

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КРУГЛОВ

Святослав Юрьевич

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НЕРВ-СБЕРЕГАЮЩИХ
ОПЕРАЦИЙ ПРИ РЕТРОЦЕРВИКАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Беженарь Виталий Федорович
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 РЕТРОЦЕРВИКАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ И ТАЗОВАЯ БОЛЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	33
1.1 Эндометриоз. Эпидемиология. Теории возникновения. Классификация.....	33
1.2 Ретроцервикальный эндометриоз: этиология, патогенез, классификация, современные подходы к диагностике и хирургическому лечению.....	42
1.3 Эндометриоз-ассоциированная тазовая боль, роль нейроангиогенеза в ее формировании и возможности ее оценки с использованием различных нейрональных маркеров	60
Глава 2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК.....	74
2.1 Клинико-anamnesticheskie характеристики пациенток исследуемых групп	74
2.2 Эмоциональные и личностные особенности пациенток, особенности восприятия боли пациентками с эндометриозом и без него.....	85
Глава 3 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГЛУБОКИМ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НЕРВ-СБЕРЕГАЮЩЕЙ МЕТОДИКИ ОПЕРАЦИИ	93
3.1 Описание нерв-сберегающей методики хирургического лечения эндометриоза	93
3.2 Эффективность хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза у пациенток, которым выполнялась модификация нерв-сберегающей и стандартной лапароскопических методик хирургического лечения эндометриоза	103

3.3 Результаты динамического наблюдения за пациентками в течение 3 лет: динамика изменения качества жизни, сексуальной функции и наступление беременности у пациенток с бесплодием.....	116
Глава 4 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИОИДНОГО ИНФИЛЬТРАТА, ЭУТОПИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИЯ И ТАЗОВОЙ БРЮШИНЫ.....	130
4.1 Морфологические особенности эндометриоидных инфильтратов, брюшины малого таза и эутопического эндометрия у пациенток, прооперированных нерв-сберегающей и стандартной лапароскопическими методиками	130
4.2 Иммуногистохимическое исследование экспрессии нейрональных маркеров VIP, тирозин-гидроксилаза, периферин, субстанция Р в эндометриоидном инфильтрате, интактной брюшине, эндометрии до и после комбинированного лечения эндометриоза ..	135
4.2.1 Особенности экспрессии VIP-позитивных нервных терминалей у пациенток с эндометриозом и контрольной группы.....	135
4.2.2 Особенности экспрессии TH-позитивных нервных терминалей у пациенток с эндометриозом и контрольной группы.....	138
4.2.3 Особенности экспрессии SP-позитивных нервных терминалей у пациенток с эндометриозом и контрольной группы.....	140
4.2.4 Особенности экспрессии Per-позитивных нервных терминалей у пациенток с эндометриозом и контрольной группы.....	141

4.2.5 Корреляционный анализ взаимосвязи экспрессии ИГХ-маркеров (VIP, TN, Per, субстанции P) в эндометриоидном инфильтрате, брюшине, эндометрии с клиническими особенностями пациенток с эндометриозом и нейрогенными послеоперационными осложнениями	143
Глава 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	162
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	182
ВЫВОДЫ	184
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	187
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	189
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	192
ПРИЛОЖЕНИЯ	214
Приложение А (справочное). Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)	214
Приложение Б (справочное). Опросник Индекс Женской Сексуальности (The Female Sexual Function Index, FSFI)	215
Приложение В (справочное). Опросник SF-36	220
Приложение Г (справочное). Дневник мочеиспускания	223

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Эндометриоз является наиболее распространенным заболеванием женской половой сферы и третьим по частоте встречаемости после воспалительных заболеваний женских половых органов и миомы матки [15, 17, 113]. Он встречается у 6-10% женщин репродуктивного возраста [89], из них у женщин с хронической тазовой болью – у 71-87%, а у женщин с бесплодием – у 38% (20-50%) [102].

Впервые эндометриоз описан в 1925 г. J. Sampson. С того времени опубликовано множество исследований, затрагивающих этиологию, патогенез, клинические проявления, проблематику классификации, диагностики и комбинированного лечения этой сложной и, к сожалению, часто встречающейся гинекологической патологии. Однако до сих пор эндометриоз остается нерешенной проблемой, ведущей к органическим и функциональным изменениям в женской репродуктивной системе, оказывая негативное влияние на качество жизни психоэмоциональный статус пациенток [4, 17, 90].

Основные клинические проявления заболевания – хроническая тазовая боль, диспареуния, бесплодие – они снижают активность и работоспособность женщин, оказывая влияние на их психоэмоциональное состояние [7, 8]. Характер течения заболевания, восприятие боли, а также отношение к лечению в значительной мере связаны с психологическими особенностями пациенток с эндометриозом. Согласно данным исследований [5, 74], на развитие болевого синдрома влияют высокий уровень тревоги и депрессии, лабильность настроения, ранимость, сензитивность, склонность к ипохондрии и соматизации. Пациентки с выраженным болевым синдромом при эндометриозе испытывают меньшее удовлетворение в социальном взаимодействии, в отношении собственного положения в обществе, здоровья и трудовой деятельности, а также, что немаловажно, в сексуальной сфере [7].

В генезе эндометриоз-ассоциированной боли (ЭАБ) в настоящее время отводится большая роль периферической нервной системе, ее реакции и поведении на воспаление и повреждение при данной патологии. Согласно литературным источникам в эндометриоидных гетеротопиях протекают процессы неонейрогенеза в результате чего происходит иннервация гетеротопии тонкими нервными волокнами [101, 179]. Состав этих волокон является переменным и включает в себя сенсорные, симпатические и парасимпатические типы. Каждый вид волокон выполняет собственную функцию и имеет разную экспрессию в зависимости от локализации эндометриоза [132]. Поэтому, одной из ключевых задач, является понимание вовлеченности нервных волокон в развитие эндометриоидной болезни и определение экспрессии симпатического и парасимпатического типов волокон при различных видах эндометриоза с возможностью дальнейшего анализа их количественного соотношения и взаимной локализации, особенно при оперативных методах лечения.

Глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ), в англоязычной литературе – *deep infiltrating endometriosis (DIE)* – это специфическое состояние, характеризующееся инвазией эндометриоидных имплантатов в подлежащие и рядом расположенные ткани более 5 мм [55, 67]. Он преимущественно поражает Дугласово (позадиматочное или ректо-вагинальное) пространство, крестцово-маточные связки, ректо-вагинальную перегородку, часто встречаются экстрагенитальные формы глубокого инфильтративного эндометриоза – мочевого пузыря и кишечника, и описанные локализации непосредственно связаны с симптомами эндометриоз-ассоциированной тазовой боли [24, 164].

Выбор тактики оперативного лечения в каждой конкретной клинической ситуации требует персонализированного подхода в зависимости от различных факторов: спектра жалоб, возраста, хирургического или медикаментозного лечения эндометриоза в анамнезе, репродуктивного анамнеза и планов на репродукцию. Эндометриоз-ассоциированная тазовая боль многокомпонентна и обусловлена комплексом патофизиологических, анатомических и психосоматических факторов [182].

Выбор хирургической тактики лечения ГИЭ должен в первую очередь основываться на целях, которые ставит пациентка, и направлен на борьбу с проблемами, которые беспокоят пациентку: снижение болевого синдрома, улучшение качества жизни, а в дальнейшем на реализацию репродуктивных планов.

Хирургическое иссечение очагов ГИЭ, являясь «золотым стандартом» первой линии терапии заболевания, направлено преимущественно на уменьшение выраженности боли, улучшение качества жизни и осуществление дальнейших репродуктивных планов пациенток [88, 122]. Несмотря на значимое снижение интенсивности эндометриоз-ассоциированной боли после операции, радикальное удаление очагов глубокого инфильтративного эндометриоза может, не редко, приводить к нарушению функции кишечника, опорожнения мочевого пузыря, вызывать различные сексуальные расстройства в послеоперационном периоде, имеющие иногда необратимый характер [117, 186]. Описанные осложнения преимущественно связаны с непреднамеренным повреждением волокон нервов вегетативной нервной системы, ветвей различных тазовых нервов и сплетений, которые обеспечивают иннервацию органов малого таза [122]. Согласно зарубежным публикациям, нерв-сберегающая методика хирургического лечения инфильтративных форм эндометриоза, во время которой выделяются и сохраняются ветви тазовых нервов, а в основном ветвей подчревных сплетений, снижает риск послеоперационной дисфункции тазовых органов без снижения эффективности операции [120, 137]. Данная методика была впервые описана при радикальном хирургическом лечении рака прямой кишки и шейки матки [149, 158, 167] и успешно адаптирована для хирургического лечения инфильтративных форм эндометриоза.

Стандартизация подходов к предоперационному обследованию и подготовки пациенток, совершенствование хирургических техник, включающее в себя применение нерв-сберегающих методик, поможет более персонализировано подходить к лечению болезни у каждой пациентки, снизить количество

послеоперационных осложнений и вероятность рецидива, а тем самым повысить эффективности комбинированного лечения эндометриоза.

Степень разработанности темы

В настоящее время хирургический этап, как правило, является первым и основным в комбинированном лечении эндометриоза. Оперативные техники и инструментарий ежедневно совершенствуются, а нерв-сберегающая методика лапароскопического лечения эндометриоза на сегодняшний день является приоритетным направлением.

