мощный прогестагенный эффект и проапоптотическое влияние на эндометриоидные клетки, проявляет антипролиферативный, противовоспалительный и антиangiогенный эффекты.

Нами проведено сравнение уровней 5 биомаркеров эндометриоза у больных до лечения и через 6 месяцев на фоне гормональной терапии (таблица № 15).

Таблица № 15. Уровень 5 неинвазивных маркеров эндометриоза у пациенток с эндометриозом обеих групп до лечения и на фоне лечения.

Биомаркеры	Пациентки с эндометриозом (I и II группа) до лечения , N =40	Пациентки с эндометриозом (I и II группа) на фоне лечения , N =40	Значение р
СЭФР-А (нг/мл)	532,58± 30,02	410,37± 24,73*	0,000178
Slcam-1(нг/мл)	599,48± 28,25	636,12± 27,58*	0,003
Гликоделин А (нг/мл)	42,57 ±5,32	3,34 ±0,83*	0,0000001
СА-125 (ЕД/мл)	40,01± 6,35	14,51± 1,95*	0,000092
Аннексин V (нг/мл)	1,86± 0,05	1,68 ±0,05*	0,009

Примечание. * – статистически значимые различия (p<0,01).

По данным таблицы № 15 уровень 5 неинвазивных маркеров эндометриоза на фоне лечения (вне зависимости от вида гормональной терапии) достоверно снижается по сравнению с уровнем маркеров до лечения, за исключением

slCAM-1. Уровень молекул межклеточной адгезии-1 на фоне лечения выше уровня данного биомаркера до лечения, что является статистически достоверным значением ($p = 0,003$).

Также проведен анализ уровня биомаркеров у пациенток с эндометриозом на фоне лечения и в контрольной группе (таблица № 16).

Таблица № 16. Уровень неинвазивных маркеров эндометриоза у пациенток обеих групп на фоне лечения в сравнении с контрольной группой.

Биомаркеры	Пациентки с эндометриозом (I и II группа) на фоне лечения , N =40	Контрольная группа, N=20	Значение p
СЭФР-А (нг/мл)	410,37± 24,73	334,96 ±19,99	0,05
Slcam-1(нг/мл)	636,12± 27,58*	395,61± 23,10	0,01
Гликоделин А (нг/мл)	3,34 ±0,83	4,4 ± 0,91	0,4
СА-125 (ЕД/мл)	14,51± 1,95	11,92 ±1,38	0,38
Аннексин V (нг/мл)	1,68 ±0,05	1,56 ±0,08	0,18

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,01$).

Анализируя данные таблицы № 16, можно сделать вывод, что под влиянием гормонального лечения (вне зависимости от вида назначаемой терапии) имеется достоверное снижение показателей всех маркеров эндометриоза и максимальное приближение их значений к значениям контрольной группы, за исключением slCAM-1. Уровень маркера slCAM-1 на фоне лечения у пациенток с эндометриозом достоверно выше, чем в контрольной группе ($p = 0,01$).

На фоне лечения средние значения всех 5 маркеров эндометриоза, кроме slCAM-1, приблизились к значениям контрольной группы, поэтому рассмотрим динамику показателя маркера эндометриоза slCAM-1 на фоне лечения у пациенток в зависимости от формы эндометриоза (таблица № 17).

Выясним, какие именно группы различаются. Для каждого показателя также выполняется три сравнения:

группа 0 – 1-я группа,

группа 0 – 2-я группа,

группа 2 – 1-я группа, где

0 – контрольная группа;

1 – группа пациенток с adenомиозом;

2 – группа пациенток с adenомиозом и эндометриоидными кистами;

Таблица № 17. Сравнение значения sICAM-1 на фоне лечения у пациенток в разных группах в зависимости от формы эндометриоза.

sICAM-1 после лечения (нг/мл)	Значение 1	Значение 2	p	N 1	N 2
1 – 2	577,92±38,30	700,45±35,08	0,024477	21	19
1—0	577,92±38,30*	395,61± 23,10	0,000252	21	20
2—0	700,45±35,08*	395,61± 23,10	0,0000001	19	20

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,017$).

Маркер эндометриоза sICAM-1 на фоне лечения показал достоверное отличие групп с эндометриозом от контрольной группы. Достоверных различий в значениях уровня sICAM-1 в группе с adenомиозом и группе с adenомиозом и эндометриоидными кистами не выявлено.

Следующим этапом изучения уровня биомаркеров эндометриоза на фоне лечения явилось исследование изменения уровня биомаркеров в зависимости от назначенной гормональной терапии. Рассмотрим, после какого вида гормонального лечения показатели биомаркеров максимально приближаются к контрольной группе. Две группы пациенток, в зависимости от вида назначаемого лечения, сравнили с контрольной группой (таблица № 18).

Таблица № 18. Уровень 5 биологических маркеров эндометриоза на фоне лечения у пациенток с эндометриозом (I А и I В подгруппы) в зависимости от гормональной терапии в сравнении с контрольной группой.

Биомаркер	Пациентки I А подгруппы, N=20	Пациентки I В подгруппы, N=20	III группа (контрольная) N=20	Значение p
СЭФР-А (нг/мл)	433,60±30,93	387,14±38,69	334,96 ±19,99	0,08612
Slcam-1 (нг/мл)	621,15±40,65*	651,09±38,03*	395,61± 23,10	0,000001
Гликоделин А (нг/мл)	5,01±1,07	5,68±1,28	4,4 ± 0,91	0,71275
СА-125 (ЕД/мл)	12,53±2,04	16,49±3,33	11,92 ±1,38	0,34719
Аннексин V (нг/мл)	1,80±0,04	1,56±0,09	1,56 ±0,08	0,03602

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,01$).

Графически результаты анализа маркеров эндометриоза на фоне двух видов гормонального лечения представлены следующими диаграммами (рисунок 10, 11, 12, 13, 14).

На фоне гормонального лечения (диеногестом и агонистами ГнРГ) средние значения всех маркеров эндометриоза, кроме slCAM-1, приблизились к значениям контрольной группы, поэтому множественные сравнения проводим только для показателя slCAM-1 (таблица № 19).

Группы по типу лечения:

0 – контрольная группа;

1 – Диеногест;

2 – а-ГнРГ.

Таблица № 19. Сравнение значения sICAM-1 на фоне лечения у пациенток в разных группах в зависимости от вида гормональной терапии.

sICAM-1(нг/мл)	Значение 1	Значение 2	p	N ₁	N ₂
1 – 2	621,15±40,65	651,09±38,03	0,593821	20	20
1 – 0	621,15±40,65*	395,61± 23,10	0,000023	20	20
2 – 0	651,09±38,03*	395,61± 23,10	0,000001	20	20

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,017$).

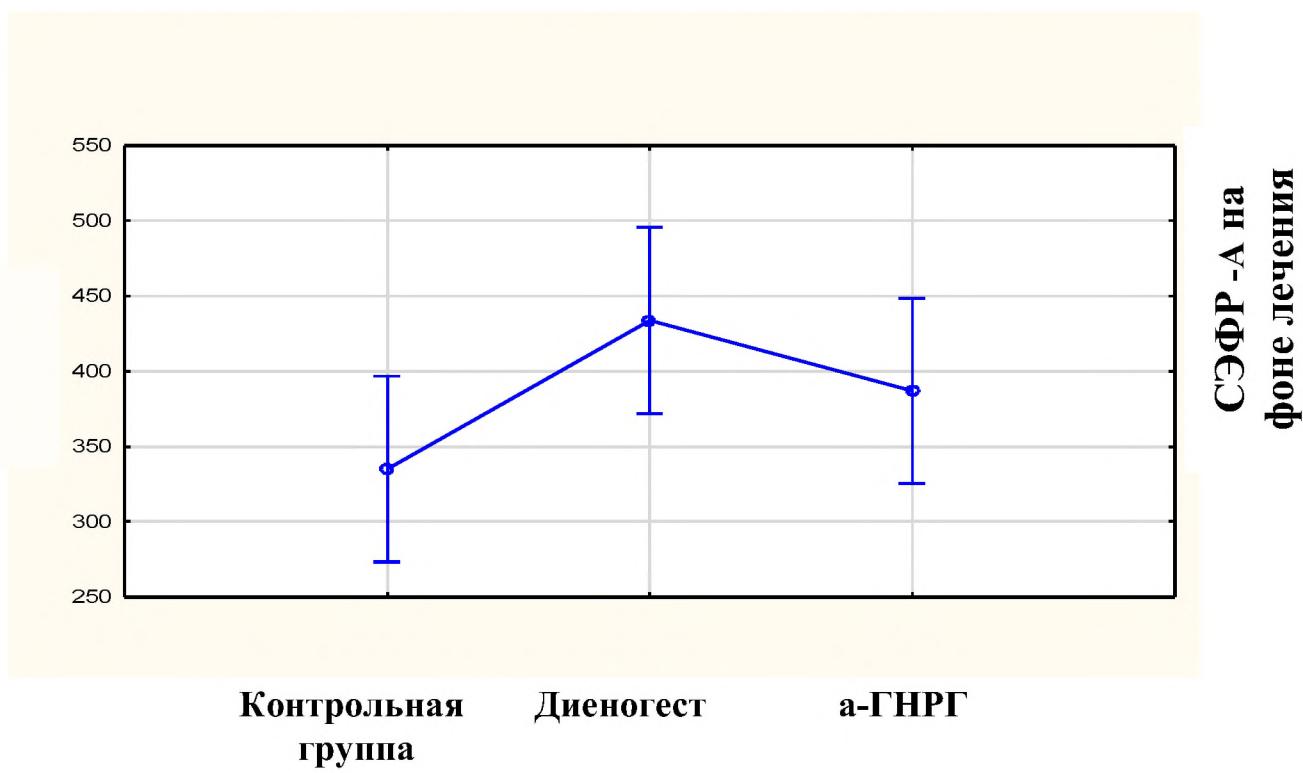
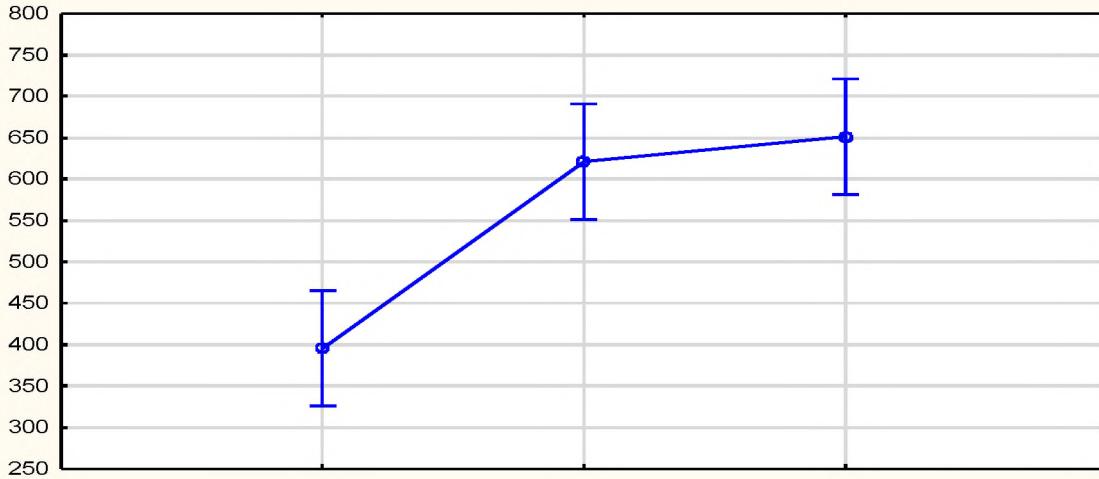


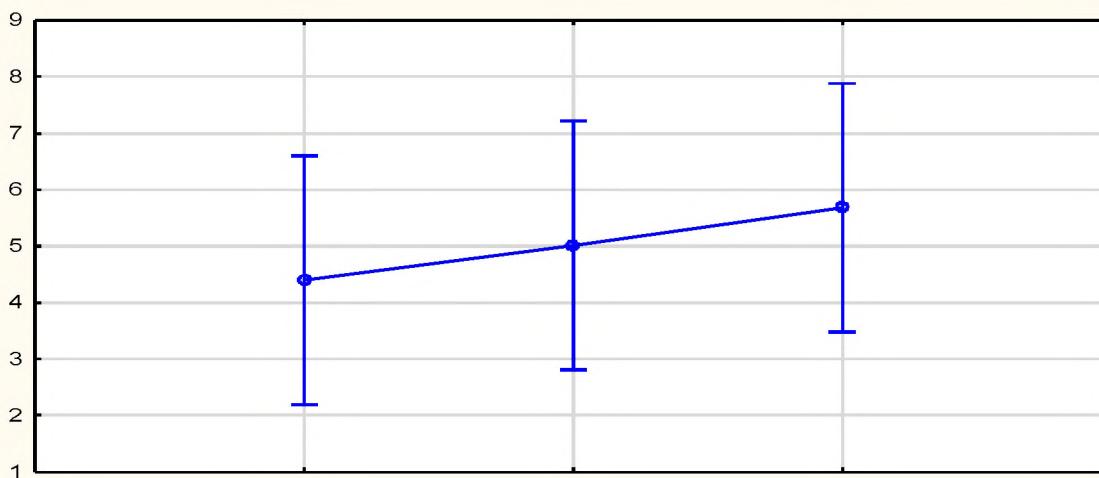
Рисунок 10. Уровень СЭФР-А на фоне лечения у пациенток с эндометриозом (I А и I В подгруппы) в зависимости от гормональной терапии в сравнении с контрольной группой.



Контрольная группа Диеногест

а-ГНРГ

Рисунок 11. Уровень sICAM-1 на фоне лечения у пациенток с эндометриозом (I A и I B подгруппы) в сравнении с контрольной группой.



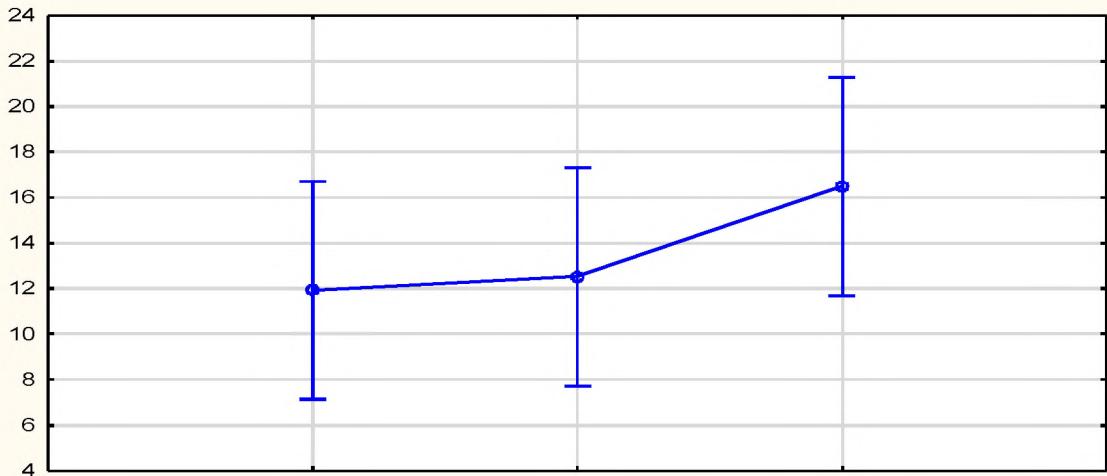
Контрольная группа

Диеногест

а-ГнРГ

Рисунок 12. Уровень гликоделина А на фоне лечения у пациенток с эндометриозом (I A и I B подгруппы) в зависимости от гормональной терапии в сравнении с контрольной группой.

