

ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский университет»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КРАСИЛЬНИКОВА ЛИЛИЯ ВИКТОРОВНА

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ
14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

научный руководитель:
д.м.н., профессор С. О. Дубровина

Санкт-Петербург

2017

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	21
1.1 Эпидемиология и этиология эндометриоидных кист яичников.....	21
1.2 Современный взгляд на патогенез и механизмы рецидивирования эндометриоидных кист яичников.....	25
1.3 Методы диагностики эндометриоидных кист яичников.....	27
1.4 Актуальные принципы терапии эндометриоидных кист яичников....	35
1.5 Факторы риска развития рецидива эндометриоидных кист яичников	38
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП.....	42
ГЛАВА 3. МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРВИЧНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ...	50
ГЛАВА 4. ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРАДИОЛА, ПРОГЕСТЕРОНА И KI67 В ТКАНИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ.....	64
ГЛАВА 5. ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТКАМИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА.....	80
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	84
ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	95
ВЫВОДЫ.....	95

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

Введение

Актуальность темы исследования. Эндометриоз - одно из наиболее часто встречающихся заболеваний женской половой сферы. Хотя его истинная распространённость в общей популяции женщин репродуктивного возраста четко не определена, согласно последним эпидемиологическим данным, выявляемость заболевания в группе женщин репродуктивного возраста составляет 30%, при этом на секционном материале частота обнаружения приближается к 53,7% [31]. У пациенток, страдающих синдромом тазовых болей, эндометриоз выявляется в 38,8%, а в случае бесплодия — в 50% наблюдений [10, 151]. Немаловажным фактом являются финансовые затраты, необходимые для лечения данной патологии. Так, по данным Американского общества фертильности, за последние 10 лет стоимость лечения больных с эндометриозом увеличилась на 61% [31].

Поражение яичников считается одним из наиболее часто встречающихся проявлений эндометриоза. Оно возникает в результате роста эктопического эндометрия в яичнике [183]. Выявляясь у 17-44% общего количества больных с эндометриозом [89,160], эндометриоз яичников (ЭЯ) занимает второе место среди всех локализаций этой патологии и первое в группе наружного генитального эндометриоза (НГЭ) [2].

Степень разработанности темы. Не существует ни одного эпидемиологического исследования, показывающего частоту распространения ЭЯ в различные периоды жизни женщины. Недавно было показано, что ЭЯ может развиваться у девочек-подростков до менархе [75]. Это поддерживает мнение о том, что раннее начало эндометриоза, включая поражение яичников, может развиваться в результате заброса стволовых клеток эндометрия во время неонатального маточного кровотечения у новорожденных девочек [147].

ЭЯ оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию, зачастую сопровождается генерализацией патологического процесса [29]. Частота бесплодия у пациенток с НГЭ достигает 50 %, занимая третье место в структуре

бесплодия, и не имеет тенденции к снижению [25,28,32,189]. Важной особенностью течения заболевания является рецидивирующий характер. Рецидивы возникают как после хирургического лечения, так и на фоне гормональной терапии и после ее отмены [30,146]. Повторные хирургические вмешательства могут вызвать необратимые изменения в яичниках, приводя к истощению фолликулярного резерва [171,185].

Описанные выше факты говорят о том, что проблема изучения эндометриодных кист яичников (ЭКЯ) продолжает сохранять свою актуальность уже потому, что в структуре генитального эндометриоза на долю ЭКЯ приходится до 59% [47,114,136].

Несмотря на проведение многочисленных исследований различных аспектов эндометриоза, в настоящее время нет единого мнения о патогенетических механизмах и схемах лечения эндометриоза. На сегодняшний день наиболее перспективными направлениями в исследовании эндометриоза являются изучение молекулярно-биологических характеристик клеток эндометриального и эктопического эндометрия, маркеров пролиферации и апоптоза, адгезии, ангиогенеза и клеточной инвазии, анализ генетических особенностей при эндометриозе и влияния эпигенетических факторов на развитие данного заболевания, что может внести вклад в дальнейшее понимание этиопатогенеза для обоснования новых подходов к диагностике и эффективному лечению.

Цель исследования

Усовершенствование методов диагностики и профилактики наружного генитального эндометриоза на основании изучения патогенеза рецидивов эндометриодных кист яичников.

Задачи исследования

1. Уточнить сравнительную клинико-anamnestическую характеристику больных с первичными и рецидивирующими эндометриодными кистами яичников.
2. Выявить и сравнить морфометрические особенности эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с первичными и рецидивирующими эндометриодными кистами яичников.
3. Установить уровни экспрессии рецепторов эстрадиола, прогестерона и Ki67 в тканях первичных и рецидивирующих эндометриодных кистах яичников.
4. Определить частоту рецидивов ЭКЯ после оперативного лечения.
5. Выявить прогностические маркеры рецидива ЭКЯ.

Научная новизна

Впервые проведена морфометрическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия при первичных и рецидивирующих ЭКЯ.

Впервые определен уровень экспрессии рецепторов эстрадиола, прогестерона и Ki67 в стенках первичных и рецидивирующих ЭКЯ.

Впервые определены иммуногистохимические прогностические маркеры рецидива эндометриодных кист после оперативного вмешательства при отсутствии или отмене гормональной терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Получено подтверждение различий морфометрических параметров эутопического и эктопического эндометрия у женщин с первичными и рецидивирующими эндометриодными кистами яичников.

Выявлено, что уровень экспрессии рецепторов эстрадиола в первичной эндометриодной ткани отличается от такового при рецидивирующей кисте. Статистически значимых различий экспрессии рецепторов прогестерона при первичной и рецидивирующей кистах выявлено не было.

Экспрессия Ki67 выражена в большей степени при рецидивах эндометриодных кист по сравнению с первичными, что свидетельствует в пользу более активной пролиферации в стенках кист при рецидиве.

В качестве маркеров прогноза рецидива эндометриодных кист яичников после оперативного вмешательства при отмене или отсутствии гормональной терапии в послеоперационном периоде предложен уровень экспрессии рецепторов эстрадиола 1,5 балла (чувствительность – 66,7%, специфичность – 76,8%) и Ki 67 в железе 24,5% (чувствительность – 93,3%, специфичность – 100,0%). Данные маркеры могут быть использованы для составления персонализированного подхода к ведению пациенток в послеоперационном периоде и назначению гормонального лечения.

Методология и материалы исследования

Проспективное исследование, одобренное локально-этическим комитетом РостГМУ (протокол №), проводили на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (зав. кафедрой - д.м.н. проф. Рымашевский А.Н.) - МБУЗ «Городская больница №6 г. Ростова-на-Дону» (гл. врач — Пирумян А.Ж.) и МБУЗ «Городская больница №8 г. Ростова-на-Дону» (гл. врач — Дрозд А. А.), ФГБУ "РНИИАП" Минздрава России (гл. врач — Ширинг В.А.) и морфологической лаборатории НУЗ "Дорожной клинической больницы на ст. Ростов-Главный ОАО "РЖД" (заведующая лабораторией – Воронова О.В.) в период 2012–2017 гг..

В исследование было включено 84 пациентки. Они были разделены на 2 группы:

- I группа – 69 пациенток с первичными эндометриодными кистами яичников (уни- и билатеральными);
- II группа – 15 пациенток с рецидивирующими эндометриодными кистами яичников (уни- и билатеральными).

Критерии включения в исследование:

- репродуктивный возраст,
- эхографические признаки эндометриoidных кист яичников,
- лапароскопически и морфологически подтвержденный эндометриоз яичников,
- наличие болей в нижних отделах живота и пояснице длительностью 6 месяцев и более.

Критериями исключения являлись:

- экстрагенитальный эндометриоз,
- аденомиоз,
- варикозное расширение вен малого таза,
- воспалительные заболевания органов малого таза,
- опухоли яичников другой этиологии или опухоли другой локализации,
- наличие сопутствующей декомпенсированной экстрагенитальной патологии.

Для реализации поставленных задач организация исследования включала в себя следующие этапы:

I этап – анализ клинико-анамнестических показателей и данных гинекологического осмотра. На данном этапе пациентам предлагалось заполнить опросник для анализа анамнестических данных до оперативного вмешательства.

II этап – выполнение эндоскопического исследования с диагностикой генитального эндометриоза, определение его формы (поверхностный эндометриоз, эндометриoidные кисты яичников) и степени тяжести (соответственно пересмотренной классификации Американского общества фертильности (r-AFS)); на этом этапе выполнялась цистэктомия, сальпингоовариолизис, забор материала для морфологического и морфометрического исследований.

III этап – выполнение морфологического (гистологическое и иммуногистохимическое исследование стенок эндометриодных кист яичников) и морфометрического исследований.

IV этап – проспективное наблюдение после оперативного вмешательства или после окончания гормонального лечения предполагало визиты через 1-3-6 месяцев с акцентом на рецидив заболевания, наступление беременности и возобновление болевого синдрома.

V этап – создание модели прогноза рецидива эндометриодных кист яичников.

Клиническое обследование включало анализ жалоб, анамнеза заболевания пациенток, менструальной функции (возраст менархе, регулярность, длительность и болезненность менструаций, наличие или отсутствие нарушений менструального цикла и методы их коррекции). Репродуктивная функция анализировалась по следующим параметрам: количество беременностей, наличие в анамнезе прерываний беременности, выкидышей, длительность и характер бесплодия. Проводили тщательный анализ сопутствующих гинекологических заболеваний. Выполняли оценку соматического анамнеза. При этом учитывались такие анамнестические показатели, как: количество оперативных вмешательств в анамнезе, объем хирургических вмешательств, характер, длительность последующей противорецидивной терапии эндометриоза. Всем пациентам было проведено стандартное физикальное и гинекологическое исследование.

При проведении гинекологического исследования выполняли оценку наружных половых органов, осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное исследование. При бимануальном исследовании обращали внимание на такие параметры образований малого таза, как размеры, консистенция, форма, характер поверхности (гладкая, бугристая), болезненность при пальпации и при смещении, подвижность.

Всем женщинам было выполнено стандартное предоперационное лабораторное обследование: общий анализ крови, анализ мочи, определение группы крови и резус-принадлежности, реакция Вассермана, ВИЧ, маркёры

вирусных гепатитов В и С, биохимические показатели крови, гемостазиограмма, ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки.

Ультразвуковой метод

Ультразвуковое сканирование органов малого таза осуществляли при помощи оборудования для ультразвуковой диагностики «Toshiba (Eccosce) SSA340» с использованием конвексного электронного эндовагинального датчика с диапазоном частоты 3,5-6,5 МГц (Япония).

УЗИ выполняли на 5–7-й день менструального цикла и за 2–5 дней до предполагаемой даты менструации. Во время проведения исследования оценивали анатомические особенности и состояние органов малого таза, структуру миометрия, шейки матки и цервикального канала, функциональную активность яичников (особенности фолликулярного аппарата, визуализация желтого тела), а также присутствие в них патологических образований, косвенные признаки спаечного процесса. При исследовании ЭКЯ упор делали на структуру, звукопроводимость, характер контура, размеры, локализацию и подвижность образования.

Эндоскопический метод

Оперативное лечение эндоскопическим доступом выполняли с использованием оборудования фирмы «Karl Storz» (Германия) под общей комбинированной анестезией с искусственной вентиляцией легких в положении Тренделенбурга. Проведение оперативного лечения начинали с создания карбоксиперитонеума объемом до 3-4 литров, создавая давление внутри брюшной полости до 12 мм рт. ст. Лапарофлатором автоматически регулировали давление и скорость инсуффляции в брюшной полости. Затем внутрибрюшинно вводили 3 троакара: для манипуляторов слева и справа в надлобковых областях 2 калибром диаметром 7 мм, для лапароскопа в области пупочного кольца 1 калибром диаметром 11 мм. С целью гемостаза применяли моно- и биполярный коагуляторы.

Во время оперативного вмешательства выполняли осмотр париетальной брюшины, печени, диафрагмы и кишечника. Ревизию органов малого таза проводили в определенном порядке: осмотр матки (определяли ее размеры, цвет консистенцию, подвижность), позадиматочного пространства, переднематочного пространства, крестцово-маточных и широких связок. Особенно тщательно проводилась оценка эндометриoidных очагов (цвет, число, размер, локализация и глубина инвазии). Затем оценивали яичники, осматривали их со всех сторон с помощью манипуляторов, определяли их структуру, величину, большое внимание уделяли их поверхности и брюшине подъяичниковой ямке, наличие ЭКЯ, присутствию и выраженности спаек, вовлечению придатков, матки и смежных органов в спаечный процесс. Производился осмотр маточных труб. Далее после адгезиолизиса выполнялась цистэктомия эндометриoidных кист, иссечение и коагуляция очагов эндометриоза. Чтобы оценить проходимость труб, всем пациенткам была проведена хромогидротубация раствором индигокармина.

Стадию заболевания и оценку степени спаечного процесса определяли в соответствии с классификацией Американского общества по репродуктивной медицине (r-AFS) (1996): I степень эндометриоза — минимальная (1–5 баллов), II степень — легкая (6–15 баллов), III степень — средняя (16–40 баллов), IV степень — тяжелая (более 40 баллов) (Таблица 1) [67].

Таблица 1 – Классификация перитонеального эндометриоза (r – AFS)

Очаги эндометриоза		Менее 1 см	1 – 3 см	Более 3 см	
Брюшина	Поверхностный	1	2	4	
	Глубокий	2	4	6	
Яичники	Правый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
	Левый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
Облитерация позадиматочного пространства			частичная	полная	
			4	40	
Спайки		Менее 1/3 запаяно	1/3–2/3 запаяно	Более 2/3 запаяно	

Яичники	Правый	Пленочные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Пленочные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Маточные трубы	Правая	Пленочные	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16
	Левая	Пленочные	1	2	4
		Плотные	4*	8*	16

Примечание: * – полностью запаянный фимбриальный отдел трубы оценивать «16»

Необходимые сведения были получены путем лапароскопического исследования, при котором осуществлялся забор материала для морфометрического и морфологического (иммуногистохимического и гистологического) исследований. Область получения материала была стандартизирована – стенки эндометриоидных кист. При лапароскопическом вмешательстве выполняли удаление ЭКЯ техникой «раздевания» (stripping) с последующей коагуляцией ложа при необходимости гемостаза [49,172]. Тупым путем увеличивали контрапертуру и извлекали макропрепарат из брюшной полости. Поверхностные очаги эндометриоза брюшины коагулировали.

При обнаружении на брюшине очагов наружного генитального эндометриоза во время оперативного лечения выполняли их коагуляцию. При выявлении спаечного процесса тупым и острым путем рассекали спайки и выполняли сальпингоовариолизис. При непроходимости маточных труб проводили сальпингостомию.

Гистероскопия

Гистероскопия выполнялась одновременно с лапароскопией с использованием гистероскопа фирмы «KarlStorz» и применением изотонического раствора NaCl. У всех пациенток выполняли гистероскопию перед отдельным выскабливанием матки и после него [15]. Полученный соскоб отправляли на гистологическое исследование, по результатам которого оценивалось состояние эндометрия и косвенно гормональный фон.

В случае назначения гормональной терапии больным обеих групп применялись следующие схемы. Агонист гонадотропин релизинг-гормона (аГнРГ) «Бусерелин-депо» (ЗАО «Фарм-Синтез», Россия) использовался по таким образом: 3,75 мг внутримышечно один раз в 28 дней в течение 6 месяцев с присоединением add-back терапии со 3-го месяца. По истечении 6 месяцев лечения не назначалось никакой гормональной терапии. Что касается прогестинов, то пациентки принимали 6 месяцев 2 мг диеногеста ежедневно (Диеногест (Dienogest); Bayer Pharmaceutical) в непрерывном режиме. Еще одна группа пациенток принимала комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие этинилэстрадиол 0,03 мг + диеногест 2 мг, в контрацептивном режиме в течение 6 месяцев. Выбор терапии был обусловлен решением лечащего врача.

Послеоперационная реабилитационная терапия включала стандартную антибактериальную, инфузионно-трансфузионную, анальгетическую терапию.

Проводимую терапию прекращали

- в случае непереносимости лекарственных средств,
- отказа пациентки от дальнейшего лечения,
- желании реализовать репродуктивную функцию.

В качестве критериев оценки эффективности проводимой терапии ЭКЯ использовали:

1. Наличие болевого синдрома и характер менструальной функции в исследуемых группах в течение года после завершения оперативного и/или медикаментозного лечения (через 1, 3, 6 и 12 месяцев после операции и/или окончания гормональной терапии).

2. Частота наступления беременности у женщин с бесплодием в течение 12 месяцев после окончания терапии.

3. Рецидив на фоне гормональной терапии и после ее отмены.

Морфометрическое исследование

Объем гистоморфологического исследования ЭКЯ включал определение основных морфометрических параметров клеток эктопического и эутопического эндометрия у пациенток с первичными и рецидивирующими ЭКЯ: средней площади и радиуса ядер эндометриоидных и эндометриальных клеток, толщины желез эндометриоидных и эндометриальных клеток, толщины цитоплазматической и ядерной мембран эндометриоидных и эндометриальных клеток, среднюю яркость ядер эндометриоидных и эндометриальных клеток, среднюю плотность ядер эндометриоидных и эндометриальных клеток.

Гистологическая проводка материала осуществлялась в гистопроцессоре замкнутого типа (Vir 6). Далее он заливался в парафин и на гистологических кассетах подвергался микротомированию в ротационных микротомеях с толщиной среза 4 мм. Срезы обезжиривались и обезвоживались по стандартному протоколу. На последнем этапе выполнялась окраска гематоксилином-эозином.

Для обзорных целей, измерения высоты клеток эндометриоидного эпителия, площади ядер эндометриоидного эпителия и эндометриальных клеток срезы, полученные из препаратов, фиксировались в 10% нейтральном формалине.

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое исследование проводили на автоматическом гистостейнере LeicaBond MAX, использовали следующие иммуногистохимические маркеры:

1. Моноклональные мышиные антитела к рецептору эстрадиола, клон 6F11 (readytouse) фирмы Leica;
2. Моноклональные мышиные антитела к рецептору прогестерона, клон 16 (readytouse) фирмы Leica;
3. Моноклональные мышиные антитела к Ki67 (MM1), (readytouse) фирмы Leica.

Оценка иммуногистохимических реакций проводилась при помощи микроскопа LeicaDM4000B. Уровень экспрессии иммуногистохимических маркеров оценивался полуколичественным способом в баллах: 0-отсутствие реакции, 1-слабая реакция, 2-умеренная реакция, 3-выраженная реакция маркер-позитивных клеток.

Микроскопию полученных гистологических препаратов осуществляли при 10, 20, 40-кратном увеличении с помощью светового микроскопа «LEICADM4000B».

Для описания стенки кисты при исследуемой патологии был разработан алгоритм, при котором оценивалось:

1. Состояние стенки: толщина, состояние собственно стромы, наличие и состояние железистого компонента, состояние внутренней выстилки.

2. По патологическим изменениям: отек, кровоизлияния, некроз, фиброз, гиалиноз, гемосидероз.

Оценку дегенеративных изменений производили полуколичественным методом: - отсутствие, + - слабая, ++ - умеренно выраженная, +++ - выраженная.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эндометриодные кисты яичников сочетаются с гиперпластическими процессами эндометрия в 100% случаев.

2. Морфометрическая характеристика клеток эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с ЭКЯ различается практически по всем исследуемым маркерам. Значимые различия также отмечены в большинстве исследуемых параметров при сравнении эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с первичными и рецидивирующими кистами яичников.

3. Для прогноза рецидива эндометриодной кисты после оперативного вмешательства показано проведение иммуногистохимического исследования тканей капсулы эндометриодной кисты для определения рецепторов эстрадиола и Ki67. При уровне экспрессии рецепторов эстрадиола в тканях эндометриодных кист выше 1,5 балла (чувствительность – 66,7%, специфичность – 76,8%) и Ki 67 в

железе больше 24,5% (чувствительность – 93,3%, специфичность – 100,0%) можно прогнозировать в послеоперационном периоде рецидив эндометриодной кисты при отмене гормональной терапии или ее отсутствии.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Для распределения биологических характеристик не по нормальному закону [24] наиболее часто используемыми описательными статистиками в медицинской науке следует считать не среднее значение со стандартным отклонением, а медиану и размах или интерквартильную широту.

Мы выполняли в сравниваемых группах для всех количественных признаков оценку медианы с определением 25 % и 75 % процентилей (1-3 квартиль). Сравнивали межгрупповые различия, используя непараметрический критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок и медианный критерий. Используя критерий Спирмена, выполняли непараметрический корреляционный анализ.

Пакет GraphViz 2.39 применяли для визуализации корреляционного анализа, и это позволило нам более полно оценить результаты анализа.

Обработка исходных признаков осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 12.5 и EXCEL 2010, SPSS 24.001, MedCalc 15.8, Deductor Studio Academic 5.3.088.

Для решения задачи отнесения каких-либо данных к одному из заранее известных классов применялся метод «Деревья решений (decisiontrees)».

Используя этот метод, мы получаем значение выходной переменной, зависящее от значений входных переменных (предикторов, атрибутов). Деревья решений делятся на два типа: классификации и регрессии. Тип дерева зависит от типа выходной (целевой) переменной.

Цель деревьев регрессии заключается в прогнозе значения количественной целевой переменной в зависимости от соответствующих значений предикторов.

Цель деревьев классификации позволяет показать принадлежность объекта к одному из классов категориальной целевой переменной в зависимости от соответствующих значений предикторов. Используя иерархическую структуру –

«дерева», можно показать зависимость значения выходной переменной от значений атрибутов, поданных на вход.

Дерево состоит из узлов (вершин), изображаемых прямоугольниками, и ветвей, изображаемых отрезками, которые соединяют узлы. Для наглядности дерево решений строят слева направо или сверху вниз. Первая (левая или верхняя) вершина это корень (корневой узел). Последовательность «корень - ветвь - вершина - ... – вершина» завершается вершиной, которую именуют «листом» (терминальным узлом) – конечным узлом, на этом участке цепи рост дерева прекращается. Из внутренних вершин (т.е. не листов) возможен выход двух или множества ветвей. Независимые переменные, имеющие значение для целевой переменной, фиксируются на ветках дерева, в узлах – значения целевой переменной.

Для решения задач применяются следующие методы:

- классификация - классифицирует объекты на основе их вероятности попадания в отдельный класс (группу),
- стратификация - избирает наблюдения в одну из нескольких категорий (группа с высоким, средним, низким рисками),
- прогноз - выдает правила, применяя которые можно предсказать будущие действия, например, вероятность наступления рецидива после оперативного лечения,
- сокращение объема данных и отбор переменных - строит формальную параметрическую модель при помощи выбора полезных предикторов из множественного набора переменных,
- идентификация взаимодействий - находит взаимосвязи, присущие только для конкретных подгрупп, в формальной параметрической модели,
- объединение категорий и дискретизация непрерывных переменных - проводит перекодировку категорий предиктора и непрерывных переменных, при этом не происходит минимальной потери информации.

Превосходство данного метода значимо, потому что исследователь не выбирает входные переменные (независимые переменные). Алгоритм находит

максимально важные переменные среди всех существующих и поданных на вход и только их использует для построения дерева.

Зависимые и независимые переменные, применяемые в методе деревьев решения, делятся на количественные, порядковые и номинальные. Алгоритм завершается деревом, которое представлено списком иерархических правил. Каждое правило – это интуитивно-понятная конструкция вида "Если...то..." (if-then). Для классификации объектов, не вошедших в обучающее множество, также можно применять дерево. Отвечая на вопросы, стоящие в узлах этого дерева, начиная с его корня, принимается решение, к какому классу следует отнести некоторый наблюдаемый объект или ситуацию. Вопросы задаются в форме "значение параметра А больше В?". Переход к правому узлу последующего уровня происходит после получения положительного ответа. Далее вновь задается вопрос, относящийся к соответствующему узлу, и т. д.

ROC-анализ

ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) - это график, применяемый для составления результатов бинарной классификации. Выделяют два класса: с положительными исходами (истинно положительные) и с отрицательными исходами (ложно отрицательным). По графику можно определить зависимость верно классифицированных положительных примеров от неверно классифицированных отрицательных примеров. Классификатор имеет параметр, изменяя который, мы будем получать те или иные разделения на два класса. Параметр - это порог или точка отсечения (cut-offvalue), от его значения могут быть получены переменные величины ошибок I и II рода.

Идеальная модель обладает 100% чувствительностью и специфичностью. Однако на практике добиться этого невозможно, более того, невозможно одновременно повысить и чувствительность, и специфичность модели. Компромисс находится с помощью порога отсечения, т.к. пороговое значение влияет на соотношение Se и Sp . Можно говорить о задаче нахождения оптимального порога отсечения (optimalcut-offvalue).

Порог отсечения нужен для того, чтобы применять модель на практике: относить новые примеры к одному из двух классов. Для определения оптимального порога нужно задать критерий его определения, т.к. в разных задачах присутствует своя оптимальная стратегия. Критериями выбора порога отсечения могут выступать следующие требования:

- требование минимальной величины чувствительности (специфичности) модели (например, нужно обеспечить чувствительность теста не менее 80%, в этом случае оптимальным порогом будет максимальная специфичность (чувствительность), которая достигается при 80% (или значение, близкое к нему "справа" из-за дискретности ряда) чувствительности (специфичности)),
- требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели,
- требование баланса между чувствительностью и специфичностью.

На основе 2-х групп строились таблицы 2x2 для оценки таких параметров как:

- чувствительность,
- специфичность,
- относительный риск.

Данные описывались согласно рекомендациям, изложенным в документе «Единые требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы». Требования разрабатывает Международный комитет редакторов медицинских журналов.

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на ученом совете и проблемной комиссии ГБОУ ВО «Ростовского государственного медицинского университета» Минздрава России; 1nd Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders (Paris, France, 2015 г.); XVI Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва 2015 г.); The 2015 RCOG World Congress (Brisbane, Australia, 2015 г.); II Международной научно-практической

конференции «Перспективы развития современной медицины» (г. Воронеж 2015 г.); VIII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи 2015 г.); III Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом» (г. Новосибирск, 2016г.); IX Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 2016 г.); 2nd Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders «Adenomyosis: new vision for old challenge» (Barcelona, Spain, 2016 г.); XXIX Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2016 г.); II Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству» (Санкт-Петербург, 2016 г.); 13th World congress on endometriosis "turn over a new leaf" (Vancouver, Canada, 2017 г.).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликована 24 научная работа, из них 11 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология по нескольким областям:

3. Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний.

4. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

ГЛАВА I. ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ КИСТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология и этиология эндометриодных кист яичников

С той поры, как в 1860 году Карл Рокитанский впервые описал симптомы эндометриоза, более сотни лет они упоминаются в медицинских текстах [139]. В 1892 В. Bell ввел понятие «эндометриоз», но всеобщее признание данный термин получил только после работ J. Sampson [170].

В контексте современных представлений эндометриоз - это присутствие эндометриальных желез и стромы в эктопических локализациях, преимущественно в полости малого таза, яичниках и ретровагинальной перегородке. Эндометриоз встречается у 6-10% женщин репродуктивного возраста и проявляется дисменореей, хроническими тазовыми болями, диспареунией, нерегулярными маточными кровотечениями и/или бесплодием [194].

Эндометриоз продолжает оставаться одной из нерешенных задач, занимая третье место среди гинекологических заболеваний органов репродуктивной системы у женщин, уступая лишь воспалительным заболеваниям и миоме матки [65]. Прослеживается тенденция к омоложению данного заболевания, в связи с чем Международная ассоциация эндометриоза определила достаточно ранний средний возраст дебюта заболевания – 15,9 лет [61]. Чем моложе возраст дебюта заболевания, тем тяжелее его последующее течение [72]. Ранее начало эндометриоза характеризуется стартом до или во время пубертата, часто более тяжелыми степенями поражения (III/IV стадии) и прогрессирующими формами за счет высокой васкуляризации, сочетанием перитонеальных поражений и эндометриодных кист яичников (эндометриом). Есть убеждение, что причиной раннего начала может быть неонатальное маточное кровотечение [41].

С каждым десятилетием в мире прослеживается тенденция роста заболевания [10,98,144,165]. В России распространённость эндометриоза также неуклонно растёт. По данным Росстат (2010), в 1999 году заболевание было

диагностировано у 218 из 100 тысяч женщин. По прошествии последних 10 лет таких больных стало почти вдвое больше, рост заболеваемости отмечен на 73%. Сегодня в среднем каждая 10-я женщина репродуктивного возраста страдает эндометриозом [30].

Наружный генитальный эндометриоз является причиной 7–10% болевого синдрома и бесплодия, представляя собой острую проблему здравоохранения. Но камень преткновения заключается в том, что для эндометриоза не существует эффективного лечения [104]. Нет и единого мнения относительно патогенетических механизмов развития заболевания [147].