Нерв-сберегающая хирургия – это современный метод лечения распространенного эндометриоза и профилактики дисфункций тазовых органов, связанных с операцией. За последние 15 лет достигнут существенный прогресс в понимании функциональной анатомии автономной нервной системы малого таза и детекции вегетативных нервов. Методика берет свое начало из онкологии, а в настоящее время хирургическое сохранение вегетативных нервов стало хорошо известно в онкологических центрах и применяется в большинстве из них. Методика привела к улучшению качества жизни после радикальных онкологических процедур. Положительные результаты привели к внедрению таких методик в хирургическое лечение глубокого инфильтративного эндометриоза с целью профилактики мочеполовых и кишечных дисфункций. Результаты нерв-сберегающих методик описаны в зарубежной литературе, в то время как в российских публикациях практически нет данных, описывающих данную методику при лечении больных с ГИЭ, отсутствует информация о послеоперационных результатах.

Вторым исключительно актуальным направлением работы ученых всего мира в области эндометриоза является разработка неинвазивных (малоинвазивных) методик его диагностики. Согласно последнему Глобальному Консенсусу по современному ведению эндометриоза (World Endometriosis Society Montpellier Consortium, 2013) поиск информативной неинвазивной или

малоинвазивной методики диагностики – одно из основных направлений современных исследований в области эндометриоза [108]. Появляется все больше публикаций о результатах исследования различных маркеров, определяемых в биологических жидкостях [40, 41]. Существуют различные сывороточные маркеры менструальной крови, мочевые маркеры и маркеры, определяемые в ткани эндометрия (основные: нейрональные маркеры и miRNA). Определение экспрессии биомаркеров может быть рекомендовано пациенткам с хронической тазовой болью и/или бесплодием при отсутствии доказательств наличия эндометриоза по результатам объективного и инструментального обследования. Ранняя неинвазивная диагностика эндометриоза на ранних стадиях, может являться показанием для хирургического лечения с целью устранения тазовой боли и/или лечения бесплодия [40, 41].

Недавно интерес исследователей сосредоточился на изучении плотности нервных волокон в эндометрии с помощью иммуногистохимических методов. Нервные волокна были впервые обнаружены в эндометриоидных очагах на брюшине и это, как считалось, способствует возникновению дисменореи [86]. Обнаружение высокоспецифичного нейрональный маркера гена протеина 9.5 (PGP 9.5) иммуногистохимическим методом было впервые описано в эндометриоидных гетеротопиях на моделях крыс с эндометриозом [104]. Эти находки привели к исследованиям различных нейрональных маркеров (маркеры активности экспрессии нервного волокна симпатического или парасимпатическому типа), таких как PGP 9.5, VIP, CGRP, SP, NPY, NF в тканях эндометрия у женщин с установленным диагнозом эндометриоза и у здоровых женщин. Была выявлена взаимосвязь между локализацией нервных волокон, нейрональными маркерами и их функцией [41]. Зарубежные исследования сообщают, что эндометриоз может быть диагностирован на основании повышения плотности нейрональных маркеров в эндометрии. Кроме того, результаты исследований отмечают корреляционную взаимосвязь между плотностью нервных волокон и интенсивностью болевого синдрома при эндометриозе [41].

Таким образом, изучение и разработка достоверных неинвазивных методов диагностики эндометриоза является важной проблемой современной гинекологии и носит дискуссионный характер. Существуют исследования данных методик, но на сегодняшний день ни одна из них не утверждена как неинвазивный тест диагностики эндометриоза. В связи с чем необходимо дальнейшее изучение данной проблемы.

Настоящее исследование предполагает разработку модификации нерв-сберегающей методики лапароскопического хирургического лечения эндометриоза; оценку экспрессии нейрональных маркеров в качестве диагностического теста для уточнения диагноза эндометриоз, а также прогнозирования степени тяжести эндометриоза и возможных послеоперационных осложнений; определение психологического профиля пациенток с целью комплексного лечения совместно с психологами для повышения эффективности комбинированного лечения.

Стандартизированный подход к диагностике и лечению инфильтративных форм эндометриоза позволит рекомендовать пациенткам с тяжелыми формами заболевания проходить лечение в специализированных центрах лечения эндометриоза, где возможен полный спектр предоперационного обследования, послеоперационного ведения, а опыт хирургов-гинекологов позволяет выполнять операции с использованием нерв-сберегающей методики, которая снижает вероятность послеоперационных осложнений и улучшает исходы лечения.

Цель исследования

Повысить эффективность ближайших и отдаленных результатов лечения больных с глубоким инфильтративным эндометриозом при использовании модификации лапароскопической нерв-сберегающей операции и на основании оценки морфологических тканевых маркеров разработать патогенетически-обоснованные подходы к гормонотерапии послеоперационной терапии заболевания, направленной на профилактику его рецидивов, лечение хронической тазовой боли, преодоление бесплодия и улучшение качества жизни.

Задачи исследования:

1. Разработать модификацию нерв-сберегающей методики хирургического лечения больных с глубоким инфильтративным эндометриозом и сравнить ее эффективность со стандартной лапароскопической методикой.
2. Сравнить частоту ранних и отдаленных послеоперационных нейрогенных осложнений (атония мочевого пузыря и констипация) и предложить способы их профилактики у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом, прооперированных с применением лапароскопической нерв-сберегающей или традиционной методик.
3. Изучить морфологические особенности и экспрессию нейрональных маркеров (VIP, тирозин-гидроксилаза, периферин, субстанция Р) в эндометриоидном инфильтрате, брюшине и эндометрии у больных с глубоким инфильтративным эндометриозом до и после хирургического лечения.
4. Оценить возможность использования нейрональных маркеров (VIP, тирозин-гидроксилаза, периферин, субстанция Р) в прогнозировании нейрогенных послеоперационных осложнений и оценке эффективности комбинированного лечения глубокого инфильтративного эндометриоза.
5. Изучить особенности эндометриоз-ассоциированной боли и описать психологический профиль пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом, а также оценить снижение интенсивности эндометриоз-ассоциированной боли, изменение качества жизни и удовлетворенность качеством половой жизни после хирургического лечения ГИЭ.
6. Провести сравнительный анализ частоты наступления беременности и ее исходов у пациенток, прооперированных с применением лапароскопической нерв-сберегающей или традиционной методики.

Научная новизна исследования

Разработана модификация нерв-сберегающей методики хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза, позволяющая снизить

частоту послеоперационных нейрогенных осложнений (атония мочевого пузыря и временная констипация), объем интраоперационной кровопотери, продолжительность операции и длительность пребывания в стационаре в сравнении со стандартной методикой, для внедрения в клинические рекомендации при хирургическом лечении пациенток с ректроцервикальным эндометриозом.

Проведен сравнительный анализ структуры послеоперационных осложнений у больных с инфильтративным эндометриозом при дифференцированном подходе к интраоперационной нерв-сберегающей стратегии, который доказал значимое уменьшение частоты послеоперационной атонии мочевого пузыря (11,27% случаев) после лапароскопической нерв-сберегающей операции в сравнении с контрольной группой (29,79%, ($p=0,016$)). Доказано, что в отдаленном послеоперационном периоде (6 месяцев), при нерв-сберегающей методике операции динамика реабилитации функции мочеиспускания ($p=0,01$) и дефекации ($p=0,02$) была значимо лучше, в сравнении с группой контроля.

Проведена послеоперационная оценка ключевых морфологических и иммуногистохимических особенностей ткани эндометриоидных инфильтратов у пациенток с различной интенсивностью тазовой боли. Получены новые данные, подтверждающие патогенетический механизм формирования синдрома тазовых болей за счет экспрессии биологически-активных веществ (субстанция Р, периферин, тирозин-гидроксилаза) и типа роста эндометриоидного инфильтрата (по ходу сосудов или нервов). Доказано, что 92,3% гистологических образцов эндометриоидного инфильтрата имели перивазальный тип роста и только 23% периневральный. Определены ключевые звенья патогенеза тазовой боли у больных с ГИЭ, связанные с экспрессией SP в брюшине и Per в инфильтрате и брюшине, а также послеоперационной атонии мочевого пузыря, связанной с экспрессией тирозин-гидроксилазы в брюшине у пациенток с ГИЭ.

Также доказана возможность использования нейрональных маркеров в качестве прогностических маркеров: субстанции Р с целью планирования схемы и

длительности послеоперационной гормономодулирующей терапии, оценки эффективности комбинированного лечения; тирозин-гидроксилазы – для оценки риска послеоперационной нейрогенной атонии мочевого пузыря.

Доказано, что послеоперационное гормономодулирующее лечение больных ГИЭ, перенесших нерв-сберегающую операцию, приводит к наступлению беременности достоверно выше, чем у пациенток после стандартной лапароскопической методики: 63,4% и 40% соответственно ($p=0,0423$).

Впервые проведена оценка изменений качества жизни в целом и удовлетворенности качеством половой жизни пациенток с ГИЭ после нерв-сберегающей и стандартной методик, показавшая значимое улучшение качества жизни ($p<0,05$) и повышение удовлетворенности качеством половой жизнью ($p<0,05$) после хирургического лечения ГИЭ, при этом нерв-сберегающем подходе, позволяла значимо улучшить динамику повышения удовлетворенностью качеством половой жизни в послеоперационном периоде ($p<0,05$).