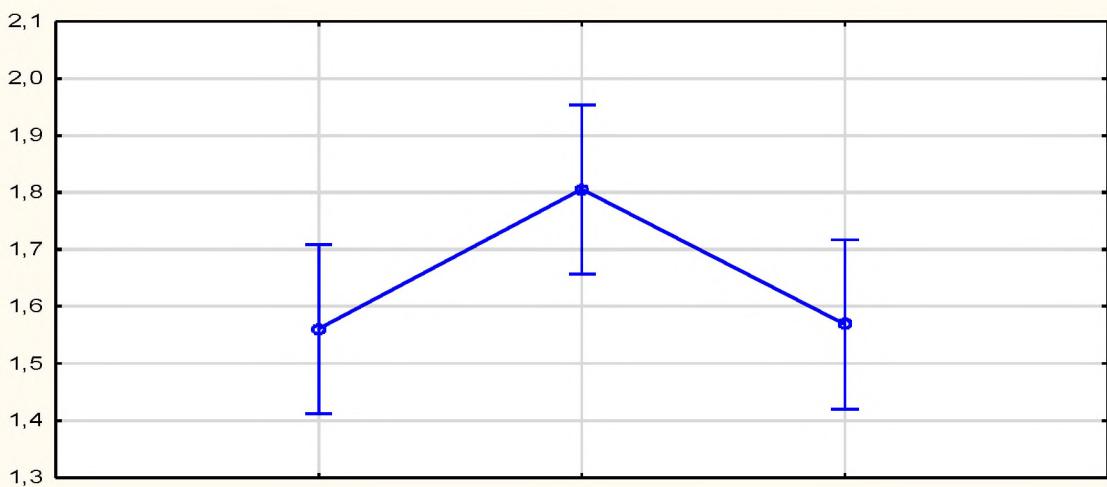
СА-125 на фоне
лечения



Контрольная Диеногест а-ГнРГ
группа

Рисунок 13. Уровень СА-125 на фоне лечения у пациенток с эндометриозом (I А и I В подгруппы) в сравнении с контрольной группой.

Аннексина V на
фоне лечения



Контрольная Диеногест а-ГнРГ
группа

Рисунок 14. Уровень Аннексина V на фоне лечения у пациенток с эндометриозом (I А и I В подгруппы) в зависимости от гормональной терапии в сравнении с контрольной группой.

Оба способа лечения показывают статистически значимые отличия от контрольной группы. Уровень маркера sICAM-1 после лечения достоверно выше значений контрольной группы. Значения sICAM-1 после приема диеногеста и агонистов ГнРГ статистических различий не имеют.

По полученным данным можно сделать вывод, что при назначении различной гормональной терапии – диеногеста и агонистов ГнРГ происходит достоверное снижение биомаркеров эндометриоза до значений контрольной группы, за исключением sICAM-1.

Значения биомаркера эндометриоза sICAM-1 напротив на фоне применения гормональной терапии достоверно повышаются в сравнении с контрольной группой ($p = 0,000001$).

5.2. Динамика болевого синдрома у пациенток с различной формой эндометриоза до и на фоне гормональной терапии.

Эндометриоз занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологических заболеваний и характеризуется присутствием эндометриоподобной ткани за пределами слизистой оболочки матки. С диагнозом «эндометриоз» выписываются 1,3 из 1000 пациенток стационара в возрасте от 15 до 44 лет [73].

Чаще всего эндометриоз диагностируется у пациенток с тяжелой (50%) и хронической (75%) тазовой болью, что подтверждает очевидную связь этого симптома с наличием эндометриоидного поражения.

Известно, что ведущим симптомом эндометриоза у женщин является боль. Тазовая боль при эндометриозе отличается разнообразием, зависящим в большей мере от локализации процесса, чем от степени его распространения.

В нашем исследовании большое значение придавалось оценке развития болевого синдрома у пациенток с эндометриозом до лечения и на фоне терапии диеногестом и агонистами ГнРГ через 6 месяцев.

На основании анализа изменений балльной оценки ВАШ установлено, что у пациенток с adenомиозом средний балл по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)

составлял $6,33 \pm 1,68$, что свидетельствует о выраженной степени болевого синдрома (таблица № 20, рисунок 15). В группе у пациенток эндометриоидными кистами средний балл по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) составлял $6,68 \pm 2,42$, что также свидетельствует о достаточно выраженной степени болевого синдрома (таблица № 20, рисунок 15).

Через 6 месяцев на фоне лечения болевой синдром уменьшился до $1,0 \pm 0,17$ в группе у пациенток с аденомиозом и до $1,1 \pm 0,17$ в группе у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, то есть почти нивелировался (таблица № 21).

Таблица № 20. Оценка болевого синдрома по балльной шкале ВАШ до лечения у пациенток с аденомиозом и наружным генитальным эндометриозом.

	I группа, N=21	II группа, N=19	Значение p
Значение ВАШ в баллах.	$6,33 \pm 0,37$	$6,68 \pm 0,56$	0,595463

Примечание. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

Исходя из полученных результатов средние значения ВАШ в баллах у пациенток с аденомиозом и у пациенток с наружным генитальным эндометриозом достоверно не различаются ($p = 0,595463$).

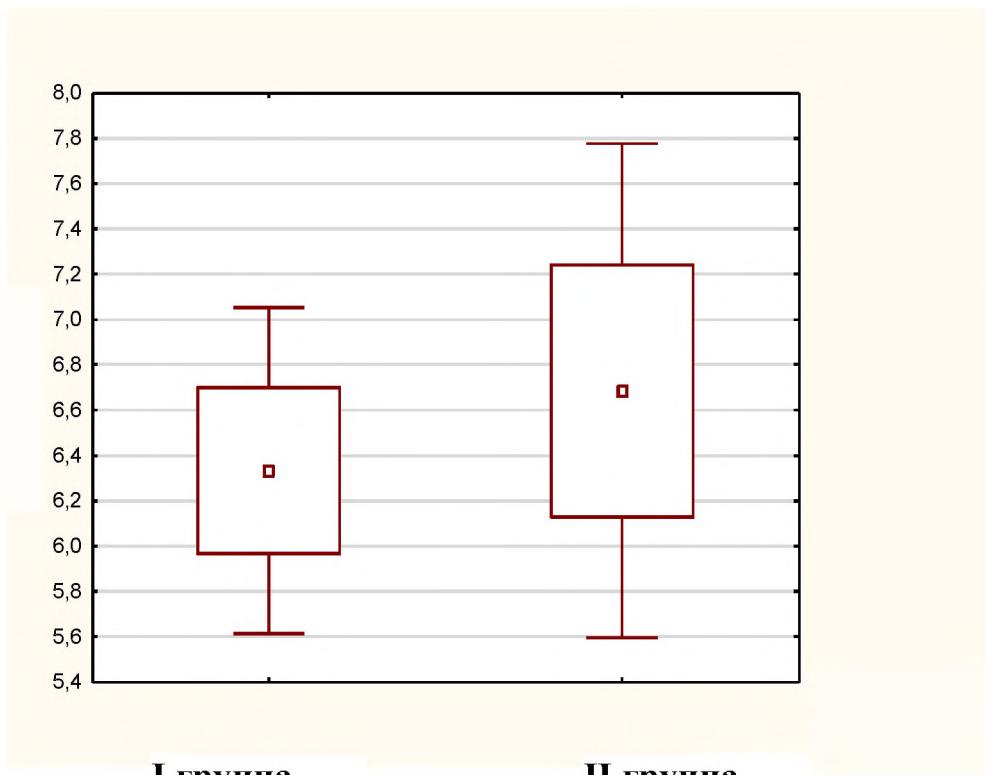


Рисунок 15. Оценка болевого синдрома по баллам ВАШ у пациенток с аденомиозом и наружным генитальным эндометриозом до лечения.

Проведем анализ показателей ВАШ у пациенток с аденомиозом и наружным генитальным эндометриозом на фоне лечения (вне зависимости от вида получаемой гормональной терапии). (таблица № 21, рисунок 16, 17).

Сравнительный анализ значений ВАШ до и на фоне лечения у пациенток I и II группы показывает статистически значимое снижение показателя ВАШ после лечения ($p = 0,0000001$).

Таблица № 21. Значение ВАШ у пациенток разных групп до и на фоне лечения вне зависимости от вида гормональной терапии.

I группа (пациентки с аденомиозом)	Значение	N	p
ВАШ до лечения	6,33±0,37	21	
ВАШ после лечения	1,00±0,17*		0,0000001
II группа (пациентки с аденомиозом и эндометриоидными кистами)	Значение	N	p
ВАШ до лечения	6,68±0,56	19	
ВАШ после лечения	1,10±0,17*		0,0000001

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,05$).

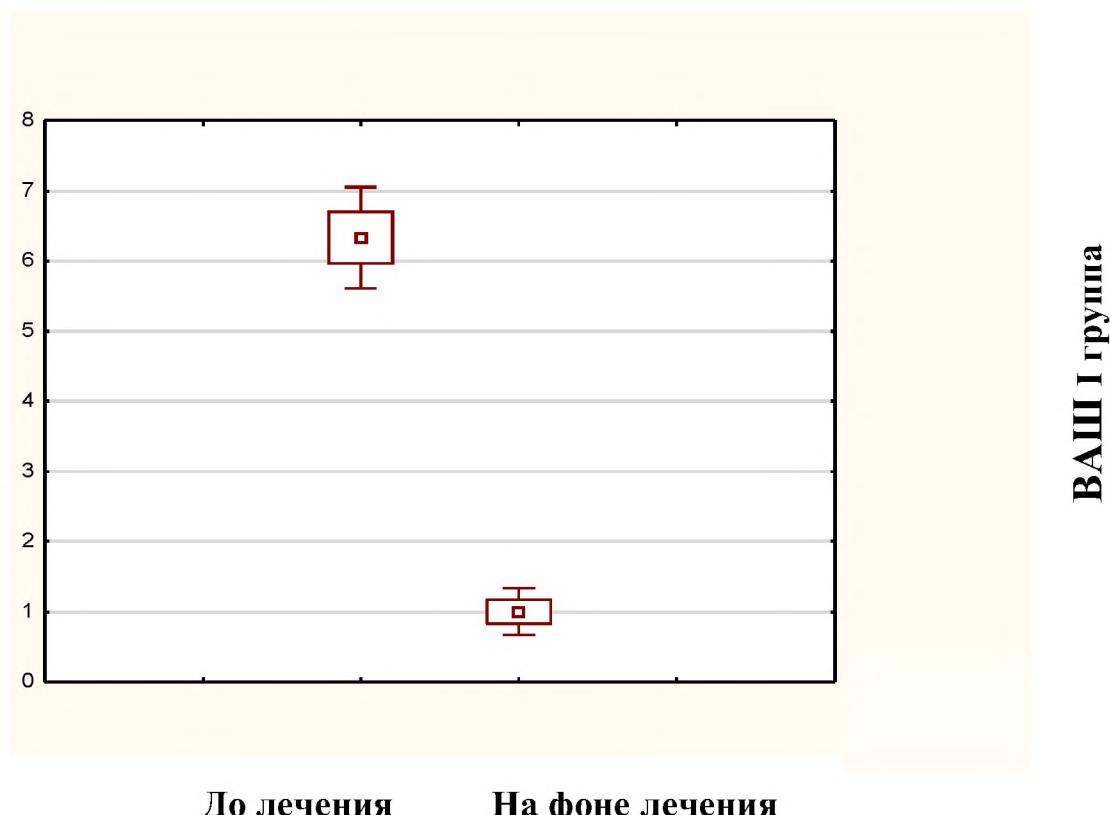


Рисунок 16. Показатели ВАШ у пациенток в I группе (пациентки с аденомиозом) до и на фоне лечения.

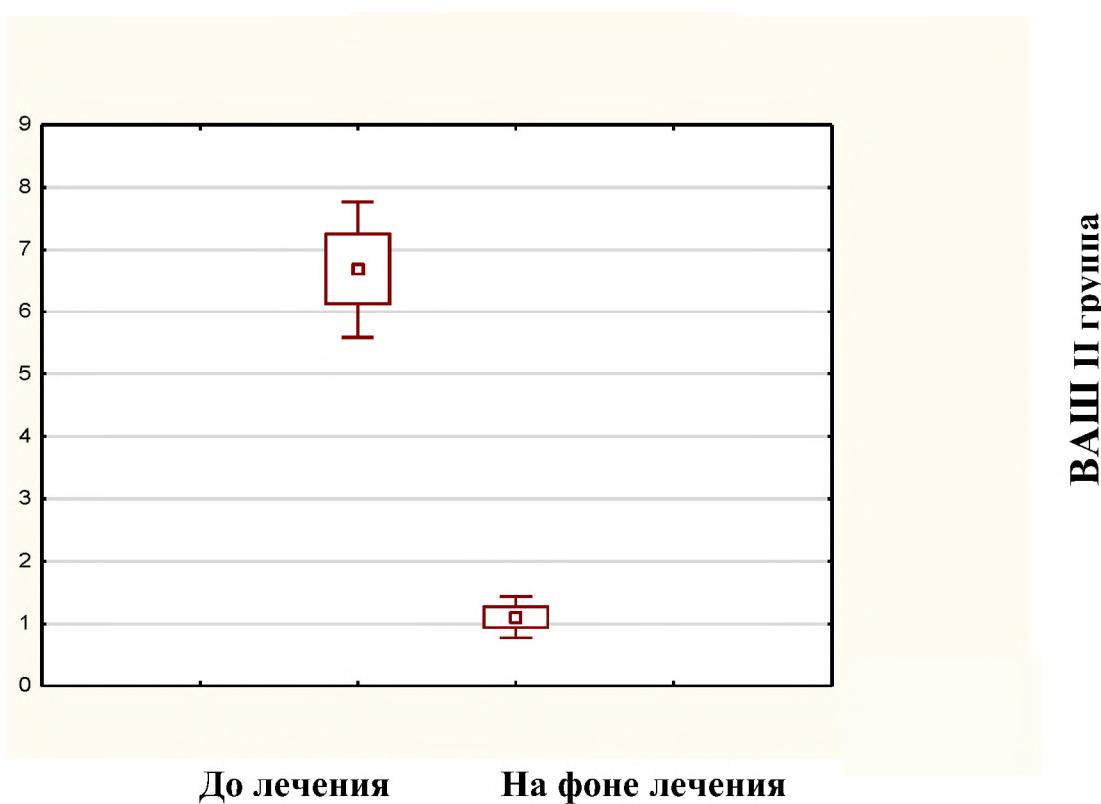


Рисунок 17. Показатели ВАШ у пациенток во II группе (пациентки с аденомиозом и эндометриодными кистами) до и на фоне лечения.