Выделяют генитальный и экстрагенитальный (не относящийся к органами репродуктивной системы) эндометриоз. Генитальный эндометриоз, в свою очередь, делится на внутренний (эндометриоз тела матки) и наружный (эндометриоз влагалища, шейки матки, промежности, маточных труб, яичников, брюшины, прямокишечно-маточного углубления, ретроцервикальной области) [19,62,124,138].

Одним из наиболее распространенных проявлений НГЭ является поражение яичников, возникающее в результате роста эндометриальной ткани в яичнике. Разрастание эндометриальных имплантов приводит в конечном счете к формированию эндометриоидных или «шоколадных» кист, чья роль в общей структуре гинекологической заболеваемости определяется не только их распространенностью и длительностью, но часто необходимостью повторного хирургического вмешательства. В структуре НГЭ эндометриоидные кисты яичников (ЭКЯ) составляют от 17 до 44% [183]. Согласно данным Л.В. Адамян (2006), у 46-80% пациенток, страдающих бесплодием, и у 40% пациенток, имеющих хронические тазовые боли, наблюдаются ЭКЯ [5,14,33,123].

На сегодняшний день не существует единой классификации НГЭ. Выделяют более десяти классификаций, которые базируются на микро и/или макроскопической визуальной оценке анатомических поражений органов (глубина инвазии, локализация, интенсивность спаечного процесса). Для определения степени распространения НГЭ в мировой практике широко

используется классификация, предложенная Американским обществом фертильности (r-AFS) в 1979 г. и пересмотренная в 1985 и 1986 гг., основанная на следующих критериях - площадь эндометриоидных очагов, глубина инвазии и выраженность спаечного процесса [3]. При помощи этой классификации выполняется подсчет количества гетеротопий, выраженных в баллах:

стадия I (минимальные изменения) – 1-5,

стадия II (незначительные изменения) – 6-15,

стадия III (выраженные изменения) – 6-40,

стадия IV (очень выраженные изменения) – более 40 баллов.

Наличие 1-5 очагов относят к легкой форме, 6-5 – к умеренной, 16-30 – к тяжелой, свыше 30 очагов эндометриоза свидетельствуют о распространенном эндометриозе. Данная классификация позволяет на основе суммы баллов прогнозировать восстановление фертильности после лечения. В настоящее время существует множество классификаций, включающих параметры активности болезни, однако пересмотренная классификация Американского общества фертильности является Международным стандартом оценки спонтанной эволюции и сравнения терапевтических результатов [61].

Предложенная в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова академиком РАМН Л.В. Адамян классификация ЭЯ выделяет 4 стадии распространения эндометриоидных гетеротопий [3]:

I стадия — точечные мелкие эндометриоидные очаги на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства без образований кистозных полостей;

II стадия — ЭКЯ одного яичника размером не более 5–6 см с мелкими эндометриоидными включениями на брюшине малого таза; слабо выраженный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника;

III стадия — эндометриоидные кисты двух яичников (разнообразного размера, величина кисты одного яичника более 5–6 см и небольшая эндометриома второго яичника), эндометриоидные очаги небольших размеров на

серозном покрове матки, маточных труб и париетальной брюшине малого таза, выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника;

IV стадия — двусторонние ЭКЯ больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы — сигмовидную и прямую кишку, а также мочевой пузырь, распространенный спаечный процесс.

Несмотря на представленную выше классификацию, выделение стадий весьма условно, истинная тяжесть заболевания оценивается выраженностью рубцово-спаечного процесса, инфильтрацией тканей вокруг шейки матки, кишечника, мочеточников, крестцово-маточных связок и клинической картиной конкретного заболевания, а не размерами образования.

Выделяют следующие гистологические варианты ЭКЯ [63]:

1) по локализации: очаговый (внутрикорковый) и диффузный (корково-мозговой);

2) по гистологическому строению: железистый, железисто-кистозный и кистозный (макро- и микрокистозный);

3) по морфофункциональной активности: растущий (пролиферирующий), стабильный (фиброзный), регрессирующий (дистрофический) и опухолевого превращения (малигнизированный).

Несмотря на множество существующих классификаций эндометриоза, ни одна из них не может удовлетворить клинициста в полной мере. Так, на основании современных классификаций невозможно прогнозировать рецидив заболевания, вероятное наступление беременности или эффективность терапии тазовой боли [179]. Однако в 2010 году предложена новая классификация для прогноза наступления беременности Endometriosis Fertility Index (EFI) — индекс фертильности эндометриоза [65], уже нашедшая свое место в практике зарубежных коллег.

1.2. Современный взгляд на патогенез и механизмы рецидивирования эндометриоидных кист яичников

На сегодняшний день вопрос о генезе эндометриоза — предмет многочисленных дискуссий, поскольку он не может быть отнесен ни к одному из общих патологических процессов: ни к воспалению, ни к опухолевому росту, ни к регенерации [34]. Существует множество теорий возникновения и развития эндометриоза [46,60,62,69,141,142,168,178].

Транслокационная теория включает в себя различные концепции транспортной гипотезы происхождения эндометриоза вследствие переноса клеток эндометрия за пределы его физиологической локализации, включая лимфогенный, гематогенный или ятрогенный путь [168].

Имплантиционная теория или теория ретроградной менструации объясняет возникновение очагов эндометриоза как результат ретроградного заброса в брюшную полость клеток эндометрия при менструации и их дальнейшей имплантации на окружающие органы и брюшину [46].

Теория целомической метаплазии объясняет развитие эндометриоза вследствие изменения брюшины, приводящего к формированию фокусов эндометриоподобных желез и стромы [60].

Дизонтогенетическая или эмбриональная теория возникновения эндометриоза подразумевает развитие процесса из остатков Мюллеровых протоков и первичной почки; такое предположение подтверждается сочетанными случаями эндометриоза и аномалиями развития полового аппарата [3].

Согласно генетической концепции, существует генетическая предрасположенность к ЭЯ, о чем свидетельствует возросшая частота заболевания среди родственниц по сравнению с общей популяцией [69].

Немаловажное значение в генезе эндометриоза имеют иммунологические нарушения. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о нарушениях системного и локального звеньев иммунитета при эндометриозе [68,83,84,118,132].

Внимание ученых направлено на изучение механизмов формирования эндометриоидных кист. Согласно результатам ряда исследований, 90% ЭКЯ развиваются путем инвагинации коркового слоя яичника. Место перфорации при этом является стигмой инвагинации [140]. На данном месте могут быть выявлены мелкие, но очень активные эндометриоидные имплантаты. По мнению ряда исследователей, спайки являются причиной, а не следствием формирования ЭКЯ. Более того, сегодня есть тенденция к выделению отдельной четвертой формы эндометриоза — адгезивной. Особенностью спаечного процесса при ЭЯ является присутствие выраженного инфильтративного компонента, приводящего к вовлечению соседних органов [48]. Есть мнение, что ЭКЯ не имеют собственной капсулы из соединительной ткани, их оболочки представлены спайками между яичником, задним листком широкой связки матки, крестцово-маточными связками и кишечником [141,142].

Возможно, вокруг имплантата с макрофагами, поглощающими гемосидерин, постепенно разрастается соединительная ткань. Стенка образования все больше фиброзируется. Таким образом, эндометриоидная киста яичника может быть также следствием жизнедеятельности активного имплантата, окруженного спайками, а не инвазии эндометриоидной ткани [141,142].

Ряд авторов обращает внимание на активность клинических проявлений эндометриоза при различных локализациях заболевания в зависимости от морфологических особенностей кисты, в связи с чем вводится понятие морфофункциональной активности ЭКЯ. При этом причины возрастания пролиферативной активности клеток эктопического эндометрия у пациенток с ЭКЯ многообразны [141,142,152].

Актуальными предметами изучения молекулярной медицины стали особенности пролиферации, экспрессии факторов роста, неоангиогенеза и инвазии, играющие роль в возникновении и прогрессировании ЭЯ [69,117,174,178].

Новым интересным направлением в изучении патогенеза эндометриоидных кист является морфометрическое изучение клеток эктопического эндометрия.

Данные исследования начаты отечественными учеными.

В диссертационной работе Е.М. Алексановой выполнено изучение пролиферативной активности клеток эктопического эпителия путем определения площади ядер клеток и активности областей организаторов ядрышек (ОЯОР) (количество гранул серебра в ядре клетки, средняя площадь одной гранулы и суммарная площадь гранул серебра в одном ядре). Для оценки пролиферативной активности клеток эпителия эндометриоидных желез и эндотелия капилляров применяли критерии, рекомендованные Г.Г. Автандиловым (1996): активность областей организаторов ядрышек и площадь ядер [1]. В результате исследования было выявлено, что у больных ЭКЯ с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в сравнении с пациентками без нее площадь ядер клеток эпителиальной выстилки в 1,3 раза выше ($11,85 \pm 1,96$ и $9,09 \pm 0,97$ мкм², соответственно, $p=0,047$), количество ОЯОР — в 1,2 раза выше ($2,49 \pm 0,15$ и $2,01 \pm 0,15$, соответственно, $p=0,027$), средняя площадь ОЯОР на одно ядро в 1,1 раза выше ($1,27 \pm 0,05$ и $1,12 \pm 0,03$ мкм², соответственно, $p=0,012$), а суммарная площадь ОЯОР на одно ядро в 1,4 раза выше ($3,17 \pm 0,20$ и $2,30 \pm 0,18$ мкм², соответственно, $p=0,002$). По мнению автора, указанные особенности свидетельствуют о более выраженной пролиферативной активности клеток эпителия при недифференцированной дисплазии соединительной ткани [4].

Нейроэндокринные нарушения в системе «гипоталамус–гипофиз–яичники», приводящие к абсолютной или относительной гиперэстрогении, являются одной из ведущих причин возникновения ЭЯ. В современной науке общепризнано, что пролиферация клеток эндометрия происходит под воздействием, в первую очередь, эстрадиола. Связывание эстрогенов со специфическими рецепторами, воспринимающими передаваемую стероидом информацию, происходит внутри клетки-мишени. Данные рецепторы включают внутриклеточные механизмы биокоррекции. Эстрогены также стимулируют экспрессию факторов сосудистого роста в клетках эндометрия, участвуя таким образом в ангиогенезе [3,99,178].

Половые стероидные гормоны реализуют свои эффекты в тканях эндометрия за счет экспрессии эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов. Выделяют два типа рецепторов: ядерные и мембранные [27].

Существует 2 типа ядерных рецепторов эстрогена - ER α и ER β . Рецептор ER α был клонирован в 1986 году, а ER β - в 1996 году [86,115,137]. Эстрагеновые рецепторы действуют как факторы транскрипции, выполняя ведущую роль в процессе контролирования роста, дифференцировки и других биологических функций в эндометрии. При этом активность ER α повышает пролиферацию эндометрия, а ER β , напротив, являются ингибиторами ER α , т.е. оказывает антипролиферативный эффект [113]. Кроме того, ER β могут оказывать разнообразные эффекты через геномные последовательности, например, влияют на клеточный структурный морфогенез, клеточный липидный метаболизм и регуляцию роста. Кроме классических рецепторов выделяют неклассические плазмамембранные рецепторы эстрадиола – mER, известные как GPER или GPR30 [134]. При помощи этих рецепторов стероидные гормоны могут индуцировать быстрые ответы клеток [182].

В капсулах ЭКЯ экспрессии генов ядерных рецепторов к эстрогенам и прогестерону резко отличается по сравнению с нормальным эндометрием [85,107]. Патологическое гипометилирование промотора микроРНК ER β приводит к повышению его уровня в эндометриоидной ткани по сравнению с эутопическим эндометрием, несмотря на это, уровень микроРНК ER α при эндометриозе ниже [79,197]. ER α кодируется геном ESR1. Возможно, генетические мутации в этом геноме приводят к аномальной экспрессии генов и развитию эндометриоза [127]. Некоторые исследования показали взаимосвязь генетических полиморфизмов ER β с повышенным риском развития эндометриоза [85,177]. Таким образом, в эндометриоидном очаге экспрессия ER β повышена по отношению к ER α , что приводит к резкому увеличению соотношения ER β /ER α [76,191]. Исходя из вышесказанного, удачной терапевтической мишенью, возможно, будет создание ER β -селективных антагонистов эстрадиола,

выполняющих регуляцию экспрессии рецептора ЭР β и сохранение нормального соотношения ЭР β /ЭР α , а также чувствительность к прогестерону [79].

Роль эстрогенов в контроле пролиферативных процессов в тканях очевидна, в то же время, влияние прогестерона на эти процессы остается до конца неясным. Выделяют следующие рецепторы прогестерона (PGR): PR-A и PR-B. Они кодируются единственным геном, локализованным в хромосоме 11q22-23, но регулируются различными промоторами. PR-B ингибирует PR-A. PR-A подавляет пролиферации клеток, вызываемую эстрадиолом.

По данным некоторых авторов, при эндометриозе наблюдается снижение экспрессии ядерных рецепторов прогестерона в эндометриоидных гетеротопиях и эутопическом эндометрии по сравнению с эндометрием женщин без патологии [70,78,79,167]. Исследования С. Moberg'a и его коллег подтвердили, что уровень микроРНК PR-B был больше снижен в группе женщин с эндометриозом, которые не смогли забеременеть в течение года после лечения, по сравнению с группой пациенток, у которых наступила беременность, и группой пациенток без эндометриоза [126]. В то же время, по данным других авторов, экспрессия PR-B в эндометриоидных кистах яичников и PR-A в эутопическом эндометрии женщин с эндометриозом повышена по сравнению с женщинами без данной патологии [64]. Нарушение баланса между «ингибиторной» изоформой (PR-A) и «активирующей» изоформой (PR-B) прогестероновых рецепторов может быть одной из причин развития резистентности эндометриоидной ткани кист яичников к этому гормону, а также быть одной причиной бесплодия пациенток, т.е. вызывать дисфункции яичников вследствие эндометриоза [167]. Диагностические и терапевтические перспективы при эндометриозе имеет понимание молекулярных механизмов ослабленного действия прогестерона.

По данным исследований Л.В. Адамян (2013), у 52,9% пациенток с НГЭ наблюдается нарушение стероидогенеза, что приводит к возникновению мелких полипов или базальной гиперплазии эндометрия, которые сочетаются с секреторной трансформацией эндометрия [61]. Функциональная неполноценность

эндометрия при НГЭ проявляется задержкой секреторной трансформации, изменениями в рецепторах к прогестерону и усилением действия андрогенов на эндометрий [7]. Гиперпластические процессы эндометрия выявляются от 15% [9] до 95,6% женщин с НГЭ [53]

В диссертационной работе Ю.В. Максевой выполнено углубленное изучение молекулярных механизмов, происходящих в эутопическом и эктопическом эндометрии, путем определения экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона (ER и PR), маркеров апоптоза Bcl-2 и Bax, пролиферации Ki-67, маркеров ангиогенеза СЭФР И ТФР1, инвазивной активности MMP-2, MMP-10, TIMP-2 и важного маркера тканевой гиперэстрогении АЦР450 при РЦЭ, АМ и ЭКЯ. В работе были сделаны выводы, что не только эктопический, но и эутопический эндометрий при различных локализациях эндометриоза имеет качественные отличия от нормального эндометрия, такие как способность к экспрессии ароматазы. За счет этого создаются условия для локальной гиперэстрогении, нарушающей нормальный процесс секреторных преобразований эндометрия. Снижается уровень апоптоза на фоне неизменной или пониженной пролиферативной активности, способствуя накоплению избыточного пула жизнеспособных клеток. Формируется повышенный инвазивный потенциал за счет нарушения баланса в системе матриксных металлопротеиназ и их ингибитора. Эктопическая ткань, обладая более высокими молекулярно-биологическими свойствами, приобретает черты большей «агрессивности», что обеспечивает условия для «автономного» существования. Возможно, по мнению автора, эндометриоидная ткань, достигая определенной «критической массы», организует вокруг себя условия, выгодные для пролиферации, адгезии, инвазии, имплантации и роста. Можно предположить, что в эутопическом эндометрии, имеющем генетические нарушения, при определенных обстоятельствах (воздействие вредных факторов окружающей среды и наличие сопутствующей соматической или гинекологической патологии, высокой частоты воспалительных заболеваний женской половой сферы) включается «пусковой» механизм

активации ароматазы с последующими событиями по типу цепных реакций, т.е. формируется «порочный круг». [26]

Уровень клеточной пролиферации по сути есть проявление тканевой активности. Активность пролиферативных процессов может быть оценена с помощью исследования ядерной экспрессии Ki-67. Доказательством этого убеждения является установленная корреляция между экспрессией Ki-67 и количеством митозов в клетках. Сниженная восприимчивость эндометриальных эпителиальных и стромальных клеток к апоптозу эктопического эндометрия потенцирует прогрессию эндометриоза. Кроме того, по данным В.А. Бурлева, такая тенденция отмечена и в клетках эутопического эндометрия при эндометриозе [11].

В отношении Ki67 при другой форме эндометриоза аденомиозе есть данные, что уровень экспрессии маркера пролиферации Ki67 в эндометрии остается высоким вне зависимости от стадии распространения патологического процесса с большей активностью в стромальном компоненте [44]. Согласно данным А.Л. Унаняна с соавторами, при рецидиве ЭК уровень маркера пролиферации Ki67 повышен, а экспрессия проапоптотического фактора СБ-95 низкая. По мнению авторов, очаги эндометриоза яичников формируются из клеток эндометрия с высокой пролиферативной активностью и пониженным уровнем апоптоза. Кроме того, в строме рецидивирующих эндометриоидных кист усилен неоангиогенез, а также повышена экспрессия факторов роста. Именно это способствует неоангиогенезу и инвазии эндометриоидных гетеротопий и, как следствие, к кровоизлияниям в просвет гетеротопий с формированием полости кисты [55].

1.3. Современные методы диагностики эндометриоидных кист яичников

Несмотря на постоянные научные поиски, появление новых диагностических методик и совершенствование имеющихся, а также постановка

диагноза эндометриоза связаны с определенными трудностями, обусловленными многообразием симптомов и отсутствием высокоспецифичных неинвазивных маркеров [20]. В последние годы во всем мире активно разрабатываются новые неинвазивные методы диагностики и прогнозирования рецидивов эндометриоза с использованием высокотехнологичных методов лабораторной диагностики.

На сегодняшний день для диагностики ЭКЯ используют следующие параметры: клиническая картина заболевания, данные гинекологического обследования, специальных инструментальных и лабораторных методов исследования [8,29,42]. Ранняя диагностика эндометриоза очень сложна, у 88% женщин от начала симптомов до постановки диагноза и необходимого оперативного лечения проходит 6-7 лет [153].

По мнению ряда исследователей, наиболее частым клиническим проявлением эндометриоза яичников является болевой синдром (до 70%), для которого характерны следующие симптомы: боли в нижних отделах живота, дисменорея, диспареуния, дисхезия и отсутствие эффекта от проводимой противовоспалительной терапии [28,116]. Чаще болевой синдром имеет более выраженную клиническую картину во время менструации [12,21,58,109,119,145,180]. Многие авторы это объясняют тем, что ежемесячно происходит перфорация кист яичников, которая иногда может давать картину «острого живота» [176]. Болевой синдром при ЭКЯ не зависит от размеров образования. Было показано, что большие размеры ЭКЯ часто не дают никаких симптомов и случайно диагностируются при профилактическом осмотре, в то же время, минимальное распространение ЭЯ на брюшину малого таза вызывает тяжелый болевой синдром, приводящий к потере трудоспособности [21,58,180].

Не менее частым проявлением ЭКЯ является бесплодие, его распространенность при ЭКЯ колеблется от 30–40 до 70–80% [6,13,22,47,77,82,102,106,165,173]. В России среди причин бесплодия эндометриоз яичников стоит на втором месте, уступая воспалительным заболеваниям матки и придатков [47,102,133]. Сведения о сочетании ЭКЯ и бесплодия противоречивы, широко дискутируются вопросы, связанные с изменением стероидогенеза в

гранулезных клетках фолликулов, анализируются дистрофические процессы в тека-клетках и гранулезе фолликулов, нарушение состава фолликулярной жидкости, дегенерация ооцитов, увеличенный апоптотический индекс клеток гранулезы, влияние разнообразных неблагоприятных факторов (активные фракции кислорода, оксида азота) на ооциты и фолликулярные клетки [13,47,82,102,128,162,173,179].

Гинекологическое обследование является неотъемлемой частью диагностики ЭКЯ. По мнению Стрижакова А.Н., эндометриодные кистозные образования локализуются сзади и сбоку от матки [57], их размеры изменяются в зависимости от фазы менструального цикла, что не характерно для опухолей яичника, поэтому данный признак можно считать дифференциально-диагностическим [46]. Несмотря на это, не следует забывать, что в ряде случаев данное обследование дает ложноотрицательные результаты и имеет невысокую чувствительность. В Стэнфордском университете США выполнено исследование пациенток с хирургически подтвержденным диагнозом эндометриоза и синдромом хронических тазовых болей. У 43 из 90 женщин при бимануальном исследовании патология не была выявлена [88]. Но в то же время необходимо помнить, что отсутствие данных при объективном исследовании, указывающих на эндометриоз, не является основанием для его окончательного исключения.

Одним из высокоинформативных неинвазивных методов диагностики ЭКЯ является ультразвуковое исследование (УЗИ) [13,101,136,190,193]. УЗИ считается наиболее информативным, оптимальным, общедоступным методом обследования больных с разными формами яичниковых образований, но оно не определяет поверхностные эндометриодные имплантаты. Расположение несмещаемой кисты сзади и сбоку от матки, наличие средней и повышенной эхогенности с мелкодисперсной взвесью, двойной контур образования – наиболее характерные эхографические признаки эндометриодных кист яичников [18]. Величина образований колеблется в широком диапазоне – от 0,8 до 12 см, в большинстве наблюдений — 2,5–7 см в диаметре [16,56,192,193].

Все большее значение в первичной диагностике эндометриоза, определении эффективности проводимой терапии, обнаружении рецидива заболевания, дифференциальной диагностике эндометриоза и злокачественной опухоли приобретает определение в крови различных маркеров неинвазивной диагностики эндометриоза [20].

Среди неинвазивных методов диагностики можно выделить следующие часто используемые маркеры:

- опухоль ассоциированные антигены (онкомаркеры) такие, как СА125, СА-19-9, SICAM-1, гликоделин;
- антиэндометриальные аутоантитела и аутоантитела к маркерам оксидативного стресса;
- генетические маркеры - EGR-1 gene (Early growth response), плацентарный протеин 14 (PP14);
- тканевые маркеры: ароматаза P450, цитокератины, гормоны и рецепторы к ним (hormone receptors ER-a and ERh, PRA and PR-B Beta-3),
- цитокины [94,95,96,103].

Но на первый план выходят микроРНК.

Согласно современным данным, у пациенток с ЭКЯ уровень СА-125 в крови всегда выше 20 ЕД/мл [80]. Чувствительность данного метода определения СА-125 составляет от 20 до 50%, что ограничивает его клиническое использование для диагностики эндометриоза. Чувствительность этого метода может быть повышена до 66% в том случае, если его уровень будет определяться дважды: во время фолликулярной фазы и в период менструации. Отношение показателей уровня СА-125 во время менструации к показателю во время фолликулярной фазы цикла, превышающее 1,5, будет указывать на возможное наличие эндометриоза [37]. В 2016 проведен Кохрановский обзор, посвященный изучению маркеров неинвазивной диагностики эндометриоза в периферической крови. Был выполнен анализ 141 исследования, включающих 15141 участников и 122 биомаркера. Рассматривалась диагностическая ценность факторов ангиогенеза и ростовых факторов, маркеров апоптоза, молекул адгезии,

гормональных маркеров, иммунологических маркеров воспаления, окислительного стресса, микроРНК, опухолевых маркеров и других белков. Большинство маркеров было изучено в небольших исследованиях, поэтому для метаанализа были выбраны только четыре: антиэндометриальные антитела, IL-6, СА-199 и СА-125. Авторами был сделан вывод, что в настоящее время ни один маркер не имеет достаточной точности для неинвазивной диагностики заболевания [73].

Наиболее точным диагностическим методом исследования считается эндоскопия [57,162,165]. С помощью этого метода возможно не только обнаружить ЭКЯ, но также выполнить удаление очагов и осуществить контроль эффективности лечения эндометриодных образований. Диагностическая точность метода составляет 92%, чувствительность и специфичность соответственно 98% и 96% [57,165].

P. Vercellini с соавторами выделяют следующие типичные лапароскопические критерии ЭКЯ: киста яичника не более 12 см в диаметре, спайки на тазовой стенке и/или широкой связке, множественные папулезные высыпания красного или синего цвета на поверхности брюшины, жирная, дегтеобразная, шоколадного цвета жидкость, содержащаяся в кистах [163]. Однако, по мнению P. Viganò, эндометриодные кисты не всегда соответствуют приведенным выше критериям: высыпания могут отсутствовать, киста может иметь прозрачно-желтое содержимое [194].

Окончательная верификация ЭЯ выполняется так или иначе с помощью гистологического исследования удаленных тканей кист. В «классическом варианте» ЭЯ - кисты с цитогенной подэпителиальной стромой с обильной васкуляризацией, функционально активным эпителием, недавними кровоизлияниями, а также признаками хронического воспалительного процесса. В случае отсутствия клинических симптомов, как правило, преобладают кистозные образования с превалированием соединительной ткани, дистрофически измененным эпителием, сниженной васкуляризацией, давними кровоизлияниями [29,40].

Все больший интерес представляет морфологическое исследование стенок ЭКЯ, при котором отмечается неоднородность морфологического строения эндометриоидных образований яичников: выделяют морфологически активные типы (железистый и железисто-кистозный) и неактивные типы (кистозный и стромальный) ЭЯ. Железисто-кистозный вариант характеризуется сочетанием солитарных или множественных кист диаметром от 2 до 5 см с очагами эпителиально-стромального строения как в ткани яичника, так и за пределами кист. Кисты обладают тонкой фиброзной стенкой, заполнены густым темно-коричневым и/или темно-красным содержимым, имеют четкую границу с тканью яичника. В кистах большего размера нередко сохраняется эпителиальная выстилка с атрофией и/или дистрофией эпителия. Стенка кисты при гистологическом исследовании имеет цитогенную строму с различной степенью фиброза, ангиоматоза, гемосидероза со скоплением гемосидерофагов и лимфомакрофагальной инфильтрацией. На поверхности яичника, в корковом слое или в глубине, в толще сохранившейся ткани яичника определяются многочисленные точечные и мелкие темно-коричневые и/или темно-красные очаги без кистообразования. Они представлены эндометриоидными гетеротопиями с наличием признаков функциональной активности в виде пролиферативных изменений эпителия желез и клеток цитогенной стромы и/или с морфологическими проявлениями секреции с децидуализацией цитогенной стромы и с тенденцией к кистозной трансформации желез. Для подобной трансформации желез характерно преобладание атрофии эпителия, фиброзирование цитогенной стромы, нередко сочетающихся с пролиферацией и секрецией в микрокистах и формированием железисто-стромальных структур без связи с кистами. В кистозно-трансформированных железах при выраженной пролиферативной активности эпителия обнаруживают формирование ложных сосочков. Десквамация эпителия, скопление секрета, «свежие» и «старые» кровоизлияния, гемосидерофаги в просвете кист и в цитогенной строме рассматриваются как проявления секреторной активности. Признаки функциональной активности в виде пролиферативных изменений или

децидуализации имеются и в цитогенной строме. Частично в железисто-стромальных очагах определяются начальные этапы фиброзирования цитогенной стромы, ангиоматоз и лимфомакрофагальная инфильтрация.

Железистый вариант ЭЯ характеризуется отсутствием сформированной кисты и наличием на поверхности и/или на различной глубине в ткани яичников мелких и точечных темно-коричневых и/или темно-красных очагов диаметром от 0,5 до 0,8 см, представленных железисто-стромальными эндометриоидными гетеротопиями с преимущественной локализацией в корковом слое яичников. Их размеры варьируют от одного до трех полей зрения микроскопа. Железы эндометриоидных очагов вариабильны по размерам и, как правило, выстланы функционально активным эпителием, соответствующим чаще фазе пролиферации, а не секреции. Цитогенная строма ЭЯ характеризуется изменениями пролиферативного и/или секреторного типа с децидуальной трансформацией и отеком. Признаками функциональной активности очагов секреторного типа могут быть свежие кровоизлияния в строму и просветы желез. Наряду с проявлениями функциональной активности обнаруживаются ранние этапы ангиогенеза и фиброирования цитогенной стромы.