Впервые проведен анализ особенностей психологического профиля пациенток с бесплодием, отягощенных наличием ГИЭ, который показал, что при сочетании бесплодия с болевой формой эндометриоза у больных значимо снижается удовлетворенность качеством жизни в сфере здоровья ($p=0,021$), эмоционального ($p=0,038$) и физического ($p=0,015$) комфорта, а также доминирует феминный тип поло-ролевого поведения (94%). Также выявлено, что восприятие боли коррелирует со стилем поведения в межличностных отношениях ($p<0,05$), кроме того, по сравнению со здоровыми женщинами, пациентки с эндометриозом испытывают более выраженную тревогу, которая достигает субклинически выраженного уровня.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана, описана и внедрена в клиническую практику модификация нерв-сберегающей методики хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза. Продемонстрированная значимо меньшая частота нейрогенных послеоперационных осложнений (атонии мочевого пузыря и

констипации) в группе нерв-сберегающей лапароскопической методики показала, что предложенные варианты их интраоперационной и послеоперационной профилактики позволяют рекомендовать применение данной методики при хирургическом лечении ГИЭ.

Доказана взаимосвязь экспрессии нейрональных маркеров (VIP, субстанция Р, периферин, тирозин-гидроксилаза) с интенсивностью эндометриоз-ассоциированной тазовой боли и возникновением послеоперационной атонии мочевого пузыря. Установлены прямые статистические взаимосвязи средней силы между уровнем экспрессии маркера симпатической нервной системы тирозин-гидроксилазы (ТН) в брюшине и атонией мочевого пузыря после операции ($R=0,4$, $p=0,038$). Уровни экспрессии субстанции Р в брюшине пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом коррелировали с уровнем боли при половом акте до оперативного лечения ($R=0,4$, $p=0,046$), обратные взаимосвязи средней силы получены между экспрессией периферина в инфильтрате ($R=-0,4$, $p=0,024$) и брюшине ($R=-0,5$, $p=0,006$) с интенсивностью боли при половом акте после лечения.

Впервые предложено использовать определение в эндометрии экспрессии нейронального маркера тирозин-гидроксилаза (ТН) в качестве предиктора нейрогенных послеоперационных осложнений и VIP для оценки эффективности комбинированного лечения эндометриоза.

На основании анализа причин возникновения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, обоснована необходимость послеоперационной реабилитации пациенток с эндометриозом совместно с клиническим психологом для включения психологической коррекции в комплекс послеоперационных реабилитационных мероприятий с целью повышения удовлетворенности качеством жизни и психопрофилактики социальной дезадаптации.

Методология и методы исследования

В работе проведен сравнительный анализ результатов обследования и лечения 118 женщин репродуктивного возраста с гистологически

верифицированным диагнозом эндометриоз и 39 женщин с бесплодием, миомой матки и доброкачественными опухолями яичников. Исследование проведено в период с сентября 2016 по апрель 2019 гг. в отделении онкогинекологии № 7 клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ на базе кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии (заведующий кафедрой, руководитель клиники акушерства и гинекологии – д.м.н., профессор Беженарь В.Ф.), гинекологическом отделении № 1 с операционным блоком ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (заведующая отделением – к.м.н. Цыпурдеева А.А.); морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование было проведено на кафедре патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор Рыбакова М.Г.).

На каждую пациентку заполнялась «индивидуальная карта больного». Все пациентки давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ. Исследование являлось наблюдательным продольным (лонгитюдным) проспективным в сочетании с ретроспективным.

Дизайн диссертационного исследования включал 3 этапа (рисунок 1). На первом этапе исследования из 118 женщин с эндометриозом и 39 женщин без эндометриоза (с бесплодием, миомой и доброкачественными опухолями яичников) были сформированы группы соответственно задачам исследования. 118 пациенткам с подтвержденным эндометриозом выполнялось хирургическое лечение эндометриоза, в зависимости от техники операции они были разделены на две группы: 71 (60,2%) женщина составили основную группу (группа А) и 47 (39,8%) женщин – контрольную группу (группа Б).

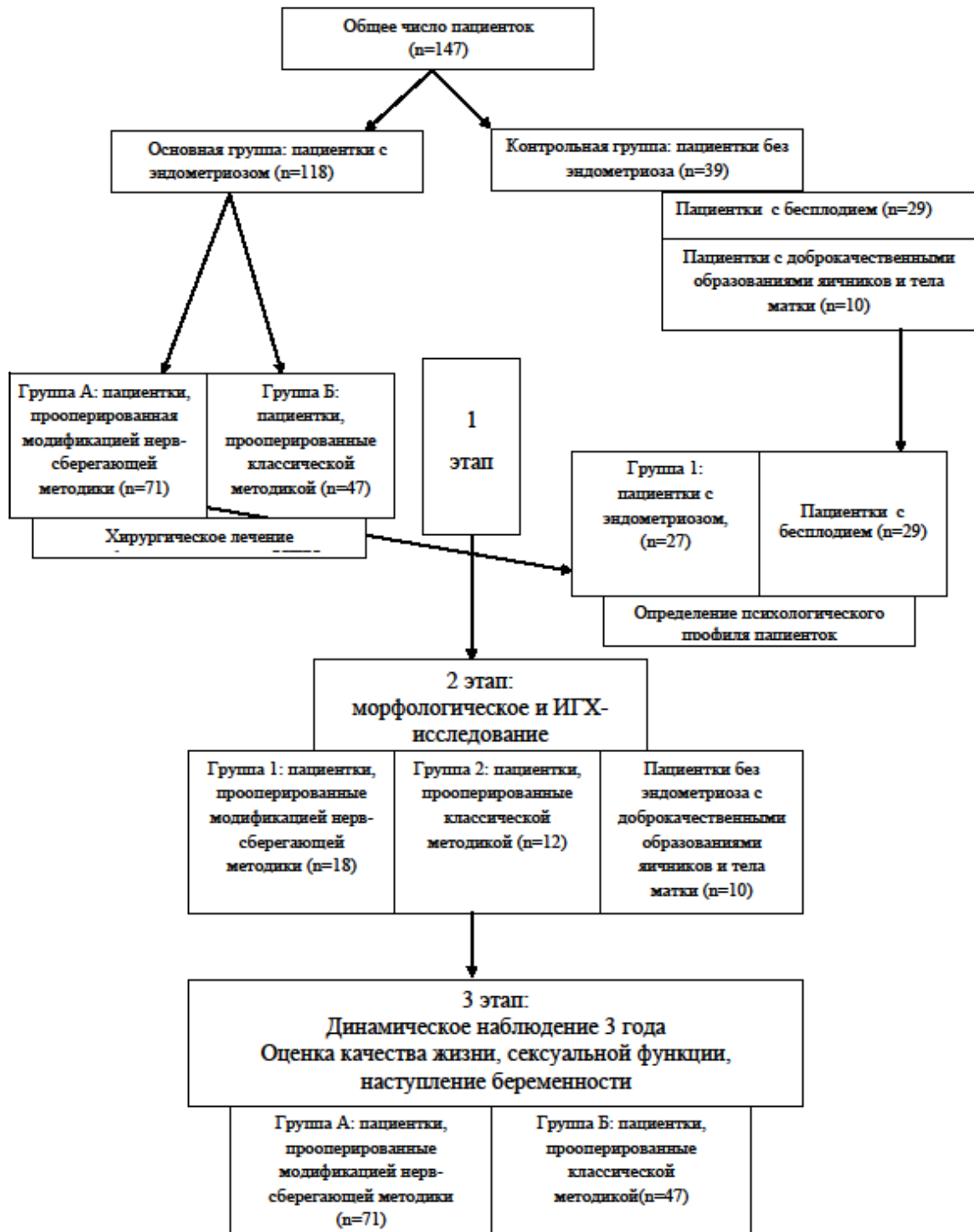


Рисунок 1 – Этапы проведенного исследования

В основной группе выполнялась модификация нерв-сберегающей методики хирургического лечения эндометриоза, пациентки контрольной группы были прооперированы стандартным способом (без нерв-сберегающих хирургических подходов). Согласно критериям включения в обе группы были отобраны

пациентки с IV стадией ретроцервикального эндометриоза эндометриоза (классификация Chapron C., 2003 год) [66].

На первом этапе исследования до хирургического лечения у пациенток групп А и Б определялась интенсивность эндометриоз-ассоциированной боли: дисменорреи, диспареунии, хронической тазовой боли (с использованием визуально-аналоговой шкалы), оценивалось качество жизни (опросник SF-36), удовлетворенность качеством половой жизни (опросник FSFI). Также совместно с кафедрой общей и клинической психологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ (заведующая кафедрой – д.п.н., профессор Исаева Е.Р.) проводилось определение психологического профиля больных с эндометриозом и без него. Были сформированы две группы пациенток, которые дали информированное согласие на работу с психологом: 27 (22,9%) пациенток с доказанным эндометриозом были отобраны из основной группы исследования (им выполнялась методика нерв-сберегающей операция) и они составили 1-ю группу. 29 (74,4%) пациенток были отобраны из контрольной группы: они были прооперированы по поводу бесплодия, причиной которого являлся трубно-перитонеальный фактор, а данных за наличие эндометриоза, доброкачественных опухолей яичников и миомы матки интраоперационно получено не было, они составили группу 2.