Далее проанализируем динамику показателей ВАШ у пациенток с эндометриозом в зависимости от получаемой гормональной терапии (таблица № 22, рисунок 18, 19).

По данным таблицы № 22 и рисунков 18, 19 значения ВАШ до и на фоне лечения у пациенток с эндометриозом в зависимости от вида получаемой гормональной терапии показывает статистически значимое снижение показателя ВАШ после лечения ($p = 0,0000001$) в обеих группах гормонального лечения.

Таким образом, обобщая полученные данные, можно сделать вывод, что после проведенного гормонального лечения у пациенток с различными формами эндометриоза имеется достоверное снижение показателей балльной оценки ВАШ. Причем показатели по ВАШ после лечения не имеют статистической разницы в зависимости от вида гормональной терапии.

Такая динамика болевого синдрома терапии свидетельствует о высокой эффективности гормонального лечения.

Таблица № 22. Значение ВАШ у пациенток с эндометриозом до и на фоне лечения в зависимости от вида гормональной терапии.

Пациентки с эндометриозом, получающие диеногест (I А подгруппа)	Значение	N	p
ВАШ до лечения	6,40±0,43	20	
ВАШ после лечения	0,95±0,14*		0,00000001
Пациентки с эндометриозом, получающие а-ГНРГ (I В подгруппа)		N	p
ВАШ до лечения	6,60±0,49	20	
ВАШ после лечения	1,15±0,20*		0,00000001

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,05$).

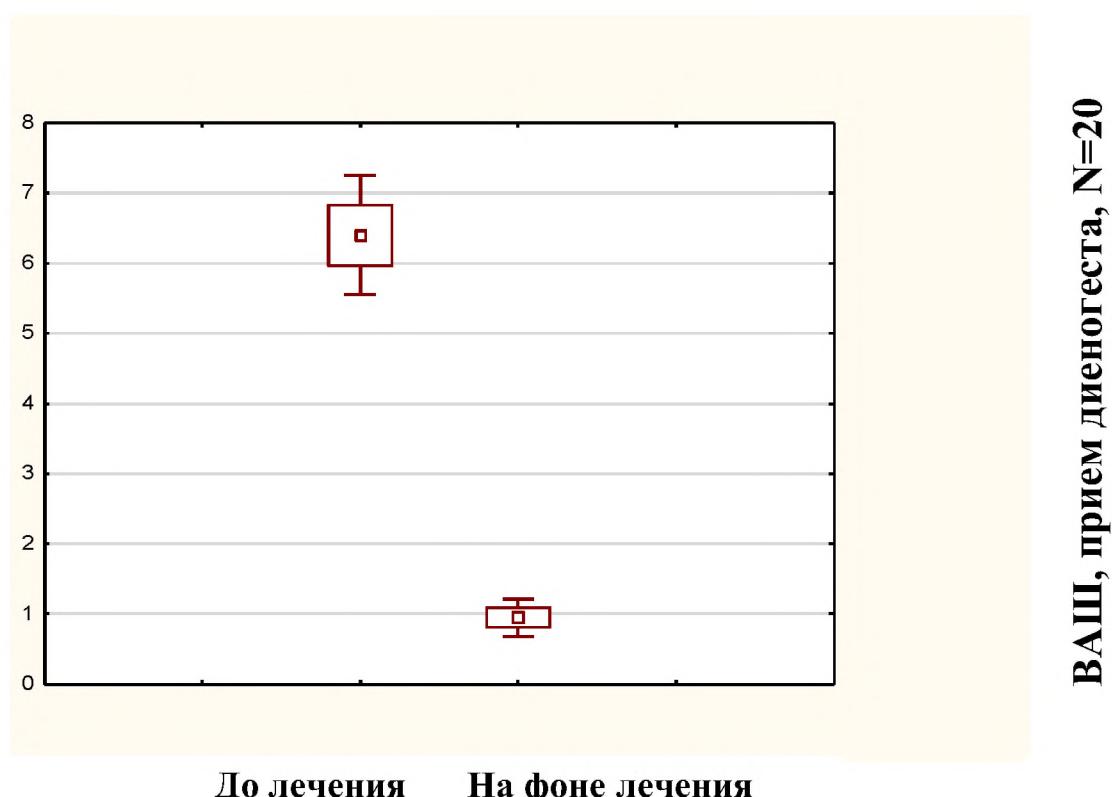


Рисунок 18. Динамика показателя ВАШ у пациенток с эндометриозом, получавших диеногест (I А подгруппа), до и на фоне лечения.

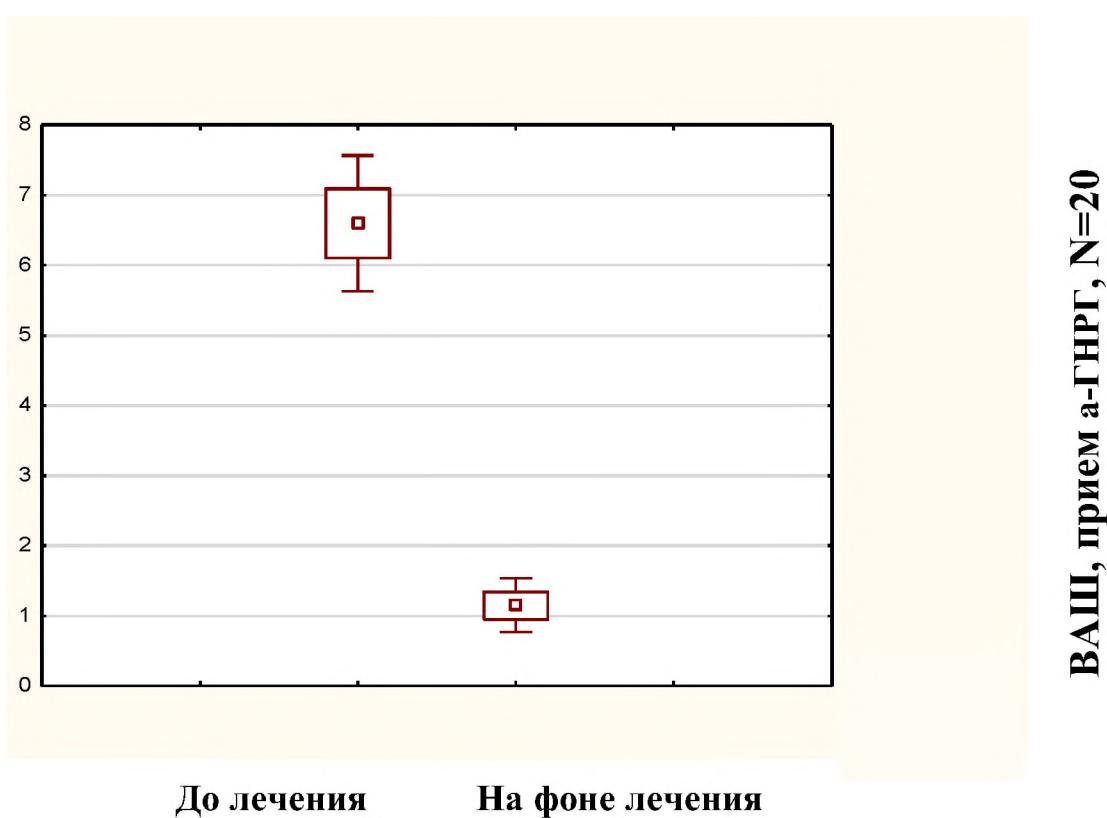


Рисунок 19. Динамика показателя ВАШ у пациенток с эндометриозом, получавших а-ГнРГ (I В подгруппа), до и на фоне лечения.

5.3. Динамика объема матки и кист яичников у пациенток с различной формой эндометриоза до и на фоне гормональной терапии.

Гормональная терапия в комплексном лечении эндометриоза направлена на профилактику рецидива и прогрессирования заболевания и максимально снижает риск повторного оперативного вмешательства. Патогенетическое действие гормональной терапии направлено на временное угнетение функции яичников с моделированием состояния «псевдоменопаузы» с помощью агонистов ГнРГ или формирование состояния псевдодецидуализации с последующей атрофией очагов эндометриоза за счет воздействия гестагенов (диеногеста).

Учитывая длительное применение гормональной терапии с целью лечения эндометриоза различной степени распространения, в нашем исследовании целесообразно изучить динамику объема матки у пациенток с аденомиозом до и на фоне гормонального лечения через 6 месяцев, а также объем эндометриоидных кист яичников у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Динамика объема матки у пациенток с эндометриозом до и на фоне лечения представлена в таблице № 23.

Таблица № 23. Сравнение объема матки у пациенток с эндометриозом (I и II группы), до и на фоне лечения (вне зависимости от вида гормональной терапии).

Пациентки I и II группы	Значение	N	p
Объем матки до лечения	60,02±4,57	40	
Объем матки на фоне лечения	45,33±2,97*	40	0,000109

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,05$).

Для всех пациенток с эндометриозом выявлено достоверное снижение объема матки на лечения (вне зависимости от вида гормональной терапии) в сравнении с объемом матки до лечения ($p = 0,000109$).

Теперь отдельно рассмотрим изменения объема матки у пациенток с эндометриозом в зависимости от получаемого лечения – диеногест и а-ГнРГ (таблица № 24, рисунок 20, № 21).

Таблица № 24. Сравнение изменения объема матки у пациенток с эндометриозом в зависимости от назначаемой терапии (диеногест или а-ГнРГ).

Пациентки I А и I В подгруппы	Значение	N	p
Пациентки, получающие диеногест, N =20			
Объем матки до лечения	63,48±6,66		
Объем матки на фоне лечения	52,27±4,85*	20	0,029951
Пациентки, получающие а-ГнРГ, N=20			
Объем матки до лечения	56,58±6,33		
Объем матки на фоне лечения	38,40±2,74*	20	0,001409

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,05$).

Исходя из полученных данных, выявлено достоверное уменьшение объема матки на фоне лечения при всех видах гормональной терапии (диеногеста и агонистов ГнРГ).

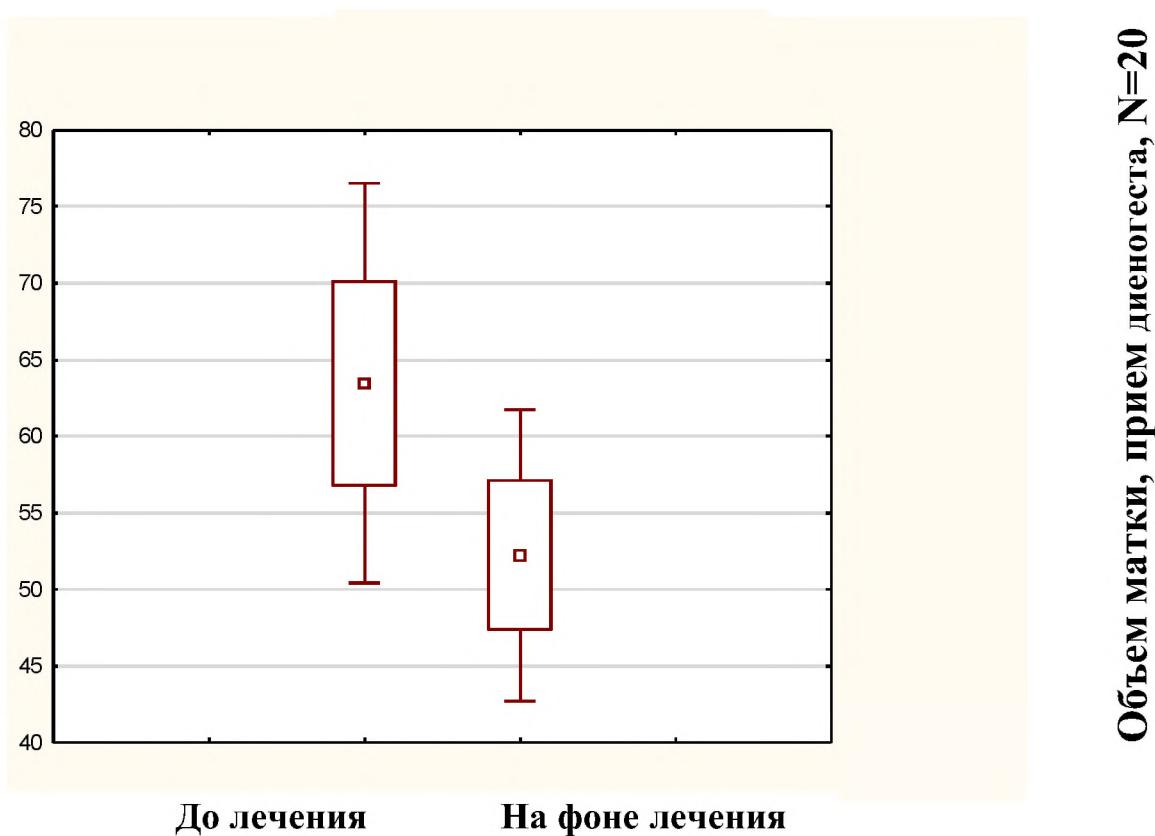


Рисунок 20. Изменение объема матки до и на фоне приема диеногеста.