Кистозный вариант ЭЯ макроскопически представляет собой так называемые «шоколадные» кисты яичников. Размеры кист варьируют от 3 до 12 см в диаметре. В случае кист большого размера яичник субтотально трансформируется в кисту с толстой плотной фиброзной стенкой с густым темно-коричневым содержимым и шероховатой, окрашенной в различные оттенки коричневого цвета внутренней поверхностью. Ткань яичника сохраняется на небольшом протяжении с различной степенью атрофии либо полностью отсутствует. Стенка кисты представлена фиброзной тканью с различной степенью зрелости с участками грубого фиброза и гиалиноза. Наряду с фиброзной тканью с большим количеством сосудов микроциркуляторного русла обнаруживаются участки цитогенной стромы с отложениями гемосидерина и скоплениями гемосидерофагов. В большинстве наблюдений эпителиальная выстилка сохраняется лишь в отдельных участках, она представлена очагами уплощенного

эндометриального эпителия с морфологическими признаками атрофии и/или дистрофии, реже с очаговой пролиферацией. Характерной особенностью кистозного варианта ЭЯ независимо от размера кисты является сочетание в стенке фиброза, гемосидероза, гемосидерофагов, ксантомных клеток в различном топографическом и количественном соотношении. Основным внутригрупповым отличием морфогенеза железисто-кистозного варианта ЭЯ от кистозного является то, что для железисто-кистозного ЭЯ характерна прогрессия с распространением процесса на интрамуральный отдел ткани яичника и возможность последующей многоочаговой железисто-кистозной и кистозной трансформации за пределами коркового слоя с субтотальным поражением яичника. Прогрессия эндометриоза при кистозном варианте ограничивается пределами кисты с увеличением ее размеров без тенденции к распространению в ткань яичника. При этом морфофункциональные проявления эндометриоза в зонах активности имеют типовой характер при обоих вариантах [38]. По мнению В.А. Печениковой, имеет место следующая хронология этапов, происходящих при ЭЯ. Инициация процесса связана с формированием железисто-стромального очага эндометриоза с активным состоянием эпителиального и стромального компонентов, имеющим фазы пролиферации, секреции с последующим расширением желез со скоплением секрета, кровоизлияниями. Следствием этого процесса является макрокистозная трансформация, атрофия эпителия, с последующей полной утратой последнего. Выраженная васкуляризация цитогенной стромы, ее активное участие в циклических процессах способствует кровоизлияниям как в просвет желез, так и в цитогенную строму, что приводит к фиброзированию стромы и кистозной трансформации желез. Таким образом, цикличность гормональных изменений, имеющих закономерный, повторяющийся характер, формирует порочный круг: нарушение кровообращения – организация – фиброз – неоангиогенез – нарушение кровообращения. Помимо этого возникает перифокальный склероз с развитием фиброзной стенки. Тенденция к макрокистозной трансформации при ЭЯ во многом определяется анатомическими особенностями яичника и топографией процесса в самом яичнике. Железисто-стромальные очаги ЭЯ на начальном этапе

развития патологии в большинстве наблюдений выявляются только в корковом слое яичников, но по мере прогрессии заболевания и формировании «шоколадной» кисты вовлекается интрамуральный отдел яичника. Прогрессия ЭЯ может протекать по трем направлениям: увеличение образовавшейся кисты при активации эндометриoidных гетеротопий, имеющих в стенке, развитие новых эндометриoidных гетеротопий за пределами кисты в ткани яичника, особое значение имеет распространение по брюшине малого таза с возможными осложнениями [38].

В зарубежной литературе чаще используется термин «эндометриома яичников». Данное понятие объясняет патогенез этого заболевания — инвагинацию эпителия с последующей метаплазией [110]. Некоторые отечественные авторы считают термин «эндометриодная киста» и «эндометриома» синонимами [17,45]. Ряд отечественных авторов высказывает иное мнение, что термин «эндометриома» должен рассматриваться как доброкачественная опухоль, поэтому гистологически и по происхождению было бы более верным обозначать эндометриoidные образования яичника как эндометриодная киста, именно киста как ретенционное образование, а не опухоль [39].

В то же время существуют исследования, в которых показано, что необходимо разделять эндометриoidные образования яичников на два варианта: эндометриодная киста и эндометриома [50]. Различие этих вариантов заключается в морфологическом строении стенки эндометриoidного образования яичников. При железисто-кистозном варианте преобладают железистые структуры, выстланные эпителиальными клетками и высокими призматическими клетками многорядного пролиферирующего эпителия с большим содержанием артериол. Кистозный вариант, напротив, характеризуется наличием лимфо- и гистиоцитарных клеточных элементов с преобладанием волокнистой соединительной ткани. Выстилающий эпителий может быть фиброзного (стабильного) и дистрофического (регрессивного) варианта. Кровоизлияния, дистрофические и фиброзные процессы в эндометриoidных образованиях

обусловлены нарушением сосудистой проницаемости [36]. Однако, опираясь на мнение В.А. Печениковой, данные морфофункциональные формы ЭЯ представляют собой последовательные стадии заболевания, этапы его эволюции, приводящие в связи с хроническим волнообразным течением процесса к формированию «шоколадной» кисты [38].

1.4. Актуальные принципы терапии эндометриoidных кист яичников

На сегодняшний день не существует единой тактики ведения пациенток с ЭКЯ. По данным ряда авторов, трехэтапная терапия ЭКЯ дает наилучший положительный результат. Подход включает хирургический этап (хирургическое удаление очагов эндометриоза), противорецидивную гормональную терапию и повторную лапароскопию [51]. Эффективность терапии, независимо от используемого метода или их комбинаций, оценивается по наличию или отсутствию рецидивов заболевания [165].

Многими исследователями отмечается, что оперативное вмешательство — патогенетически рациональный метод лечения ЭКЯ [148]. Это суждение базируется на том, что структурной единицей (субстратом) очага ЭКЯ является подэпителиальная строма, бедная рецепторами, тогда как железистый эпителий подвержен влиянию как экзогенных, так и эндогенных стероидов. Между тем, его атрофия, а также атрофия эндометрия под влиянием синтетических аГнРГ носит обратимый характер, и после возобновления пиковых выбросов гормонов аденогипофиза железистый эпителий вновь регенерирует. Из этого следует вывод, что гормональная терапия больных ЭКЯ оказывает лишь временный эффект [60].

До настоящего времени не сформировано единого мнения об объеме оперативного вмешательства на яичниках. Основной задачей хирургического лечения при ЭКЯ остается максимальное удаление очагов в пределах неизмененных тканей, при этом лапароскопический доступ является «золотым стандартом» [51,198].

Тем не менее, на протяжении наблюдения в течение 5 лет после различных видов лапароскопического лечения (цистэктомии, резекции яичника) частота рецидивирования достаточно высока: в 15% случаев – через год после операции, в 25% – через 4 года, в 36% – через 5 лет и в 50% случаев – через 7 лет, причем достоверно чаще у пациенток, не получавших гормональную терапию в послеоперационном периоде [62,198]. Представляет интерес тот факт, что вовлечение мезосальпинкса в эндометриому является возможным фактором риска снижения овариального резерва после цистэктомии. Нарушение мезосальпинкса в сочетании с адгезиолизом может отрицательно влиять на кровоснабжение яичников. Результаты одного исследования показали, что для сохранения фолликулярной когорты требуется адекватное кровоснабжение яичников, нарушаемое при оперативном вмешательстве на мезосальпинксе. Если кровоснабжение сохранено, то через 3-6 месяцев после оперативного вмешательства отмечается восстановление уровня антимюллеров гормона (АМГ) [120].

Оперативное лечение, как правило, приводит к глубоким нейрососудистым изменениям в яичниках и гибели части генеративных изменений [21]. По данным восьми мета-анализов, после хирургического удаления ЭКЯ происходит значительное снижение сывороточной концентрации АМГ. Было показано, что оперативное лечение ЭКЯ приводит к снижению сывороточного уровня АМГ на 1,52 нг/мл (95% доверительный интервал от 1,04 до 2,0), что подтверждает отрицательное влияние хирургического удаления ЭКЯ на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста [21].

На сегодняшний день ЭКЯ рассматриваются как гормонально зависимое заболевание, поэтому важное место в их комплексной терапии в сочетании с хирургическим лечением занимает применение гормональных препаратов, но в то же время до сих пор не выработано единого мнения относительно выбора препаратов или алгоритма их подбора. Многочисленными клиническими исследованиями показано, что вне зависимости от используемого гормонального

препарата положительный эффект от послеоперационной гормональной терапии носит временный характер практически у половины больных. Необходимо отметить, что все гормональные препараты имеют определенный спектр побочных эффектов, оказывающих значимое влияние на качество жизни и репродуктивное здоровье пациенток [8,23,38,52]. Так, недавно проведенное клиническое испытание показало, что долгосрочное послеоперационное назначение диеногеста может оказать негативное влияние на минеральную плотность костной ткани у женщин репродуктивного возраста, потеря костной массы в основном происходит после первых 6 месяцев лечения, что исключает возможным долгосрочный прием данного препарата [100].

Наиболее широкое распространение на сегодняшний день получили аГнРГ, гестагены и комбинированные контрацептивы.

В течение многих десятилетий комбинированные эстроген-гестагенные оральные контрацептивы (КОК) были первой линией лечения менструальной и тазовой боли, связанной с эндометриозом, без каких-либо клинических доказательств их эффективности. Тем не менее, они по-прежнему находят широкое применение, особенно при необходимости длительного использования. Существуют рандомизированные контролируемые исследования в поддержку использования прогестинов в лечении тазовой боли, связанной с эндометриозом [81].

Эндометриоз имеет множество вопросов, связанных с этиопатогенезом, диагностикой и лечением. Главная задача, стоящая перед врачом, - своевременная диагностика заболевания и назначение адекватной, результативной терапии во избежание рецидива заболевания. Поэтому актуальной задачей медицинской науки остается поиск наиболее эффективного индивидуализированного подхода к лечению пациенток с эндометриозом яичников.

Следовательно, можно полагать, что наличие данных о гистологическом и иммуногистохимическом строении ЭКЯ будет способствовать выработке персонализированного алгоритма ведения пациенток, поможет снизить риск рецидивирования заболевания и улучшить качество жизни больных.

1.5. Факторы риска развития рецидива эндометриоидных кист яичников

С 1999 года большей частью в зарубежной литературе появляются публикации о проспективном наблюдении пациенток после оперативного вмешательства по поводу ЭКЯ. Тем не менее, на сегодняшний момент таких наблюдений не так много, что заставляет обратить внимание на достаточно давние публикации. Рецидивы ЭКЯ не редкое явление, их частота сильно варьирует по данным различных исследований, составляя от 6 до 67% [131,155].

Рецидивы характеризуются более выраженным болевым синдромом (дисменорея, диспареуния). Исследование M.Vignali с соавторами показало, что частота рецидивов боли через 3 и 5 лет наблюдения в 20,5% и 43,5%, соответственно. Рецидив согласно клиническим данным за эти периоды был 9 и 28%, соответственно [181]. Необходимо отметить, что течение первичных ЭКЯ без последующего рецидива в послеоперационном периоде не имеет выраженной клинической симптоматики, они, как правило, случайно обнаруживаются при выполнении ультразвукового исследования. Предполагается, что более выраженное проявление клинических симптомов у рецидивирующих ЭКЯ связано со степенью сосудистых нарушений, наличием инфильтративных форм эндометриоза и более выраженным спаечным процессом малого таза [54]. По данным L. Fedele и соавт., частота дисменореи через год после лапароскопической операции по поводу ЭКЯ составила 30% [129]. С. Exacoustos и соавт. обнаружили, что рецидивирующие в последующем ЭКЯ имели диаметр более 10 см, 76 % пациенток с рецидивами ЭКЯ страдали от выраженного болевого синдрома, именно он явился определяющим фактором для повторного оперативного лечения, несмотря на размеры образования [154]. Более того, рецидивирующие кисты сопровождаются, как правило, выраженным болевым синдромом независимо от размера образования. Немаловажное значение имеет продолжительность периода наблюдения после операции для определения

частоты рецидивов, поскольку при двухлетнем проспективном наблюдении частота рецидивов составляет 19,1% (согласно 23 исследованиям), а пятилетнее наблюдение выявляет от 20,5 до 43,5% рецидивов [112]. М. Busacca с соавторами был выполнен анализ 144 случаев рецидивов у 1106 женщин с диагнозом эндометриоза, в результате чего обнаружены рецидивы через 4 года 24,6%, 17,8%, 30,6% и 23,7% для поверхностного овариального и перитонеального эндометриоза, глубокого эндометриоза яичников и глубокого инфильтративного эндометриоза, соответственно. F. Parazzini с соавторами выявили, что в течение 2-х лет частота рецидивов у пациенток с I и II стадиями эндометриоза составила до 5,7%, в то время как для III и IV стадий - 14,3% [93].

И сегодня продолжается поиск наиболее важных предикторов рецидива. X. Liu и соавторами провели проспективное наблюдение за 710 пациентками в послеоперационном периоде в течение 22,4 месяца и определили понятие «рецидив ЭКЯ» как присутствие кисты яичника диаметром 3 см в течение более двух последовательных менструальных циклов, сопровождающихся болевым синдромом в виде дисменореи, с выраженностью болевого синдрома, равной или превышающей таковую до операции [143]. По мнению F. Ghezzi с соавторами, левосторонние эндометриоидные кисты рецидивируют чаще [158], тогда как K. Jones и C. Sutton обнаружили, что двусторонние кисты с большей вероятностью будут иметь рецидив, чем одиночные кисты [122]. A. Saleh и T. Tulandi оценили данные 231 пациентки после лапароскопического удаления ЭКЯ и обнаружили, что чем больше киста, тем раньше наступает рецидив при отсутствии терапии [169]. K. Koga с соавторами сообщили об аналогичных результатах после наблюдения 224 пациенток в послеоперационном периоде в течение 2 лет [156]. M. Busacca с соавторами при наблюдении за 366 пациентками, которым было выполнено лапароскопическое удаление ЭКЯ, выяснили, что более тяжелое течение заболевания и предыдущие операции по поводу эндометриоза являются двумя факторами риска рецидива, частота рецидивов увеличивается с пролонгированием периода наблюдения. Кроме того, они обнаружили, что рецидив ЭКЯ чаще всего ассоциируется с рецидивом боли [155]. По данным

F.Parazzini с соавторами, пациентки, имеющие прогрессирующую стадию болезни, выявленную во время первой операции, имеют более высокий уровень рецидивирования [93]. M. Busacca с соавторами показали, что глубокий эндометриоз, ранний возраст, 3 или 4 стадии заболевания и время, прошедшее после операции, являются факторами риска рецидивирования [92].

Интересным представляется заключение о том, что предоперационная медикаментозная терапия может увеличить риск рецидива. K. Koga с соавторами в течение 2-х лет наблюдали в послеоперационном периоде за 224 пациентками, которым было выполнено лапароскопическое удаление ЭКЯ. Большинство из них не получали предоперационное лечение, оно было рекомендовано только из-за особых потребностей пациентов. 65 пациентов получали терапию до операции, средняя продолжительность которой составила 9,7 месяца. По итогам наблюдения авторы пришли к выводу, что предшествующее лечение эндометриоза вызвало значительно более высокие показатели рецидивов [156]. Возможно, эндометриоидные поражения «маскируются» во время операции предыдущим использованием терапии. Более того, лечение может изменить некоторые геномные процессы в эндометриоидных поражениях и привести к подавлению нормальных эукариотических клеток, что увеличивает количество дискариотических клеток в эндометриоидных гетеротопиях [74]. По мнению L.Muzii с соавторами, дооперационное лечение aГнРГ не обеспечивает какого-либо хирургического улучшения и не влияет на частоту рецидивов [187].

Рецидив эндометриоза приводит к снижению качества жизни женщин репродуктивного возраста, приводя к формированию стойкого болевого синдрома, нарушает овариальный резерв, что, в свою очередь, вызывает затруднение при выборе терапевтической тактики. Как известно, более длительное назначение терапии в послеоперационном периоде уменьшает частоту рецидивов. Однако нет точных прогностических факторов рецидивов, которые могут быть использованы в клинической практике. Многие исследователи пытались определить факторы риска для прогнозирования рецидивирования эндометриоза [129,143,159,164,181]. Результаты недавно проведенного

исследования A.R. Han с соавторами показали, что тяжелая дисменорея и сопутствующий аденомиоз статистически значимо коррелируют с повышением частоты рецидива ЭКЯ после хирургического лечения, определение с помощью иммуногистохимических методов таких биомаркеров как прогестероновый рецептор В и ядерный фактор каппа В позволяет прогнозировать вероятность рецидива ЭКЯ [166].

Резюме. Таким образом, данные литературы свидетельствуют о неясности, спорности и недостаточной изученности многих вопросов, связанных с ранней клинической диагностикой, морфофункциональной оценкой, причинах частого рецидива заболевания ЭКЯ. Необходимость таких исследований актуальна для решения вопросов рациональной лечебной тактики, профилактики и прогнозирования рецидивов эндометриоидных образований яичников. Все это обуславливает актуальность настоящего исследования.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

Число включенных в наше исследование пациенток составило 84. Всем было выполнено оперативное лечение по поводу эндометриодных кист яичников.

Пациентки были разделены на две группы. В I группу (основную) вошли 69 (82%) женщин, имеющих в анамнезе первичные эндометриодные кисты, во II группу были включены 15 (18%) пациенток с рецидивами эндометриодных кист яичников.

Возраст исследуемых пациенток варьировал от 20 до 42 лет. Средний возраст больных ЭКЯ I группы составил $28,93 \pm 6,02$ лет и достоверно не отличался от среднего возраста пациенток II группы ($31,4 \pm 4,97$ года) ($p > 0,05$) (Рисунок 1).

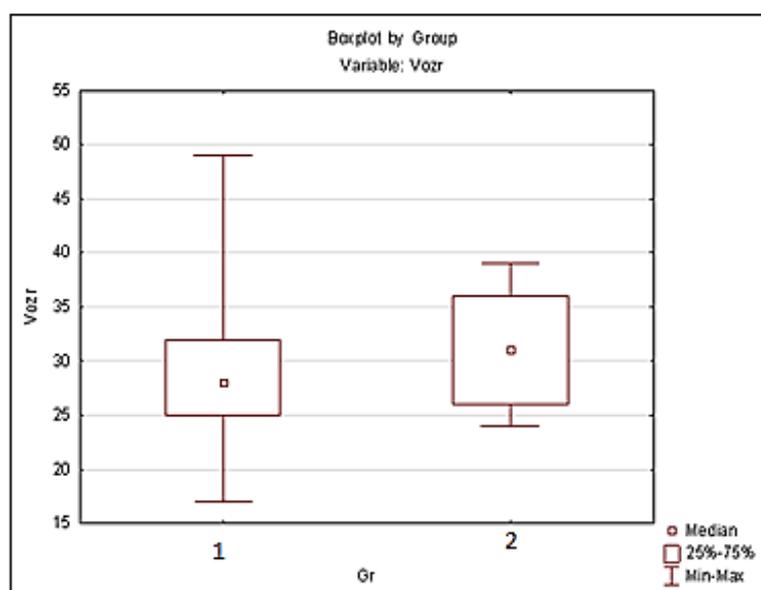


Рисунок 1. Распределение возраста пациенток в исследуемых группах.

Основной жалобой женщин с ЭКЯ, как в I, так и во II группах, являлся болевой синдром. Проведенный анализ характера болевого синдрома при ЭКЯ показал, что в обеих группах чаще встречалась дисменорея, в I группе она наблюдалась у 46 женщин ($67,7 \pm 5,56\%$), во второй II группе – у 11 ($73,3 \pm 11\%$).

Достоверные различия по встречаемости дисменореи между исследуемыми группами не были выявлены (Таблица 2).

Таблица 2 - Жалобы больных с ЭКЯ в обеих исследуемых группах

Жалобы	Больные ЭКЯ (n=84)				Уровень значимости (критерий χ^2)*
	I группа (n=69)		II группа (n=15)		
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
- дисменорея	46	66,7%	11	73,3%	0,616

* - различия между группами достоверны при $p < 0,05$, критерий χ^2

Оценку менструальной функции больных с первичными и рецидивирующими ЭКЯ проводили по таким параметрам, как возраст наступления менархе, длительность менструального цикла, продолжительность менструаций, объем теряемой крови.

Проведенные исследования выявили, что возраст менархе у пациенток с первичными и рецидивирующими ЭКЯ колебался от 10 до 16 лет, продолжительность менструального цикла составляла 20-31 день. Достоверных различий средних величин этих показателей не было отмечено между группами. Продолжительность менструального кровотечения у пациенток первой группы варьировала от 4 до 7 дней, во второй группе — от 4 до 8 дней ($p > 0,05$).

Полименорея наблюдалась одинаково часто в обеих исследуемых группах, в I группе у больных 24 пациенток (34,28%), во II группе – 6 (40%), (Таблица 3).

Таблица 3 - Характер менструации у пациенток с первичными и рецидивирующими ЭКЯ

Характер менструации	Больные ЭКЯ (n=84)				Уровень значимости (критерий χ^2)*
	I группа (n=69)		II группа (n=15)		
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Обильные менструации	24	34,8%	6	40%	0,702
умеренные менструации	45	65,2%	9	60%	0,702

* - различия между группами достоверны при $p < 0,05$, критерий χ^2

При анализе репродуктивной функции у пациенток с первичными и рецидивирующими ЭКЯ статистически достоверные различия не были получены между группами. Первичное бесплодие встречалось чаще, чем вторичное в обеих группах. В I группе первичное бесплодие было выявлено у 34 пациенток (48,57%), во II группе – 8 (53,33%). Вторичное бесплодие встречалось в I группе у 9 (12,86%), во II группе – 2 (13,33%). На рисунке 2 показана частота встречаемости бесплодия в исследуемых группах без деления на формы бесплодия.

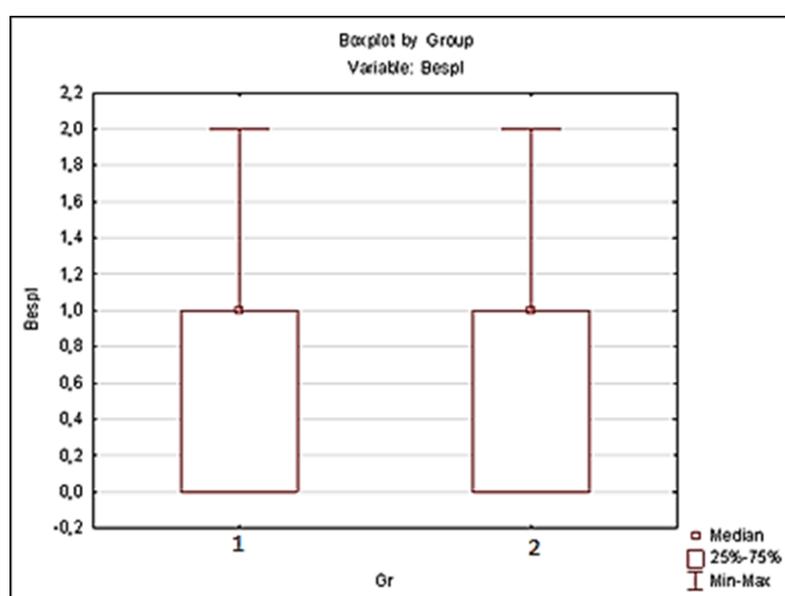


Рисунок 2. Распределение частоты встречаемости бесплодия в исследуемых группах.

В момент проведения оперативного лечения проводилась гистероскопия, при которой у 100% пациенток в обеих группах была выявлена гиперплазия эндометрия. В обеих группах были получены идентичные гистологические заключения соскобов из полости матки, а именно: выявлена простая гиперплазия без атипии.

Второе место в структуре сопутствующих гинекологических заболеваний занимала патология шейки матки – слабовыраженная дисплазия эпителия шейки матки. В I группе дисплазию эпителия шейки I-II степени матки наблюдали у 19

(27,5%) пациенток, во II группе – у 5 (33,3%), однако достоверных различий между исследуемыми группами не было выявлено (Таблица 3).

Среди пациенток I группы миома тела матки наблюдали у 10 (14,5%) женщин. Во II группе данная патология не встречалась (Таблица 3). Средние размеры миоматозных узлов составили $4,2 \pm 1,32$ см. 7 пациенткам выполнена миомэктомия. Всем женщинам миомэктомия была выполнена лапароскопическим методом. Показанием к миомэктомии было наличие миоматозного узла диаметром более 4 см (Таблица 4).

Таблица 4 - Сопутствующая гинекологическая патология у пациенток с первичными и рецидивирующими ЭКЯ

Сопутствующая гинекологическая патология	Больные ЭКЯ (n=84)				Уровень значимости (критерий χ^2)*
	I группа (n=69)		II группа (n=15)		
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
миома матки	10	14,5%	-	-	0,113
дисплазия шейки матки	19	27,5%	5	33,3%	0,677

* - различия между группами достоверны при $p < 0,05$, критерий χ^2

У всех больных ЭКЯ были диагностированы во время ультразвукового исследования (УЗИ), размеры кист отличались вариабельностью.

Оперативное вмешательство на органах малого таза было выполнено у 100 % пациенток. С целью исключения внутриматочной патологии всем пациенткам были проведены лапароскопические органосохраняющие операции совместно с гистероскопией.

Всем пациенткам было выполнено лапароскопическое вмешательство, в момент которого произведено удаление ЭКЯ техникой «раздевания» (stripping) с последующей коагуляцией ложа [49,172].

Нужно отметить, что во II группе у 3-х (20%) пациенток была выполнена третья лапароскопическая операция по поводу ЭКЯ.

При проведении лечебно-диагностической лапароскопии у пациенток с первичными и рецидивирующими ЭКЯ степень распространения степени распространения эндометриоза оценивалась в соответствии классификацией [65]

В 1-й группе III распространения отмечена у 39 (56,5%) пациенток I клинической группы, IV степень наблюдалась у 30 (43,5%) больных. Во II группе III степень распространения встречалась у 8 (53,3%) наблюдаемых, IV степень была выявлена у 7 (46,7%) исследуемых (Рисунок 3). Для 100% пациенток в изучаемых группах была характерна сочетанная форма перитонеального эндометриоза, при которой помимо поражения яичников были выявлены эндометриозидные очаги на брюшине, маточных трубах и серозном покрове матки.

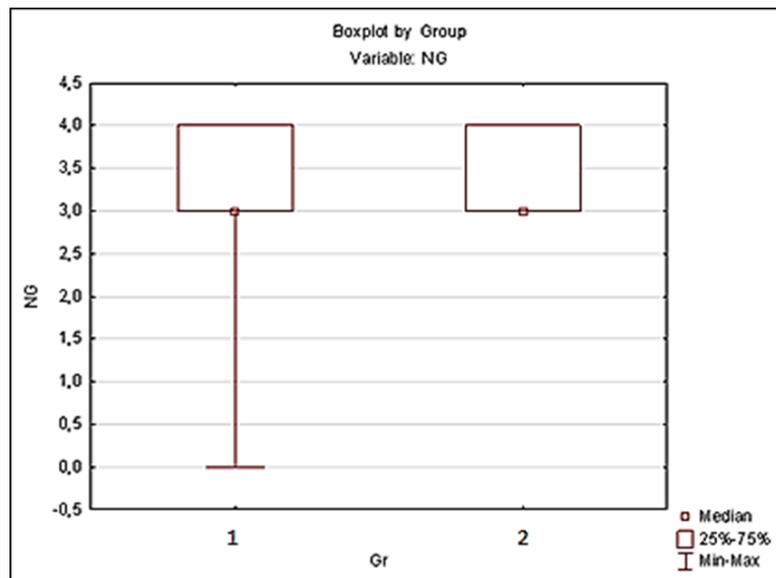


Рисунок 3. Степени распространения эндометриоза в исследуемых группах.

Спаечная болезнь органов малого таза различной степени была выявлена в 100% случаев в обеих наблюдаемых группах.

Распределение стадий наружного генитального эндометриоза и спаечной болезни в группах обследованных больных представлено в таблице 5.

Таблица 5 - Распределение стадий эндометриоза и спаечной по болезни по классификации r-AFS в группах обследованных больных

	I группа n=69				II группа n=15			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Степень наружного генитального эндометриоза			39 (56,5%)	30 (33,5%)	-	-	8 (53,3%)	7 (46,7%)
Стадия спаечной болезни	4 (5,8%)	21 (30,4%)	27 (39,1%)	17 (24,6%)	-	2 (13,3%)	1 (6,7%)	12 (80%)

Примечание: статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$)

У большинства пациенток обеих групп наблюдались односторонние ЭКЯ, поражение правого или левого яичников встречались с равной частотой в обеих группах. Достоверных различий встречаемости двусторонних ЭКЯ в наблюдаемых группах также не было выявлено. Поражение правых придатков наблюдались у 27 (39,1%) пациенток I группы и у 5 (33,3%) второй группы. ЭКЯ левого яичника в I группе были выявлены у 26 (37,7%) пациенток, во II группе – 7 (47,7%). Двустороннее поражение яичников было диагностировано у 16 (23,2%) женщин I группы и у 3 (20%) пациенток II группы. ЭКЯ характеризовались ограниченной подвижностью, плотноэластической консистенцией; размеры образований варьировали от 3 до 12 см (Таблица 6).