На втором этапе исследования проводилось морфологическое (окраска гематоксилин-эозином, пикрофуксин по Ван Гизону, PAS-реакция) и ИГХ исследование глубоких очагов инфильтративного эндометриоза, эутопического эндометрия и брюшины малого таза с определением экспрессии различных маркеров, таких как VIP, периферин, субстанция Р, тирозин-гидроксилаза у пациенток, прооперированных нерв-сберегающей методикой (n=18), стандартным способом (n=12) и у пациенток без эндометриоза, с миомами или доброкачественными опухолями яичников (n=10).

Третий этап исследования заключался в динамическом наблюдении пациенток, время которого составило от 2,5 до 3 лет. Динамическое наблюдение включало в себя оценку изменения интенсивности эндометриоз-ассоциированной

хронической тазовой боли (опросник ВАШ), изменения качества жизни и удовлетворенности качеством половой жизни (опросники SF-36, FSFI) через 12 месяцев после хирургического лечения, анализ ранних и поздних послеоперационных осложнений, наличия рецидива заболевания, а также наступления беременности и ее исходов у пациенток с бесплодием в течение 3 лет после хирургического лечения.

Критерии включения в исследование:

- 1) Женщины, возраст ≥ 18 лет и ≤ 45 лет.
- 2) Эндометриоз, подтвержденный при лапароскопии и гистологически.
- 3) Ретроцервикальный эндометриоз IV степени тяжести.
- 4) Отсутствие гормональной терапии в течение 3 месяцев перед включением в исследование.
- 5) Отсутствие в анамнезе злокачественных заболеваний и тяжелой соматической патологии.
- 6) Отсутствие доказанной органической патологии мочевого пузыря и кишечника, не связанной с наличием эндометриоза.
- 7) Подписание пациенткой формы информированного согласия.

Критерии невключения:

- 1) Возраст моложе 18 и старше 45 лет.
- 2) Легкие формы эндометриоза (I-II стадия) без наличия инфильтративных форм.
- 3) Наличие онкологических заболеваний, тяжелой соматической патологии в настоящее время и в анамнезе.
- 4) Психические заболевания.
- 5) Наличие документально подтвержденной органической патологии мочевого пузыря и кишечника, не связанной с эндометриозом.
- 6) Наличие противопоказаний к оперативному лечению.
- 7) Прием гормональных препаратов менее, чем за 3 месяца до даты предполагаемого исследования

8) Другие патологические состояния, делающие участие пациентки в исследовании невозможным (по решению лечащего врача).

Критерии исключения из исследования:

- 1) Отказ от участия в исследовании.
- 2) Острые воспалительные заболевания органов малого таза во время исследования.

Клинические методы обследования

Клинико-анамнестический метод. Проведен детальный анализ данных анамнеза, особенностей наследственности, факторов, способствующие возникновению эндометриоза. Подробно изучены перенесенные и сопутствующие гинекологические и соматические заболевания, перенесенные хирургические вмешательства. Подробно изучались: особенности менструации – возраст менархе, длительность, характер менструального цикла; анализировалась половая функция – начало половой жизни, используемый метод контрацепции; репродуктивной функции – количество беременностей, особенности их течения и исходы.

При изучении анамнеза эндометриоза у конкретных пациенток особое внимание уделялось жалобам, истории его развития, особенностям течения, предшествующему лечению и их эффективности. Общее клиническое обследование включало: оценка антропометрических параметров (рост, вес, характер телосложения), осмотр молочных желез, оценка функции основных органов и систем (сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, пищеварительной, мочевыделительной). Гинекологический осмотр включал осмотр наружных половых органов, исследование влагалища и шейки матки с помощью зеркал, бимануальное влагалищное и/или ректовагинальное исследования.

Подробному анализу подвергалась эндометриоз-ассоциированная тазовая боль у пациенток в зависимости от локализации, продолжительности, степени интенсивности, периодичности боли и связи с менструациями или половым контактом. Интенсивность боли оценивалась с применением Визуальной

аналоговой шкалы (ВАШ) (Huskisson E.C., 1974) (приложение А) в баллах (минимальное количество 0 – максимальное – 10) с помощью специализированных опросников. Пациентку просили отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствовала силе боли. Левая граница линии соответствует определению «боли нет совсем», правая — «самая сильная боль, которую невозможно терпеть». К основным преимуществам этого метода относятся его простота и возможность контролировать эффективность терапии. Болевой опросник Мак-Гилла [130], который включает в себя три шкалы: сенсорную (перечень ощущений боли), аффективную (воздействие боли на психику) и эвалюативную (оценка интенсивности боли). Опросник высокоэффективен в многомерной оценке боли за счет наличия слов-дескрипторов, которые описывают качественные особенности боли, разделены на 20 подклассов.

Оценка функции мочеиспускания и явлений атонии мочевого пузыря проводилась с использованием стандартных урологических дневников мочеиспускания (приложение Г).

Оценка качества жизни выполнялась при помощи опросника SF-36 (SF-36 Health Status Survey, Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B., 1993 год, приложение В). 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие.

Оценка удовлетворенности сексуальной жизнью производилась с использованием опросника «Индекс Женской Сексуальности» (The Female Sexual Function Index, FSFI, Rosen R., 2000, приложение Б). Индекс позволяет оценить состояние сексуальной функции женщин с учетом ее шести основных составляющих: половое влечение, чувствительность и возбудимость, lubricация (увлажнение влагалища), оргастичность, удовлетворенность качеством половой

жизни, коитальный и/или посткоитальный дискомфорт/боль. Количественная оценка результатов теста не предусмотрена, оптимальным считается максимально позитивное количество баллов при ответа на каждый вопрос анкеты.

Психологические методы исследования включали в себя оценку тревоги и депрессии по «Госпитальной шкале тревоги и депрессии» (HADS), оценку удовлетворенности качеством жизни (Методика оценки уровня удовлетворенности качеством жизни Водопьяновой Н.Е.); для определения индивидуально-личностных особенностей использовали «Гиссенский личностный опросник», методику «Диагностика межличностных отношений (ДМО)» (по Собчик Л.Н.), методику «Маскулинность – фемининность» (по Бэм С.).

Лабораторные методы обследования включали: клинический анализ крови, общий анализ мочи, определение групповой и резус-принадлежности крови, определение биохимических параметров крови, коагулограммы, по показаниям – исследование гормонального статуса крови, определение концентрации онкомаркера венозной крови СА-125. Определялось наличие основных инфекций: вируса иммунодефицита человека, сифилиса, вируса гепатитов В и С. Всем больным проводилось микроскопическое исследование отделяемого из уретры, цервикального канала и влагалища, и также цитологическое исследование мазков-отпечатков шеечного эпителия. Всем пациенткам перед хирургическим лечением, выполнялась электрокардиограмма и рентгенологическое обследование органов грудной клетки, консультированы терапевтом и анестезиологом, при необходимости осуществлялись консультации смежными специалистами.

Инструментальные методы исследования включали: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и при необходимости – УЗИ органов брюшной полости и почек, магнитно-резонансная томография (МРТ), кольпоскопия (при наличии показаний). При распространенных, инфильтративных формах эндометриоза, при подозрении на поражение соседних органов: мочеточники, мочевого пузыря, кишечник и прочие анатомические структуры, проводилось дополнительное обследование – колоноскопия,

гастроскопия, цистоскопия, при наличии показаний к тому выполнялось стентирование мочеточников.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводили в отделении ультразвуковой диагностики клиники НКИЦ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ (руководитель центра – зав. кафедрой функциональной диагностики, д.м.н., проф. Куликов А.Н.) на аппарате «Philips» серии Affiniti с использованием высокочувствительных трансабдоминального конвексного датчика частотой 3.5 МГц и трансвагинального (трансректального) датчика частотой 6.5 и 7 МГц, при необходимости проводилось доплерометрическое сканирование.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) выполнялась на высокопольном магнито-резонансный томограф Signa 1,5T (GE Hangweti Medical Systems Co.Ltd) в отделении рентгеновской компьютерной томографии № 1 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ (зав. отд. – Морозов А.Н.).

Колоноскопия выполнялась в эндоскопическом отделении № 1 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ (зав. отд. – к.м.н. Смирнов А.А.) с использованием следующего оборудования: процессор Pentax ЕРК-і7010, колоноскоп – Pentax ЕС38-і10F2.

Хирургический метод лечения. В представленном исследовании использовалось две методики хирургического лечения эндометриоза: нерв-сберегающая и стандартная методика. Принципы предоперационной подготовки, анестезиологического пособия, общие правила лапароскопической хирургии были схожи в обеих группах исследования. Этапы и особенности разработанной модификации нерв-сберегающей техники операции будут подробно описаны ниже в главе результатов исследования. В данном разделе предоставлено описание стандартной методики операции. Хирургическое лечение выполнялось преимущественно в первую фазу менструального цикла после стандартной предоперационной подготовки накануне операции, которая включала: профилактику тромбоэмболических осложнений введением низкомолекулярных

гепаринов за 12 часов до предполагаемого времени операции, подготовка кушечника (очистительная клизма или слабительные препараты с макроголом), седативные препараты группы транквилизаторов. Всем пациенткам за 30 минут до начала операции выполнялась антибиотикопрофилактика внутривенным капельным введением антибактериальных средств. В предоперационном периоде, все больные получали полную информацию о сути их заболевания и показаниях для проведения хирургического лечения, о хирургическом доступе и возможности его конверсии, целесообразности различных объемов операции, возможных интра- и послеоперационных осложнениях, необходимости возможной гемотрансфузии. У всех пациенток получено письменное информированное согласие на проведение им хирургических манипуляций.