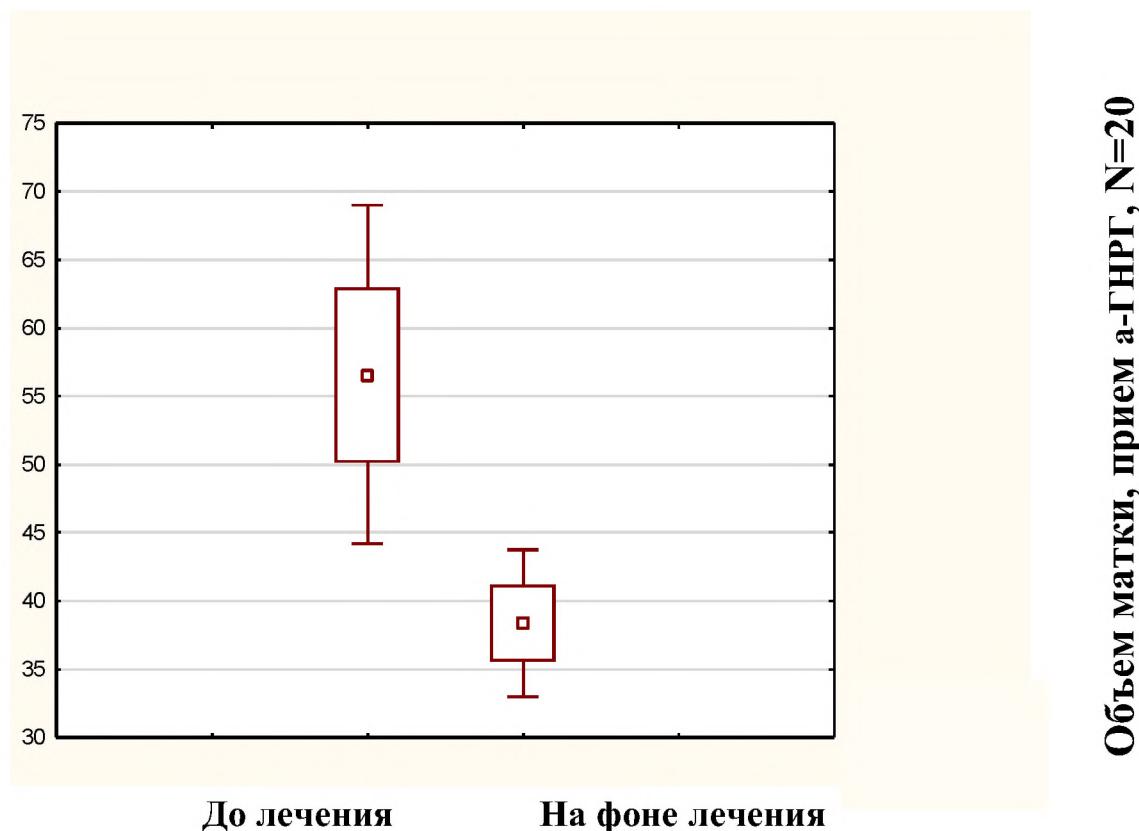


Рисунок № 21. Изменение объема матки до и на фоне приема а-ГнРГ.

Далее перейдем к исследованию изменения объема эндометриоидных кист яичников во II группе пациенток (с наружным генитальным эндометриозом) на фоне приема диеногеста и а-ГнРГ (таблица № 25).

Таблица № 25. Сравнение изменения объема эндометриоидных кист у пациенток с наружным генитальным эндометриозом (II группа) до и на фоне лечения и в зависимости от вида гормональной терапии.

II группа (пациентки с adenомиозом и эндометриоидными кистами), N=14	Значение	N	p
Объем кист до лечения	17,54±6,18		
Объем кист на фоне лечения	9,65±5,0*	14	0,01235
Пациентки, получающие диеногест			
Объем кист до лечения	7,35±1,36		
Объем кист на фоне лечения	3,37±1,1*	7	0,008356
Пациентки, получающие а-ГнРГ			
Объем кист до лечения	27,73±11,37		
Объем кист на фоне лечения	15,94±9,7*	7	0,04788

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,05$).

Исходя из полученных данных, можно сделать следующие выводы: объем эндометриоидных кист яичников у пациенток с наружным генитальным эндометриозом на фоне гормонального лечения достоверно уменьшился ($p = 0,01235$).

Также отмечено достоверное уменьшение объема эндометриоидных кист яичников на фоне 2-х видов эмпирической терапии (диеногеста $p = 0,008356$ и а-ГнРГ $p = 0,04788$).

У 5 пациенток диагностированы двусторонние эндометриоидные кисты. 2 пациентки в качестве лечения получали а-ГнРГ, 3 пациентки диеногест. Объем эндометриоидных кист через 6 месяцев после двух видов гормональной терапии уменьшился в 2 раза.

5.4. Динамика показателей эстрадиола у пациенток с эндометриозом до лечения и на фоне лечения через 6 месяцев.

Поскольку эндометриоз – эстроген-зависимое заболевание, необходимо применение терапии, приводящей к гипоэстрогену. Гормональная терапия эндометриоза направлена на подавление функции яичников и снижение уровня эстрадиола в крови, что приводит к уменьшению очагов эндометриоза. Современный взгляд на консервативную терапию эндометриоза основан на теории терапевтического окна Barbieri и заключается в создании эстрогенного дефицита с уровнями эстрадиола не ниже 30 пг/мл и не выше 40 пг/мл, при которых не стимулируется рост эндометриоидных очагов.

По этой причине нам было очень интересно проанализировать динамику показателей эстрогенов до лечения гормональными препаратами и через 6 месяцев на фоне лечения (таблица № 27).

Таблица № 27. Динамика уровня эстрадиола у пациенток с эндометриозом до и на фоне лечения в зависимости от вида гормональной терапии (диеногеста или а-ГнРГ).

I и II группа (пациентки с эндометриозом), N=40	Значения	N	p
Уровень эстрадиола до лечения (пг/мл)	70,53±4,10		
Уровень эстрадиола на фоне лечения (6 месяцев) (пг/мл)	33,3±1,43*	40	0,0000001
Прием диеногеста (I А подгруппа), N=20			
Уровень эстрадиола до лечения (пг/мл)	74,06±7,3		
Уровень эстрадиола на фоне лечения (6 месяцев) (пг/мл)	37,95±2,16*	20	0,000008
Прием а-ГнРГ (I В подгруппа), N=20			
Уровень эстрадиола до лечения (пг/мл)	67,01±3,79		
Уровень эстрадиола на фоне лечения (6 месяцев) (пг/мл)	28,65±1,18*	20	0,0000001

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,05$).

Таким образом, отмечено достоверное снижение эстрадиола у пациенток с эндометриозом на фоне лечения гормональными препаратами в течение 6 месяцев. Более того, оба гормональных препарата показали умеренное снижение синтеза эстрадиола в яичниках пациенток, уровни эстрадиола находятся в пределах «терапевтического окна» действия эстрогенов.

Следующим не менее важным этапом нашего исследования явилось исследование уровня АМГ у пациенток с эндометриозом после приема гормональных препаратов (таблица № 28).

Наиболее интересным исследованием оказалось определение уровня АМГ у пациенток с эндометриозом, получающих лечение а-ГнРГ, учитывая множество споров о неблагоприятном влиянии а-ГнРГ на овариальный резерв пациентки.

Таблица № 28. Динамика уровня АМГ у пациенток с эндометриозом в результате лечения диеногестом и а-ГнРГ.

I и II группа (пациентки с эндометриозом), N=40	Значения	N	p
Уровень АМГ до лечения	4,95±0,56		
Уровень АМГ на фоне лечения (6 мес)	4,86±0,59	40	0,756659
Прием диеногеста (I А подгруппа), N=20			
Уровень АМГ до лечения	5,38±0,85		
Уровень АМГ на фоне лечения (6 мес)	4,78±0,77	20	0,170540
Прием а-ГнРГ (I В подгруппа), N=20			
Уровень АМГ до лечения	4,52±0,76		
Уровень АМГ на фоне лечения (6 мес)	4,95±0,90	20	0,228098

Примечание. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$).

В целом, у пациенток с эндометриозом после лечения имелось минимальное снижение АМГ, что явилось статистически не достоверным результатом ($p = 0,756659$). Интересен тот факт, что у пациенток с эндометриозом, которые получали лечение а-ГнРГ, отмечалось незначительное повышение уровня АМГ после 6 месяцев гормональной терапии, однако этот результат статистически не достоверен ($p = 0,228098$).

Опасения, что после длительного приема агонистов ГнРГ у пациентки может истощиться овариальный резерв, не обоснованы. Неблагоприятное влияние на овариальный резерв оказывают возраст больной, генетические и неблагоприятные экзогенные факторы, операции на яичниках, аутоиммунные заболевания. Длительное применение а-ГнРГ подавляет гонадотропные функции adenогипофиза, что сопровождается снижением уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и стероидогенной активности яичников, вызывая стойкий, но полностью обратимый после прекращения действия препарата эффект.

Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом, составляет 25–30% среди женщин с бесплодием по сравнению с 5% у фертильных женщин. Механизмы, лежащие в основе связанного с эндометриозом бесплодия, до сих пор изучаются. На основе проведенных исследований в области бесплодия,

связанного с эндометриозом, определены отдельные механизмы взаимосвязи этих состояний: изменение анатомии тазовых органов, патологические гормональные функции эндометрия, изменение функции париетальной и висцеральной брюшины, отсутствие овуляции, гиперэстрогения, хроническое воспаление и иммунные расстройства. Доказано негативное влияние эндометриоза на формирование ооцитов, процессы оплодотворения, раннего эмбриогенеза и имплантации. Воспалительные изменения фолликулярной жидкости оказывают влияние на оогенез, способствуют уменьшению размера доминантного фолликула и активации апоптоза клеток кумулюса. На фоне эндометриоза измененная париетальная жидкость может влиять на подвижность сперматозоидов и вызывать активацию апоптоза сперматозоидов, препятствует адекватной акросомальной реакции и прикреплению к zona pellucida. В перитонеальной жидкости больных эндометриозом повышенено содержание активированных макрофагов, ИЛ-1, туморо-некротического фактора (ТНФ), протеаз, антиэндометриальных аутоантител и лимфоцитов. Нарушение восприимчивости эндометрия в условиях эндометриоза влияет на процесс имплантации и так называемое «эндометриальное бесплодие».

Из всех обследованных женщин, которые получали эмпирическую гормональную терапию с целью лечения эндометриоза, планировали беременность 16 пациенток, что составило 40%. Мы исследовали наступление беременностей у пациенток с эндометриозом после отмены гормональной терапии в течение года. Беременность наступила у 12 из 16 пациенток, что составило 75%.

Среди 12 забеременевших женщин было пять пациенток с эндометриоидными кистами и 7 пациенток с adenомиозом. Пять из них в качестве лечения получали а-ГнРГ и 7 пациенток – диеногест. Самопроизвольные роды произошли у 11 пациенток (91,6%), кесарево сечение – у одной пациентки (8,4%). У одной пациентки (8,4%) беременность наступила путем ЭКО. У четырех пациенток (25%) беременность после проведенного гормонального лечения так и не наступила, они были направлены на

оперативное лечение. Все они страдают наружным генитальным эндометриозом (двоих из них получали лечение диеногестом, а двое – комбинированную терапию).

В целом, из 40 пациенток с эндометриозом, получивших гормональную терапию, на оперативное лечение было направлено 6 пациенток (15%). У двух пациенток на фоне приема диеногеста в течение года размеры кисты яичника не изменились. Таким образом, эффективность терапии диеногестом составила 90%, комбинированной терапии – 100%. У двух пациенток после отмены диеногеста через 3 месяца (с целью планирования беременности) диагностирован рост эндометриоидной кисты почти в 2 раза. И у двух пациенток, получавших комбинированную гормональную терапию, через 3 месяца после лечения также отмечен рост эндометриоидных кист почти в 2 раза.

К важнейшим характеристикам информативности диагностических методов относятся:

- чувствительность;
- специфичность;
- точность.

Чувствительность – это доля действительно болеющих людей в обследованном массиве, которые по результатам теста выявляются как больные.

Специфичность – это доля тех, у которых тест отрицателен, среди всех людей, не имеющих болезни (состояния). Данный показатель определяется по формулам (таблица № 29, № 30):

Таблица № 29. Определение чувствительности и специфичности.

Результаты теста	Подлинный статус		Всего
	Больные	Здоровые	
Положительный	A	B	A+B
Отрицательный	C	D	C+D
Всего	A+C	B=D	A+B+C+D

А – больные, выявленные с помощью теста (истинно положительные);

В – здоровые, имеющие положительный результат теста (ложно положительные);

С – больные, не выявленные с помощью теста (ложно отрицательные);

Д – здоровые, имеющие отрицательный результат теста (подлинно отрицательные).

Таблица № 30. Формулы определения чувствительности и специфичности.

Чувствительность	$a/(a+c)$
Специфичность	$d/(b+d)$
Прогностичность положительного результата	$a/(a+b)$
Прогностичность отрицательного результата	$d/(c+d)$

В нашем исследовании использовались следующие граничные значения показателей, по которым делался вывод о положительном или отрицательном результате теста (таблица № 31):

Таблица № 31. Значения биомаркеров эндометриоза.

СА-125	Гликоделин	СЭФР	Аннексин V	slCAM-1
35	37	500	1,8	570

Ввиду отсутствия общепризнанных граничных значений, за исключением СА-125, были предложены в качестве варианта значения, указанные в таблице № 31. Они получены как среднее значение среди пациентов, определенных как больные, минус стандартная ошибка среднего.

Таким образом, при наличии соответствующей динамики 2 – х и более маркеров чувствительность метода составила 82,5%, а специфичность 100%.

ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уже много лет эндометриоз, без преувеличения, является одной из самых сложных и обсуждаемых проблем гинекологии и предметом пристального внимания клиницистов. Усугубляет положение и тот факт, что эндометриоз не имеет ни возрастной, ни популяционной тропности. Еще не так давно считалось, что эндометриоз – проблема преимущественно женщин репродуктивного возраста. Однако в настоящее время стало понятным, что развитие заболевания возможно и у подростков, и у женщин в постменопаузе, хотя многие врачи по-прежнему связывают эндометриоз только с репродуктивным периодом и не готовы к постановке правильного диагноза [126].

Эндометриоз обнаруживается у 17–73% подростков с хронической тазовой болью и 80% заболевания приходится на женщин в возрасте от 20 до 39 лет вне зависимости от этнической и социальной принадлежности [109].

Несмотря на то, что симптомы эндометриоза хорошо известны, диагностика заболевания занимает достаточно много времени и может занять, по некоторым данным, от 4 до 7 лет. Симптомы эндометриоза, особенно боль, крайне отрицательно влияют на качество жизни, физический, психологический и социальный комфорт. Посимптомная же диагностика эндометриоза затруднительна, поскольку его проявления изменчивы и часто совпадают с симптомами других заболеваний [13].

Кроме того, эндометриоз является одной из самых частых причин бесплодия. Сегодня не вызывает сомнения, что эндометриоз – это хроническое системное заболевание, требующее длительной, многолетней терапии. На заседании SEUD в 2017 г. в Неаполе была озвучена современная тактика ведения больных эндометриозом: максимально длительная медикаментозная терапия и решение репродуктивных проблем. Вопрос об операции должен решаться ближе к менопаузе, чтобы пациентка могла осуществить свою

репродуктивную функцию. Однако и в климактерии проблемы далеко не всегда заканчиваются (Vercellini P, 2017 Neapoli), а у 2% женщин в постменопаузе симптомы появляются впервые.