Таблица 6 - Особенности локализации ЭКЯ в зависимости от наличия рецидива

Локализация ЭКЯ	Больные ЭКЯ (n=85)				Уровень достоверности (критерий χ^2)
	I группа (n=69)		II группа (n=15)		
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	
Правый яичник	27	39,1	5	33,3	0,675
Левый яичник	26	37,7	7	47,7	0,518
Оба яичника	16	23,2	3	20	0,789

* - различия между группами достоверны при $p < 0,05$, критерий χ^2

Средний размер кист у пациенток I группы составил $5,58 \pm 2,05$ см, у больных II группы – $5,67 \pm 1,23$ см (Рисунок 4).

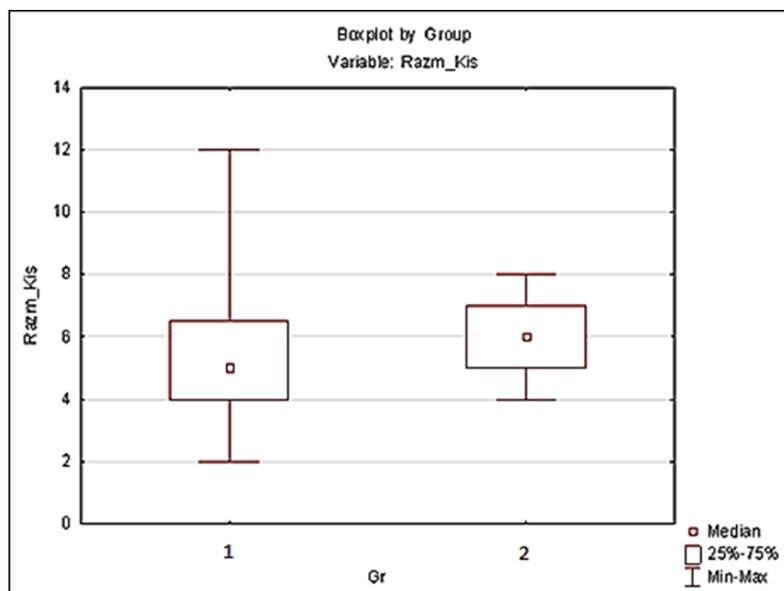


Рисунок 4. Распределение размеров эндометриоидных кист в исследуемых группах

Резюме. Клинико-anamнестическая оценка групп выявила сопоставимость по основным параметрам: возрасту, характеристике менструальной функции, генитальной патологии, количеству беременностей. Средний возраст пациенток I группы составил $28,93 \pm 6,02$ лет и достоверно не отличался от пациенток второй группы ($31,4 \pm 4,97$ года) ($p > 0,05$). Возраст наступления менархе у пациенток I группы составил $12,94 \pm 1,2$ лет и достоверно не отличался от пациенток II группы $12,8 \pm 1,37$ лет ($p > 0,05$). Длительность менструального кровотечения не имела достоверных отличий в исследуемых группах. Продолжительность менструального цикла у пациенток с первичными ЭКЯ достоверно не отличалась от такого у женщин с рецидивирующими ЭКЯ ($p > 0,05$).

По данным исследования, основной жалобой в обеих группах в 100% случаев был болевой синдром.

Анализ репродуктивной функции пациенток с первичными и рецидивирующими ЭКЯ статистически достоверных различий не выявил. Первичное бесплодие встречалось в обеих исследуемых группах у каждой второй женщины.

Статистически достоверных отличий сопутствующей гинекологической патологии в исследуемых группах не было получено ($p > 0,05$). Интересным явилось то, что простая гиперплазия без атипии была выявлена в 100%, а дисплазия шейки матки у каждой третьей пациентки как в первой, так и во второй исследуемых группах.

По распределению стадий эндометриоза и спаечной болезни статистически достоверных отличий не было выявлено.

С равной частотой ЭКЯ локализовались как в правом, так и в левом яичниках ($p > 0,05$). У каждой пятой пациентки ЭКЯ локализовались в обоих яичниках.

Таким образом, не было выявлено статистически достоверных особенностей клинической характеристики пациенток обеих групп исследования.

ГЛАВА 3. МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОК ПЕРВИЧНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ

3.1. Результаты морфометрического исследования

Результаты морфометрического исследования представлены в таблицах 7 и 8.

Морфометрическое исследование показало, что у больных с первичными ЭКЯ эутопические клетки имели достоверно большую площадь ядер ($0,00005[0,00004-0,00007]$ мкм²), чем пациентки с рецидивирующими ЭКЯ ($0,00004[0,00004-0,00005]$ мкм²). У больных с первичными ЭКЯ площадь ядер эктопических клеток оказалась достоверно меньше ($0,00003[0,00002-0,00004]$ мкм²) по сравнению с рецидивирующими ЭКЯ ($0,00004[0,00004-0,00004]$ мкм²) (Таблица 7 и 8; Рисунок 5).

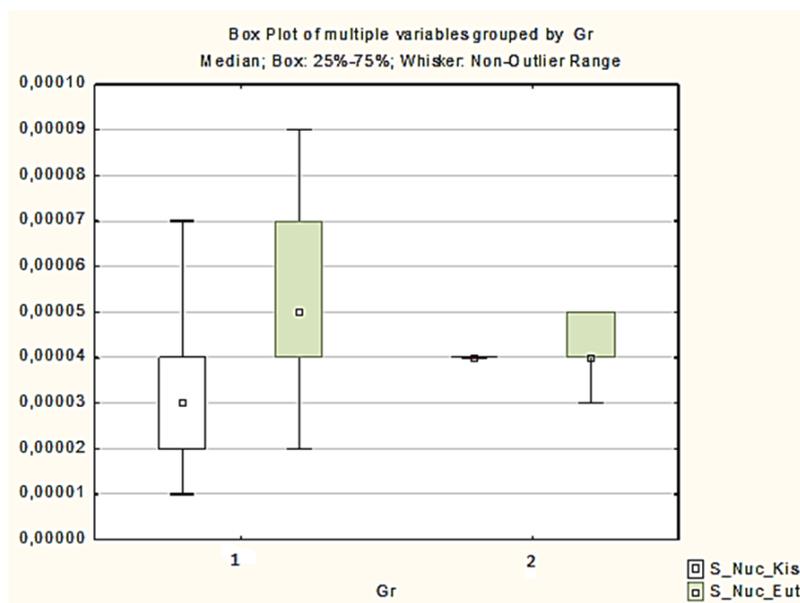


Рисунок 6. Распределение площади ядер в клетках эутопического и эктопического эндометрия в исследуемых группах

При морфометрическом изучении толщины цитоплазматической мембраны эутопических клеток не было выявлено достоверных отличий в обеих исследуемых группах (Таблица 7, 8), однако толщина цитоплазматической

мембраны эктопических эндометриоидных клеток у пациенток с рецидивирующими ЭКЯ оказалась достоверно ниже (0,0005 [0,0005 – 0,0006] мкм) по сравнению с больными с первичными ЭКЯ (0,0006 [0,0005 – 0,0008] мкм) (Таблица 7 и 8; Рисунок 7 и 8).

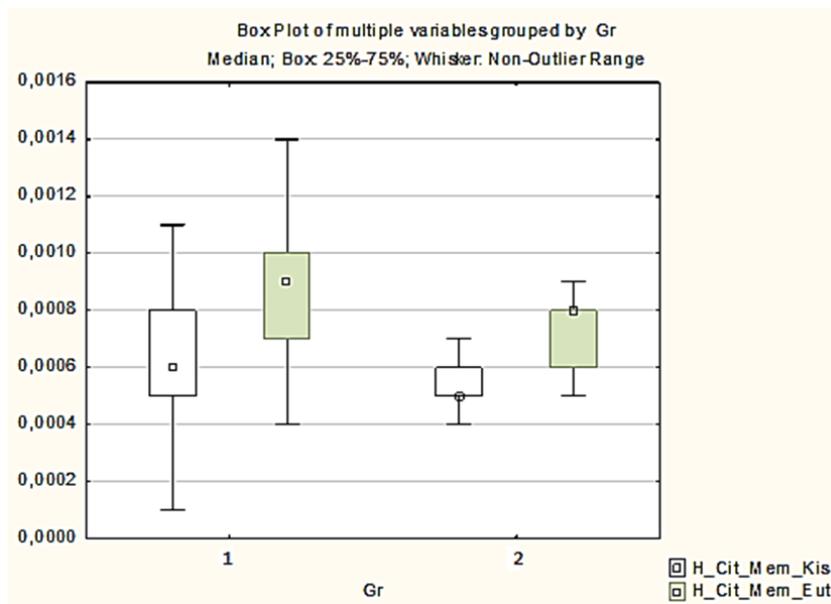


Рисунок 7. Распределение толщины цитоплазматической мембраны в клетках эутопического и эктопического эндометрия в исследуемых группах.

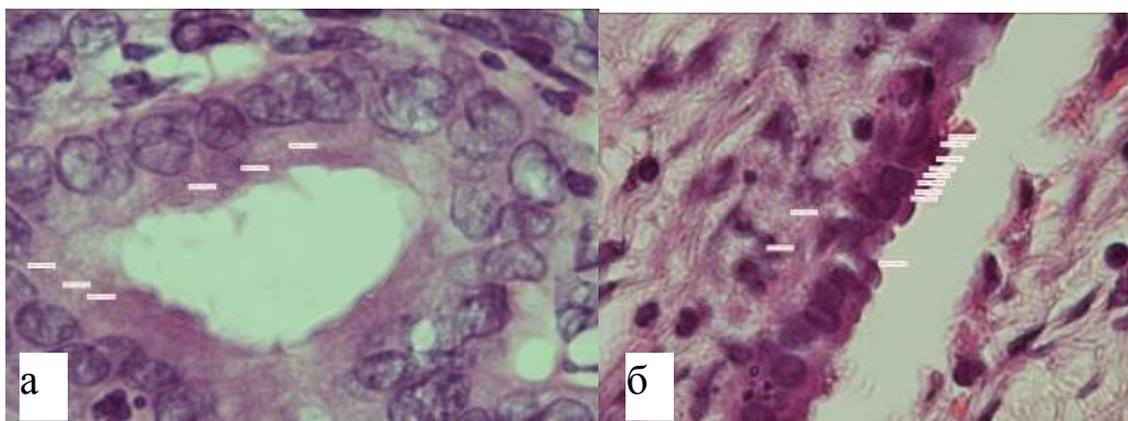


Рисунок 8. Толщина цитоплазматической мембраны базальных клеток эктопического эндометрия: а – первичные кисты – увеличение толщины цитоплазматической мембраны; б – рецидивирующие эндометриомы – уменьшение толщины цитоплазматической мембраны. Окраска: гематоксилином и эозином, x100

При анализе величин радиуса ядер в клетках эутопического эндометрия было установлено его достоверное уменьшение у больных с первичными ЭКЯ (0,0008[0,0007 – 0,0008] мкм) по сравнению с рецидивирующими ЭКЯ (0,0008 [0,0008 – 0,0009] мкм). Радиус ядер в эктопических эндометриоидных клетках оказался достоверно выше в первичных ЭКЯ (0,0008[0,0007 – 0,0009] мкм), чем в рецидивирующих ЭКЯ (0,0007[0,0006 – 0,0008] мкм) (Таблица 7 и 8; Рисунок 9).

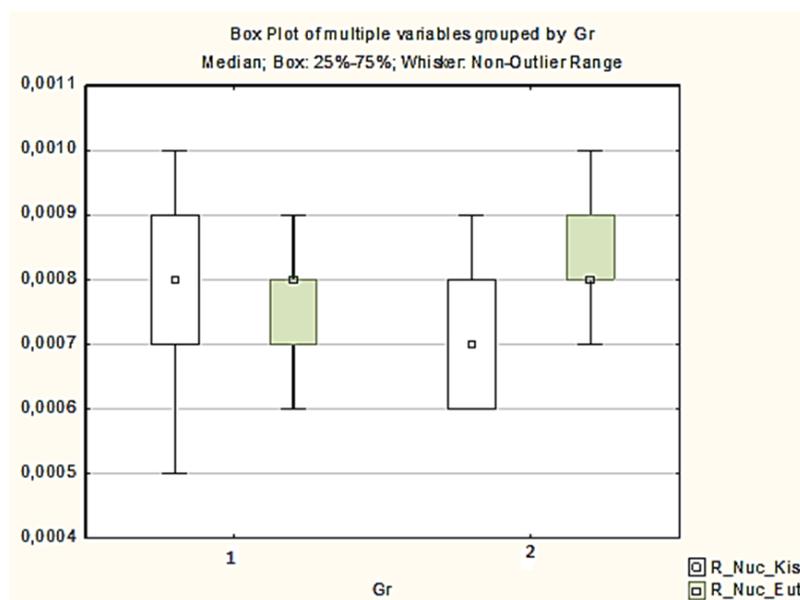


Рисунок 9. Распределение радиуса ядер в клетках эутопического и эктопического эндометрия в исследуемых группах.

Толщина ядерной мембраны оказалась достоверно выше в клетках эутопического эндометрия у пациенток с рецидивирующими ЭКЯ (0,0007[0,0006–0,0008] мкм), по сравнению с первичными ЭКЯ (0,0006[0,0005–0,0007] мкм). В эктопических эндометриоидных клетках в группах сравнения не было выявлено достоверных отличий в показателях толщины ядерной мембраны (Таблица 7 и 8; Рисунок 10 и 11).

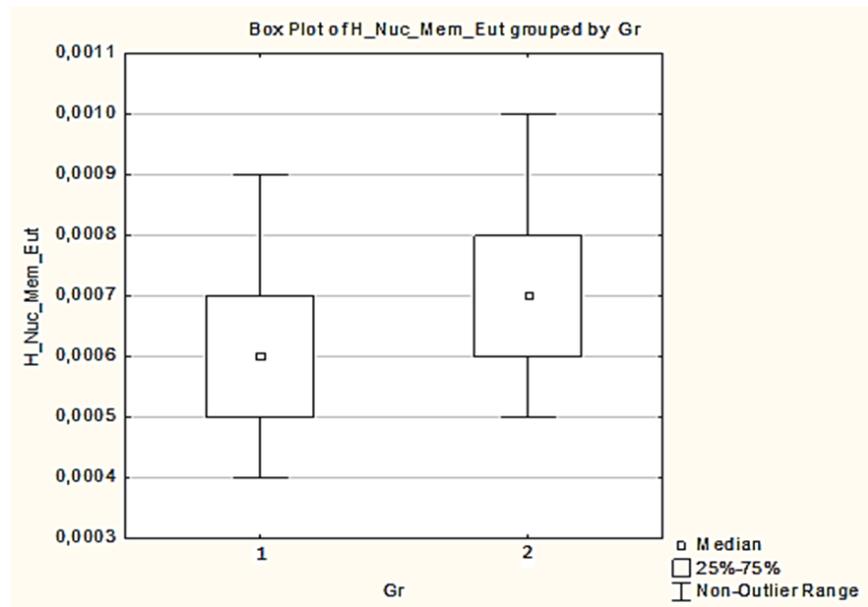


Рисунок 10. Распределение толщины ядерной мембраны в клетках эутопического и эктопического эндометрия в исследуемых группах.

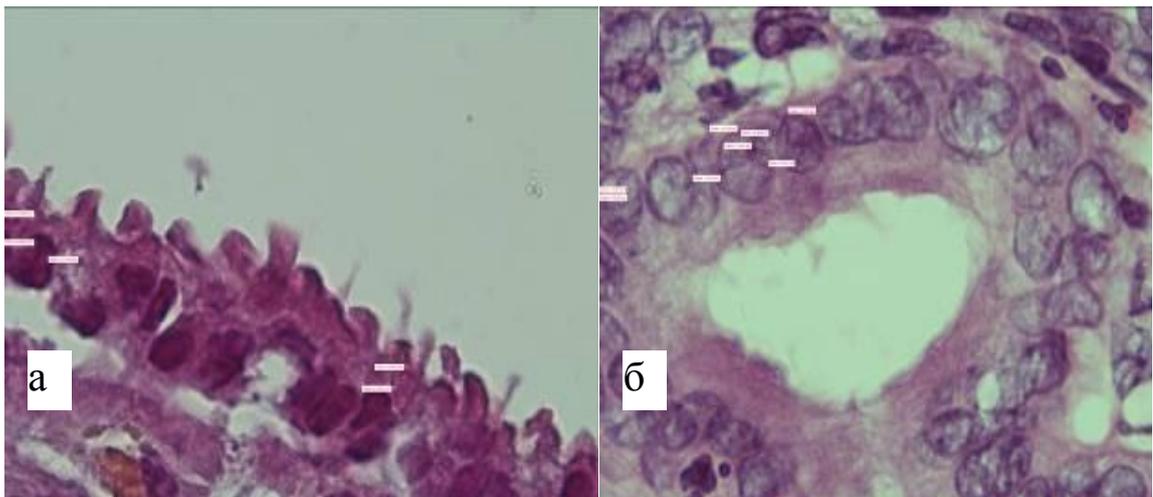


Рисунок 11. Толщина ядерной мембраны базальных клеток эктопического эндометрия: а – рецидивирующие кисты– уменьшение толщины ядерной мембраны; б – первичные эндометриомы – увеличение толщины ядерной мембраны. Окраска: гематоксилином и эозином, x100.

При определении толщины секреторной части в клетках эутопического эндометрия нами установлено ее достоверное снижение у больных с первичными ЭКЯ (0,010[0,009–0,010] мкм) по сравнению с пациентками с рецидивирующими ЭКЯ (0,010[0,010–0,010]мкм). Исследование толщины секреторной части в

эктопических эндометриоидных клетках установило, что ее показатели были достоверно выше у пациенток с первичными ЭКЯ (0,006 [0,004-0,010]мкм) по сравнению с рецидивирующими ЭКЯ (0,003[0,002 – 0,003]мкм) (Таблица 7 и 8; Рисунок 12 и 13).

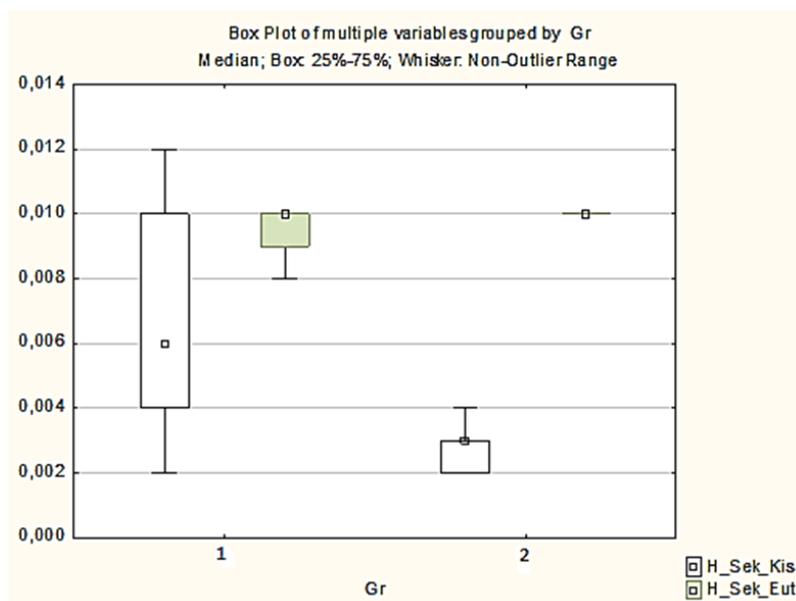


Рисунок 12. Распределение толщины секреторной части в клетках эутопического и эктопического эндометрия в исследуемых группах.

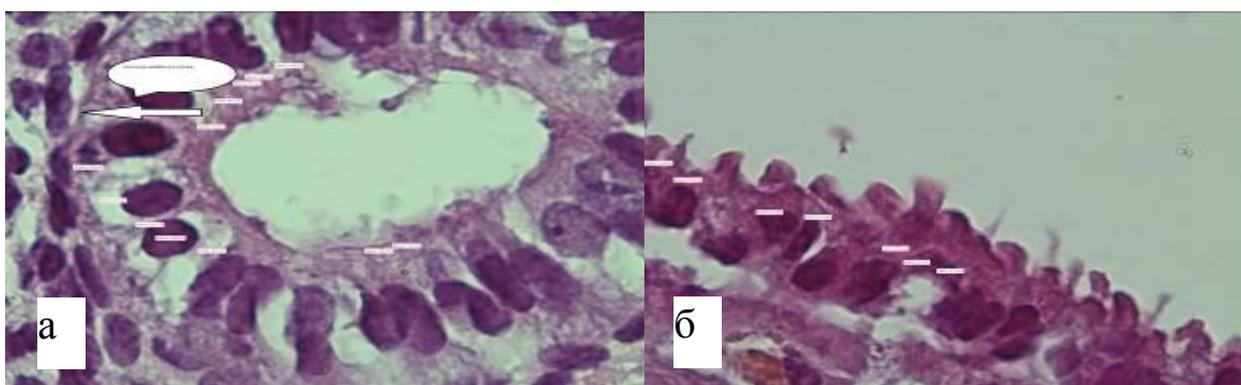


Рисунок 13. Толщина секреторной части базальных клеток эктопического эндометрия: а – первичные кисты – увеличение толщины секреторной части; б – рецидивирующие эндометриомы – уменьшение толщины секреторной части. Окраска: гематоксилином и эозином, x100.

Средняя плотность ядер в клетках эутопического эндометрия оказалась достоверно выше у пациенток с рецидивирующими ЭКЯ (0,46[0,45 – 0,5]), по сравнению с первичными ЭКЯ (0,38[0,34 – 0,5]) (Таблица 7 и 8; Рисунок 14).

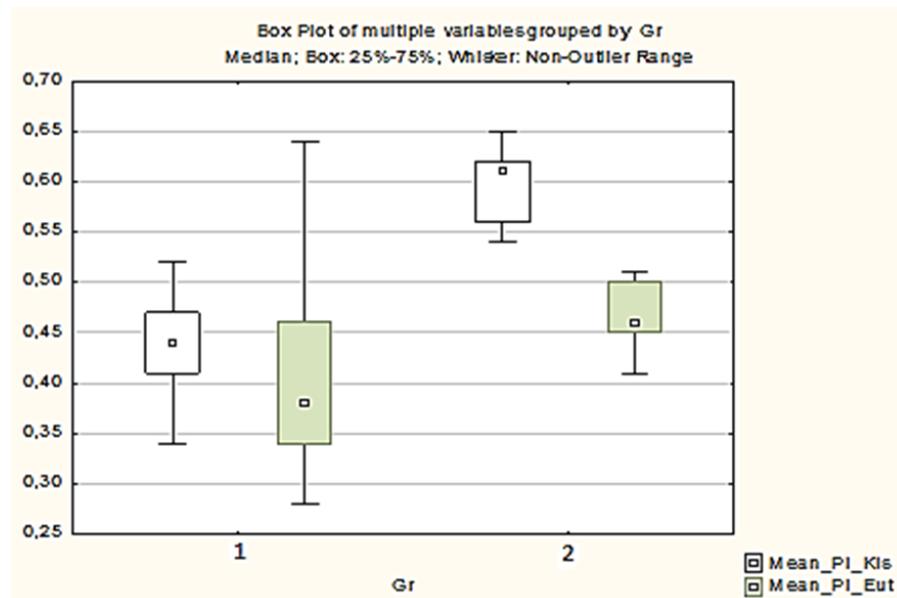


Рисунок 14. Распределение средней плотности ядер в клетках эутопического и эктопического эндометрия в исследуемых группах

Средняя яркость ядер эутопических клеток была достоверно выше у больных с первичными ЭКЯ (43,08[35,23 – 47,8]) по сравнению с пациентками с рецидивирующими ЭКЯ (Таблица 7 и 8; Рисунок 15).

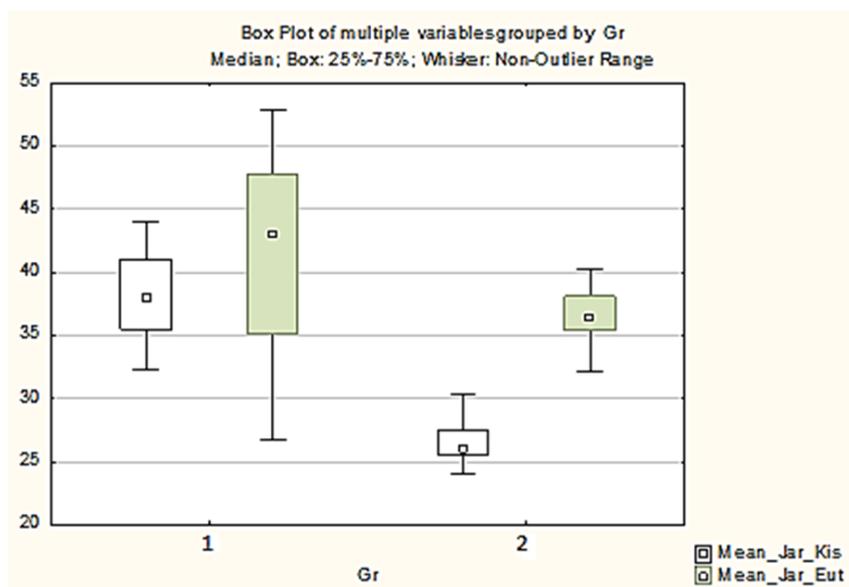


Рисунок 15. Распределение средней яркости ядер в клетках эутопического и эктопического эндометрия в исследуемых группах.

Таблица 7 - Морфометрические показатели эктопических клеток у пациенток с первичными и рецидивирующими ЭКЯ

Морфометрические показатели	Эндометриоидные кисты без рецидива	Эндометриоидные кисты с рецидивом	P
Толщина железы кисты	0,01 [0,01÷0,02]	0,01 [0,01÷0,01]	0,003
Толщина цитоплазматической мембраны	0,0006 [0,0005÷0,0008]	0,0005 [0,0005÷0,0006]	0,015
Толщина ядерной мембраны	0,0006 [0,0005÷0,0007]	0,0005 [0,0005÷0,0006]	0,075
Толщина секреторной части	0,006 [0,004÷0,010]	0,003 [0,002÷0,003]	0,0001
Радиус ядра	0,0008 [0,0007÷0,0009]	0,0007 [0,0006÷0,0008]	0,041
Площадь ядра	0,00003 [0,00002÷0,00004]	0,00004 [0,00004÷0,00004]	0,001
Средняя яркость	38,03 [35,48÷41,02]	26,02 [25,62÷27,51]	0,0001
Средняя плотность	0,44 [0,41÷0,47]	0,61 [0,56÷0,62]	0,0001

Таблица 8 - Морфометрические показатели эндометриальных клеток у пациенток с первичными и рецидивирующими ЭКЯ

Морфометрические показатели	Эндометриальные клетки без рецидива	Эндометриальные клетки с рецидивом	P
Толщина железистой кисты	0,02 [0,02÷0,02]	0,02 [0,02÷0,02]	0,086
Толщина цитоплазматической мембраны	0,0009 [0,0007÷0,0010]	0,0008 [0,0006÷0,0008]	0,027
Толщина ядерной мембраны	0,0006 [0,0005÷0,0007]	0,0007 [0,0006÷0,0008]	0,008
Толщина секреторной части	0,010 [0,009÷0,010]	0,010 [0,010÷0,010]	0,013
Радиус ядра	0,0008 [0,0007÷0,0008]	0,0008 [0,0008÷0,0009]	0,032
Площадь ядра	0,00005 [0,00004÷0,00007]	0,00004 [0,00004÷0,00005]	0,008
Средняя яркость	43,08 [35,23÷47,8]	36,42 [35,43÷38,1]	0,02
Средняя плотность	0,38 [0,34÷0,5]	0,46 [0,45÷0,5]	0,006

Следующим этапом мы сравнили морфометрические параметры внутри групп. Было выявлено, что у больных с первичными ЭКЯ эндометриальные клетки имели достоверно большую площадь ядер ($0,00005[0,00004-0,00007]$ мкм²), чем эктопические клетки ($0,00003 [0,00002 - 0,00004]$ мкм²). У пациенток с рецидивирующими ЭКЯ площадь ядер эктопических клеток ($0,00004 [0,00004 - 0,00004]$ мкм²) достоверно не отличалась от площади ядер эндометриальных клеток ($0,00004 [0,00004 - 0,00005]$ мкм²). При определении радиуса ядер эндометриальных клеток ($0,0008[0,0007 - 0,0008]$ мкм) у пациенток с первичными ЭКЯ нами установлено, что он достоверно не отличался от радиуса ядер эктопических клеток ($0,0008[0,0007 - 0,0009]$ мкм). У пациенток с рецидивирующими ЭКЯ радиус ядер эндометриальных клеток ($0,0008[0,0008 - 0,0009]$ мкм) оказался

достоверно выше по сравнению с эктопическими клетками (0,0007[0,0006 – 0,0008] мкм) (Таблица 9 и 10).