Оперативный доступ осуществлялся в асептических условиях, под эндотрахеальным наркозом. Карбоксиперитонеум в брюшной полости создавался с использованием иглы Вереша углекислым газом до уровня 12 мм рт. ст., после чего, в параумбиликальной области устанавливался 12 мм троакар для лапароскопа и 2 троакара по боковым фланкам и при необходимости по центру в надлобковой области диаметром 5 мм. Далее проводилась ревизия органов брюшной полости и малого таза справа налево и по часовой стрелке толстая кишка с аппендиксом, печень, желчный пузырь, желудок, большой сальник, диафрагма. Далее ревизии подвергались органы репродуктивной системы: осматривалась поверхность брюшины, оценивалась консистенция матки, наличие узлов миомы и аденомиоза, переднематочное и Дугласово пространство, связочный аппарат матки с целью оценки наличия инфильтративных изменений. Тщательному осмотру подвергались яичники и маточные трубы. Далее методикой, используемой в гинекологическом отделении № 1 с операционным блоком ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им.Д.О.Отта», где выполнялась стандартная методика операции, производилось иссечение эндометриодинах инфильтратов, гетеротопий, удаление эндометриом, в двух случаях выполнялась циркулярная резекция участка сигмовидной кишки в связи с глубиной поражения эндометриозом. При наличии

показаний использовались противоспаечные барьеры, а также выполнялось дренирование малого таза.

Стандартно после выполнения лапароскопии пациенткам выполнялась диагностическая гистероскопия, при наличии внутриматочной патологии (миома, полип, синехии) – гистерорезектоскопия.

Гистологический материал, полученный при лапароскопическом и гистероскопическом этапах операции, отправлялся на гистологическое исследование.

Лапароскопия выполнялась всем пациенткам: как в основной группе (классическим методом или с применением модификации нерв-сберегающей методики, согласно подгруппе исследования), так и в контрольной группе пациенткам без эндометриоза.

Все лапароскопические операции проводились при помощи эндовидеохирургического оборудования: стойка, источник холодного света power LED175; (система получения изображения) Image 1 hub HD; монитор: 26 – LED HD, термофлятор, электромеханический морцеллятор ROTOCUT G1; Endomat «HAMOU» («Karl Storz», Германия); электрохирургический блок ARC400 с возможностью аргоноплазменной коагуляции («BOWA», Германия); ультразвуковые генераторы «LOTUS» («BOWA», Германия) и «HARMONIC» («ETICON endo-surgery», США). Также использовали: биполярный диссектор типа RoVi, эндоскопические атравматичные зажимы по типу Mannes, иглодержатель, гистерограф, маточный манипулятор по Tintara, подвешивающие устройства T-Lift, ректальный манипулятор («Karl Storz», Германия). Одноразовые контейнеры для извлечения биоматериала из брюшной полости Endobag, иглу для прошивания апоневроза по Bersi, различные противоспаечные барьеры, гемостатические матрицы.

Гистероскопия применялась во всех случаях, как с диагностической, так и с лечебной целью, с использованием жесткого диагностического гистероскопа с наружным диаметром 5 мм фирмы «Karl Storz» (Германия), типа Hamou I (30°) и Hopkins II (30°). Подачу стерильного изотонического раствора хлорида натрия

(500-1000 мл), который использовали в качестве среды растяжения полости матки, осуществляли с помощью помпы Hamou Endomat «Karl Storz» (Германия).

Морфологический метод исследования. Материал исследования составили эндометриоидный инфильтрат, тазовая брюшина и эндометрий 118 женщин с интраоперационным и морфологически верифицированным диагнозом эндометриоза, находившихся на лечении в отделении онкогинекологии № 7 клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ (зав. отд. – к.м.н. Кузьмина Н.С.), а также проанализирован архивный материал. Были сформированы 2 группы исследования, 1-ю составили прооперированные с применением нерв-сберегающих методик; 2-ю – пациентки с эндометриозом, получившие лечение классическим, не нерв-сберегающим, методом. В группах пациенток с эндометриозом материал был представлен сочетанием различных форм эндометриоза: тазовой брюшины, связочного аппарата, поражением яичников, ретроцервикальной и ректовагинальной зон, поражением кишечника и мочевого пузыря. Операционный материал был исследован макро- и микроскопически. Для гистологического исследования проводили широкую вырезку операционного материала, изготавливали обычные срезы толщиной 4-6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Ван-Гизон и проводили PAS-реакцию. При гистологическом исследовании очагов определяли их морфофункциональные особенности в соответствии с рекомендациями И.И. Куценко [11].

Для иммуногистохимического исследования были отобраны случаи, представленные следующими позициями: инфильтрат, интактная брюшина, аутологичный эндометрий до и после лечения. В контрольной группе материал был представлен интактной брюшиной и аутологичным эндометрием. Для ИГХ исследования были сформированы следующие группы исследования: группу 1 составили 18 пациенток с эндометриозом, прооперированные с применением нерв-сберегающей методики, группу 2 составили 12 пациенток с эндометриозом, прооперированные классическим способом, без нерв-сберегающей техники, группу контроля составили 10 случаев пациенток без эндометриоза. Для

иммуногистохимического окрашивания были выполнены серийные срезы толщиной 4-6 мкм, которые помещали на предметные стекла покрытые поли-L-лизином (Menzel). Исследования проводились на депарафинизированных и дегидратированных срезах с использованием авидин-биотинового иммунопероксидазного метода. Температурная демаскировка антигенов проводилась с использованием 0,01М цитратного буфера pH-6,0 под давлением. С целью блокады эндогенной пероксидазы стекла помещали в 3% раствор перекиси водорода на 10 минут. Для промывки использовался трис-NaCl-буфер pH 7,6.

Для верификации экспрессии использовали первичные антитела, приведенные в таблице 1.

Таблица 1 – Используемые в исследовании первичные антитела

Антиген	Используемые антитела	Разведение	Производитель	Контроль
Peripherin	Rabbit polyclonal Anti-Peripherin (ab4666)	1:2000	Abcam, USA	Appendix
Vasoactive intestinal peptide	Rabbit polyclonal Anti-VIP Antigen (ab22736)	1:400	Abcam, USA	Appendix
Supstance P	Monoclonal Mouse Anti-Supstance P (ab14184)	1:1000	Abcam, USA	Human pancreas
Tyrosine Hydroxylase	Rabbit polyclonal Anti-Tyrosine Hydroxylase (ab112)	1: 750	Abcam, USA	brain

В качестве вторичных антител использовали антитела, конъюгированные с пероксидазой (универсальный набор DAKO EnVision TM + System). Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса DAB+ и субстратного буфера (DAKO). Ставили отрицательные и положительные контроли.

Морфометрическое исследование

Изучение препаратов проводилось в микроскопе Nikon 50i при увеличении $\times 40$ и $\times 20$. Для количественной оценки иммуногистохимической реакции

получали микрофотографии с использованием камеры Jenoptik фиксацию изображения производили на увеличении $\times 40$. Для оценки результатов иммуногистохимического окрашивания проводили морфометрическое исследование микрофотографий (формат JPEG, TIF) с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений «Image-Pro Plus» (Media cybernetics, USA). В каждом случае анализировали весь материал, исключая поля зрения, содержащие дефекты окрашивания и артефакты. Измерение плотности мелких нервных волокон производили методом «point-counting», метода широко применяемого для подсчета нервных элементов в срезах. Суть метода в наложении на исследуемый рисунок решетки. Количество точек в решетке увеличивается при снижении толщины объекта интереса (рисунок 2).

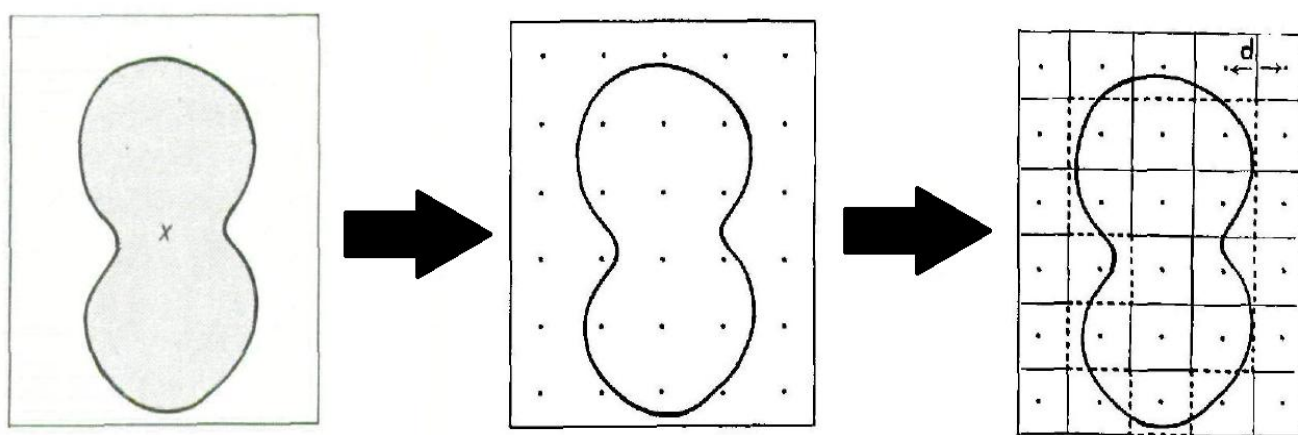


Рисунок 2 – Генерация и наложение сетки на оцениваемое изображение
(модифицировано по Hally D., 1964) [91]

После этого производили подсчет общего количества нервных волокон и квадратов сгенерированной сетки, находящихся на оцениваемом изображении (рисунок 3). Показатель плотности вычисляли как произведение общего количества нервных волокон на общее число квадратов, представляя собой среднее значение нервных волокон на квадрат.