Патофизиология данного заболевания по-прежнему не достаточно изучена, однако, уже появились значительные открытия для понимания закономерностей прогрессирования заболевания. Полагают, что имеются дополнительные факторы, способствующие имплантации компонентов эндометрия, пролиферации и их персистенции. К ним могут относиться молекулярные отклонения в эктопическом эндометрии, являющиеся результатом активации онкогенов и резистентности к прогестерону.

Возможны отклонения в иммунной системе, в результате чего не происходит удаления перитонеальных имплантов, что также может сыграть важную роль в патогенезе заболевания.

Кроме того, предполагают, что эндометриоз является ангиогенез-зависимым заболеванием, результатом дисбаланса в про- и антиангийогенных факторах, что облегчает существование и рост очагов поражения. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что васкулогенез совместно с ангиогенезом в эндометриоидном очаге активируют прогенеторные стволовые клетки эндотелия костного мозга. Различные типы иммунных клеток вовлечены в процесс ангиогенеза и продуцируют провоспалительные цитокины и цитокины ангиогенеза.

Важнейшее значение иммунных клеток связано с их влиянием на ангиогенез посредством скопления и активации ангиогенеза нейтрофилами и макрофагами сосудистого эндотелиального фактора роста (VGEF). Это происходит не только из-за скопления и активации нейтрофилов, но и дефекта цитотоксичности NK-клеток [43,105].

Многочисленные исследования и данные генеалогического анализа доказывают важнейшую роль наследственных факторов в развитии эндометриоза. Причиной развития наружного генитального эндометриоза являются не мутации единичных генов, а возможно неблагоприятные

аллельные сочетания нескольких разных генов, которые контролируют процессы морфогенеза эндометрия.

Сигнальные пути, задействованные в развитии эндометриоза, можно разделить на те, которые участвуют в процессах пролиферации и апоптоза, адгезии и инвазии, ангиогенеза и реализации иммунной защиты.

До настоящего времени, несмотря на достижения современных технологий, идут споры об оптимальных диагностических алгоритмах. Естественно, не сбрасываются со счетов возможности ультразвуковых методов и лапароскопии, но ныне существующие диагностические методы чаще всего являются инвазивными (лапароскопия), а применяемые методы лечения направлены, в основном, лишь на уменьшение выраженности симптомов эндометриоза.

В последние годы большое количество исследований было сосредоточено на поиске неинвазивных диагностических тестов (биомаркеров), а также на выявлении потенциальных мишеней для воздействия лекарственными препаратами. К настоящему времени обнаружено множество биохимических отличий эутопического эндометрия, перитонеального микроокружения, а также определены некоторые вещества в крови у женщин с эндометриозом по сравнению с контрольными группами, подтверждающие состояние хронического воспаления при этом заболевании. В последнее время в качестве биомаркеров активно изучаются сосудистый эндотелиальный фактор роста А (СЭФР-А), гликоделин А, различные биомаркеры апоптоза, включая семейство аннексина V, водорастворимые внутриклеточные молекулы адгезии-1 и СА-125.

Наше исследование одно из первых в России посвящено поиску и информативности неинвазивной диагностики эндометриоза. Особенно важным, на наш взгляд, является возможный контроль эффективности различной медикаментозной терапии эндометриоза.

Нами проведен ретроспективный анализ 150 историй болезни больных, оперированных в 2013–2014 г.г. в ГБУЗ МО МОНИИАГ по поводу различной степени распространения наружного генитального эндометриоза у пациенток,

оперированных впервые. Крайне интересным, на наш взгляд, результатом ретроспективного анализа явилось отсутствие достоверных различий в количестве рецидивов, как при полном отсутствии послеоперационной терапии, так и при традиционном назначении ее на 6 месяцев. Терапия назначалась на срок не более 6 месяцев. В течение года рецидивы эндометриоза возникли у 25% больных, не получавших лечения, и у 22% пациенток после отмены 6-месячного курса лечения. На наш взгляд, эти результаты являются дополнительным вкладом в развивающееся мнение о необходимости очень длительной терапии эндометриоза, что поможет значительно уменьшить частоту рецидивов заболевания и, возможно, значимо улучшить fertильность.

В проспективное исследование были включены 60 пациенток, из которых у 40 имеется аденомиоз и наружный генитальный эндометриоз с различной степенью распространения. Контрольную группу составили 20 пациенток (пациентки без признаков эндометриоза). Отсутствие эндометриоза у пациенток в контрольной группе было подтверждено при лапароскопии по другим показаниям.

Группой авторов А. Vodolazkaia и соавт. [138] проведен многомерный анализ 28 возможных биомаркеров эндометриоза. В результате исследователям удалось разработать модель, которая включала 5 биомаркеров: (аннексин V, сосудистый эндотелиальный фактор роста А (СЭФР-А), СА-125, гликоделин А и растворимые внутриклеточные адгезивные молекулы-1), характеризующихся высокой чувствительностью (81—90%) и специфичностью (63—81%) к эндометриозу, не подтверждаемому с помощью ультразвукового исследования. Для проведения исследования нами была выбрана панель биомаркеров, включающая: СЭФР-А, аннексин V, СА-125 и гликоделин А, растворимые молекулы межклеточной адгезии-1. Нами изучены уровни биомаркеров в периферической крови у пациенток с эндометриозом и у пациенток контрольной группы и прослежена динамика изменения уровней биомаркеров эндометриоза на фоне применения двух видов эмпирической гормональной терапии – диеногеста и а-ГнРГ. Для оценки показателей

биомаркеров эндометриоза в зависимости от формы заболевания все пациентки были разделены на 2 группы:

- I группу составила 21 пациентка с диффузной формой аденомиоза;
- во II группу вошли 19 пациенток с наружным генитальным эндометриозом (пациентки с аденомиозом и эндометриоидными кистами).

В зависимости от назначаемой гормональной терапии пациентки с эндометриозом методом случайной выборки были разделены на 2 подгруппы – I А и I В. В I А подгруппу вошли 20 пациенток, получавших терапию диеногестом в течение 12 месяцев. I В подгруппу составили 20 пациенток, которым проводилась лечение агонистами ГнРГ с add-back терапией в течение 6 месяцев с последующим назначением диеногеста до 12 месяцев.

В III группу (контрольную) включили 20 пациенток репродуктивного возраста, перенесших оперативное лечение по поводу не эндометриоз-ассоциированной патологии.

Средний возраст обследуемых пациенток – $31,2 \pm 5,15$ лет (29–32 года). Возраст менархе во всех группах достоверно не различался и составил $13,08 \pm 1,01$ лет. Дебют половой жизни у пациенток произошел в $18,5 \pm 1,8$ лет и достоверно не различался.

Ведущим симптомом эндометриоза у 2/3 пациенток I группы явилась меноррагия (71,43%), что почти в 2 раза чаще, чем у пациенток II группы (47,37%). Вероятно, это можно объяснить наличием аденомиоза у них.

Наибольшее число родов отмечено у пациенток с аденомиозом (52,38%, из них самопроизвольные роды – у 81,81%). По числу абортов, выкидышей, неразвивающихся и эктопических беременностей достоверных различий по группам не выявлено.

После проведенного анализа жалоб пациенток I и II группы установлено, что дисменорея была выражена чаще у пациенток с аденомиозом (19 пациенток – 90,48%). Степень выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ в обеих группах достигала $6,33 \pm 1,68$ балла и $6,68 \pm 2,42$ балла соответственно ($p = 0,595463$). Диспареуния чаще проявляется у пациенток II группы (36,84%).

Основной целью лечения эндометриоза является:

- купирование болевого синдрома;
- уменьшение объема эндометриоидных поражений;
- профилактика рецидива заболевания;
- восстановление fertильности;
- возможность наступления беременности в ходе лечения;
- улучшение качества жизни.

Наше исследование предполагало терапию эндометриоза в течение года по двум схемам: только диеногестом в течение 12 месяцев и агонистами ГнРГ 6 месяцев с последующим продолжением терапии диеногестом до года, после чего нами проводилась оценка прогрессирования эндометриоза в обеих группах. При всех видах эмпирической терапии в течение года частота прогрессирования эндометриоза не превышает 5%. Эффективность терапии диеногестом составила 90%, комбинированной терапии – 100%. Основным ключевым звеном патогенеза эндометриоза являются нарушения в иммунной системе на местном и на системном уровне. Число инфильтративных форм эндометриоза в последние годы резко увеличилось. Учитывая наличие распространенных эндометриоидных инфильтратов с выраженным спаечным процессом, многократно повышается риск осложнений при оперативном вмешательстве. В связи с этим ведущую роль приобретают маркеры для неинвазивной диагностики, анализ уровней которых может дать более полную картину о степени распространенности заболевания и своевременно решить вопрос о необходимости хирургического лечения (особенно, повторного) [30, 60].

Одно из ведущих мест в патогенезе наружного генитального эндометриоза занимает ангиогенез. Многие авторы утверждают, что нарушение регуляции ангиогенеза лежит в основе многих физиологических и патологических процессов. В нем участвуют различные факторы роста, провоспалительные цитокины и хемокины. СЭФР-А является наиболее специфичным ростовым

фактором для эндотелия сосудов [66, 122, 125]. К числу основных функций СЭФР-А относится стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток и регуляция проницаемости сосудов. Однако имеются достаточно противоречивые данные об участии СЭФР-А в образовании эндометриоидных поражений. Столь противоречивые результаты побудили нас изучить уровень СЭФР-А у пациенток с adenомиозом и наружным генитальным эндометриозом различной степени распространения, а также проследить взаимосвязь уровня СЭФР-А с формой эндометриоза. В результате нашего исследования установлено, что уровень СЭФР-А в периферической крови пациенток с эндометриозом был достоверно выше, чем у пациенток контрольной группы ($p = 0,000047$). В значениях СЭФР-А между группами больных с adenомиозом и adenомиозом и эндометриоидными кистами статистически значимых различий нами не выявлено.

По результатам исследования до лечения максимальное среднее значение СЭФР-А имело тенденцию к повышению у пациенток во II группе (группе пациенток с adenомиозом и эндометриоидными кистами).

Нами определен уровень растворимой молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) в крови, являющейся одним из основных регуляторов адгезии и процесса имплантации при эндометриозе. Многие авторы говорят о наличии повышения уровня sICAM-1 у пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми пациентками контрольной группы. Результаты проведенного нами исследования показали достоверное повышение уровня маркера эндометриоза sICAM-1 у больных с эндометриозом в отличие от контрольной группы ($p = 0,000016$). В значениях sICAM-1 между группами больных с adenomиозом и adenомиозом с эндометриоидными кистами статистически значимых различий не выявлено.

Следующим исследуемым биомаркером в крови стал гликоделин А. Гликоделин А представляет собой белок эндометрия с выраженными ангиогенными эффектами. Гликоделин А участвует в формировании эндометриоза и эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Он синтезируется в

эндометриоидных очагах и накапливается в сыворотке крови пациенток. Нами установлено, что содержание гликоделина А в периферической крови у пациенток с эндометриозом достоверно ($p = 0,000005$) отличалось от контрольной группы. В свою очередь, в группе с аденомиозом и эндометриоидными кистами уровень гликоделина А достоверно выше в сравнении с группой пациенток с аденомиозом ($p = 0,016105$).

Раковый антиген 125 (CA-125) – наиболее широко изученный и используемый периферический биомаркер эндометриоза. Продуцируется эндометрием и мезотелиальными клетками, получает доступ к кровообращению через эндотелиальную оболочку капилляров в ответ на воспаление [67]. Однако уровень CA-125 в периферической крови не обладает диагностической силой в качестве единого биомаркера эндометриоза из-за низкой чувствительности [6].

Результаты нашего исследования показали, что уровень CA-125 был достоверно выше в группе пациенток с эндометриозом ($p = 0,002$). Также уровень CA-125 оказался достоверно выше у пациенток с наружным генитальным эндометриозом по сравнению с пациентками с аденомиозом ($p = 0,002320$). При сравнении содержания CA-125 в группе пациенток с аденомиозом и контрольной группы достоверных различий не выявлено ($p = 0,022613$). Таким образом, можно сделать вывод, что уровень биомаркера CA-125 целесообразно определять у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, а у пациенток с аденомиозом этот маркер может рассматриваться лишь как вспомогательный.

Уровень биомаркера Аннексина V также оказался выше у пациенток с эндометриозом, чем в группе сравнения ($p = 0,0015$). В значениях Аннексина V между группами больных с аденомиозом и аденомиозом с эндометриоидными кистами статистически значимых различий не выявлено. Таким образом, совокупное определение изученных биомаркеров может использоваться для диагностики эндометриоза (СЭФР-А, sICAM-1, гликоделин А, аннексин V, CA-125).

Следующим этапом нашего исследования явилось определение динамики биомаркеров эндометриоза при назначении эмпирической гормональной терапии – диеногеста в течение 12 месяцев и а-ГнРГ в течение 6 месяцев с последующим назначением диеногеста до 12 месяцев. Значения биомаркеров эндометриоза на фоне лечения определялись через 6 месяцев от начала терапии.

Поскольку этиология эндометриоза до конца не изучена, терапия заболевания не специфична и направлена, в основном, на купирование болевого синдрома и уменьшение очагов эндометриоза. Длительное лечение эндометриоза до наступления беременности и вплоть до периода менопаузы должно отвечать трем основным критериям: эффективность, безопасность и хорошая переносимость при длительном применении. Признанными лидерами в лечении эндометриоза являются: гестагены (диеногест) и а-ГнРГ. Действие а-ГнРГ направлено на подавление функции яичников и снижение уровня эстрадиола в крови, которое приводит к уменьшению очагов эндометриоза. Диеногест – прогестин, производное 19-нортестостерона. Он имеет высокое сродство к рецепторам прогестерона, обладает анovуляторным и антипролиферативным действием на изолированные клетки эндометрия человека, ингибирует секрецию цитокинов в клетках стромы эндометрия [75]. Диеногест эффективен для лечения эндометриоза, так как он создает гипоэстрогенное и гиперпрогестагенное состояние, которое приводит к децидуализации эктопической эндометриоидной ткани и к атрофии пораженной ткани при непрерывном лечении [100]. Диеногест ингибирует повышение уровня сывороточного эстрадиола, подавляя развитие овариальных фолликулов и, тем самым, выработку эстрадиола фолликулами [59, 84]. Он является активным антагонистом ангиогенеза, а это один из ключевых факторов успешного лечения эндометриоза, который способствует сокращению эндометриоидных очагов.