Толщины цитоплазматической мембраны эутопических клеток (0,0009 [0,0007 – 0,0010]мкм) в I исследуемой группе оказалась достоверно выше по сравнению с эктопическими клетками (0,0006 [0,0005 – 0,0008] мкм) ($p=0,0001$). У пациенток с рецидивирующими ЭКЯ толщина цитоплазматической мембраны также достоверно выше была у эутопических клеток (0,0008 [0,0006 – 0,0008]мкм) по сравнению с эктопическими клетками (0,0005 [0,0005 – 0,0006]мкм) (Таблица 9 и 10). Толщина ядерной мембраны в эутопических клетках (0,0006 [0,0005 – 0,0007] мкм) достоверно не отличалась от толщины ядерной мембраны в эктопических клетках (0,0006 [0,0005 – 0,0007] мкм) у пациенток с первичными ЭКЯ. Однако толщина ядерной мембраны во II группе достоверно выше была в эутопических клетках (0,0007[0,0006 – 0,0008]мкм) по сравнению с эктопическими клетками (0,0005[0,0005 – 0,0006) мкм). У пациенток с первичными ЭКЯ было выявлено, что толщина железы достоверно выше в эутопических клетках (0,02 [0,02 – 0,02]мкм) по сравнению с эктопическими клетками (0,01[0,01 – 0,02]мкм). Во II группе толщина железы также оказалась достоверно выше в эутопических клетках (Таблица 9 и 10).

Исследование толщины секреторной части в эутопических клетках (0,010[0,009 – 0,010]мкм) пациенток с первичными ЭКЯ установило, что ее показатели были достоверно выше по сравнению с эктопическими клетками (0,006 [0,004-0,010]мкм) (Таблицы 9 и 10). Определение этого же параметра у пациенток с рецидивирующими ЭКЯ показало, что он также оказался достоверно выше в эутопических клетках 0,010[0,010– 0,010] мкм по сравнению с эктопическими клетками (0,003[0,002 – 0,003] мкм)(Таблица 9 и 10).

При анализе средней яркости ядер было установлено, что в I группе она достоверно оказалась выше в эутопических клетках 43,08 [35,23 – 47,8] по сравнению с эктопическими клетками (38,03 [35,48 – 41,02]). У пациенток II группы было выявлено, что средняя яркость ядер также оказалась выше в

эутопических клетках (36,42[35,43 – 38,1]) по сравнению с эктопическими клетками (26,02 [25,62 – 27,51])(Таблица 9 и10).

Исследование средней плотности ядер клеток установило, что у пациенток с первичными ЭКЯ ее показатели были достоверно выше в эктопических клетках (0,44[0,41 – 0,47]) по сравнению с эутопическими клетками (0,38[0,34 – 0,5]). У пациенток с рецидивирующими ЭКЯ средняя плотность ядер достоверно выше была выявлена в эктопических клетках (0,61 [0,56 – 0,62]) по сравнению с плотностью ядер эутопических клеток (0,46 [0,45 – 0,5]) (Таблица 9 и 10).

Таблица 9 - Морфометрические показатели эктопических клеток и эутопических клеток у пациенток с первичными ЭКЯ

Морфометрические показатели	Эктопические клетки	Эутопические клетки	P
Толщина железистой кисты	0,01 [0,01 – 0,02]	0,02 [0,02 – 0,02]	0,0001
Толщина цитоплазматической мембраны	0,0006 [0,0005 – 0,0008]	0,0009 [0,0007 – 0,0010]	0,0001
Толщина ядерной мембраны	0,0006 [0,0005 – 0,0007]	0,0006 [0,0005 – 0,0007]	0,348
Толщина секреторной части	0,006 [0,004 – 0,010]	0,010 [0,009 – 0,010]	0,0001
Радиус ядра	0,0008 [0,0007 – 0,0009]	0,0008 [0,0007 – 0,0008]	0,546
Площадь ядра	0,00003 [0,00002 – 0,00004]	0,00005 [0,00004 – 0,00007]	0,0001
Средняя яркость	38,03 [35,48 – 41,02]	43,08 [35,23 – 47,8]	0,0001
Средняя плотность	0,44 [0,41 – 0,47]	0,38 [0,34 – 0,5]	0,0008

Таблица 10 - Морфометрические показатели эктопических и эутопических клеток у пациенток с рецидивирующими ЭКЯ

Морфометрические показатели	Эктопические клетки	Эутопические клетки	p
Толщина железы кисты	0,01 [0,01 – 0,01]	0,02 [0,02 – 0,02]	0,0001
Толщина цитоплазматической мембраны	0,0005 [0,0005 – 0,0006]	0,0008 [0,0006 – 0,0008]	0,0001
Толщина ядерной мембраны	0,0005 [0,0005 – 0,0006]	0,0007 [0,0006 – 0,0008]	0,0001
Толщина секреторной части	0,003 [0,002 – 0,003]	0,010 [0,010– 0,010]	0,0001
Радиус ядра	0,0007 [0,0006 – 0,0008]	0,0008 [0,0008 – 0,0009]	0,0001
Площадь ядра	0,00004 [0,00004 – 0,00004]	0,00004 [0,00004 – 0,00005]	0,902
Средняя яркость	26,02 [25,62 – 27,51]	36,42 [35,43 – 38,1]	0,0001
Средняя плотность	0,61 [0,56 – 0,62]	0,46 [0,45 – 0,5]	0,0001

Резюме. Таким образом, выявленные различия практически по всем морфометрическим параметрам приводят к следующим выводам.

Во-первых, значимые различия между эутопическим и эктопическим эндометрием подтверждают убеждение о разных свойствах клеток эндометрия и клеток стенки эндометриодной кисты. Даже если мы примем за основу теорию ретроградной менструации в генезе наружного генитального эндометриоза, то наши собственные исследования убеждают в том, что клетки эутопического эндометрия претерпевают значимые изменения за пределами полости матки, приобретая иные свойства. Вместе с тем, полагаясь на современную теорию роли стволовых клеток эндометрия в патогенезе эндометриоза, мы имеем идентичную картину. В очагах эндометриоза стволовые клетки преобразуются в эктопический эндометрий с иными свойствами клеток по сравнению с эутопическим.

Во-вторых, эктопические эндометриальные клетки первичных и рецидивирующих кист также различны. В нашем исследовании толщина цитоплазматических мембран оказалась достоверно выше в клетках эктопического эндометрия у пациенток с первичными эндометриодными кистами по сравнению с рецидивирующими ($p=0,001$). Основные структурные особенности биологической мембраны определяются свойствами билипидного слоя. Большинство ее специфических функций осуществляется белками. Постоянная толщина биологической мембраны колеблется в пределах от 7,5 до 10 нм [43]. Утолщение цитоплазматической мембраны может быть следствием увеличения белковых молекул–рецепторов, контролирующих функции клетки [35]. Возможно, утолщение клеточных мембран произошло за счет увеличения именно числа белковых молекул-рецепторов.

Яркость ядер была достоверно выше в эктопическом эндометрии пациенток с первичными эндометриодными кистами в сравнении с рецидивирующими ($p=0,0001$). Данный параметр отражает содержание ДНК в ядрах клеток. Известно, что увеличение ДНК приводит к возрастанию коэффициента пролиферативной активности клеток [1]. Однако, опираясь на данный параметр, мы только косвенно можем говорить, что в первичных кистах клетки эктопического эндометрия склонны к большей пролиферативной активности.

Плотность ядер оказалась выше в клетках эктопического эндометрия рецидивирующих кист ($p=0,0001$). Плотность ядра свидетельствует о состоянии хроматина в клетке. Чем она выше, тем менее активна клетка, так как хроматин находится в состоянии плотно упакованного гетерохроматина, являющегося транскрипционно неактивным, конденсированным хроматином, визуализирующимся под микроскопом [1]. В нашем исследовании неактивные участки ДНК в виде гетерохроматина встречались в меньшем количестве в ядрах клеток эктопического эндометрия первичных эндометриом.

Утолщение всех клеточных мембран, выявленное нами в клетках эктопического эндометрия первичных кист возможно связано с увеличением количества специфических и неспецифических рецепторов, расположенных в

мембранах. Можно полагать, что более подробное изучение этих рецепторов, расположенных в ядерных и цитоплазматических мембранах, позволит в дальнейшем углубить наше представление о патогенезе эндометриоза и его рецидивов.

Более того, эутопический эндометрий у пациенток с первичными и рецидивирующими кистами по морфометрическим показателям также отличается между собой.

Морфометрические изменения клеток не могут напрямую свидетельствовать об активности пролиферации, которая, в свою очередь, могла бы объяснить механизм рецидивирования кист. Поэтому для дальнейшего понимания патогенетических механизмов рецидивирования эндометриоза и прогноза рецидива мы решили провести иммуногистохимическое исследование стероидных рецепторов и маркера пролиферации Ki67 в стенках первичных и рецидивирующих кист.

ГЛАВА 4. ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРАДИОЛА, ПРОГЕСТЕРОНА И Ki67 В ТКАНИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ

В нашем исследовании мы предположили, что экспрессия рецепторов стероидных гормонов в эктопическом эндометрии может отличаться при первичном случае заболевания и рецидиве. Чтобы подтвердить или опровергнуть это предположение, нами был проведен сравнительный анализ экспрессии рецепторов эстрадиола, прогестерона и Ki67 в ткани эндометриоидных образований яичников в зависимости от случая заболевания (первичный случай или рецидив). Показатели описательной статистики результатов анализа представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Экспрессия рецепторов эстрадиола, прогестерона и Ki67

	Первичная ЭКЯ	Рецидив ЭКЯ	p
Рецепторы эстрадиола	1 [1÷1]	2[1÷2]	0,0001
Рецепторы прогестерона	3[3÷3]	3[3÷3]	0,05
Ki67 строма	2[2÷2]	5[4÷5]	0,0001
Ki67 железа	7[6÷9]	17[16÷20]	0,0001

Нами было выявлено, что у пациенток с рецидивирующими ЭКЯ наблюдается повышение уровня экспрессии рецепторов эстрадиола по сравнению с первичными ЭКЯ ($p=0,0001$) (Рисунок 16 и 17).

Также была определена высокая экспрессия прогестероновых рецепторов в обеих группах. Однако статистически значимых различий в экспрессии рецепторов прогестерона между группами не было получено ($p>0,05$).

В нашем исследовании мы обнаружили, что экспрессия Ki67 оказалась достоверно выше в рецидивирующих ЭКЯ как в железистой (0,0001), так и в стромальной ткани (0,0001) (Рисунок 16-21).

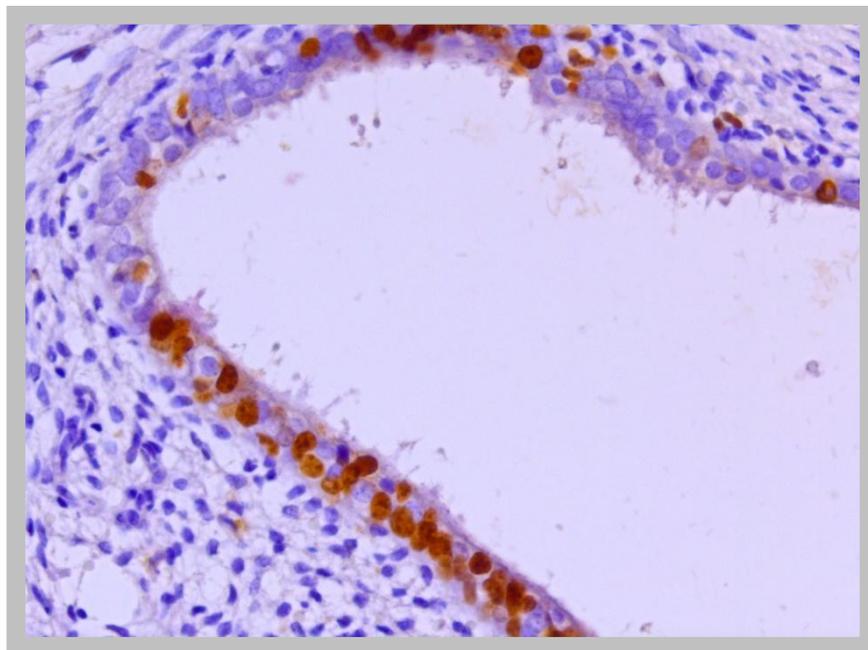


Рисунок 16. Экспрессия рецепторов эстрадиола в стенке первичной ЭКЯ.

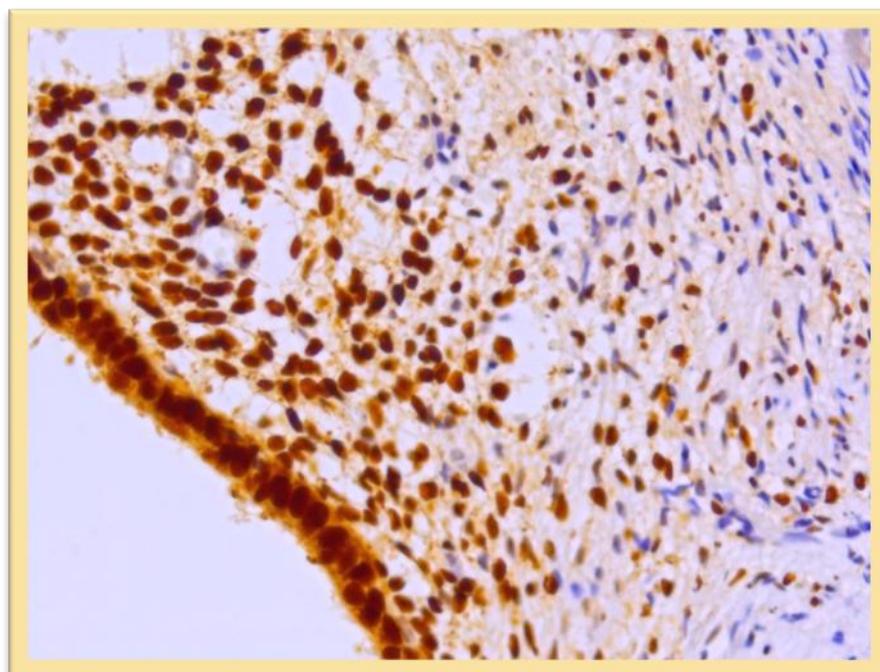


Рисунок 17. Экспрессия рецепторов эстрадиола в стенке рецидивирующей ЭКЯ.

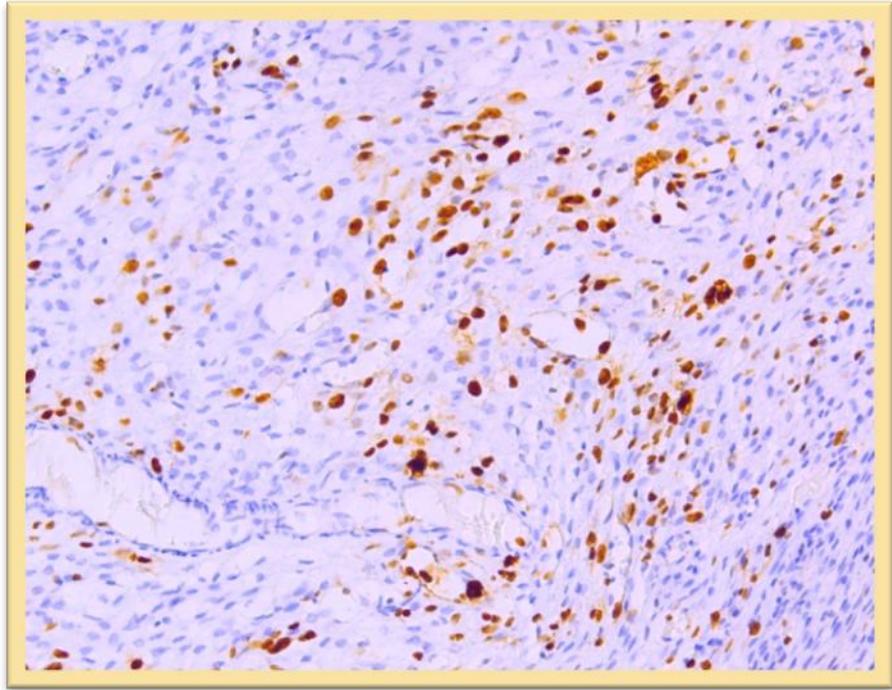


Рисунок 18. Уровень Ki67 в строме стенке первичной ЭКЯ.

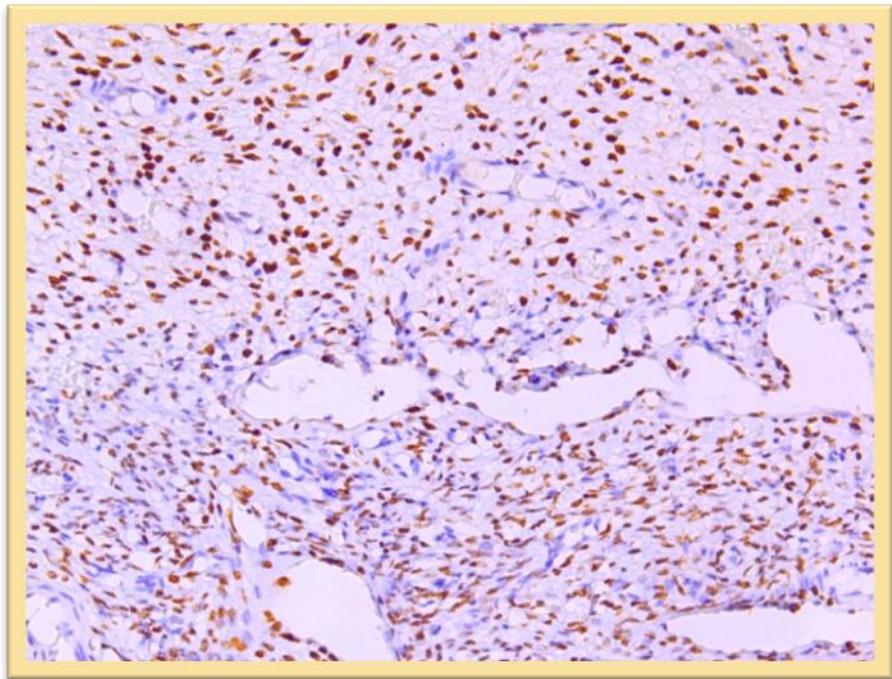


Рисунок 19. Уровень Ki67 в строме стенке рецидивирующей ЭКЯ.

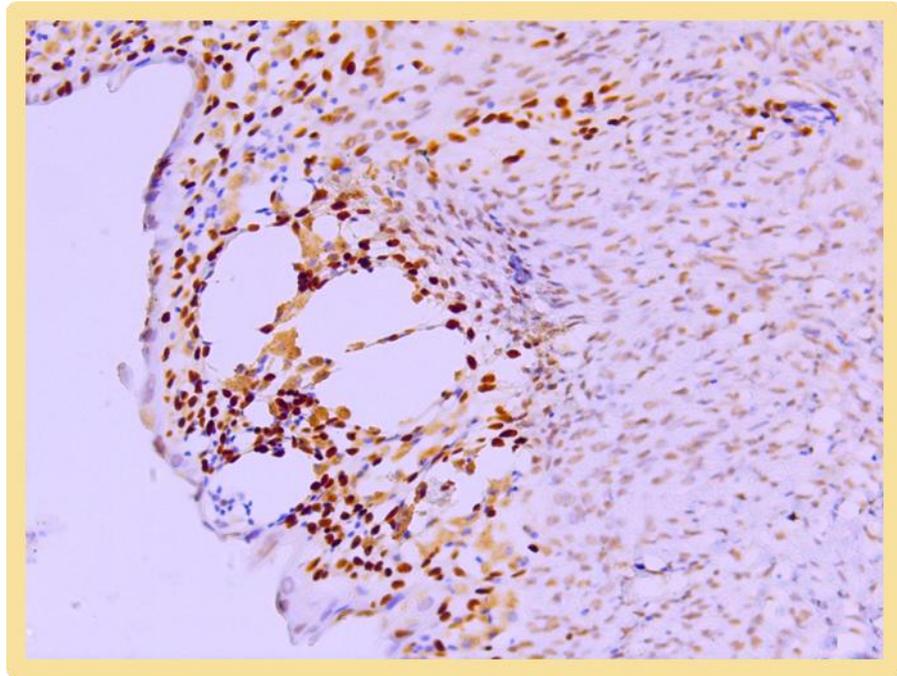


Рисунок 20. Уровень Ki67 в железе стенке первичной ЭКЯ.

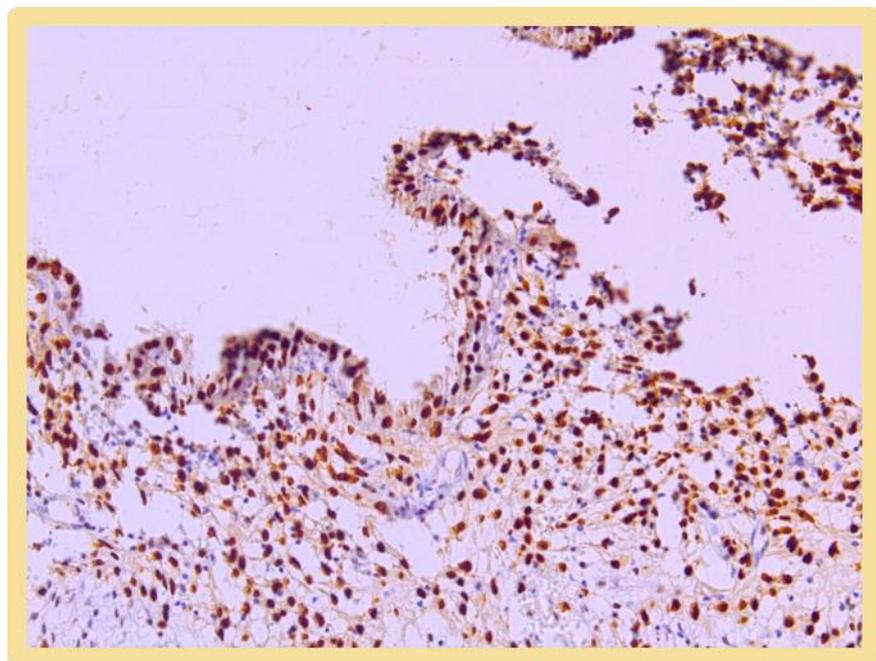


Рисунок 21. Уровень Ki67 в железе стенке рецидивирующей ЭКЯ.

Для более детального анализа полученных данных при выполнении иммуногистохимического исследования нами было выполнено построение прогностических моделей с использованием Roc-анализа и деревьев решений.

При выполнении анализа мы рассматривали экспрессию рецепторов эстрадиола и индекс пролиферативной активности Ki67 железистой ткани. Анализируя данные Roc-анализа уровня экспрессии рецепторов эстрадиола, мы получили точку разделения 2,5 балла экспрессии. Площадь ROC-кривой составила $AUC=0,76$ (Рисунок 22).

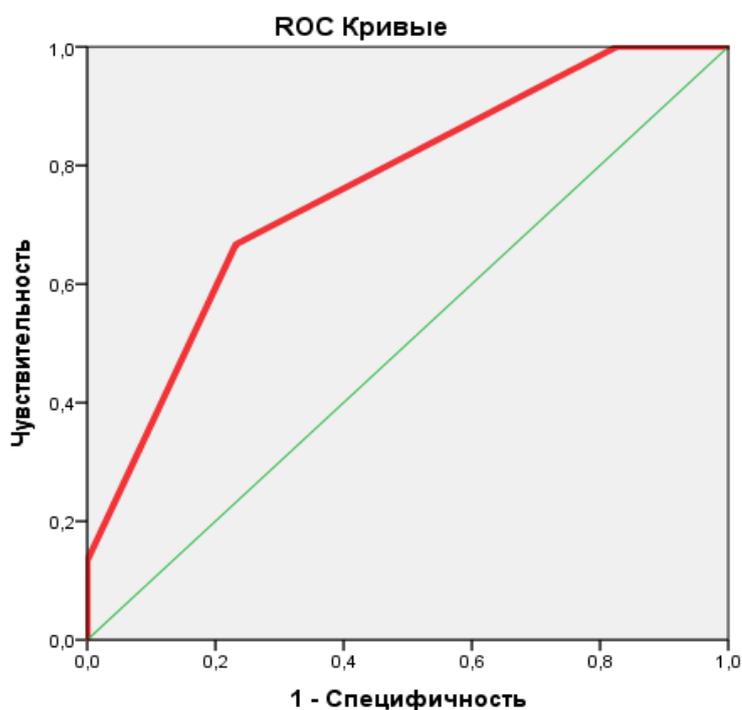


Рисунок 22. ROC-кривая, прогнозирующая попадание пациенток в группу рецидива ЭКЯ для входного параметра ЭР.

При выполнении Roc-анализа Ki67 железистой ткани значение точки разделения составило 20,5% экспрессии (Рисунок 23).

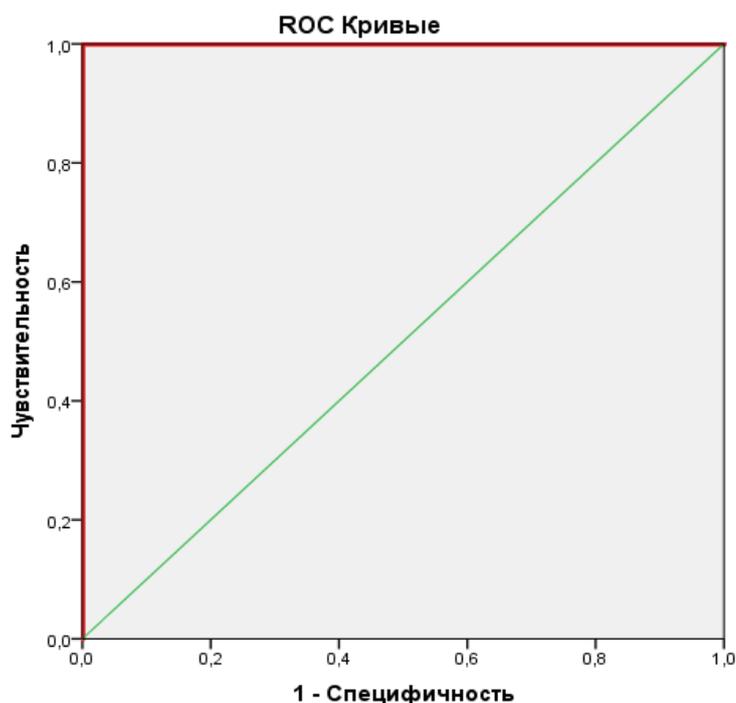


Рисунок 23. ROC-кривая, прогнозирующая попадание пациенток в группу рецидива ЭКЯ для входного параметра Кi67 железистой ткани.

В дальнейшем для решения поставленных теоретических и практических задач нами был выполнен анализ деревьев решений. Используя метод «Деревья решений» к исходящему потоку пациенток по ИГХ анализу, мы получили 5 групп правил, разделяющих исходный поток на группу пациенток с рецидивом и без, которые в совокупности дают нам чувствительность – 93,3% (доверительный интервал 73,2% - 99,4%), а специфичность – 98,6% (доверительный интервал 94,2% - 99,9%) (Рисунок 24).

I правило – кисты без рецидива

$$\left\{ \begin{array}{l} ER \leq 1 \text{ балл} \\ Ki67 \text{ железы} \leq 10\% \end{array} \right.$$

II правило – кисты с рецидивом

$$\left\{ \begin{array}{l} ER \leq 1 \text{ балл} \\ Ki67 \text{ железы} > 10\% \end{array} \right.$$

III правило – кисты без рецидива

$$\left\{ \begin{array}{l} 1 \text{ балла} < ER \leq 2 \text{ баллов} \end{array} \right.$$

Ki67 железы $\leq 10\%$

IV правило – кисты с рецидивом

1 балла $> ER \leq 2$ баллов

Ki67 железы $> 10\%$

V правило – кисты с рецидивом

$ER > 2$ баллов

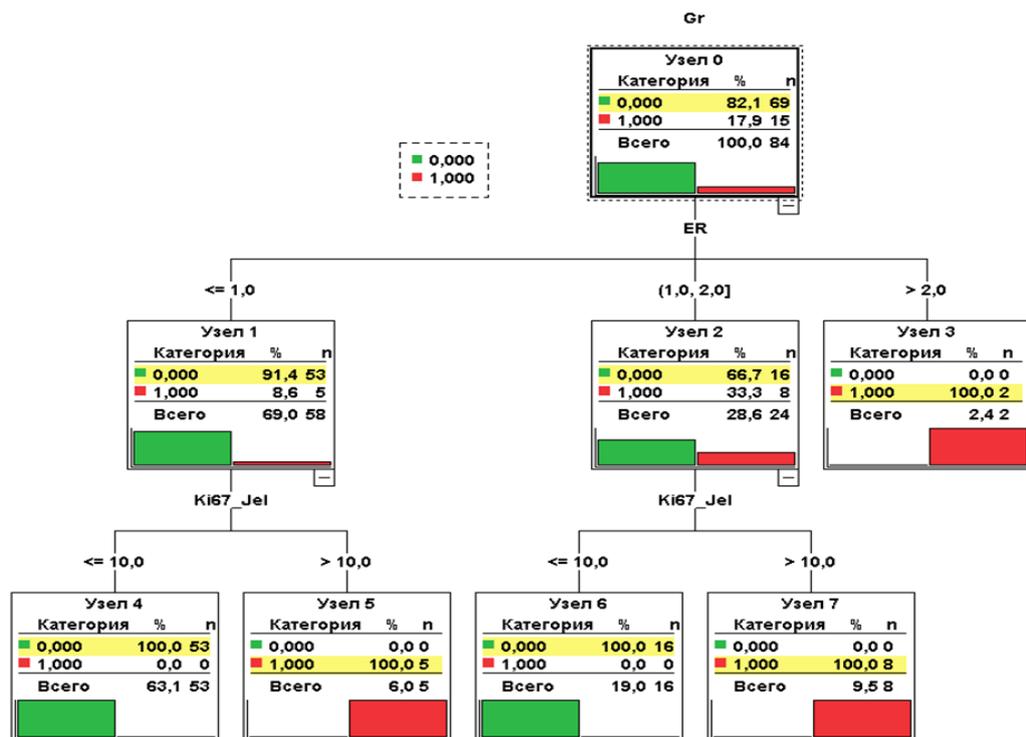


Рисунок 24 «Дерево решений». Стенка ЭКЯ – пациентки с первичными ЭКЯ (0), пациентки с рецидивирующими ЭКЯ (1)

Для поиска прогностических маркеров рецидива ЭКЯ мы выполнили сравнение эктопического эндометрия женщин, у которых не случился рецидив (I группа), с эктопическим эндометрием женщин с рецидивом (II группа). Для этого мы провели иммуногистохимическое исследование стенок первичных эндометриодных кист у больных с рецидивом (II группа). Была выполнена подборка гистологических срезов, хранящихся в базе патоморфологических лабораторий. Таким образом, блоки первичных кист были изъяты для 12 из 15 больных второй группы.