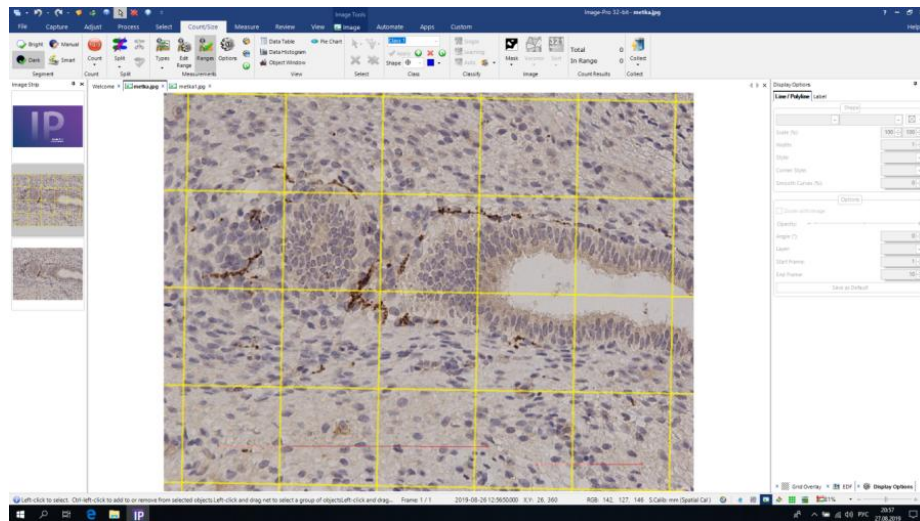


Рисунок 3 – Генерация и наложение сетки на оцениваемое изображение в программе «Image-Pro Plus»

Моделирование сетки и подсчет нервных волокон производились в программе «Image-Pro Plus» в автоматическом режиме. Размер созданной сетки составил 48 квадратов площадью 250 на 250 нанометров.

Оценка иммуногистохимической реакции в эндометриоидных гетеротопиях проводилась в структурах гетеротопии (железистый и стромальный компонент) и в окружающей гетеротопию ткани брюшины, в ткани брюшины вне гетеротопии. При оценки экспрессии в эутопическом эндометрии, в структурах: эпителия и строме.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Модификация нерв-сберегающей методики является современным, безопасным и эффективным методом хирургического лечения ГИЭ, позволяющим значимо снизить время операции ($p=0,0002$), объем кровопотери ($p=0,012$) и длительность пребывания больных в стационаре ($p=00002$) в сравнении со стандартной хирургической техникой.

2. Нерв-сберегающая лапароскопическая методика хирургического лечения ГИЭ в сравнении со стандартной техникой позволяет значимо снизить частоту ранних и отдаленных нейрогенных послеоперационных осложнений: атонии

мочевого пузыря ($p=0,016$) и нарушений моторики кишечника после операции ($p=0,042$).

3. Определение морфологических особенностей и экспрессии нейрональных маркеров (VIP, субстанция Р, периферин, тирозин-гидроксилаза) в эндометриоидном инфильтрате, эндометрии и тазовой брюшине пациенток с эндометриозом может служить методом прогнозирования нейрогенных послеоперационных осложнений и позволяет проводить оценку эффективности комбинированного лечения эндометриоза в послеоперационном периоде.

4. Хирургическое лечение эндометриоза в комбинации с послеоперационной гормонотерапией позволяет значительно снизить интенсивность эндометриоз-ассоциированной тазовой боли ($p<0,0001$), улучшить качество жизни ($p<0,005$) и сексуальной функции пациенток ($p<0,05$), при этом наблюдается высокий уровень наступления беременности у пациенток с бесплодием.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Сбор данных, создание и оформление базы данных и статистическая обработка результатов исследования выполнялись с использованием пакетов программ Microsoft Office и SAS v9.4.

Для описания разных значений категориальных данных считаются абсолютные частоты и проценты от количества наблюдений в группе. Обработка категориальных данных проведена с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера (в случае малого числа наблюдений). Для количественных данных выполнялась проверка распределения на нормальность с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные нормально распределенные переменные описаны через среднее значение и стандартное отклонение, переменные, имеющие распределение отличное от нормального, – при помощи медианы 25 и 75 квантилей.

Для сравнения влияния методов лечения (в группах) по нормально распределенным данным использованы критерии ANOVA (однофакторный

дисперсионный анализ). Для данных, распределение которых отличаются от нормального, использовала критерий Манна-Уитни. Динамика для нормально распределенных данных по нескольким временным точкам исследована при помощи критерия ANOVA Repeated, для данных, распределение которых отличаются от нормального, применялся непараметрический критерий Вилкоксона. Динамика исследовалась в каждой группе по-отдельности. При оценке связи между факторами использовали не параметрический корреляционный анализ Спирмана.

Настоящая работа выполнена в 2016-2019 гг. на кафедре акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Беженарь В.Ф.) в рамках научно-исследовательской темы в соответствии с государственным заданием МЗ РФ № АААА-А16-116060710010-3 «Разработка и внедрение методов лечения больных эндометриозной болезнью со снижением овариального резерва».

Апробация работы

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр акушерства, гинекологии и неонатологии, акушерства, гинекологии и репродуктологии (протокол № 5) от 15.01.2020 года и на заседании проблемной комиссии (протокол № 9) 12.02.2020 года ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ.

Материалы и результаты диссертации доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях и конгрессах: научно-практическая конференция с международным участием «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь от рождения до старости. Профилактика, рациональный подход и лечение патологии репродуктивной системы» (Санкт-Петербург, 2016); III Всероссийская 14-я межрегиональная с международным участием научная сессии молодых ученых и студентов «Современное решение актуальных научных проблем медицины» (Нижний Новгород, 2017); XXX Юбилейный международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2017); IV Общероссийская конференция с международным участием

«Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2017); III Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения» (Москва, 2018); XXXI Международный Конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2018); XX Юбилейный Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2019» (Москва, 2019); 2-й научный конгресс с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Санкт-Петербург, 2019); 31st European Congress of Pathology (Франция, 2019); XXXIII Международный Конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2020).

Автор является победителем конкурса бизнес-идей, научно-технических разработок и научно-исследовательских проектов под девизом «Молодые, дерзкие, перспективные» в 2018 года и обладателем гранта Губернатора Санкт-Петербурга на проведение исследования по теме диссертации, а также победителем конкурса видео-презентаций в рамках «3-d International Seminar on Minimal Access and Robotic Gynaecological Surgery and Endometriosis for Endoscopic Surgeons» (Москва, 2019), представив презентацию по модификацию нерв-сберегающей методики хирургического лечения распространенного эндометриоза. Также автор стал победителем конкурса «Умник Хелснет НИТ-2019» (Москва, 2019), за представленный проект алгоритма по обследованию и комбинированному лечению пациенток с распространенными формами эндометриоза в условиях специализированных центров лечения тяжелых форм эндометриоза.

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную работу отделения онкологии № 7 (онкогинекологии) клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ (акт о внедрении результатов в практику лечебной работы от 14.01.2019).

По теме работы опубликованы 12 научных работ, в том числе 4 печатных работы в рецензируемых журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад автора

Заключался в самостоятельном отборе пациенток, согласно критериям включения и невключения, проведении комплексного обследования и анкетировании больных: сбор анамнеза, объективный осмотр, методы инструментального исследования, анализ лабораторных показателей, предоставление специализированных опросников для оценки боли, качества жизни и сексуальной функции, особенности функции мочеиспускания и дефекации. Автор являлся ассистентом на операциях, которые выполнялись пациенткам, включенным в основную группу исследования. Непосредственное участие автор принимал в научно-исследовательской и аналитической частях работы: помощь в проведение морфологического и иммуногистохимического исследования, осмотр препаратов, которые выполнялись на кафедре патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ. Автором самостоятельно осуществлялся трехлетний послеоперационный мониторинг пациенток, получавших гормонотерапию, анкетирование и повторное консультирование пациенток, создание базы данных с дальнейшей статистической обработкой и анализом полученных результатов. Сформулированы выводы по диссертационному исследованию и предложены практические рекомендации, повышающие эффективность диагностики и комплексного лечения больных с распространенными формами эндометриоза.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация изложена на 223 страницах, иллюстрирована 20 таблицами и 92 рисунками. Список литературы включает 209 источников, из них 18 отечественных и 191 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1

РЕТРОЦЕРВИКАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ И ТАЗОВАЯ БОЛЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эндометриоз. Эпидемиология. Теории возникновения. Классификация

Эндометриоз – это гормональное, иммунозависимое, генетически обусловленное заболевание, ассоциированное с бесплодием и тазовой болью, морфологический и функционально схожее с тканью эндометрия, при котором происходит доброкачественное распространение эндометриальной ткани за пределы полости матки [4, 17, 90, 176].