Согласно результатам нашего исследования установлено, что уровни всех изучаемых биомаркеров периферической крови пациенток с эндометриозом, за исключением sICAM-1, достоверно снизились после гормонального лечения по

сравнению с исходными данными (вне зависимости от вида получаемой терапии) ($p<0,01$). Уровень sICAM-1 после лечения, напротив, оказался выше уровня в группе сравнения ($p = 0,003$). Исходя из вышеизложенного, мы подтвердили данные многих исследователей о том, что уровень показателя sICAM-1 после проведенного гормонального лечения повышается [97]. Однако механизм, приводящий к увеличению значений sICAM-1, до сих пор не изучен и нуждается в дальнейшем уточнении. Значения маркеров эндометриоза после проведенного гормонального лечения, за исключением sICAM-1, оказались максимально приближенными к показателям контрольной группы. Следующим этапом изучения уровня биомаркеров эндометриоза на фоне лечения явилось исследование изменения уровня биомаркеров в зависимости от назначаемой гормональной терапии – диеногеста или а-ГнРГ. По результатам проведенного исследования мы не выявили различий в динамике содержания биомаркеров в зависимости от вида терапии, за исключением sICAM-1, уровень которого после гормонального лечения у пациенток с эндометриозом повышался. Таким образом, для контроля эффективности гормональной терапии может быть использовано совокупное определение биомаркеров: СЭФР-А, гликоделина А, аннексина V и CA-125.

Известно, что ведущим симптомом эндометриоза у женщин является боль. В нашем исследовании большое значение придавалось динамической оценке болевого синдрома до проведения гормонального лечения и на его фоне. На основании анализа изменений балльной оценки ВАШ установлено, что у пациенток с аденомиозом до лечения средний балл по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) составлял $6,33\pm1,68$. В группе у пациенток с наружным генитальным эндометриозом средний балл по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) достоверно не отличался и составил $6,68\pm2,42$ балла ($p = 0,595463$).

Согласно проведенному исследованию, через 6 месяцев на фоне лечения болевой синдром практически нивелировался в обеих группах (до $1,0\pm0,17$ и до $1,1\pm0,17$). Нами проведен анализ динамики показателей ВАШ у пациенток с эндометриозом в зависимости от получаемой гормональной терапии

(диеногеста и а-ГНРГ). Выявлено его достоверное снижение вне зависимости от вида терапии ($p=0,0000001$). Оба вида гормонального лечения эффективны по отношению к болевому синдрому и его оценке по шкале ВАШ.

Нами изучена динамика объема матки и объема эндометриоидных кист яичников до и на фоне гормонального лечения. У всех пациенток с эндометриозом, не зависимо от вида терапии, установлено статистически значимое снижение объема матки (диеногест $p = 0,029951$ и а-ГнРГ $p = 0,001409$).

Установлено достоверное уменьшение объема эндометриоидных кист яичников вне зависимости от вида терапии (терапия диеногестом $p = 0,008356$ и а-ГнРГ $p = 0,04788$).

Современный взгляд на консервативную терапию эндометриоза основан на теории терапевтического окна Barbieri и заключается в создании эстрогенного дефицита с уровнями эстрадиола не ниже 30 пг/мл и не выше 40 пг/мл, при которых не стимулируется рост эндометриоидных очагов. Эстрогены способствуют выживанию и персистированию эндометриоидных поражений, поскольку оказывают модулирующее влияние на иммунные и воспалительные процессы. Поэтому залог благополучного лечения пациенток с эндометриозом – создание состояния эстрогенного дефицита, при котором не стимулируется рост эндометриоидных поражений.

Нами проведен анализ уровня эстрогенов у пациенток с эндометриозом до лечения и через 6 месяцев на фоне гормональной терапии. Выявлено достоверное снижение содержания эстрадиола у пациенток с эндометриозом на фоне лечения гормональными препаратами в течение 6 месяцев. Уровни эстрадиола соответствовали «терапевтическому окну» действия эстрогенов и составили $28,65 \pm 1,18 - 37,95 \pm 2,16$ пг/мл.

Принимая во внимание множество споров о неблагоприятном влиянии а-ГнРГ на овариальный резерв женщины, мы исследовали уровень АМГ у пациенток с эндометриозом до лечения и через 6 месяцев на фоне приема гормональных препаратов (диеногеста и а-ГнРГ).

У пациенток с эндометриозом на фоне лечения не обнаружено достоверного изменения уровня АМГ ($p = 0,756659$). У пациенток с эндометриозом, получавших лечение а-ГнРГ, через 6 месяцев гормональной терапии отмечалась тенденция к повышению уровня АМГ.

По нашим данным из 16 (40%) пациенток с эндометриозом, планировавших беременность, у 12 (75%) наступила беременность. 11 (91,6%) пациенток забеременели самостоятельно, одна (8,4%) – путем проведения ЭКО. 12 пациенток родоразрешены без акушерских осложнений: 11 самопроизвольных родов и одно кесарево сечение. У четырех пациенток (25%) беременность не наступила и эти женщины направлены на оперативное лечение.

В Кохрановском обзоре 2016 года было опубликовано исследование, посвященное изучению неинвазивной диагностики маркеров эндометриоза в периферической крови. В исследовании приняла участие 15141 пациентка, было изучено 122 биомаркера. Изучалась диагностическая ценность факторов ангиогенеза и ростовых факторов, молекул адгезии, маркеров апоптоза, опухолевых маркеров и других белков [139]. Несмотря на то, что авторы пришли к выводу, что ни один маркер не обладает достаточной точностью для диагностики эндометриоза, продолжается поиск новых маркеров, которые были бы полезны для ранней диагностики, контроля эффективности проводимого лечения и выявления рецидивов заболевания. Однако, созданная группой авторов A. Vodolazkaia и соавт. модель [138], которая включала 5 биомаркеров (аннексин V, сосудистый эндотелиальный фактор роста-А (СЭФР-А), CA-125, гликоделин А и растворимые внутриклеточные адгезивные молекулы-1), показала высокую диагностическую ценность при эндометриозе. Результаты нашего исследования также показали, что определение ряда неинвазивных биомаркеров в крови может быть использовано в диагностике эндометриоза и, что особенно важно, в контроле эффективности гормональной терапии. Помимо общепринятого уровня СА-125 для диагностики эндометриоза могут быть использованы совокупные значения СЭФР-А, sICAM-1, гликоделина А, аннексина V. Вне зависимости от формы эндометриоза, их уровни достоверно

превышали аналогичные в контрольной группе. Особую диагностическую ценность при наличии эндометриоидных кист имеют значения содержания гликоделина А и СА-125.

На фоне всех видов терапии вне зависимости от формы эндометриоза к 6 месяцу лечения достоверно снижались уровни СЭФР-А, гликоделина А, аннексина V и СА-125, что позволяет использовать динамику их изменений для контроля эффективности терапии. Показатель sICAM-1 на фоне терапии достоверно повышался и мы не можем дать рекомендации по его использованию для контроля терапии.

К важнейшим характеристикам информативности диагностических методов относятся: чувствительность, специфичность и точность. В нашем исследовании при наличии соответствующей динамики 2 – х и более маркеров чувствительность метода составила 82,5%, а специфичность 100%.

Учитывая полученные результаты, можно утверждать, что назначение гормональной терапии не менее 1 года, а возможно и более, максимально снижает риск рецидивирования и прогрессирования эндометриоза. Для подтверждения наличия эндометриоза, помимо визуальных методик, можно рекомендовать совокупное определение уровня СЭФР-А, гликоделина А, аннексина V и СА-125. Снижение показателей этих биомаркеров на фоне проводимого гормонального лечения по сравнению с исходными данными позволяет судить об эффективности терапии.

ВЫВОДЫ

1. При ретроспективном анализе 150 историй болезни больных, оперированных впервые по поводу наружного генитального эндометриза I–IV степеней распространения, установлено, что в послеоперационном периоде доминировало назначение диеногеста (39%), агонистов ГнРГ – (19%) и ОК (17%) не более 6 месяцев. В течение года рецидивы эндометриоза возникли у 18 больных, не получавших лечение (25%) и 12 больных (22%) после отмены всех видов терапии. Достоверных различий в количестве рецидивов при отсутствии терапии или традиционном назначении на 6 месяцев нет.

2. Пациенткам проспективной группы проводилась эмпирическая терапия эндометриоза диеногестом и комбинированная терапия (агонистами ГнРГ и диеногестом последовательно) в течение года. При всех видах эмпирической терапии в течение года частота прогрессирования эндометриоза не превышала 5%. Эффективность терапии диеногестом составила 90%, комбинированной терапии – 100%. У женщин, не планирующих беременность, продолжалось лечение диеногестом.

3. Вне зависимости от вида проводимой терапии интенсивность болевого синдрома по ВАШ нивелировалась к 3 - му месяцу лечения.

При общей оценке влияния терапии на объем матки и эндометриоидных кист, по результатам УЗИ, отмечено достоверное их уменьшение. На фоне терапии диеногестом и агонистами ГнРГ уровни эстрадиола в крови достоверно снижались и находились в пределах «терапевтического окна» к 6 месяцу терапии.

Значения АМГ практически не менялись, а на уровне терапии агонистами ГнРГ отмечена тенденция к его повышению.

4. Помимо визуальных методик и общепринятого уровня СА-125, для диагностики эндометриоза может быть использовано совокупное определение СЭФР-А, slCAM-1, гликоделина А, аннексина V. Вне зависимости от формы эндометриоза, их уровни достоверно превышали аналогичные в контрольной

группе. Особую диагностическую ценность при наличии эндометриоидных кист имеют значения содержания гликоделина А и СА-125.

5. Вне зависимости от формы эндометриоза на фоне всех видов терапии к 6 месяцу лечения достоверно снижались уровни СЭФР-А, гликоделина А, аннексина V и СА-125, что позволяет рекомендовать их использование в контроле эффективности терапии.

Показатель sICAM-1 на фоне терапии достоверно повышался и для контроля терапии не был достаточно информативен.

6. Среди больных с различными формами эндометриоза 40% планировали беременность. После отмены лечения в течение года беременность наступила у 75% больных, из них в программу ВРТ была включена только одна пациентка. У 91,6% беременность закончилась своевременными самопроизвольными родами. Состояние всех детей удовлетворительное. Из них только у 8,4% (одной пациентки) родоразрешение путем операции кесарево сечение.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При первичном обращении пациенток, не оперированных ранее по поводу эндометриоза, лечение следует начинать с назначения эмпирической терапии при размере эндометриоидных кист не более 30 мм, диффузной форме аденомиоза, размерах матки не более 6–7 недельного срока беременности, средней степени выраженности болевого синдрома по ВАШ. При этих условиях практически одинаково эффективными является применение диеногеста и агонистов люлиберина с последующим продолжением лечения диеногестом в течение 1 года. Для больных, не планирующих беременность, необходима более длительная терапия.

2. Для диагностики эндометриоза, его формы и степени распространенности обязательными являются визуальные методики – ультразвуковое исследование, позволяющее уточнить размеры матки, эндометриоидных кист, наличие или отсутствие ретроцервикального эндометриоза, вовлеченности соседних органов.

3. Для подтверждения диагноза «эндометриоз» возможно определение уровня СЭФР-А, гликоделина А, аннексина V и СА-125. Достоверное снижение показателей этих биомаркеров после лечения по сравнению с исходными данными позволяет судить об эффективности терапии.

В случае диагностики изолированных эндометриоидных кист исследование достаточно ограничить только определением уровня гликоделина А и СА-125. Для определения эффективности терапии эндометриоидных кист помимо визуальных методик, через 6 месяцев целесообразно определение гликоделина А и СА-125.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.** Адамян Л. В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – М.: Медицина, Изд. 2-е, 2006. – С. 320.
- 2.** Адамян Л.В. Эндометриоз: Диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных / Л. В. Адамян. – М., 2013. – С. 9–37.
- 3.** Адамян Л.В. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему / Л.В. Адамян, С.А. Гаспарян. –Ставрополь: СГМА, 2002. – С. 228.
- 4.** Адамян Л.В. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза / Л.В. Адамян, М.М. Сонова, Е.С. Тихонова, Э.В. Зимина, С.О. Антонова // Проблемы репродукции. – 2011. – №6. – С. 78–81.
- 5.** Айламазян Э.К. Гинекология от пубертата до постменопаузы. Практическое руководство для врачей / Э.К. Айламазян. –М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 512.
- 6.** Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: пути решения проблемы в ХХI веке / Е.Н. Андреева, Е.Ф. Гавrilova // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – Июнь.– С. 3–10.
- 7.** Барто Р.А. Ультразвуковая диагностика ретроцервикального эндометриоза / Р.А. Барто, М.А. Чечнева // Альманах клинической медицины. – 2015. – №37. – С. 93–99.
- 8.** Баскаков В.П. Эндометриодная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелеев, Е.Ф. Кира. – СПб.: Издательство Н-Л., 2002. – С. 452.
- 9.** Бурлев В.А. Пролиферативная и ангиогенная активность эутопического и эктопического эндометрия у больных с перитонеальной формой эндометриоза / В.А. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2006. – № 1. –С. 78–87.
- 10.** Бурлев В.А. Роль брюшины в патогенезе наружно-генитального эндометриоза / В.А. Бурлев, Н.И. Лец // Проблемы репродукции. – 2001. – № 1. –С 25–29.

- 11.** Бурлев В.А. Современные принципы патогенетического лечения эндометриоза. Репродуктивное здоровье женщины / В.А. Бурлев, М.А. Шорохова, Т.Е. Самойлова // Consilium Medicum. – 2007. – том №9 (6).
- 12.** Герасимов А.М. Одно из звеньев патогенеза бесплодия при наружном генитальном эндометриозе / А.М. Герасимов // Проблемы репродукции. – 2004. – № 4. – С. 35–39.
- 13.** Захаренко Н.Ф. Эндометриоз: поиск фарматерапевтического компромисса / Н.Ф. Захарченко, Н.В. Косей, Л.М. Коломиец // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – №2(4). – С. 52–56.
- 14.** Кузнецова И.В. Эффективное лечение больных генитальным эндометриозом: проблемы и возможности их преодоления. / И.В. Кузнецова, Д.И. Бурчаков, Л.В. Евсюкова // Медицинский алфавит. – 2016. – № 17(280). – том № 2. – С. 20–25.
- 15.** Линде В.А. Эндометриозы. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение / В.А. Линде, Н.А. Татарова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 192.
- 16.** Марченко Л.А. Современные тенденции в лечении эндометриоза (клиническая лекция) / Л.А. Марченко // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 6. – С. 29–32.
- 17.** Молотков А.С. Значение экспрессии ароматазы в патогенезе наружно-генитального эндометриоза / А.С. Молотков, М.И. Ярмолинская, В.О. Полякова, В.Ф. Беженарь, А.А. Цыпурдеева, В.В. Рулев, А.О. Дурнова, Д.З. Цицкарова // Молекулярная медицина. – 2012. – № 4. – С. 41–44.
- 18.** Новиков В.В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы / В.В. Новиков, А.В. Караполов, А.Ю. Барышников // Иммунология. – 2007. – № 4. – С. 249–253.
- 19.** Павлов Р.В. Прогнозирование рецидивов наружного генитального эндометриоза / Р.В. Павлов, М.С. Кундохова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6. – № 3. – С. 119–121.
- 20.** Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А. Иванов. – М.: Медицина, 1995. – С. 100–224.