Согласно результатам иммуногистохимического профиля в стенках первичных ЭКЯ экспрессия рецепторов эстрадиола в I группе составила в среднем 1 балл и достоверно не отличалась от уровня экспрессии первичных ЭКЯ пациенток с рецидивом заболевания в катанеза ($p=0,131$). При оценке экспрессии прогестероновых рецепторов статистически достоверных отличий между исследуемыми группами не было выявлено: экспрессия оказалась одинаково высокой (3 балла) как в I, так и во II группах ($p=0,152$). (Таблица 12; Рисунок 25 и 26)

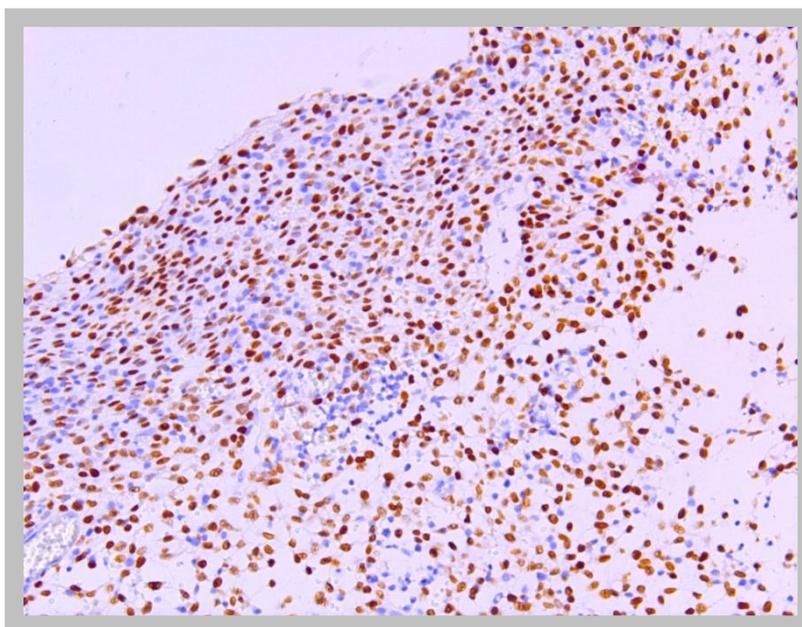


Рисунок 25. Уровень экспрессии рецепторов эстрадиола в стенке первичной ЭКЯ (с рецидивом).

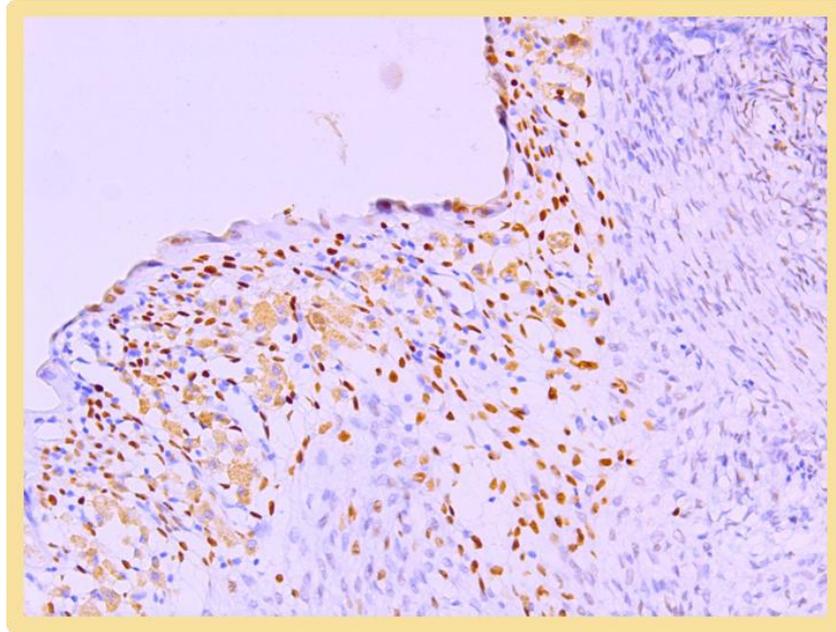


Рисунок 26. Уровень экспрессии рецепторов эстрадиола в стенке первичной ЭКЯ (без рецидива)

Кі 67 в железистой ткани оказался достоверно выше в стенке первичной кисты с рецидивом ЭКЯ в анамнезе по сравнению с пациентками без рецидива заболевания (Таблица 12; Рисунок 27 и 28).

В строме стенки первичной ЭКЯ уровень Кі 67 также был достоверно выше у пациенток с рецидивом заболевания в анамнезе (Таблица 12; Рисунок 29 и 30).

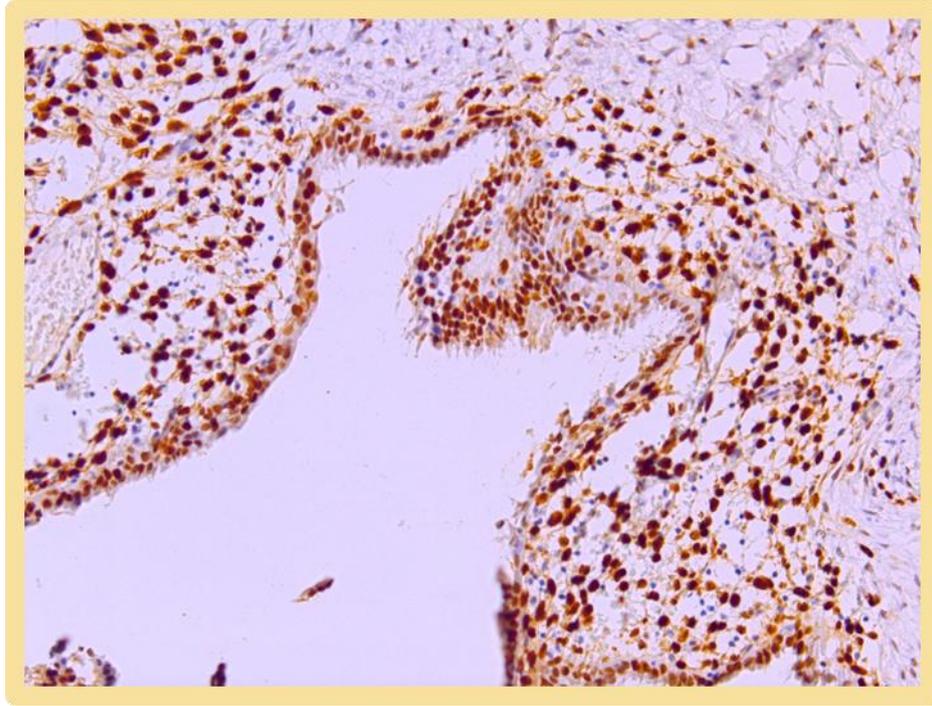


Рисунок 27. Уровень Ki67 в железе стенке первичной ЭКЯ
(с рецидивом).

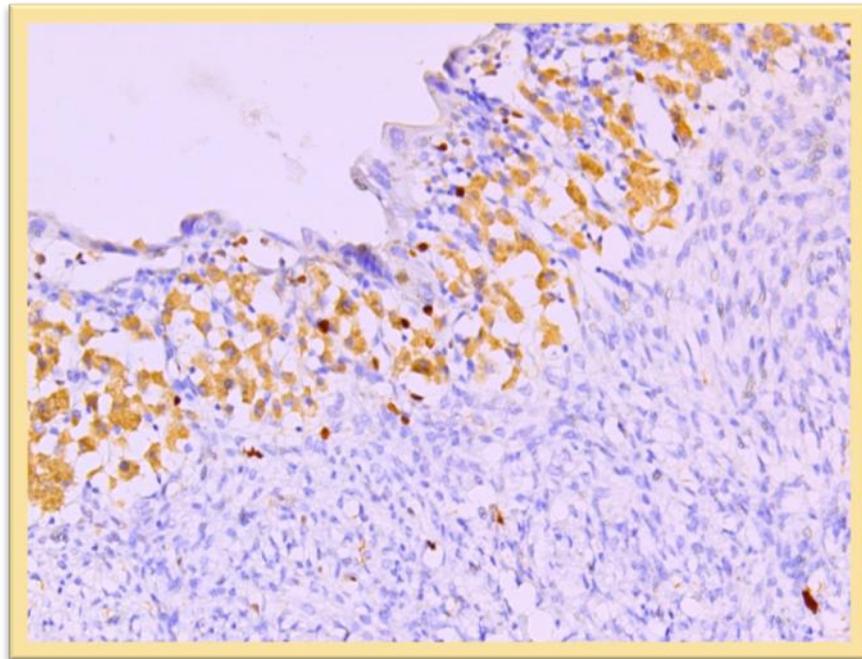


Рисунок 28. Уровень Ki67 в железе стенке первичной ЭКЯ
(без рецидива).

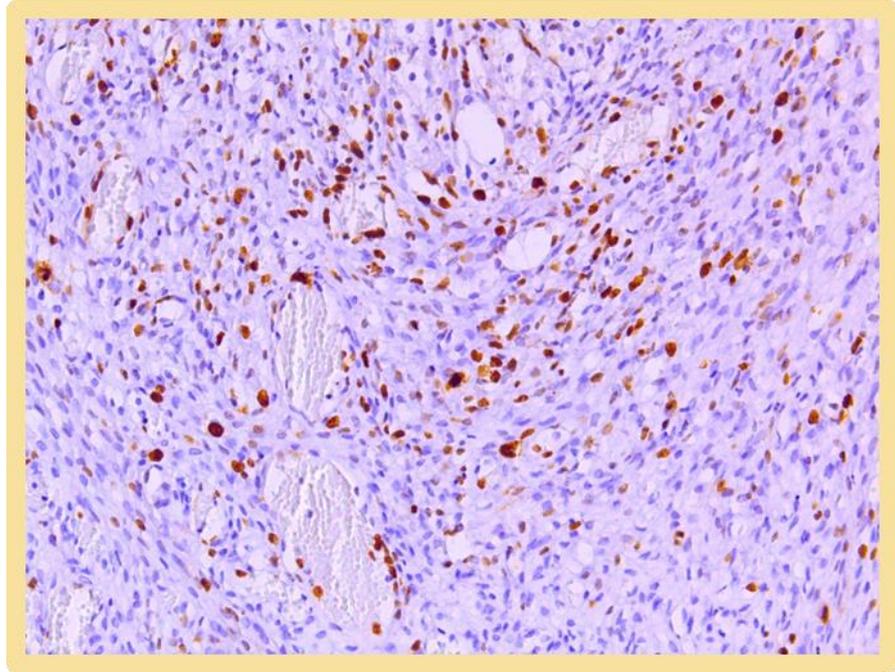


Рисунок 29. Уровень Ki67 в строме стенке первичной ЭКЯ (с рецидивом).

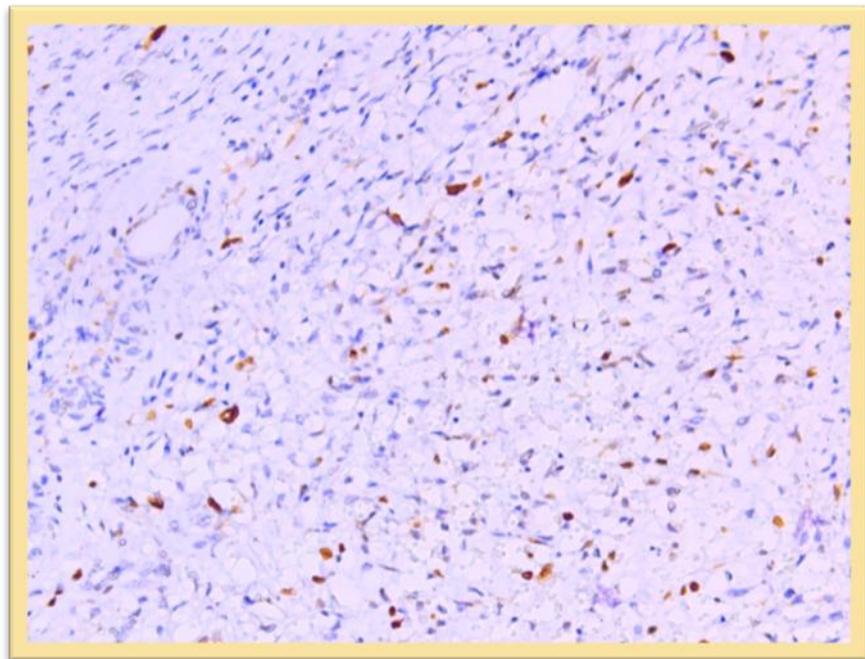


Рисунок 30. Уровень Ki67 в строме стенке первичной ЭКЯ (без рецидива).

Таблица 12 - Экспрессия рецепторов эстрадиола, прогестерона и Ki67 в стенке первичных ЭКЯ в зависимости от наличия или отсутствия рецидива заболевания

	Первичная ЭКЯ (без рецидива)	Первичная ЭКЯ (с рецидивом)	p
Рецепторы эстрадиола	1 [1÷1]	1 [1÷2]	0,131
Рецепторы прогестерона	3[3÷3]	3[2÷3]	0,152
Ki67 строма	2[2÷2]	23 [20÷25]	0,0001
Ki67 железа	7[6÷9]	35 [30÷39]	0,0001

Для решения поставленной задачи поиска прогностических маркеров рецидива заболевания был применен метод «Деревья решений» и Рос-анализ. Используя метод «Деревья решений» к исследуемому потоку наблюдаемых по ИГХ анализу, мы получаем 3 группы правил, которые разделяют исходный поток на группу пациенток с рецидивом и пациенток без рецидива (Рисунок 31).

I правило – кисты без рецидива

$ER \leq 0,5$ баллов

II правило – кисты без рецидива

{ $ER > 0.5$ баллов
 { $Ki67$ железы $\leq 16\%$

III правило – кисты с рецидивом

{ $ER > 0.5$ баллов
 { $Ki67$ железы $> 16\%$

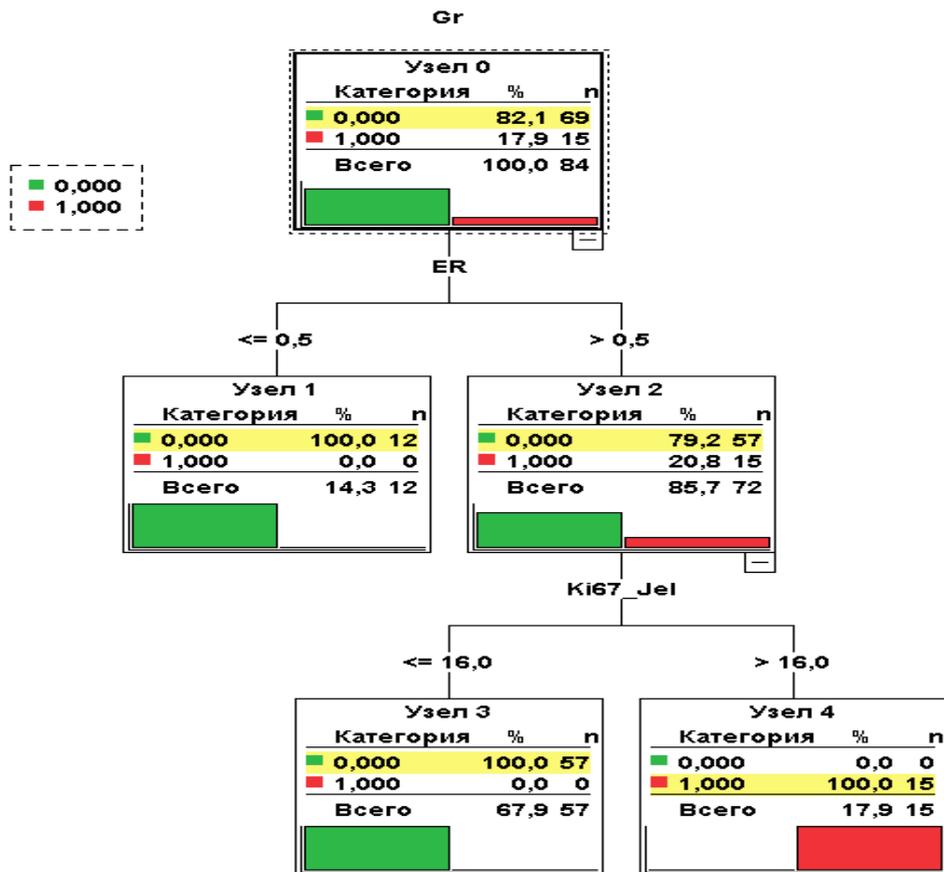


Рисунок 31 «Дерево решений». Стенка первичной ЭКЯ – пациентки без рецидива (0), пациентки с рецидивом ЭКЯ в анамнезе (1)

Для определения диагностической чувствительности и специфичности метода нами было выполнено построение Roc-кривой.

Площадь ROC-кривой составила $AUC=0,61$. Оптимальным порогом классификации, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности теста, является точка 1,5. В ней чувствительность равна 66,7%, специфичность – 76,8%, отношение шансов – 121,3. Таким образом, делаем вывод о попадании в ту или иную группу: если показатель больше или равен значению порога, то объекты классифицируем как пациенток с высоким риском возникновения ЭКЯ (Рисунок 32).

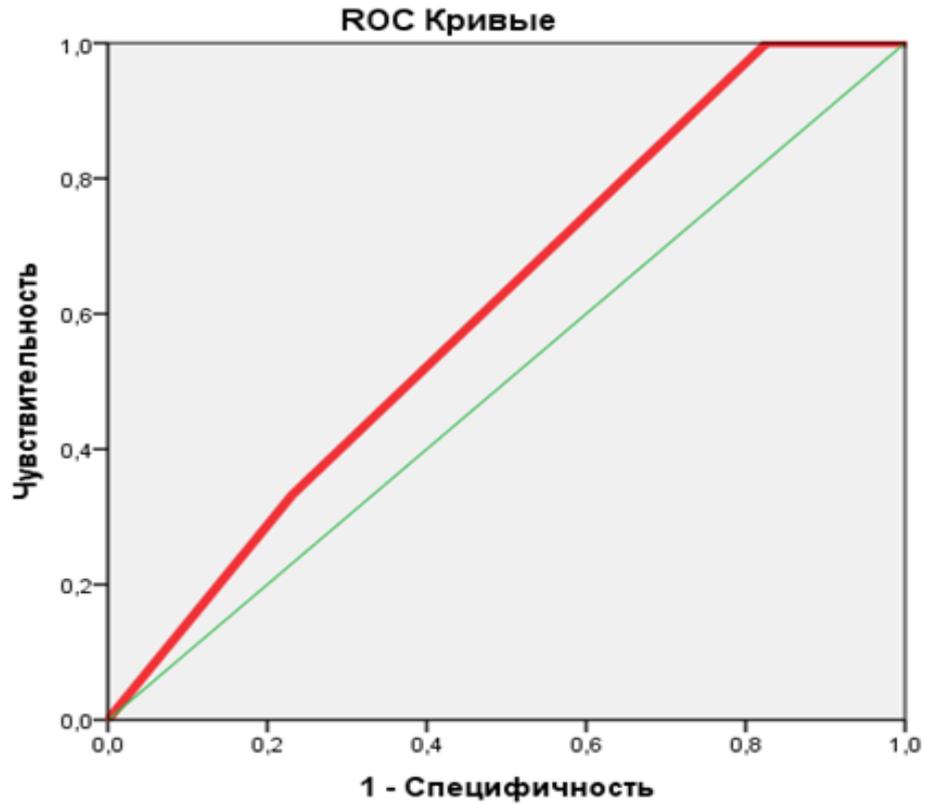


Рисунок 32. ROC-кривая, прогнозирующая попадание пациенток в группу рецидива ЭКЯ для параметра ЭР.

При построении второй ROC-кривой мы вычислили площадь $AUC = 1,0$. Порог классификации, при котором получаем оптимальное значение чувствительности и специфичности теста, является точка 24,5. В ней чувствительность равна 93,3%, специфичность – 100,0%, отношение шансов – 952,0 (Рисунок 33).

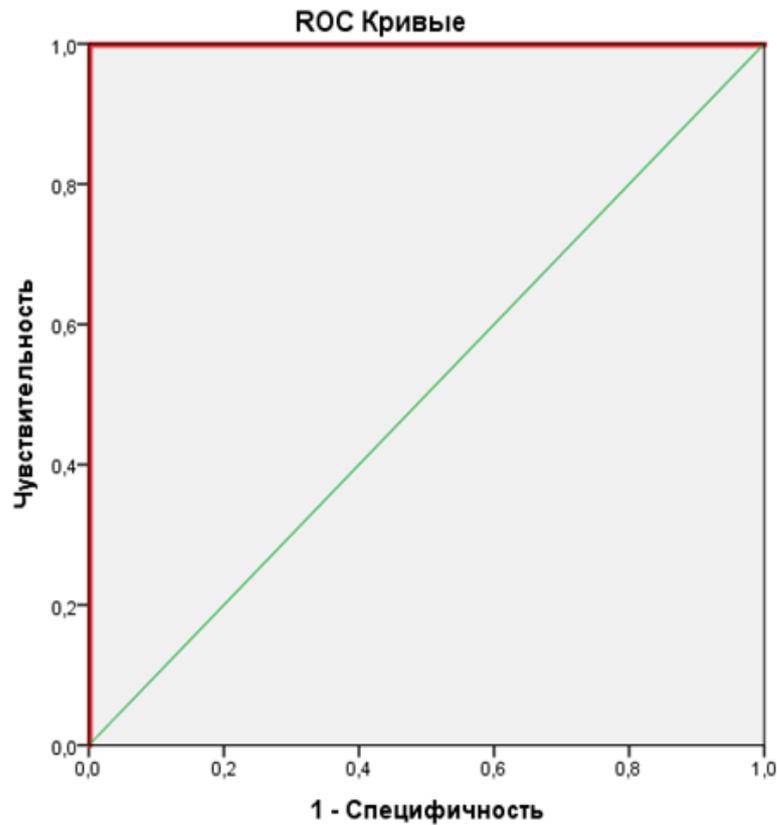


Рисунок 33. ROC-кривая, прогнозирующая попадание пациенток в группу рецидива ЭКЯ для параметра Ki67 железа.

Резюме. Согласно результатам, полученным при изучении иммуногистохимического профиля в стенках ЭКЯ экспрессия рецепторов эстрадиола в I группе составила в среднем 1 балл, что было достоверно ниже, чем в образцах, полученных при рецидивирующих ЭКЯ - 2 балла ($p < 0,05$). При оценке экспрессии прогестероновых рецепторов статистически достоверных отличий между исследуемыми группами не было выявлено: экспрессия оказалась одинаково высокой (3 балла) как в I, так и во II группах ($p > 0,05$). Сравнительный анализ уровня белка Ki67 в стромальной ткани показал, что он был выше у исследуемых пациенток во II группе - 5% ($p < 0,05$). У пациенток II группы отмечено статистически значимое повышение маркеров пролиферации Ki67 в железистой ткани (17%) по сравнению с пациентками I группы (7%) ($p > 0,05$).

Для поиска прогностических маркеров рецидива ЭКЯ мы выполнили сравнение эктопического эндометрия женщин, у которых не случился рецидив, с

эктопическим эндометрием женщин с рецидивом в анамнезе. Уровни экспрессии рецепторов эстрадиола не отличались у пациенток с рецидивом или отсутствием такого в анамнезе. Ki67 в железе был достоверно выше в стенках кист ЭКЯ у пациенток с рецидивом заболевания.

Путем построения Roc-кривой были найдены прогностические ИГХ маркеры рецидива ЭКЯ. Нами выявлены точки, при которых мы можем прогнозировать рецидив заболевания во время первой операции. Если уровень экспрессии эстрадиола больше полутора баллов, а Ki67 в железистой ткани больше 24,5 %, с высокой чувствительностью (93,3%) и специфичностью (100%) мы можем прогнозировать развитие рецидива заболевания при отсутствии назначения гормональной терапии.

ГЛАВА 5. ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТКАМИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Перспективный анализ был выполнен как в I-ой, так и во II-ой группах. В ходе проведения проспективного исследования мы оценивали такие параметры как: купирование болевого синдрома, рецидив эндометриодной кисты, время наступления беременности после отмены терапии.

С первой менструации минимум через 2 недели после операции большинство наблюдаемых нами пациенток получали в послеоперационном периоде гормональную терапию, а именно: аГн-РГ, диеногест, комбинированные оральные контрацептивы или дидрогестерон.

В I группе 49 (71,01%) пациенток получали аГн-РГ в течение 6 месяцев с добавлением add-back терапии со 3-го месяца, показанием к назначению которой было возникновение приливов. 7 (10,14%) диеногест в течение 6 месяцев, 13 (18,84%) КОК (этинилэстрадиол 0,03 мг+диеногест 2 мг) в циклическом режиме в течение 6 месяцев.

Учитывая, что у пациенток II группы был рецидив ЭКЯ, с целью анализа причин рецидива был проанализирован анамнез заболевания. В ходе выполненного анализа нами было отмечено время наступления рецидива с учетом гормональной терапии или отсутствия таковой в послеоперационном периоде. Получены следующие данные: 6 (40%) пациенток не получали гормональной терапии в послеоперационном периоде, рецидив у них наступил через $49 \pm 29,07$ месяцев. Это подтверждает результаты ранее проведенных наблюдений за пациентками с отсутствием медикаментозной терапии в послеоперационном периоде, у которых рецидивы развивались от 12% до 50% в течение 2-5 лет после хирургического лечения [157]. Наблюдаемые нами пациентки не получали гормональную терапию в связи с такими причинами, как желание реализовать репродуктивную функцию, категорический отказ больной от гормональной терапии, а также выбор врача ограничиться только оперативным вмешательством. Независимо от отсутствия гормональной терапии в послеоперационном периоде

болевым синдромом у данной группы пациенток купировался в 100%. В среднем болевой синдром купируется в 80% случаев после оперативного вмешательства по поводу разных локализаций эндометриоза. 5 женщин (33,3%) принимали КОК (этинилэстрадиол 0,03 мг+диеногест 2 мг) в циклическом режиме в течение 6-ти месяцев – через $24,5 \pm 0,7$ месяцев. аГнРГ были назначены 3 пациентам (20%) в течение 6 месяцев, рецидив наступил через $9 \pm 7,07$ месяцев после отмены. 1 пациентка (6,7%) получала диеногест, после отмены которого рецидив наступил через 1 месяц. В среднем после отмены медикаментозной терапии рецидив возможен через $11,5 \pm 4$ месяцев.

После проведенного нами оперативного вмешательства по поводу рецидивирующих ЭКЯ пациенткам II группы также была назначена терапия во избежание повторного рецидива. 6 (40%) женщин принимали КОК в течение 6 месяцев в контрацептивном режиме (этинилэстрадиол 0,03 мг+диеногест 2 мг). 6 (40%) женщин получали терапию аГнРГ в течение 6 месяцев. В послеоперационном периоде на фоне приема аГнРГ вегетативные нарушения возникли уже на 1-ом месяце использования препарата как в I группе, так и во II группе. Диеногест был рекомендован 3 (20%) пациенткам в течение 6 месяцев.