В настоящее время эндометриоз относят к разряду современных эпидемий, так как во всем мире эндометриозом болеют около 176 млн женщин, и эта цифра неустанно растет. Важно отметить, что заболевание выявляется у каждой из 10 женщины репродуктивного возраста и у половины пациенток с бесплодием и хронической тазовой болью, болеют им женщины вне зависимости от возраста, расовой принадлежности, социального статуса [6, 18].

Эндометриоз относят к т.н. «упущенным» заболеваниям, так как среди женщин с лапароскопически диагностированным эндометриозом примерно у половины – симптомы возникают в возрасте до 24 лет, и проходит в среднем 5-6 лет от момента появления первых жалоб до постановки верного диагноза и назначения адекватного лечения [99].

Согласно J.S. Sanfilippo в научных источниках описание эндометриоза начинается уже с 1 600 лет до н.э., когда в одном из египетских папирусов были описаны патологические изменения, подобные «эндометриозу» [172]. Giuseppe Benagiano et al. в своем обзоре, посвященном истории эндометриоза [37], выделяют три этапа в обнаружении и понимании этого заболевания: 1) описание симптомов, которые могут косвенно говорить о наличии эндометриоза;

2) микроскопическое описание поражений, схожих с эндометриоидными очагами;
 3) лапаротомное или лапароскопическое описание эндометриодных гетеротопий.

В 1999 году Vincent J. Knapp [114] открыл новую главу в изучении истории эндометриоза: проанализировав ряд диссертационных исследований европейских ученых, относящихся к XVII и XVIII векам, он говорил о наличии упоминаний в них симптомов, схожих с симптомами эндометриоза. А Nezhat et al. в 2012 г. [145] выдвинули предположение, что даже в древние времена ряд классических авторов описывали симптомы и особенности эндометриоза. Nezhat et al. подробно анализировали как рукописные источники, начиная с Гиппократов, так и произведения изобразительного искусства и иконографии, пытаясь интерпретировать их с точки зрения медицины.

В 1860 году Carl von Rokitansky дал подробное макроскопическое описание эндометриом – в виде «шоколадных кист», однако называл их «саркомами», в связи с неполным пониманием механизма образования данных кист яичников, а также гистологическое описание очагов органов репродуктивной системы [2].

Термин «эндометриоз» был предложен в 1892 году Blair Bell [2]. Одним из первооткрывателей «эндометриоза» является John A. Sampson, обнаруживший на брюшине малого таза и яичниках «кровооточающие очаги», аналогично тому, что происходит в эутопическом эндометрии. Именно он первым предложил «имплантационную» теорию возникновения эндометриоза [114].

В настоящее время существуют различные патогенетические теории эндометриоза, некоторые из них связаны между собой, однако окончательно этиопатогенез эндометриоза неясен, представляя наиболее актуальную проблему современной гинекологии.

Основной теорией формирования эктопических очагов, является **имплантационная**, предложенная Sampson в 1927 г. [171]: ткань функционального слоя эндометрия вследствие ретроградной менструации попадает через маточные трубы в брюшную полость. Затем происходит адгезия эндометрия к брюшине, его инвазия, а затем васкуляризация образовавшегося очага эндометриоза [47]. Теория Sampson имеет свое отражение

в современных работах, затрагивающих отдельные этапы развития эндометриоидных гетеротопий.

Ретроградная менструация наблюдается у большинства женщин репродуктивного возраста, однако далеко не у всех женщин происходит формирование эндометриоидных гетеротопий, что указывает на неоспоримую роль этапов адгезии и инвазии в развитии патологического процесса, которые обусловлены особенностями самого эндометрия. Согласно теории Sampson, наибольшее значение представляют механизмы, происходящие в эндометрии во время менструации: повышение экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП), участвующих в деградации межклеточного матрикса и в отторжении эндометрия [84]. Попавшие в брюшинную полость ткани эндометрия синтезируют ММП, что является молекулярным субстратом для адгезии и дальнейшей инвазии, происходящей за счет разрушения межклеточных и клеточно-матриксных контактов мезотелия брюшины. Поэтому можно говорить о повышенной активности ММП у женщин, у которых формируются эндометриоидные импланты и это может быть связано как с повышением экспрессии ММП из-за полиморфизма их генов или повышенного количества позитивных регуляторов (ИЛ-1) и внеклеточных индукторов, так и снижением активности их тканевых ингибиторов [46].

Также для сохранения эндометриоидного импланта он должен иметь специфичную стратегию защиты от иммунного ответа: существуют данные о повышенной миграции макрофагов в перитонеальную жидкость у больных эндометриозом, у которых, однако, фагоцитарная активность снижена, в связи с увеличенной продукцией простагландина E₂ очагами эндометриоза [71]. Также некоторые исследования говорят о снижении активности натуральных киллеров [79] в брюшной полости при эндометриозе. Важно отметить, что в эндометриоидных гетеротопиях определяется выраженная экспрессия ММП-7, обладающей способностью отщеплять Fas-лиганд с поверхности Т-цитотоксических лимфоцитов [191], тем самым трансформируя его в растворимую форму. Это позволяет защитить очаг эндометриоза от апоптоза,

а с другой стороны – вызывает апоптоз самих лимфоцитов за счет воздействия на них растворимой формы Fas-лиганда.

Согласно **иммунной теории** в перитонеальной жидкости женщин, больных эндометриозом, отмечается повышение экспрессии ИЛ-1, активирующего синтез ММП [59]. Иммунный ответ при эндометриозе поляризован по Th2 типу [76] за счет повышения таких цитокинов, как: ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 [76]. Следствием поляризованного Th2 тип иммунного ответа является детекция антиэндометриальных антител в сыворотке у больных эндометриозом, которые, по-видимому, ассоциированы с бесплодием [29].

Гормональная теория говорит о роли прогестерона в предотвращении формирования эндометриоидных гетеротопий: высокий уровень прогестерона в перитонеальной жидкости у здоровых женщин может являться ключевым моментом в предотвращении имплантации и пролиферации клеток эндометрия [12], а снижение экспрессии прогестерона в перитонеальной жидкости наблюдается у женщин с эндометриозом [111]. В связи с этим Singh предполагает, что недостаточные дифференцировка и отторжение эндометриодной ткани способствует распространению патологического процесса [174].

Эндометриоз является эстроген-зависимым заболеванием. В эндометриоидных гетеротопиях увеличивается продукция андростенодиона, регулирующего экспрессию ароматаз [27], что приводит к усилению продукции эстрогена в эндометриоидной ткани, способствуя формированию и пролиферации очагов. Гормональную теорию подтверждает наличие корреляционной взаимосвязи экспрессии рецепторов стероидных гормонов в очагах эндометриоза и миоме (у одних и тех же пациентов), что может означать общность механизма развития этих заболеваний [28].

Дизонтогенетическая теория, имея больше исторический интерес, предполагает развитие очагов эндометриоза из остатков мюллеровых протоков [108]. В доказательство этой теории говорит иногда встречающееся сочетание эндометриоза с врожденными аномалиями развития уrogenитального тракта: полной внутриматочной перегородкой [107], двурогой маткой [39]. Также

имеются данные, что у женщин с эндометриозом в мезотелии определяется синтез генов, WNT7A и PAX8, участвующих в закладке женского полового тракта в эмбриогенезе [80].

Метапластическая теория говорит о том, что мультипотентные клетки мезотелия брюшины могут быть предшественниками эндометриоидных гетеротопий [194]. Метаплазия может происходить в условиях дисгормональных изменений, хронического воспалительного процесса и механической травмы. В пользу данной теории говорят данные о том, что эндометриоидные очаги могут находиться в различных экстрагенитальных локализациях: мезотелии плевры, эпителии дыхательных путей [33], мочевого пузыря [193]. Молекулярно-генетические доказательства данной теории основаны на обнаружении генов WNT7A и PAX8 в гистологически нормальной брюшине у пациенток с эндометриозом [80].

Неопластическая теория основана на сравнении эндометриоза с опухолевым процессом в связи с наличием сходных характеристик у обоих заболеваний [77]. Так, эндометриоидные гетеротопии обладают автономностью в синтезе факторов роста за счет регуляции количества рецепторов к эстрогену [83] и увеличения экспрессии эстрогена за счет повышения экспрессии ароматазы. Устойчивость к антипролиферативным стимулам обосновывается данными о снижении количества ингибитора циклин-зависимых киназ p27Kip1 в эндометриоидных гетеротопиях [85]. Бесконтрольная киназная активность является причиной опухолевого роста. Резистентность к апоптозу возникает в связи с увеличением продукции факторов, которые блокируют апоптоз: таких как Bcl-2 и снижением продукции проапоптотических факторов BAX [30], в связи с чем измененные клетки выживают в эндометриоидных гетеротопиях.