- 21.** Пересада О.А. Эндометриоз: диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты /О.А. Пересада// Медицинские новости. – 2009. – №14. – С. 15–26.
- 22.** Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В. И. Кулакова, В.Е. Прилепской, В.Е. Радзинского. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 683–714.
- 23.** Сочетанные доброкачественные заболевания матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Клинические рекомендации / под. ред. Л.В. Адамян. – М., 2015. – С.92.
- 24.** Тапильская Н.И. Аденомиоз как самостоятельный фенотип дисфункции эндомиометрия / Н.И. Тапильская, С.Н. Гайдуков, Т.Б. Шанина // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. –№ 1 (5). –2015. – С. 62–68.
- 25.** Тихомиров А.Л. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5. – №1. – С.82–87.
- 26.** Ярмолинская М.И. Наружный генитальный эндометриоз и бесплодие: учебное пособие / М.И. Ярмолинская. – СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2013. – С. 64.
- 27.** Ярмолинская М.И. Современные подходы к назначению «add-back» терапии у больных генитальным эндометриозом / М.И. Ярмолинская, В.М. Денисова// Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. –2015. – №4 (36). – С.24–28.
- 28.** Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы /М.И. Ярмолинская, Э.К. Айламазян. – Спб.: Эко-Вектор, 2017. – С. 16–21.
- 29.** Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности

течения и выбор терапии: дис. д-ра мед. наук / М.И. Ярмолинская. – Спб., 2009. – С.408.

30. Ярмолинская М.И. Цитокины как маркеры для неинвазивной диагностики генитального эндометриоза/ М.И. Ярмолинская, Д.З. Цицкарова, С.А. Сельков // Журнал акушерства и детских болезней. – 2015. – Том 64. – №6. – С. 6–16.
31. Abrao M.S. Tumor markers in endometriosis / M. S. Abrao, S. Podgaec, G.A. Pinnotti, R.M. Oliveira // Int J Gynaecol Obstet. – 1999. – Vol. 66. – P. 19–22.
32. Agic A. Combination of CCR1 mRNA, MCP1, and CA-125 measurements in peripheral blood as a diagnostic test for endometriosis / A. Agic, S. Djalali, M.M. Wolfler, G. Halis, K. Diedrich, D. Hornung // Reprod Sci. – 2008. – Vol. 15.– P. 906–911.
33. Ballard K.D. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study—Part 1 / K.D. Ballard, H.E Seaman, C.S. Vries, J.T. Wright // BJOG. – 2008. – Vol. 115. – P. 1382–1391.
34. Barbieri R.L. Endometriosis and the estrogen threshold theory. Relation to surgical and medical treatment / R.L. Barbieri // J. Reprod. Med. – 1998. – Vol. 43. – № 3. – P. 287–292.
35. Barbieri R.L. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis / R.L. Barbieri // Am. Obstet. Gynecol. – 1992. – Vol. 166. – № 2. – P. 740–745.
36. Barrier B.F. Expression of soluble adhesion molecules in sera of women with stage III and IV endometriosis / B.F. Barrier, K.L. Sharpe-Timms // J Soc Gynecol Investig. – 2002. – N. 9. – P. 98–101.
37. Battersby S. Expression and regulation of the prokineticins (endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor and Bv8) and their receptors in human endometrium across the menstrual cycle / S. Battersby, H.O.D. Critchley, K. Morgan // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 5(89). – P. 2463–2469.
38. Bazot M. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to

- diagnose deep infiltrating endometriosis // M. Bazot, C. Lafont, R. Rouzier, G. Roseau, I. Thomassin-Naggara, E. Darai // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol. 92. – P. 1825–1833.
- 39.** Bazot M. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis / M. Bazot, I. Thomassin, R. Hourani, A. Cortez, E. Darai // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol. 24. – P.180–185.
- 40.** Becker C.M. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis / C.M. Becker, R. J. D'Amato // *Microvasc Res.* – 2007. – Vol. 74. – P. 121–130.
- 41.** Becker J.C. Shedding of ICAM-1 from human melanoma cell lines induced by IFN-gamma and tumor necrosis factor-alpha. Functional consequences on cell-mediated cytotoxicity / J. C. Becker, R. Dummer, A. A. Hartmann, G. Burg, R. E. Schmidt // *J Immunol.* – 1991. – Vol. 147. – P. 4398–4401.
- 42.** Bedaiwy, M. A. Laboratory testing for endometriosis / M.A. Bedaiwy, T. Falcone // *Clinica Chimica Acta.* – 2004. – Vol. 340. – N 1. – P. 41–56.
- 43.** Bendon C.L. Potential mechanisms of postmenopausal endometriosis / C. L. Bendon, C. M. Becker // *Maturitas.* – 2012. – Vol. 72(3). – P. 214–219.
- 44.** Berkkanoglu M. Regulation of Fas ligand expression by VEGF in endometrial stromal cells in vitro / M. Berkkanoglu, O. Guzeloglu-Kayisli, U. A. Kayisli, B. F. Selam, A. Aciri // *Mol. Hum. Reprod.* – 2004. – Vol. 10. – N 6. – P. 393–398.
- 45.** Bilotas M. Effect of GnRH analogues on apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, Fas and FasL proteins in endometrial epithelial cell cultures from patients with endometriosis and controls / M. Bilotas, R.I. Baranão, R. Buquet, C. Sueldo, M. Tesone, G. Meresman // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22. – № 3. – P. 644–653.
- 46.** Buletti C. Endometriosis: Absence of recurrence in patients after endometrial ablation / C. Buletti, D. DeZiegler, M. Stefanetti, E. Cincinelli, E. Pelosi, C. Flamigni // *Hum Reprod.* – 2001. – Vol. 16. – P. 2676–2679.
- 47.** Bulun S.E. Endometriosis / S. E. Bulun // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – № 3. – P. 268–279.

- 48.** Calhaz-Jorge C. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis correlates with the extension of peritoneal implants / C. Calhaz-Jorge, A. P. Costa, M.C. Santos, M. L. Palma-Carlos // Eur J Obstet Gynec Reprod Biol. – 2003. – Vol. 106. – P. 170–174.
- 49.** Campbell I. Endometriosis: Candidate genes / I. Campbell, E. Thomas // Human Reprod Update. – 2001. – Vol. 7. – P. 15–20.
- 50.** Champaneria R. Psychological therapies for chronic pelvic pain: systematic review of randomized controlled trials / R. Champaneria, J. P. Daniels, A. Raza, H. M. Pattison, K. S. Khan // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2012. – Vol. 91. – № 3. – P. 281–286.
- 51.** Chapron C. Presurgical diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis based on a standardized questionnaire / C. Chapron, H. Barakat, X. Fritel, J. B. Dubuisson, G. Bre'art, A. Fauconnier // Hum Reprod. – 2005. – Vol. 20. – P. 507–513.
- 52.** Chapron C. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions / C. Chapron, A. A. Bourret, N. Chopin, B. Dousset, M. Leconte, D. Amsellem-Ouazana, D. de Ziegler, B. Borghese // Hum. Reprod. – 2010. – № 4. – P. 884–889.
- 53.** Chapron C. 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 // Human Reproduction. – 2011. – Vol.26. – No.8. – P. 2028–2035.
- 54.** Chegini N. Peritoneal molecular environment, adhesion formation and clinical implication / N. Chegini // Front Biosci. – 2002. – № 7. – P. 91–115.
- 55.** D'Hooghe T.M. Endometriosis (Chapter 29) / T. M. D'Hooghe, J. A. – Philadelphia, USA: Hill In: Berek JS (ed). Novak's Gynecology, 14th edn. Williams and Wilkins, 2006. – P. 1137–1185.
- 56.** Dessole S. Sonovaginography is a new technique for assessing rectovaginal endometriosis / S. Dessole, M. Farina, G. Rubattu, E. Cosmi, G. Ambrosini, G. B. Nardelli // Fertil Steril. – 2003. – Vol. 79. – P.1023–1027.

- 57.** Dmowski W. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis / W. Dmowski, J. Ding, L. Shen, N. Rana, B.B. Fernandez, D. P. Braun // Human Reprod. –2001. – Vol. 16. – P. 1802–1808.
- 58.** Donez J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis / J. Donez, P. Smoes, S. Gillerot, F. Casanas – Roux, M. Nissole // Hum Reprod. –1998. – Vol. 13. – P. 1686–1690.
- 59.** Drug interview form: Dienogest Tab. 1 mg (dienogest film-coated tablets) for the treatment of endometriosis: school-book / Paul L. Mc Cormack. – Adis Drug Evaluation, 2007. – P. 82.
- 60.** Elgafor E. Combination of non-invasive and semi-invasive tests for diagnosis of minimal to mild endometriosis / E. Elgafor, I. A. Sharkwy // Arch. Gynecol. Obstet. – 2013. –Vol. 288 (4). – P. 793–797.
- 61.** Eskenazi B. Validation of nonsurgical diagnosis of endometriosis / B. Eskenazi, M. Warner, L. Bonsignore, D. Olive, S. Samuels, P. Vercellini // Fertil Steril. – 2001. – Vol. 76. – P. 929–935.
- 62.** Falcone T. Clinical management of endometriosis / T. Falcone, D. I. Lebovic // Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 118. – P. 691–705.
- 63.** Fauconnier A. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications / A. Fauconnier, C. Chapron // Hum Reprod. Update. – 2005. – Vol. 11. – P. 595–606.
- 64.** Gagne D. Levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in serum of patients with endometriosis / D. Gagne, M. Page, G. Robitaille, P. Hugo, D. Gosselin // Hum Reprod. – 2003. – Vol.18. – P. 1674–1680.
- 65.** Golan A. GnRH analogues in the treatment of uterine fibroids. / A. Golan // Human Reproduction. – 1996. –Vol. 11. – Supplement 3. – P.34–41.
- 66.** Gupta K. Angiogenesis: a curse or cure? / K. Gupta, J. Zhang // Postgrad. Med. J. – 2005. – Vol. 81. – P. 236–242.
- 67.** Gupta S. Serum and peritoneal abnormalities in endometriosis: potential use as diagnostic markers / S. Gupta, A. Agarwal, L. Sekhon, N. Krajcir, M. Cocuzza, T. Falcone // Minerva Ginecol. – 2006. – Vol 58. – P. 527–551.

- 68.** Hadfield R. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK / R. Hadfield, H. Maroon, D. Barlow, S. Kennedy // Hum Reprod. – 1996. – Vol. 11. – P. 878–880.
- 69.** Hansen K.A. What Is New in Endometriosis? Best Articles From the Past Year / K. A. Hansen // Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 121. – P.1104–1106.
- 70.** Harada T. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial / T. Harada, M. Momoeda, Y. Taketani, T. Aso // Fertility and Sterility. – 2009. – №91. – Vol. 3. – P.675–681.
- 71.** Harmey J.H., Bouchier-Hayes D. Vascular endothelial growth factor (VEGF), a survival factor for tumour cells: implication for antiangiogenic therapy / J. H. Harmey, D. Bouchier-Hayes // Bioassays. –2002. – Vol. 24. – P. 280–283.
- 72.** Harris S.R. Tumor growth enhancing effects of vascular endothelial growth factor are associated with increased nitric oxide synthase activity and inhibition of apoptosis in human breast carcinoma xenografts / S. R Harris, D. J. Schoeffner, H. Yoshiji, U. P. Thorgeirsson // Cancer Lett. –2002. – Vol. 179. – P. 95–101.
- 73.** Healey M. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation / M. Healey, W. C.Ang, C. Cheng // Fertil. Steril.–2010. – Vol. 94. – № 7. – P. 2536–2540.
- 74.** Herbert D.L. Depression: an emotional obstacle to seeking medical advice for infertility / D. L. Herbert, J. C. Lucke, A. J. Dobson // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 94. – № 5. – P. 1817–1821.
- 75.** Horie S. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells / S. Horie, T. Harada, M. Mitsunari, F. Taniguchi, T. Iwabe, N. Terakawa // Fertil Steril. – 2005. –Vol. 83. – P. 1530–1535.
- 76.** Hudelist G. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis / G. Hudelist, K.

- Ballard, J. English, J. Wright, S. Banerjee, H. Mastoroudes, A. Thomas, C. F. Singer, J. Keckstein // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 37. – P. 480–487.
- 77.** Hugues J.N. Revisiting gonadotropinreleasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins / J. N. Hugues, I. C. Cédrin Durnerin // Hum. Reprod. Update. – 1998. – Vol. 4. – № 1. P. 83–101.
- 78.** Hull M.L. Endometrial-peritoneal interactions during endometriotic lesion establishment / M. L. Hull, C. R. Escareno, J. M. Godsland, J. R. Doig, C. M. Johnson, S. C. Phillips, S. K. Smith, S. Tavare, C. G. Print, D. S. Charnock-Jones // Am J Pathol. – 2008. – Vol. 173(3). – P. 700–715.
- 79.** Husby G.K. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis / G. K. Husby, R. S. Haugen, M. H. Moen // Acta Obstet Gynecol Scand. –2003. – Vol. 82. – P. 649–653.
- 80.** Ishihara H. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas / H. Ishihara, J. Kitawaki, N. Kado, H. Koshiba, H. Honjo // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 79. – P. 735–742.
- 81.** Kennedy S. Behalf of the ESHRE Special Interest Group for Endometriosis Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis / S. Kennedy, A. Bergqvist, C. Chapron, T. D'Hooghe, G. Dunselman, R. Greb, L. Hummelshoj, A. Prentice, E. Saridogan // on Hum Reprod. – 2005. – Vol. 20. – P.2698–2704.
- 82.** Kim Y. A. Gonadotropin – releasing hormone agonist reduces aromatase cytochrome P450 and cyclooxygenase – 2 in ovarin endometrioma and eutopic endomerium of patients with endometriosis / Y. A. Kim, M. R. Kim M, J. H. Lee, J. J. Kim, K. J. Hwang, H. S. Kim, E. S. Lee // Gynecol. Obstet. Invest. – 2009. – Vol. 68. – N 2. – P. 73–81.
- 83.** Klipping C. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women / C. Klipping, I. Duijkers,

- A. Remmers, T. Faustmann, C. Zurth, S. Klein, B. Schnett // J Clin Pharmacol. – 2012. – Vol. 52. – P. 1704–1713.
- 84.** Klipping C. Pharmacodynamic study of four oral dosages of dienogest / C. Klipping, I. Duijkers, S. Faustmann, S. F. Klein, B. Schuett // Fertil Steril. – 2010. – Sep. – Vol. 94(4 Suppl. 1). – P. 181.
- 85.** Koninckx P.R. Chronic pelvic pain in gynaecology / P.R. Koninckx // 2011. – URL: www.obgyn.net/laparoscopy/chronic-pelvic-pain-gynaecology.
- 86.** Koninckx P.R. CA-125 and placental protein 14 concentrations in plasma and peritoneal fluid of women with deeply infiltrating pelvic endometriosis / P. R. Koninckx, L. Riittinen, M. Seppala, F. J. Cornillie // Fertil Steril. – 1992. – Vol. 57. – P. 523–30.
- 87.** Kyama C.M. Evaluation of endometrial biomarkers for semi-invasive diagnosis of endometriosis / C.M. Kyama, A. Mihalyi, O. Gevaert, E. Waelkens, P. Sims, R. Van de Plas, C. Meuleman, B. De Moor, T. M. D'Hooghe // Fertil Steril. – 2011. – Vol. 95. – P. 1338–1343.
- 88.** Laufer M.R. Adolescent endometriosis: diagnosis and treatment approaches / M. R. Laufer, J. Sanl Lippo, G. J. Rose // Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2003. – Vol. 16. – № 3. – P. 3–11.
- 89.** Lee D.Y. Postoperative cyclic oral contraceptive use after gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment effectively prevents endometrioma reccurrence / D. Y. Lee, D. S. Bae, B. K. Yoon, D. Choi // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25. – N 12. – P. 3050–3054.
- 90.** Limonta P. The biology of gonadotropin hormone-releasing hormone: role in the control of tumor growth and progression in humans / P. Limonta, R. M. Moretti, M. M. Marelli, M. Motta // Front. Neuroendocrinol. – 2003. – Vol. 24. – N 4. – P. 279–295.
- 91.** Lousse J.C. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease / J. C. Lousse, A. V. van Langendonckt, S. Defrere, R. G. Ramos, S. Colette, J. Donnez // Front. Biosci. – 2012. – Vol. 4. – № 1. – P. 23–40.