Независимо от характера выбранной гормональной терапии пациентки не предъявляли жалоб на болевой синдром в обеих группах в период лечения.

Учитывая высокую частоту вегетативных нарушений на фоне приема аГнРГ, показано назначение add-back терапию одновременно с аГнРГ не позднее 2-го месяца лечения. аГнРГ оказывают действие на эндокринные клетки передней доли гипофиза, которые синтезируют ФСГ и ЛГ, что приводит к блокаде гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и развитию эстроген-дефицитных симптомов. Этот механизм и объясняет тяжесть побочных эффектов: снижение минеральной плотности костной ткани и высокую частоту развития вегето-невротической симптоматики [59]. Поэтому при приеме аГнРГ рекомендуют назначать заместительную гормональную терапию (ЗГТ). Такой подход объясняет гипотеза «пороговой концентрации эстрогенов», согласно которой определенные диапазоны концентрации эстрогенов могут частично предотвращать снижение

минеральной плотности костной ткани при длительном лечении аГнРГ и не оказывать стимулирующего эффекта на рост эндометриoidных очагов. Поэтому add-back терапию рекомендуют проводить с начала курса лечения аГнРГ [61]. Одновременное назначение add-back терапии поддерживается национальными руководствами Канады и России. Американский конгресс акушеров и гинекологов рекомендует использование сразу тотчас после начала терапии аГнРГ. В Китае предполагается назначение со второго месяца аГнРГ, во Франции — с 3 месяца, в Иране — с 6 месяца. В то же время, рекомендации ESHRE и RCOG расшифровать свидетельствуют, что длительное использование аГнРГ возможно с сопутствующим назначением add-back терапии, однако не указывают время начала ЗГТ [91]. Что касается пациенток, которым показано ЭКО, то аГнРГ рекомендовано назначать в течение 3 месяцев перед проведением вспомогательных репродуктивных технологий, поскольку данная терапия повышает частоту наступления беременности [61].

В нашем исследовании рецидивы были отмечены после отмены курсов гормональной терапии, что подтверждает данные литературы о необходимости длительного приема гормональной терапии, предупреждающей частоту рецидивов ЭКЯ и болевого синдрома [195].

Не так давно было высказано предположение, что непрерывное назначение КОК может уменьшить рецидивирование ЭКЯ и интенсивность болевого синдрома [90]. В настоящем исследовании КОК были использованы в циклическом режиме, поскольку эффективность КОК в непрерывном режиме по профилактике ЭКЯ к моменту начала выполнения научной работы была еще не столь очевидной.

Резюме. Таким образом, исходя из наших наблюдений, мы подтверждаем мнение о том, что терапия должна продолжаться до тех пор, пока пациентка не пожелает реализовать свою репродуктивную функцию, или прекращаться в связи с возникновением побочных эффектов. Данное убеждение относится, как минимум, к пациенткам моложе 40 лет. Необходимы длительные проспективные наблюдения, позволяющие определить эффективность длительного приема

гормональных препаратов, а также частоту рецидивов после прекращения их приема. Особое внимание в течение первых 5 лет следует уделять женщинам, не получающим терапию в послеоперационном периоде, поскольку, согласно нашему исследованию, рецидив у пациенток, не получавших гормональную терапию, наступил через $49 \pm 29,07$ месяцев после операции.

В связи с небольшим количеством пациентов, включенных в исследование, мы не вправе делать глобальные выводы о частоте наступления рецидивов после операции при длительном периоде наблюдения.

Однако независимо от выбора гормональной терапии на фоне приема рецидив болевого синдрома не отмечается.

Рецидив ЭКЯ после отмены медикаментозной терапии у исследуемых пациентов наступил через $11,5 \pm 4$ месяцев. Безусловно, сама по себе гормональная терапия «откладывает» наступление рецидива. Поэтому у женщин с медикаментозной терапией мы вправе были ожидать рецидив значительно раньше после операции при отсутствии противорецидивного лечения.

Рецидив возможен после отмены любого вида медикаментозной терапии приблизительно через равные отрезки времени.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эндометриоз является эстроген-зависимым, воспалительным заболеванием, встречающимся у порядка 10% женщин репродуктивного возраста. Распространенность данной патологии не единственная характерная особенность эндометриоза. На сегодняшний день нет окончательных данных о специфических неинвазивных маркерах эндометриоза, позволяющих еще до оперативного вмешательства предположить данную патологию и назначить терапию.

Помимо бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, проблемой является частое рецидивирование заболевания после хирургического лечения и/или отмены гормональной терапии. Так, при эндометриодных кистах яичников рецидивы отмечаются у каждой второй пациентки после оперативного вмешательства в течение 5 лет. В настоящее время не найден доступный диагностический тест для точного прогнозирования рецидива эндометриоза, пожалуй, только возраст женщин является единственным фактором, предопределяющим развитие рецидива ЭКЯ [61]. Поэтому прогнозирование и предупреждение рецидива эндометриоза яичников является важной медицинской задачей. Все большую значимость приобретает выявление определяющих факторов, с помощью которых можно было бы прогнозировать вероятность рецидива заболевания после хирургического лечения и в дальнейшем разработать индивидуализированные рекомендации по проведению послеоперационной гормональной терапии для конкретной пациентки.

За рубежом для обозначения ретенционного эндометриодного поражения яичника чаще всего существует один термин – «эндометриома яичников». В России выделяют две морфогистологические формы эндометриоза яичников - эндометриодная киста (кистозный вариант) и эндометриома (железисто-кистозный вариант) [18]. Принимая во внимание гистологическое описание данных понятий и отсутствие подобного разделения в иностранной литературе, мы полагаем, что различия в гистологической структуре, определяющие понятия «кисты» и «эндометриомы», возможно, связаны с длительностью персистенции

образований до оперативного вмешательства и последующего гистологического исследования.

Лечение эндометриоза яичников включает несколько этапов: хирургическое лечение (удаление очагов) и гормональную противорецидивную терапию в послеоперационном периоде. Гормональное лечение устраняет основные симптомы заболевания, улучшает качество жизни женщины, устраняя болевой синдром. В настоящее время основным препаратами выбора являются комбинированные пероральные контрацептивы (используемые в непрерывном режиме) или прогестины [121]. Но абсолютной противорецидивной эффективностью перечисленные препараты не обладают. Поэтому так остро необходим поиск молекулярно-фармакологических маркеров рецидивирования заболевания на основе наиболее распространенных факторов пролиферации и инвазии [111,175,185].

Все вышеперечисленное и послужило целью нашего исследования – усовершенствование методов диагностики и профилактики наружного генитального эндометриоза на основании изучения патогенеза рецидивов эндометриодных кист яичников.

Для ее достижения потребовалось уточнить клинико-anamnestическую характеристику пациенток с эндометриодными кистами яичников, выявить и сравнить морфометрические особенности эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с первичными и рецидивирующими эндометриодными кистами яичников, установить уровни экспрессии рецепторов эстрадиола, прогестерона и Ki67 в тканях первичных и рецидивирующих эндометриодных кист яичников, определить частоту рецидивов в зависимости от реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде, выявить прогностические маркеры рецидива кист после оперативного вмешательства.

Поставив перед собой задачу прогнозирования рецидива эндометриодных кист яичников после оперативного лечения, мы направили наши усилия на углубление понимания патогенетических механизмов развития рецидива.

Нами выполнено проспективное наблюдение за 84 женщинами в возрасте от 20 до 40 лет, средний возраст которых составил $28,93 \pm 6,02$ лет. Пациентки были разделены на группы в зависимости от наличия у них рецидива заболевания. I группу обследованных пациенток составили 79 женщин с впервые выявленными ЭКЯ. II группу – 15 женщин с рецидивом ЭКЯ.

Подробный клиничко-анамнестический анализ по основным исследуемым клиническим параметрам выявил однотипность и сопоставимость пациенток обеих групп.

В нашем исследовании все пациентки были репродуктивного возраста. Группы были сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$). Полученные нами результаты подтверждают данные литературных источников о том, что наибольший риск развития рецидивов приходится на возраст до 40 лет [130]. Частота рецидивов ЭКЯ снижается с увеличением возраста [183]. Средний возраст на момент первой операции во II группе пациенток с рецидивом эндометриодных кист составил $26,73 \pm 3,55$ лет. Эти данные коррелирует с исследованием, которое показало, что частота рецидивов ЭКЯ значительно выше у пациенток, которым была выполнена операция в возрасте < 32 лет [157,183]. Возможно, это связано с тем, что ЭКЯ молодых женщин могут отличаться от ЭКЯ женщин позднего репродуктивного периода. У молодых женщин эндометриоз может быть более агрессивным, поэтому и возникает более высокая частота рецидивов [143,157,183]. Кроме того, учитывая, что ЭКЯ может развиваться из растущих фолликулярных или кист желтого тела [183], риск рецидив снижается в возрасте старше 40 лет, так как частота овуляций ослабляет [71,108,183]. Однако точная причина не установлена и требует дальнейшего изучения.

Нами было выявлено, что для 100% женщин с ЭКЯ характерна простая гиперплазия эндометрия без атипии. Соответственно, при оперативном вмешательстве по поводу ЭКЯ нежелательно манкировать гистероскопией с последующим гистологическим исследованием удаленного эндометрия.

Помимо этого, мы получили диспластические изменения шейки матки у 30% случаев.

Таким образом, наличие гиперплазии эндометрия у каждой пациентки с ЭКЯ и тенденция к дисплазии шейки матки у данной группы больных поддерживает убеждение, что эндометриоз как гиперпластический процесс не одинок, имеется выраженная тенденция к множественной локализации гиперпластических процессов у больных с эндометриозом [61].

В представленной диссертационной работе нами расширено представление о строении эутопического и эктопического эндометрия при наличии эндометриодных кист яичников с целью углубления наших представлений о патогенезе заболевания. Так, впервые выявлена разница в исследуемых морфометрических параметрах клеток эутопической и эктопической эндометриодной ткани у женщин с первичными и рецидивирующими ЭКЯ. Ранее морфометрические характеристики клеток только эктопического эндометрия и с исследованием меньшего количества параметров даны при поверхностном эндометриозе брюшины [4]. В ходе анализа нами были получены статистически значимые различия не только между морфометрическими параметрами клеток эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с ЭКЯ, но и при сравнении эутопического эндометрия первичных и рецидивирующих кист. Напрямую морфометрические характеристики не могут говорить о выраженности пролиферативных процессов, поэтому для оценки степени пролиферации первичных и рецидивирующих кист нами было предпринято иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов стероидов и маркера пролиферативной активности.

Мы не ставили перед собой задачу подробного изучения разных видов рецепторов стероидных гормонов. Нашей целью был прогноз рецидива кисты с учетом общедоступных иммуногистохимических исследований. Широкое использование исследуемых нами параметров практически для всех иммуногистохимических лабораториях, имеющих в лечебных учреждениях, позволила бы, по нашему мнению, при выявлении таких маркеров использовать их для прогноза рецидива в рутинной практике. При проведении сравнительного анализа экспрессии рецепторов половых стероидов между первичными и

рецидивирующими ЭКЯ нами были выявлены различия в экспрессии рецепторов эстрадиола: увеличение экспрессии в тканях рецидивирующих кист яичников по сравнению с первичными. Известно, что уровень экспрессии рецепторов эстрадиола играет решающую роль в развитии эндометриоза; биологически значимые уровни эстрогена и прогестерона вырабатываются в эндометриодных тканях из-за аномальной активности каскада стероидогенеза [161]. Высокий уровень эстрогенов при эндометриозе способствует распространению клеток эндометриоза, что в совокупности с воспалением отвечает за два основных клинических проявления эндометриоза - хроническую тазовую боль и бесплодие [105,186]. Эстрогены потенцируют распространение и выживание эндометриодной ткани, в то время как простагландины и цитокины способствуют воспалению, боли и бесплодию. В пользу чувствительности очагов эндометриоза к влиянию эстрогенов свидетельствует их наличие в имплантатах [150,196]. Выявленный нами в ходе исследования высокий уровень экспрессии рецепторов эстрадиола в эктопических эндометриальных клетках ткани эндометриодных кист яичников при рецидиве заболевания свидетельствует о высокой пролиферативной и эстрогенной активности рецидивирующих кист, что и обуславливает их агрессивное течение при отмене медикаментозной терапии в послеоперационном периоде.

Несмотря на то, что в ходе научного исследования не было получено статистически значимых различий в экспрессии рецепторов прогестерона между первичными и рецидивирующими эндометриодными кистами яичников, высокая экспрессия рецепторов прогестерона была отмечена в обеих группах. Согласно литературным данным, не существует единого мнения об экспрессии прогестероновых рецепторов в эндометриодной ткани. Y.Wu и др. обнаружили снижение экспрессии рецепторов прогестерона в клетках эктопического эндометрия [149]. В других работах, напротив, был показан высокий уровень экспрессии рецепторов прогестерона в эндометриодных кистах яичников [63,97], что совпадает с результатами нашего исследования, несмотря на отсутствие достоверных различий между первичными и рецидивирующими

эндометриодными кистами. Наличие значимой экспрессии рецепторов прогестерона, возможно, ответственно за сохранение чувствительности к гестагенным препаратам, что обуславливает теоретическое обоснование для назначения длительной гормональной противорецидивной терапии с применением прогестинов. Однако известны случаи рецидива заболевания на фоне терапии гестагенами. Теоретическим объяснением данному факту может служить исследование, выполненное E. Brătîlă с соавторами [184]. Представленные данные о снижении экспрессии прогестероновых рецепторов в тканях кист у пациенток с рецидивами эндометриоза на фоне терапии гестагенами убеждают в необходимости исследования рецепторов прогестерона в тканях кист, полученных в ходе оперативного вмешательства, для выбора гормональной терапии. А именно: чему отдать предпочтение – созданию гипоэстрогенного фона с помощью аГнРГ либо предпочесть гестагены.

В нашей работе мы получили достоверные отличия в экспрессии белка Ki67 в исследуемых группах как в стромальном, так и в железистом компоненте ЭКЯ. Ki-67 представляет собой ядерный белок, тесно связанный с пролиферацией клеток, участвующий в транскрипции РНК рибосом [125]. В 2013 году M. Alif с соавторами проведено и опубликовано исследование, в которое вошли 56 больных с диагнозом эндометриоз III и IV стадий, целью его явилось проанализировать корреляционную взаимосвязь между экспрессией белка Ki67 с размером ЭКЯ и стадией эндометриоза [66]. Результаты исследования показали важную корреляцию между экспрессией белка Ki67 и ЭКЯ. Маркер Ki67 указывает на повышение пролиферативной активности клеток, таким образом, объясняя свою прямо пропорциональную взаимосвязь с тяжестью заболевания [87,188]. Ki67 маркер способствует повышению активности клеточной диссеминации, что объясняет его экспрессию, прямо пропорционально связанную с тяжестью заболевания. Когда активность клеточной диссеминации повышается, клетки становятся независимыми и могут влиять на окружающие ткани. Поэтому меняется анатомия зоны поражения, возникает важнейший процесс адгезии между пораженными структурами. Экспрессия данного маркера в

проанализированных случаях была вариабильна и не коррелировала со стадией заболевания. Экспрессия Ki67 была низкой (менее 5%) в 50% случаев легкого и среднего эндометриоза, идентифицированного интраоперационно как односторонняя эндометриоидная киста (максимально 6 см в диаметре) и минимальные перитонеальные импланты. Экспрессия Ki67 отмечена (35%) в эпителиальном компоненте как при средних стадиях, так и при тяжелом поражении эндометриозом. В противоположность результатам, описанным в специальной литературе I.Kahyaoglu с соавторами, в исследовании не найдена корреляция между экспрессией Ki67 и стадией заболевания, поскольку он представляет собой маркер агрессивности процесса, наилучшим образом описывающий потенциальную диссеминацию, а не фактическую стадию эндометриоза. Только одном случае второй стадии эндометриоза Ki67 идентифицирован в высоком проценте - более 90%. Вот почему в случаях агрессивных форм эндометриоза, выявленных в начальных стадиях, уровень маркера также высок, как при тяжелых стадиях[87].

Полученные результаты научной работы позволяют расценивать параметры рецепторного профиля эктопических эндометриальных клеток в качестве маркеров прогнозирования рецидива эндометриоза яичников в послеоперационном периоде. Обнаружено, что уровни экспрессии рецепторов эстрадиола и индекса пролиферативной активности Ki67 железистой ткани могут использоваться в качестве маркеров прогноза рецидива эндометриоза яичников, что дает возможность разработать индивидуально подобранную длительную терапию пациенткам с данной патологией.

Точкой отсчета прогноза рецидива эндометриоидных кист яичников после оперативного вмешательства при отмене или отсутствии гормональной терапии в послеоперационном периоде предложен уровень экспрессии рецепторов эстрадиола 1,5 балла (чувствительность – 66,7%, специфичность – 76,8%) и Ki 67 в железе 24,5% (чувствительность – 93,3%, специфичность – 100,0%). Данные маркеры могут быть использованы для составления персонализированного подхода

к ведению пациенток в послеоперационном периоде и назначению гормонального лечения.

В приведенной ниже таблице 13 приведены мультипараметрические показания к оперативному лечению эндометриодных кист яичников [135].

Таблица 13 - Мультипараметрические показания к оперативному лечению в случае эндометриодных кист яичников

Баллы	0	1	2
Размер (см)	<3	3-5	>5 (если > 10, 3балла)
Скорость роста	≤1,0 см /6мес	>1,0 см/6мес	/
Боль	отсутствует/слабая	/	средняя/тяжелая
Бесплодие	нет	/	есть
Особенности ультразвука	типичные	/	атипичные (при наличии кровотока, 3 балла)
Положительный результат на рак	отсутствует	привычный	персональный
Рецидив эндометриомы	Нет	Есть	/
Возраст	≤40	>40	/

Примечание: Наблюдение, если баллов ≤2. Хирургическое лечение, если баллов ≥3.

a/b – если получено 3 балла с 2a или 2b плюс любые дополнительные 1, сначала попробуйте медикаментозное лечение или ЭКО

c – дополнительные параметры, такие как возраст пациента, продолжительность бесплодия, дополнительные факторы бесплодия, овариальный резерв могут использоваться для персонализированного управления при эндометриомах, ассоциированных с бесплодием.

d – в случае имеющегося в анамнеза рака яичников или молочной железы настоятельно рекомендуется генетическое консультирование.

Однако, мы предполагаем, что выбор объема лечения при эндометриодных кистах яичников должен быть основан не только на анализе возраста,

овариального резерва (уровня антимюллерового гормона (АМГ)), количества предыдущих операций, наличия бесплодия, желания женщины реализовать репродуктивную функцию, наличия тазовой боли и необходимости исключения злокачественного процесса. После оперативного лечения показано исследование ИГХ профиля стенок кист для определения прогноза рецидива заболевания и выбора терапии в послеоперационном периоде.

ГЛАВА 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты морфометрического и иммуногистохимического исследований рецепторов стероидных гормонов и Ki67 в стенках эндометриодных кист яичников свидетельствуют, во-первых, о различиях эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с ЭКЯ, во-вторых, об усугублении пролиферативной активности клеток эктопического эндометрия при рецидиве ЭКЯ. Итогом анализа полученных результатов явилось убеждение в обоснованности проведения иммуногистохимического исследования рецепторов эстрадиола и Ki67 в стенках эндометриодных кист яичников для прогнозирования рецидива кист яичников в послеоперационном периоде. Внедрение предложенного алгоритма обследования и лечения позволяет обеспечить сохранение здоровья и качества жизни женщин репродуктивного возраста.

Полученные результаты позволяют сделать следующие **выводы**:

1. В 100% случаев у пациенток с первичными и рецидивирующими кистами яичников был выявлен гиперпластический процесс эндометрия.
2. Морфометрические характеристики эктопического и эутопического эндометрия отличаются между собой, а также различаются между первичными и рецидивирующими кистами. В эутопическом эндометрии первичных ЭКЯ по сравнению с рецидивирующими статистически значимо выше толщина цитоплазматической мембраны ($[0,0007 \div 0,0010]$, $[0,0006 \div 0,0008]$ мкм, $p=0,027$), площадь ядра ($[0,00004 \div 0,00007]$, $[0,00004 \div 0,00005]$ мкм², $p=0,008$) и средняя яркость ($[35,23 \div 47,8]$, $[35,43 \div 38,1]$, $p=0,02$), достоверно ниже толщина ядерной мембраны ($[0,0005 \div 0,0007]$, $[0,0006 \div 0,0008]$ мкм, $p=0,008$), толщина секреторной части ($[0,009 \div 0,010]$, $[0,010 \div 0,010]$ мкм, $p=0,013$), радиус ядра ($[0,0007 \div 0,0008]$, $[0,0008 \div 0,0009]$ мкм, $p=0,032$) и средняя плотность ($[0,34 \div 0,5]$, $[0,45 \div 0,5]$, $p=0,006$). В эктопическом эндометрии рецидивирующих ЭКЯ по сравнению с первичными ЭКЯ статистически выше площадь ядра ($[0,00002 \div 0,00004]$, $[0,00004 \div 0,00004]$ мкм², $p=0,001$) и средняя плотность ($[0,41 \div 0,47]$, $[0,56 \div 0,62]$, $p=0,0001$), статистически ниже толщина железы кисты ($[0,01 \div 0,02]$, $[0,01 \div 0,01]$

мкм, $p=0,003$), толщина цитоплазматической мембраны ($[0,0005\div 0,0008]$, $[0,0005\div 0,0006]$ мкм, $p=0,015$), толщина секреторной части ($[0,004\div 0,010]$, $[0,002\div 0,003]$ мкм, $p=0,0001$), радиус ядра ($[0,0007\div 0,0009]$, $[0,0006\div 0,0008]$ мкм, $p=0,041$) и средняя яркость ($[35,48\div 41,02]$, $[25,62\div 27,51]$, $p=0,0001$).

3. Экспрессия рецепторов эстрадиола ($[1\div 1]$, $[1\div 2]$ %, $p=0,0001$) и Ki67 в железистом ($7[6\div 9]$, $17[16\div 20]$ баллов, $p=0,0001$) и стромальном ($2[2\div 2]$, $5[4\div 5]$ баллов, $p=0,0001$) компонентах достоверно выше был у пациенток с рецидивирующими кистами. Достоверных отличий в экспрессии рецепторов прогестерона не было получено, она оказалась одинаково высокой в обеих группах ($[3\div 3]$, $[3\div 3]$ %, $p>0,05$).

4. При проспективном наблюдении отмечено, что у пациенток, не получавших гормональную терапию, рецидив наступает через $49\pm 29,07$ месяцев после оперативного вмешательства.

5. Возраст не является прогностическим фактором для развития рецидива ($28,93\pm 6,02$, $31,4\pm 4,97$ лет, $p>0,05$).

6. Прогнозировать рецидив ЭКЯ возможно при выполнении иммуногистохимического исследования стенки кисты во время первичного оперативного вмешательства. При уровне экспрессии эстрадиола в стенке кисты 1,5 балла (чувствительность – 66,7%, специфичность – 76,8%) и Ki67 железы 24,5% (чувствительность – 93,3%, специфичность – 100,0%) с высокой вероятностью можно прогнозировать рецидив заболевания при отсутствии гормональной пострецидивной терапии в послеоперационном периоде.

Практические рекомендации:

1. Во время оперативного лечения показано исследование экспрессии уровня эстрадиола и Ki67. При получении уровня экспрессии эстрадиола 1,5 балла и Ki67 в железе 24,5% высока вероятность рецидива заболевания. Это подразумевает назначение длительных курсов гормональной терапии и пристальное внимание к данной группе больных.

2. При низком уровне экспрессии рецепторов прогестерона ввиду возможной неэффективности терапии гестагенами показано назначение аГнРГ.

3. При отсутствии возможности проведения иммуногистохимического исследования в связи с высокой частотой рецидивирования заболевания пациенткам в послеоперационном периоде показано проспективное наблюдение не менее 5 лет.

4. Не позднее 2-го месяца приема аГнРГ необходимо назначать add-back терапию для предупреждения вегетативных нарушений.

Список сокращений и условных обозначений

AUC (area under ROC-curve) – площадь под ROC-кривой

EFI – Endometriosis Fertility Index

ER α , ER β – ядерные рецепторы эстрадиола

ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) – Европейское общество по репродукции и эмбриологии человека

Ki-67 – маркер пролиферации

mER – мембранный рецептор эстрадиола

mPR, PGRmC1 – мембранные рецепторы прогестерона

RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists) – Королевская коллегия акушеров и гинекологов

ROC - receiver operating characteristic

RW – реакция Вассермана

r-AFS (revised Classification of American Fertility Society) – пересмотренная классификация Американского общества фертильности

Vip 6 (Vacuum Infiltration Processor) — процессор для вакуумной инфильтрации

aГнРГ – агонисты гонадотропин - релизинг гормонов

АМГ – антимюллеров гормон

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

микроРНК – малые некодирующие молекулы рибонуклеиновая кислота

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКГ – электрокардиография

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭКЯ – эндометриоидные кисты яичников

ЭхоКГ – эхокардиография

ЭЯ – эндометриоз яичников

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов, Г.Г. Компьютерная микротелефотометрия в диагностической гистопатологии / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1996. – 256 с.
2. Адамян, Л.В. Роль современной гормонмодулирующей терапии в комплексном лечении генитального эндометриоза / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2011. – № 6. – С. 66-77.
3. Адамян, Л.В. Эндометриозы: рук-во для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – М., 2006. – 416 с.
4. Алексанова, Е.М. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании эндометриоидных кист яичников автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.М. Алексанова. – М., 2015. – 29 с.
5. Аншина, М.Б. Возможна ли пробная терапия наружного генитального эндометриоза с синдромом тазовой боли? / М.Б. Аншина // Проблемы репродукции. – 2009. – № 5. – С. 48-51.
6. Баранов, В.С. Эндометриоз как проблема системной генетики / В.С. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII, № 1. – С. 71-78.
7. Баскаков, В.П. Эндометриоидная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – СПб.: Н-Л, 2002. - 460 с.
8. Богуславская, Д.В. Эндометриоз и бесплодие (обзор литературы) / Д.В. Богуславская, D.I. Lebovic // Проблемы репродукции. – 2011. – №2. – С. 69–74.
9. Боровкава, Л.В. Репродуктивная функция у больных с генитальным эндометриозом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.В. Боровкава. – М., 2004. – 34 с.
10. Брусницина, В.Ю. Генетический полиморфизм и эндометриоз (обзор литературы) / В.Ю. Брусницина // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 4. – С. 7-10.

11. Бурлев, В.А. Эктопический эндометрий: пролиферативная активность и апоптоз у больных с активной и неактивной формами перитонеального эндометриоза / В.А. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2012. – № 6. – С. 7-13.
12. Верещагина, Г.Н. Системная дисплазия соединительной ткани: метод. пособие для врачей / Г.Н. Верещагина. – Новосибирск, 2008. – 35 с.
13. Герасимов, А.М. Наружный генитальный эндометриоз и бесплодие: патогенез, ранняя диагностика, прогноз и эффективность лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.М. Герасимов. – М., 2009. – 40 с.
14. Герасимов, А.М. Причины бесплодия при наружном эндометриозе / А.М. Герасимов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 1. – С. 31–35.
15. Гинекология / Б.И. Баисова [и др.]; под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 432 с.
16. Давыдов, А.И. Дискуссионные аспекты перитонеального эндометриоза / А.И. Давыдов, М.Н. Шахламова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – № 6. – С. 92-95.
17. Давыдов, А.И. Эндометриоидные кисты (эндометриомы) яичников: риск озлокачествления, его причины и методы профилактики / А.И. Давыдов, О.В. Чабан // Онкогинекология. – 2012. – № 2. – С. 39-48.
18. Дурасова, Е.Н. Клинико-морфологические варианты и молекулярные особенности эндометриоза яичников: дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Дурасова. – СПб., 2011. – 153 с.
19. Железнов, Б.И. Генитальный эндометриоз / Б.И. Железнов, А.Н. Стрижаков. – М.: Медицина, 1985. – С. 160.
20. Клиника и диагностика генитального эндометриоза / М.И. Ярмолинская, Е.Н. Русина, А.Р. Хачатурян, М.С. Флорова. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, №5.– С. 4-21.
21. Краснопольский, В.И. Влияние хирургического лечения двусторонних эндометриоидных кист яичников на фолликулярный резерв при эндометриоз-

ассоциированном бесплодии / В.И. Краснополяский, С.Л. Горский // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 5. – С. 60-63.

22. Крутова, В.А. Восстановление репродуктивной функции у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием / В.А. Крутова, С.А. Галустян, Н.В. Белкина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII, № 3. – С. 79-84.

23. Кузнецова, И.В. Генитальный эндометриоз и хроническая тазовая боль (клиническая лекция) / И.В. Кузнецова, Е.А. Ховрина, А.С. Кирпиков // Гинекология. – 2010. – № 5. – С. 44-51

24. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине / Т.А. Ланг, М. Сесик. – М.: Медицина, 2011. – 480 с.