- 92.** Lüdicke F. Dose finding in a low-dose 21-day combined oral contraceptive containing gestodene / F. Lüdicke, H. Sullivan, J. Spona, M. Elstein // Contraception. – 2001. – Vol. 64. – № 1. – P. 243–248.
- 93.** Luo X. Gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) alters the expression and activation of Smad in human endometrial epithelial and stromal cells / X. Luo, J. Xu, N. Chegini // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2003. – Vol. 1. – P. 125.
- 94.** Maiorana A. Evaluation of serum CA 125 levels in patients with pelvic pain related to endometriosis / A. Maiorana, C. Cicerone, M. Niceta, L. Alio // Int J Biol Markers. – 2007. – Vol. 22. – P. 200–202.
- 95.** Manero M.G. Diagnosis of endometriosis / M. G. Manero, B. Olartecoechea, P. R. Manero // Rev. Med. Univ. Navarra. – 2009. – Vol.53. – N 3. – P. 6–9.
- 96.** Matalliotakis I.M. Expression of serum human leukocyte antigen and growth factor levels in a Greek family with familial endometriosis / I. M. Matalliotakis, A. G. Goumenou, G. E. Koumantakis, I. Athanassakis, E. Dionyssopoulou, M. A. Neonaki, S. J. Vassiliadis // Soc Gynecol Investig. – 2003. – N. 10. – P. 118–121.
- 97.** Matalliotakis I.M. Soluble ICAM-I levels in the serum of endometrotic patients appear to be independent of medical treatment / I. M. Matalliotakis, S. Vassiliadis, A. G. Goumenou, I. Athanassakis, G. E. Koumantakis, M. A. Neonaki, E. E. Koumantakis // J Reprod Immunol. – 2001. – Vol. 51. – P. 9—19.
- 98.** May K. E. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review / K. E. May, S. A. Conduit-Hulbert, J. Villar, S. Kirtley, S. H. Kennedy, C. M. Becker // Hum Reprod. Update. – 2010. – Vol. 16. – P.651–674.
- 99.** McLaren J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis / J. McLaren, A. Prentice, D. S. Charnock-Jones // Hum Reprod. –1996. – Vol. 11. – P. 220–223.
- 100.** Medicines Evaluation Board (Netherlands). Visanne (dienogest 2 mg tablet): summary of product characteristics. – 2010. – URL: <http://db.cbgmep.nl/IB-teksten/h104058.pdf>.

- 101.** Meresman G.F. Gonadotropinreleasing hormone agonist induces apoptosis and reduces cell proliferation in eutopic endometrial cultures from women with endometriosis / G. F. Meresman, M. Bilotas, R. A. Buquet, R. I. Baranao, C. Sueldo, M. Tesone // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 80. – Suppl. 2. – P. 702–707.
- 102.** Meuleman C. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners / C. Meuleman, B. Vandenabeele, S. Fieuws, C. Spiessens, D. Timmerman, T. M. D'Hooghe // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol 92. – P. 68–74.
- 103.** Mol B.W. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis / B. W. Mol, N. Bayram, J. Lijmer, M. Wiegerinck, M. Y. Bongers, F. van der Veen, P. M. Bossuyt // *Fertil Steril.* – 1998. – Vol 70. – P. 1101–1108.
- 104.** Moore J. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. / J. Moore, S. Copley, J. Morris, D. Lindsell, S. Golding, S. Kennedy // *Ultrasound Obstet Gynecol.* –2002. – Vol. 20. – P.630–634.
- 105.** Morotti M. Endometriosis in menopause: a single institution experience / M. Morotti, V. Remorgida, P.L. Venturini, S. Ferrero // *Arch. Gynecol. Obstet.* –2012. – Vol. 286(6). – P. 1571–1575.
- 106.** Muramatsu T. Structure and function of midkine as the basis of its pharmacological effects / T. Muramatsu // *British Journal of Pharmacology.* – 2014. – Vol. 171. – N 4. – P. 814–826.
- 107.** Nezhat C. Endometriosis: ancient disease, ancient treatments / C. Nezhat, F. Nezhat, C. Nezhat // *Fertility and Sterility.* – 2012. – Vol. 98. – Issue 6. – P. 1–62.
- 108.** Nigrianakis K. Regression of the inflammatory microenvironment of the peritoneal cavity in women with endometriosis by GnRHa treatment / K. Nigrianakis, N. A. Bersinger, B. McKinnon, P. Kostov, S. Imboden, M. D. Mueller // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 170. – N 2. – P. 550–554.

- 109.** Nnoaham K.E. World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health Consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries / K. E. Nnoaham, L. Hummelshoj, P. Webster, T. D'Hooghe, F. de Cicco Nardone, C. de Cicco Nardone, C. Jenkinson, S. H. Kennedy, K. T. Zondervan // *Fertil Steril.* – 2011. – Vol. 96. – P. 366–373.
- 110.** Olive D.L. Optimizing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in women with endometriosis / D. L. Olive // *Treat. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 3. – № 2. – P. 83–89.
- 111.** Osuga Y. Novel therapeutic strategies for endometriosis: a pathophysiological perspective / Y. Osuga // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2008. – Vol. 66. – Suppl. 1. – P. 3–9.
- 112.** Othman E.E. Biomarkers of endometriosis / E.E. Othman, D. Homung, A. Al Hendy // *Expert Opin Med Diagn.* – 2008. – Vol. 2. – P. 741–752.
- 113.** Othman E.E. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis// E.E. Othman, D. Hornung, H. T. Salem, E. A. Khalifa, T.H. El-Metwally, A. Al-Hendy // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2008. – Vol. 137. – P. 240–246.
- 114.** Rosa e Silva A.C. Serum CA-125 in the diagnosis of endometriosis / A. C. Rosa e Silva, J. C. Rosa e Silva, R. A. Ferriani // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2007. – Vol. 96. – P. 206–207.
- 115.** Sacco K. The role of prostaglandin, E2 in endometriosis / K. Sacco, M. Portelli, J. Pollacco, P. Schembri-Wismayer, J. Calleja-Agius // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 28. – № 2. – P. 134–148.
- 116.** Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity / J. A. Sampson // *Am J Obstet Gynecol.* – 1927. – Vol. 14. – P. 422–469.
- 117.** Seeber B. Panel of markers can accurately predict endometriosis in a subset of patients// B. Seeber, M. D. Sammel, X. Fan, G. L. Gerton, A. Shaunik, J. Chittams, K. T. Barnhart // *Fertil Steril.* – 2008. – Vol. 89. – P. 1073–1081.

- 118.** Seppala M. Glycodelin in reproductive endocrinology and hormone-related cancer// M. Seppala, H. Koistinen, R. Koistinen, L. Hautala, P.C. Chiu, W.S. Yeung // *Eur J Endocrinol.* 2009. – №2. – P. 121–133.
- 119.** Seracchioli R. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis / R. Seracchioli, M. Mabrouk, L. Manuzzi, C. Vicenzi, C. Frascà, A. Elmakky, S. Venturoli // *Human Reproduction.* –2009. – Vol. 24(11). – P. 2729–2735.
- 120.** Sharpe-Timms K.L. Using rats as a research model for the study of endometriosis / K. L. Sharpe-Timms // *Ann NY Acad Sci.* – 2002. 955: 318–327.
- 121.** Sinaii N. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease / N. Sinaii, K. Plumb, L. Cotton, A. Lambert, S. Kennedy, K. Zondervan, P. Stratton // *Fertil Steril.* – 2008. – Vol. 89. – P. 538–545.
- 122.** Smith S. K. Regulation of angiogenesis in the endometrium / S. K. Smith // *Trends. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 12. – P. 147–151.
- 123.** Somigliana E. Use of serum-soluble intercellular adhesion molecule-1 as a new marker of endometriosis / E. Somigliana, P. Vigano, M. Candiani, I. Felicetta, A. M. Di Blasio, M. Viguati // *Fertil Steril.* – 2002. – Vol. 77. – P. 1028–1031.
- 124.** Somigliana E. Use of the concomitant serum dosage of CA-125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions / E. Somigliana, P. Vigano, A. S. Tirelli, I. Felicetta, E. Torresani, M. Vignali, A.M. Di Blasio // *Hum Reprod.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1871–1876.
- 125.** Stocks J. Cytokines upregulate vascular endothelial growth factor secretion by human airway smooth muscle cells: Role of endogenous prostanoids // J. Stocks, D. Bradbury, L. Corbett, L. Pang, A. G. Knox // *FEBS Lett.* – 2005. – Vol. 579. – P. 2551–2556.

- 126.** Streuli H. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition / H. Streuli, H. Gaitzsch, J-M Wenger, P. Petignat // Climacteric. – 2017. – Vol. 20. – № 2. – P. 138–143.
- 127.** Taniguchi F. Apoptosis and endometriosis / F. Taniguchi, A. Kaponis, M. Izawa, T. Kiyama, I. Deura, M. Ito, T. Iwabe, G. Adonakis, N. Terakawa, T. Harada // Front Biosci. – 2011. – Vol. 3. – P. 648–662.
- 128.** Taylor R.N. Endometriosis. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management, 5th ed. / R. N. Taylor, J.F. III Strauss, R. L. Barbieri. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004. – P. 691–711.
- 129.** Taylor R. N. Angiogenic factors in endometriosis / R. N. Taylor, D. L. Lebovic, M. D. Mueller // Ann NY Acad Sci. – 2002. – Vol. 955. – P. 89–100.
- 130.** Telimaa S. Elevated serum levels of endometrial secretory protein PP14 in patients with advanced endometriosis: suppression by treatment with danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate / S. Telimaa, L. Ronnberg, A. M. Suikkari, M. Seppala // Am J Obstet Gynecol. – 1989. – Vol. 161. – P. 866–71.
- 131.** Tesone M. The role of GnRH analogues in endometriosis-associated apoptosis and angiogenesis / M. Tesone, M. Bilotas, R. I. Barañao, G. Meresman // Gynecol. Obstet. Invest. – 2008. – Vol. 66. Suppl. 1. – P. 10–18.
- 132.** The Impact of Endometriosis across the Lifespan of Women: Foreseeable Research and Therapeutic Prospects. Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International. –2015. –Article ID 158490. 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/15849>.
- 133.** The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2010. – 32(7):1–28.
- 134.** Vercellini P. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis / P. Vercellini // Human Reproduction Update. – 2011. – Vol.17. – No.2. – P. 159–170.

- 135.** Vercellini P. Endometriosis: current and future medical therapies / P. Vercellini, E. Somigliana, P. Viganò, A. Abbiati, R. Daguati, P. G. Crosignani // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2008. – Vol. 22(2). – P. 275–306.
- 136.** Vercellini P. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence / P. Vercellini, E. Somigliana, R. Daguati, D. Vigano, F. Meroni, P. G. Crosignani // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. – Vol. 198. – N 5. – P. 501–504.
- 137.** Vercillini P. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? / P. Vercillini, G. Aimi, O. De Giorgi, S. Maddalena, S. Carinelli, P. G. Crosignani // Br J Obstet Gynecol. – 1998. Vol. 105.P 1018–1021.
- 138.** Vodolazkaia A. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis / A.Vodolazkaia, Y. El-Aalamat, D. Popovic, A. Mihalyi, X. Bossuyt, C.M. Kyama, A. Fassbender, A. Bokor, D. Schols, D. Huskens, C. Meuleman, K. Peeraer, C. Tomassetti, O. Gevaert, E. Waelkens, A. Kasran, B. De Moor, T.M. D'Hooghe // Hum Reprod. – 2012. – Vol. 27. – P. 2698–2711.
- 139.** Wang L. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis for endometriosis: a preliminary prospective study / L. Wang, H. Liu, H. Shi // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. –2014. – Vol. 177. – P. 23–28.
- 140.** Wheeler J.M. Epidemiology and prevalence of endometriosis / J. M. Wheeler // Infertil Reprod Med Clin North Am. – 1992. – Vol. 3. – P.545–549.
- 141.** Witz C. Short-term culture of peritoneum explants confirms attachment of endometrium to intact peritoneal mesothelium / C. Witz, M. Thomas, I. Montoya-Rodriguez , A. S. Nair, V. E. Centonze, R. S. Schenken // Fertil Steril. – 2001. – Vol. 75. – P. 385–390.
- 142.** Wu M.Y. The role of cytokines in endometriosis / M. Y. Wu, H. N. Ho // Am J Reprod Immunol. – 2003. – 49:285–96.
- 143.** Xavier P. Serum levels of VEGF and TNF-a and their association with C-reactive protein in patients with endometriosis // P. Xavier, L. Belo, J. Beires, I.

Rebelo, J. Martinez-de-Oliveira,N. Lunet, H. Barros // Arch Gynecol Obstet. – 2006. – Vol. 273. – P. 227–231.