25. Мажорная и минорная составляющая в терапии эндометриоза / О.П. Танько [и др.] // Здоровье женщины. – 2012. – Т. 67, № 1. – С. 35-40.

26. Максимова, Ю.В. Клинико-морфологическая характеристика изменений эутопического и эктопического эндометрия при распространенных формах генитального эндометриоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Максимова. – М., 2010. – 26 с.

27. Марченко, Л.А. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы) / Л.А. Марченко, Л.М. Ильина // Проблемы репродукции. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 61-66.

28. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза / Л.В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2011. – № 6. – С. 78-81.

29. Нажмутдинова, Д.К. Методические подходы к диагностике рецидива после операции по поводу эндометриоза яичников / Д.К. Нажмутдинова, Н.П. Матчанова, А.В. Ан // Врач-аспирант. – 2010. – Т. 39, № 2. – С. 66-72.

30. Новые подходы к повышению эффективности ЭКО при эндометриозассоциированном бесплодии / К.В. Краснополяская [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 1. – С. 53-56.

31. Окислительный стресс и генитальный эндометриоз (обзор литературы) / Л.В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2008. – № 4. — С. 6–8.
32. Османова, Ф.Т. Распространённость генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста / Ф.Т. Османова // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2014. – № 4 (34). – С. 53-58.
33. Отдаленные результаты лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток эндометриозными кистами яичников / А.С. Гаспаров [и др.] // Тезисы VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии». – Сочи, 2013. – С. 18.
34. Пальцев, М.А. Патологическая анатомия / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков. – М., 2005. – 432 с.
35. Патологическая физиология / В.А. Фролов [и др.] – М.: Экономика, 1999. – 616 с.
36. Пашкова, А.В. Клинико-морфологические параметры эндометриоза яичников. Диагностика и терапия: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Пашкова. – М., 2004. – 23 с.
37. Пересада, О.А. Эндометриоз – диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты / О.А. Пересада // Медицинские новости. – 2009. – № 14.–С. 14-25.
38. Печеникова, В.А. Клинико-морфологический анализ эффективности гормональной терапии наружного и внутреннего генитального эндометриоза / В.А. Печеникова, Д.Ф. Костючек, Е.Н. Дурасова // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – № 4. –С. 87-91.
39. Печеникова, В.А. О терминологии и классификации эндометриозной болезни / В.А. Печеникова, Р.А. Акопян // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии – 2012. – 2(38). - С.136-144.

40. Печеникова, В.А. Экстрагенитальный эндометриоз: клинико-морфологический и иммуногистохимический анализ 45 наблюдений различной органной локализации / В.А. Печеникова, Д.Ф. Костючек // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, № 2. – С. 69-77.
41. Потенциальная роль стволовых клеток в патогенезе эндометриоза / С.О. Дубровина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – №2(23). – С. 66-71.
42. Радзинский, В.Е. Эндометриоз: лечить или не лечить, а если да, то чем? / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина // Фарматека. – 2009. – № 9. – С. 64-67.
43. Ржевская, Р.А. Медицинская биология. Конспект лекций / Р.А. Ржевская. – М.: Приор-издат., 2005. – 209 с.
44. Сидорова, И.С. Клинико-патогенетические варианты развития аденомиоза, перспективы целевой терапии / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.А. Коган // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 38–42.
45. Сидорова, И.С. Особенности терапии эндометриоидных кист яичников / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – Т. 56 № 1. – С. 29-32.
46. Сидорова, И.С. Рецидивирующий и нероцидивирующий эндометриоз яичников: клинико-патогенетические механизмы / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.А. Коган // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 2. – С. 38-42.
47. Смирнова, И.В. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие / И.В. Смирнова, А.Г. Бресский, О.В. Лысенко // Охрана материнства и детства. – 2011. – № 1-17. – С. 63.
48. Смольнова, Т.Ю. Особенности микроциркуляции у больных с пролапсом гениталий / Т.Ю. Смольнова, Л.В. Адамян, В.В. Сидоров // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 1. – С. 39–44.
49. Современные представления об эндометриоидных кистах яичников / С.О. Дубровина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. - №3(21). – С.98-104.

50. Сонова, М.М. Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и лечебные факторы генитального эндометриоза: автореф. дис ... д-ра мед. наук / М.М. Сонова. – М., 2009. – 24 с.
51. Тихомиров, А.Л. Эндометриоз – современные возможности фармакотерапии / А.Л. Тихомиров, И.Б. Манухин, М.А. Геворкян // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 23. – С. 1134-1136.
52. Тихомиров, А.Л. Эндометриоз – сугубо хирургическая патология? / А.Л. Тихомиров // Гинекология. – 2013. – № 2. – С. 78-81.
53. Туляганов, Т.Э. Комплексная диагностика и лечение женщин с бесплодием при поликистозе яичников и его сочетании с "малыми" формами эндометриоза: автореф. дис... д-ра мед. наук / Т.Э. Туляганов. – Ташкент, 1994. — 33 с.
54. Унанян А.Л. Эндометриоз тела матки и яичников: новые аспекты патогенеза, клиники, лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.Л. Унанян. – М., 2007. – 23 с.
55. Унанян, А.Л. активный и неактивный аденомиоз: клинико-морфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган // Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2012. – Т.6, №2. – С. 25-30.
56. Хачатрян, А.К. Актуальность и необходимость применения интраоперационной и лапароскопической эхографии при множественных эндометриоидных кистах яичников / А.К. Хачатрян, А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская // Проблемы репродукции. – 2005. – Т.11, №1. – С.49-52.
57. Цвелев, Ю.В. Эндометриоз: современные взгляды на этиологию, терминологию и классификацию / Ю.В. Цвелев, В.Г. Абашин, А.А. Шмидт // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2007. – № 4. – С. 42-47.
58. Чернуха, Г.Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия / Г.Е. Чернуха // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 83-89.

59. Шорохова, М.А. Клинико-патогенетическое обоснование применения антигестагена в комплексной терапии наружного генитального эндометриоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Шорохова. – М., 2009. – 24 с.
60. Шорохова, М.А. Патогенетическое обоснование современных принципов лечения больных с эндометриозом: за и против / М.А. Шорохова, В.А. Бурлев, Т.Е.Самойлова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 4. – С. 23-30.
61. Эндометриоз: Диагностика, лечение и реабилитации. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных / Л.В. Адамян [и др.]. – М., 2013. – С. 9-37.
62. Эндометриоз: от трудностей диагностики к новым возможностям терапии / В.Н. Прилепская [и др.] // Гинекология. – 2012. – № 4. –С. 4-8.
63. Эндометриоидные образования яичников: особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани / Г.М. Савельева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, №5. – С. 5–10.
64. Abundance and Localization of Progesterone Receptor Isoforms in Endometrium in Women With and Without Endometriosis and in Peritoneal and Ovarian Endometriotic Implants / M.A. Bedaiwy [et al.] // *Reprod Sci.* – 2015. – Vol. 22, N 9. – P.1153-1157.
65. Adamson, G.D. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system / G.D. Adamson, D.J. Pasta // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, N 5. – P. 1609-1615.
66. Alif, M. Ki-67 expression is correlated with cyst size and stage of endometriosis / M. Alif, R. Anwar, A. Pribadi // *Indones J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 1, N 3. – P. 124-128.
67. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996 [Text] // *Fertil. Steril.* – 1997. – Vol. 67 – P. 817–821.
68. Angiogenesis, lymphangiogenesis and neurogenesis in endometriosis / A. J. Hey-Cunningham [et al.] // *Front. Biosci.* – 2013. – Vol. 1, N 5. – P. 1033-1056.

69. Association of interleukin-10 promoter polymorphism and endometriosis / M. Riiskjaer [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 65, N 1. – P. 13-19.
70. Attia, G.R. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis / G.R. Attia, K. Zeitoun, D. Edwards et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2000. – 85. – P.2897—2902.
71. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition / G.E. Hale [et al.] // *Menopause.* – 2009. – Vol. 16. – P. 50–59.
72. Ballweg, M.L. Big picture of endometriosis helps provide guidance on approach to teens: comparative historical data show endo starting younger, is more severe / M.L. Ballweg // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2003. – Vol. 16, N 3. – P. 21-26.
73. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis / V. Nisenblat [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2016. doi: 10.1002/14651858.CD012179.
74. Blumenfeld, Z. Hormonal suppressive therapy for endometriosis may not improve patient health / Z. Blumenfeld // *Fertil. Steril.* – 2004. – Vol. 81. – P. 487-92.
75. Brosens, I. Neonatal uterine bleeding as antecedent of pelvic endometriosis / I. Brosens, J. Brosens, G. Benagiano // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 28, N 11. – P. 2893-2897.
76. Bukulmez, O. Inflammatory status influences aromatase and steroid expression in endometriosis / O. Bukulmez, D.B. Hardy, B.R. Carr // *Endocrinology.* – 2008. – 149. – P.1190—1204.
77. Bulun, S.E. Endometriosis / S.E. Bulun // *NEJM.* – 2009. – Vol. 360, N 3. – P. 268–279.
78. Bulun, S.E. Estrogen Receptor- β , Estrogen Receptor- α , and Progesterone Resistance in Endometriosis / S.E. Bulun, Y.-H. Cheng, M.E. Pavone, et al. // *Semin. Reprod. Med.* – 2010. – Vol. 28, N 1. – P.36 – 43.
79. Bulun, S.E. Role of estrogen receptor- β in endometriosis / S.E. Bulun, D. Monsavais, M.E. Pavone, et al. // *Semin. Reprod. Med.* – 2012. – 30. – P.39–45.

80. CA-125 concentration in serum and peritoneal fluid in patients with endometriosis - preliminary results / M. Szubert, J. Suzin, T. Wierzbowski, K. Kowalczyk-Amico // *Arch. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 4, N 8. – P. 504-508.
81. Casper, R.F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills / R.F. Casper // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol. 107, N 3. – P. 533-536.
82. Characterization of uterine NK cells in women with infertility or recurrent pregnancy loss and associated endometriosis / E. Giuliani [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – Vol. 72, N 3. – P. 262-269.
83. Chen, B. Alterations in connective tissue metabolism in stress incontinence and prolapsed / B. Chen, J. Yeh // *J. Urol.* – 2011. – Vol. 186, N 5. – P. 1768-1772.
84. Chmaj-Wierzchowska, K. Do inflammatory factors play a significant role in etiopathogenesis of endometrial cysts? / K. Chmaj-Wierzchowska, M. Kampioni, M. Wilczak, T. Opala // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2013. – Vol. 20, N 4. – P. 854-858.
85. Christofolini, D.M. Combination of polymorphisms in luteinizing hormone β , estrogen receptor β and progesterone receptor and susceptibility to infertility and endometriosis. / D.M. Christofolini, F.L. Vilarino, F.A. Mafra, et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – 158, №2. - P. 260-264.
86. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary / G.G. Kuiper [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1996. – Vol. 93, N 12. – P.5925-5930.
87. Comparison of Ki-67 proliferative index between eutopic and ectopic endometrium: a case control study / I. Kahyaoglu [et al.] // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 51, N 3. – P. 393–396.
88. Comparison of transvaginal sonography and bimanual pelvic examination in patients with laparoscopically confirmed endometriosis / C. Nezhat, J. Santolaya, F.R. Nezhat, C. Nezhat // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 1994. – Vol. 1, N 2. – P. 127-130.
89. Contamination of hospital linen by *Bacillus cereus* / D. Barrie [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 1994. – Vol. 113. – P. 297–306.

90. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis / L. Muzii [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214. – P. 203–211.
91. Descamps, P. The place of gonadotropin-releasing hormone agonists in the management of endometriosis / P. Descamps, E. Andreeva, J. Leng // *J. Endometriosis and Pelvic Pain Disorders.* – 2014. – Vol. 6, N 1. – P. 1–11.
92. Determinants of long-term clinically detected recurrence rates of deep, ovarian, and pelvic endometriosis / M. Busacca [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 195. – P. 426-432.
93. Determinants of short term recurrence rate of endometriosis / F. Parazzini [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2005. – Vol. 121. – P. 216-219.
94. Diagnostic value of markers of angiogenesis in biological fluids of patients with adenomyosis / V.A. Burlev [et al.] // *Problemy reprodukci.* – 2009. – N 1. – P.86-88.
95. Differentially expressed genes in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis / J. Meola [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 93, N 6. – P. 1750-1773.
96. Ding X. Detection of mitochondrial biomarkers in eutopic endometria of endometriosis using surfaceenhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry / X. Ding, L. Wang, Y. Ren // *Fertility and Sterility.* – 2010. – Vol. 94, N 7. – P. 2528-2530.
97. Dominant expression of progesterone receptor form B mRNA in ovarian endometriosis / R. Misao [et al.] // *Horm. Res.* – 1999. – Vol. 53. – P. 30-34.
98. Economic burden of endometriosis / X. Gao [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol. 86, N 6. — P. 1561-1572.
99. Effect of vascular endothelial growth factor and interleukin-1 beta on apoptosis in endometrial cell cultures from patients with endometriosis and controls / M. Bilotas [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 84, N 2. – P. 193-198.

100. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density / J.W. Seo, D.Y. Lee, B.K. Yoon, D. Choi // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – Vol. 212. – P. 9-12.

101. Elgafor, E.L. Combination of non-invasive and semi-invasive tests for diagnosis of minimal to mild endometriosis / E.L. Elgafor, I.A. Sharkwy // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 288, N. 4. – 793-797.

102. Endocrine and inflammatory factors and endometriosis-associated infertility in assisted reproduction techniques / Y.B. Du [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 287, N. 1. – 123-130.

103. Endometrial and peritoneal expression of aromatase, cytokines, and adhesion factors in women with endometriosis / K.M. Kyama [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 89, N 2. – P. 301–310.

104. Endometrial cells from women with endometriosis have increased adhesion and proliferative capacity in response to extracellular matrix components: towards a mechanistic model for endometriosis progression / P.A. Klemmt [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22, N 12. – P. 3139-3147.

105. Endometriosis – clinical approach based on histological findings / C. Cristescu [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2013. – Vol. 54, N 1. – P. 91–97.

106. Endometriosis: translation of molecular insights to management / K.L. Langan [et al.] // *Minerva. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 39, N 3. – P. 141-154.

107. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis / M.K. Mehaseb [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95, N 7. – P.2228-2235.

108. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging / S.D. Harlow [et al.] // *Climacteric.* – 2012. – Vol. 15. – P. 105-114.

109. Fanta, M. Endometriosis / M. Fanta, P. Koliba, H. Hrušková // *Ceska Gynekol.* – 2012. – N 77. – P. 314-319.

110. Farrell, E. Endometiosis / E. Farrell, R. Garad // *Aust. Nurs. J.* – 2012. – Vol. 20, N 5. – P. 37-39.

111. Gonadotrophin-releasing hormone analogue or dienogest plus estradiol valerate to prevent pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis: a multi-center randomized trial / R. Granese [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2015. – Vol. 94, N 6. – P. 637-645.
112. Guo, S.W. Recurrence of endometriosis and its control / S.W. Guo // *Hum. Reprod. Update.* – 2009. – Vol. 15. – P. 441-461.
113. Gustafsson, J.A. ERbeta scientific visions translate to clinical uses / J.A. Gustafsson // *Climacteric.* – 2006. – 9, №3. – P.156-160
114. How can macroscopically normal peritoneum contribute to the pathogenesis of endometriosis? / A. Fassbender [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96, N. 3. – P. 697-699.
115. Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A / S. Green [et al.] // *Nature.* 1986. - 320(6058). - P.134-139.
116. Hummelshoj, L. Endometriosis significantly impacts women's productivity at work, first worldwide study finds / L. Hummelshoj. – WERF: Press release, 2010. – P. 1-3.
117. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries / K.E. Nnoaham [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2011. – Vol. 96, N 2. – P. 366-373.
118. Increased circulating MMP-2 levels in infertile patients with moderate and severe pelvic endometriosis / H. Malvezzi [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2013. – Vol. 20, N 5. – P. 557-562.
119. Interleukin-4 and prostaglandin E2 synergistically up-regulate 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in endometrioma stromal cells / Y. Urata [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – V. 98, N. 4. – P. 1583-1590.
120. Involvement of mesosalpinx in endometrioma is a possible risk factor for decrease of ovarian reserve after cystectomy: a retrospective cohort study / A. Saito [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 14, N 1. – P. 72.
121. Johnson, N.P. Consensus on current management of endometriosis / N.P. Johnson, L. Hummelshoj // *Hum Reprod.* – 2013. – Vol. 28, N 6. – P.1552-1568.

122. Jones, K.D. Recurrence of chocolate cysts after laparoscopic ablation / K.D. Jones, C.J. Sutton // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2002. – Vol. 9. – P. 315-320.
123. Kamath M.S. Demographics of infertility and management of unexplained infertility / M.S. Kamath, S. Bhattacharya // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2012. – Vol. 26. – P. 729-738.
124. Kennedy, S. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis / S. Kennedy, A. Bergqvist, C. Chapron, [et al.] // *Hum Reprod.* – 2005. – N 20. – P.2698–2704.
125. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells / J. Bullwinkel [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2006. – Vol. 206, N 3. – P. 624–635.
126. Levels of oestrogen receptor, progesterone receptor and α B-crystallin in eutopic endometrium in relation to pregnancy in women with endometriosis / C. Moberg, V. Bourlev, N. Ilyasova, M. Olovsson // *Hum Fertil (Camb).* – 2015. – Vol. 18, N 1. – P.30-37.
127. Levin, E.R. Cell localization, physiology, and nongenomic actions of estrogen receptors / E.R. Levin // *J Appl Physiol (1985).* – 2001. – Vol. 91, N 4. – P.1860-1867.
128. Location-dependent value of pelvic MRI in the preoperative diagnosis of endometriosis / K. Krüger [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol.169, N 1. – P. 93-98.
129. Long-term follow-up after conservative surgery for rectovaginal endometriosis / L. Fedele [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 190. – P. 1020-1024.
130. Long-term follow-up after laparoscopic treatment for endometriosis: multivariate analysis fo predictive factors forrecurrence of endometriotic lesions and pain / M.E. Coccia [et al.] // *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2011. – Vol. 157 – P. 78-83

131. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis / G. Morgante, A. Ditto, A. La Marca, V. De Leo // *Hum. Reprod.* – 1999. – Vol. 14. – P. 2371-2374.
132. Lymphocytes in endometriosis / Y. Osuga [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology.* – 2011. – Vol. 65, N 1. – P. 1-10.
133. Macer, M.L. Endometriosis and infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility / M.L. Macer, H.S. Taylor // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2012. – N. 39. – P. 535-549.
134. Maggiolini, M. The unfolding stories of GPR30, a new membrane-bound estrogen receptor / M. Maggiolini, D. Picard // *J Endocrinol.* – 2010. – 204, № 2. – P.105-114.
135. Management of Endometriomas / L. Muzii [et al.] // *Semin Reprod Med.* – 2017. – Vol. 35, N 1. – P. 25-30.
136. Molecular aspects of development and regulation of endometriosis / Y.B. Aznaurova [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2014. – N 12. – P. 50-68.
137. Mosselman, S. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor / S. Mosselman, J. Polman, R. Dijkema // *FEBS Lett.* - 1996. – 392, №1. - P.49-53
138. Mounsey, A.L. Diagnosis and management of endometriosis / A.L. Mounsey, A. Wilgus, D.C. Slawson // *Am. Fam. Phys.* – 2006. – Vol. 74. – P. 594–600.
139. Nezhat, C. Endometriosis: ancient disease, ancient treatments / C. Nezhat, F. Nezhat, C. Nezhat // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98, N 6, Suppl. – P. S1-62.
140. Ovarian endometrioma but not deep infiltrating endometriosis is associated with increased serum levels of interleukin-8 and interleukin-6 / F. Carmona [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2012. – V. 95, N 1-2. – P. 80-86.
141. Pathogenesis of endometriosis / K. Huhtinen [et al.] // *Duodecim.* – 2011. – Vol. 127, N 17 – P. 1827–1835.

142. Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review) / H. Kobayashi [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2014. – Vol. 9, N 1. – P. 9-15.

143. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas / X. Liu [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 109. – P. 1411-1420.

144. Pelvic floor disorders: linking genetic risk factors to biochemical changes / L. Campeau [et al.] // *B. J. U. Int.* – 2011. – Vol. 108, N 8. – P. 1240-1247

145. Platteuw, L. Novel agents for the medical treatment of endometriosis / L. Platteuw, T. D'Hooghe // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 26, N 4. – P. 43–52.

146. Possible involvement of nerve growth factor in dysmenorrhea and dyspareunia associated with endometriosis / T. Kajitani [et al.] // *Endocr. J.* – 2013. – Vol. 60, N 10. – P. 155-164.

147. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis / C.E. Gargett [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 20, N 7. – P. 591-598.

148. Prevalence of endometriosis in women undergoing surgery for benign gynecologic diseases / P. Tanmahasamut [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2014. – Vol. 97, N 2. – P. 47-52.

149. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis / Y. Wu [et al.] // *Epigenetics.* – 2006. – Vol. 1. – P. 106-111.

150. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endo-metriosi-derived stromal cells / L.S. Noble [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82, N 2. – P. 600–606.

151. Pyeritz R.E. Small molecule for a large disease / R.E. Pyeritz // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, N 26. – P. 2829-2831.

152. Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity / J. Fourquet [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96, N 1. – P. 107–112.

153. Recognizing endometriosis as a social disease: the European Union-encouraged Italian Senate approach / L. Bianconi [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 88, N 5. – P. 1285-1287.
154. Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery / C. Exacoustos [et al.] // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* – 2006. – Vol. 13. – P. 281-288.
155. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision / M. Busacca [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 180. – P. 519-523.
156. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision / K. Koga [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21. – P. 2171-2174.
157. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: Risk factors and prevention / Nozomi Ouchi [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2014. – Vol. 40, N1. – P. 230–236.
158. Recurrence of ovarian endometriosis and anatomical location of the primary lesion / F. Ghezzi [et al.] // *Fertil Steril.* – 2001. – Vol. 75. – P. 136-140.
159. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy / I. Kikuchi [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2006. – Vol. 85. – P. 1120-1124.
160. Redwine, D.B. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease / D.B. Redwine // *Fertil Steril.* – 1999. – Vol. 72. – P. 310-315.
161. Regulation of aromatase expression in breast cancer tissue / S.E. Bulun [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2009. – N 1155. – P. 121-131.
162. Reis, F.M. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis / F.M. Reis, F. Petraglia, R.N. Taylor // *Hum. Reprod. Update.* – 2013. – Vol. 19, N 4. – P. 406-418.
163. Reliability of the visual diagnosis of ovarian endometriosis / P. Vercellini [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1991. – Vol. 56, N 6. – P. 1198-1200.
164. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system / P. Vercellini [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21. – P. 2679-2685.

165. Rimbach, S. Surgical Therapy of Endometriosis: Challenges and Controversies / S. Rimbach, U. Ulrich, K.W. Schweppe // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2013. – Vol. 73, N 9. – P. 918-923.
166. Risk factors and biomarkers for the recurrence of ovarian endometrioma: about the immunoreactivity of progesterone receptor isoform B and nuclear factor kappa B / A.R. Han, T.H. Lee, S. Kim, H.Y. Lee // *Gynecol Endocrinol.* – 2017. – Vol. 33, N 1. – P. 70-74.
167. Rizner, T.L. Estrogen metabolism and action in endometriosis / T.L. Rizner // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2009. – Vol.307. – N.1-2. – P.8-18.
168. Role of epidermal growth factor signaling system in the pathogenesis of endometriosis under estrogen deprivation conditions / Y.Q. Wang [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* – 2013. – Vol. 48, N 6. – P. 447-452.
169. Saleh, A. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and by fenestration / A. Saleh, T. Tulandi // *Fertil. Steril.* – 1999. – Vol. 72. – P. 322-324.
170. Sampson, J.A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity / J.A. Sampson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1927. – № 14. – P.422-469.
171. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery / L. Muzii [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103. – P. 738-743.
172. Second-look laparoscopy after laparoscopic cystectomy of large ovarian endometriomas / M. Canis [et al.] // *Fertil Steril.* – 1992. – Vol. 58, N 3. – P. 617-619.
173. Senapati, S. Managing endometriosis-associated infertility / S. Senapati, K. Barnhart // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 54. – P. 720-726.
174. Serum prolactin and CA-125 levels as biomarkers of peritoneal endometriosis / J.P. Bilibio [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2014. – Vol. 78, N 1. – P. 45-52.

175. Shakiba, K. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery / K. Shakiba [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 111, N 6. – P.1285-1292.
176. Shibuya, M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases / M. Shibuya // *J. Biochem.* – 2013. – Vol. 153, N 1. – P. 13-19.
177. Silva, R.C. RsaI polymorphism of the ER β gene in women with endometriosis / R.C. Silva, I.R. Costa, B.M. Bordin, et al.// *Genet Mol Res.* - 2011. - 10(1). - P.465-470
178. Siva, A.B. Understanding the pathogenesis of endometriosis through proteomics: recent advances and future prospects / A.B. Siva, P. Srivastava, S. Shivaji // *Proteomics Clin. Appl.* – 2014. – Vol. 8, N 1-2. – P. 86-98.
179. Stages of endometriosis: does it affect in vitro fertilization outcome / S. Pop-Trajkovic [et al.] // *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 53, N 2. – P. 224–226
180. Stratton, P. Chronic pelvic pain and endometriosis: translation alevidence of the relationship and implications / P. Stratton, K.J. Berkley // *Hum. Reprod. Update.* – 2011. – Vol. 17, N 3. – P. 327-346.
181. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence / M. Vignali [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2005. – Vol. 12. – P. 508-513.
182. Sutter-Dub, M.T. Rapid non-genomic and genomic responses to progestogens, estrogens, and glucocorticoids in the endocrine pancreatic B cell, the adipocyte and other cell types / M.T. Sutter-Dub // *Steroids.* – 2002. – Vol. 67, N 2. – P.77-93.
183. The age-related recurrence of endometrioma after conservative surgery / J.W. Seo, D.Y. Lee, B.K. Yoon, D. Choi // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – Vol. 208. – P. 81-85.
184. The assessment of immunohistochemical profile of endometriosis implants, a practical method to appreciate the aggressiveness and recurrence risk of endometriosis / E. Brătîlă [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2015. –Vol. 56, N 4. – P. 1301-1307.

185. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review / P. Vercellini [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2009. – Vol. 88. – P. 1074-1082.

186. The immunoprofile of interstitial Cajal cells within adenomyosis/endometriosis lesions / I.M. Drăghici [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2015. – Vol. 56, N 1. – P. 133–138.

187. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on laparoscopic excision of ovarian endometriotic cysts / L. Muzii, R. Marana, P. Caruana, S. Mancuso // *Fertil. Steril.* – 1996. – Vol. 65. – P. 1235-1237.

188. The number of proliferating cell nuclear antigen positive cells in endometriotic lesions differs from that in the endometrium. Analysis of PCNA positive cells during the menstrual cycle and in postmenopause / S.F. Li, K. Nakayama, H. Masuzawa, S. Fujii // *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* – 1993. – Vol. 423, N 4. – P. 257–263.

189. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol. 98, N 3. – P. 591-598.

190. Three-dimensional sonography for diagnosis of rectovaginal septum endometriosis: interobserver agreement / M.A. Pascual [et al.] // *J. Ultrasound Med.* – 2013. – Vol. 32, N 6. – P. 931-935

191. Trukhacheva, E. Estrogen receptor (ER) beta regulates ERalpha expression in stromal cells derived from ovarian endometriosis / E. Trukhacheva [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, N 2. – P.615-622.

192. Ultrasound mapping of pelvic endometriosis: does the location and number of lesions affect the diagnostic accuracy? A multicentre diagnostic accuracy study / T.K Holland [et al.] // *BMC Womens Health.* – 2013. – Vol. 29, N 13. – P. 43.

193. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis / C. Exacoustos [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 102, N 1. – P. 143-150.

194. Viganò, P. Unravelling the ovarian endometrioma pathogenesis: «The long and winding road» across the various theories / P. Viganò, V.S. Vanni, L. Corti // *J. Endometriosis Pelvic Pain.* – 2013. – Vol. 5, N 3. – P. 62-67.

195. Waiting for Godot: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis / P. Vercellini [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, N 1. – P. 3-13.

196. 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 [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96, N 2. – P. 366.e8-373.e8.

197. Xue, Q. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis / Q. Xue, Z. Lin, Y.H. Cheng [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2007. – Vol. 77. - N 4. – P. 681 – 687

198. Yeung, P.Jr. The Laparoscopic Management of Endometriosis in Patients with Pelvic Pain / P.Jr. Yeung // *Obstet. Gynecol. Clin. North.Am.* – 2014. – Vol. 41. – P. 371-383.