Генетическая теория утверждает, что механизмы формирования эндометриодного импланта, обусловленные в разной степени другими теориями, в любом случае связаны с различными генетическими нарушениями. Увеличенная продукция ММП может быть связана с их генетическим полиморфизмом. Кроме того генетический полиморфизм свойственен генам рецепторным генам

различных гормонов. Носительство полиморфного аллеля T2 гена рецептора прогестерона и аллеля XbaI рецептора эстрогена альфа [31] может быть фактором риска возникновения эндометриоза. Также у пациенток с эндометриозом отмечается экспрессия генов участвующих в эмбриогенезе [80]. Непосредственно в очагах эндометриоза наблюдается выраженная геномная нестабильность [77].

Некоторые исследования говорят о **вирусной теории** эндометриоза и его связи с вирусом папилломы человека [61]. Важно отметить, что разделение теорий является грубым и достаточно условным, так как каждая из них вносит определенный вклад в формирование определенного варианта эндометриоза и относится к определенной форме по классификации по Markham и Rock, 1989 г. [3].

Например, формирование генитального эндометриоза может быть обусловлено гормональной, иммунной, имплантационной, дизонтогенетической, метапластической, неопластической, генетической теориями, а экстрагенитальные формы эндометриоза, могут формироваться согласно имплантационной, метапластической, дизонтогенетической, иммунной, генетической теориями (рисунок 4).

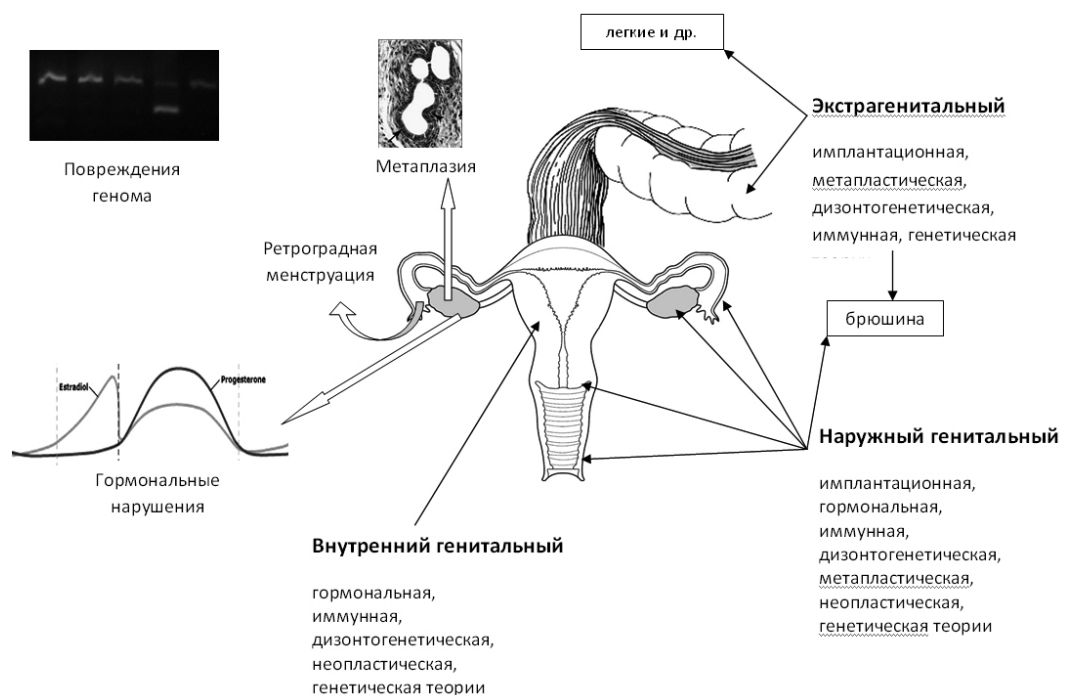
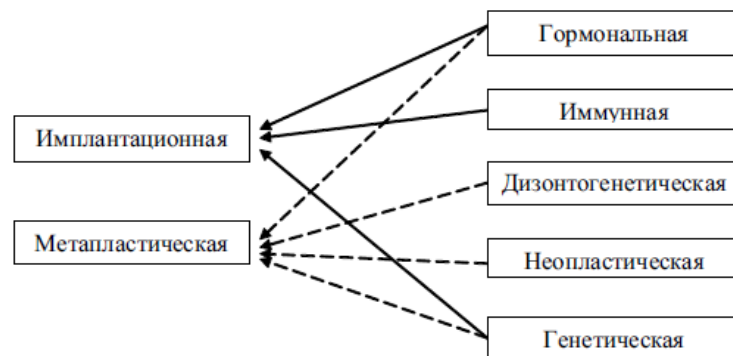


Рисунок 4 – Взаимосвязь вариантов эндометриоза по классификации Markham и Rock и теорий его происхождения

Из всех описанных теорий необходимо выделить две основные: метапластическая и имплантационная, которые описывают совершенно разные взгляды формирование эндометриодных гетеротопий: или эндометриоидный имплант является эктопическим фрагментом эндометрия, или он формируется вследствие метаплазии ткани, не связанной с эндометрием. Остальные теории могут дополнять основные теории, говоря о возможные механизмы формирования патологического процесса (рисунок 5).



Соподчиненность теорий происхождения эндометриоза

Рисунок 5 – Соподчиненность теорий эндометриоза

Со схожей проблемой, как и определение этиологии и патогенеза, столкнулись ученые со всего мира, пытаясь предложить наиболее оптимальную классификацию эндометриоза. В настоящее время существуют различные классификации данного заболевания, их описано более 30 с момента появления термина «эндометриоз», однако по сей день они пересматриваются, редактируются и совершенствуются, и нет единой унифицированной схемы классификации эндометриоза.

Одна из первых предложена самим J. Sampson в 1921 г., когда он описал «кровооточающие» очаги, «шоколадные» кисты и отметил наличие спаек в малом тазу [170]. Следующие классификации XX века основывались на анатомических гистологических особенностях. В 1951 году J.W. Huffman была предложена классификация, которая включает четыре стадии заболевания с учетом анатомических данных [3, 17]. В 1962 и 1962 годах H.C. Riva и C.T. Beecham

соответственно предложили классификации, которые учитывали интраоперационные находки, описание пораженных органов и разделяли болезнь на четыре классические стадии, что имело сходство с классификацией онкологических опухолей [36, 165]. Последующие классификации второй половины XX века помимо распространенности, анатомических и гистологических особенностей заболевания включали в себя оценку клинические проявления, причем внимания заслуживают как зарубежные, так и отечественные классификации, предложенные: А.А. Acosta (1973), А.Н. Стрижаковым (1977), F.M. Ingersoll (1977), V.C. Buttam (1978), M.R. Cohen, W.P. Dmowski (1979), Л.В. Адамян (1993) [3, 21, 49].

Наиболее широкое применение нашла классификация, предложенная в 1979 году Американским обществом фертильности (AFS) и пересмотренная в 1985 году, которая используется до сих пор [185] (рисунок 6). Согласно данной классификации, эндометриоз разделен на четыре стадии в зависимости от числа баллов: I стадия: 1-5 баллов, II стадия: 6-15 баллов, III стадия: 16-40 баллов и IV стадия: более 40 баллов. Важным в данной классификации является возможность учитывать расположение эндометриоидных гетеротопий в малом тазу, наличие и степень облитерации ретроцервикального пространства и наличие спаечного процесса в области придатков, ассоциированного с эндометриозом.

Органы		Эндометриоз	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 позади-маточного пространства		Частичная	4		
		Полная	40		
Спайки			Менее 1/3	1/3—2/3	Более 2/3
Яичники	Правый	рыхлые	1	2	4
		плотные	4	8	16
	Левый	рыхлые	1	2	4
		плотные	4	8	16
Маточные трубы	Правая	рыхлые	1	2	4
		плотные	4*	8*	16
	Левая	рыхлые	1	2	4
		плотные	4*	8*	16

Рисунок 6 – Пересмотренная классификация эндометриоза Американского общества фертильности (R-AFS) 1985 года

В 1996 году Американским обществом фертильности (сейчас – Американское общество репродуктивной медицины) балльная система оценки выраженности эндометриоза была дополнена описаниями цвета эндометриоидных имплантов и их соотношений, были отмечены ходы и дубликатуры брюшины, что также может быть свидетельством наличия эндометриоза [163].

В 2009 г. G. Adamson et al. представили классификацию, учитывающую факторы, которые приводят к эндометриоз-ассоциированному бесплодию, получившую название индекс фертильности при эндометриозе (endometriosisfertility index – EFI) (в соответствии с рисунком 7) [22].

**ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)
SURGERY FORM**

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right
4	= Normal	Fallopian Tube	
3	= Mild Dysfunction	Fimbria	
2	= Moderate Dysfunction	Ovary	
1	= Severe Dysfunction		
0	= Absent or Nonfunctional		

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Lowest Score	+	Lowest Score	=	LF Score
Left		Right		

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		

EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:

+ =

Historical
Surgical

EFI Score

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

Months	9-10	7-8	6	5	4	0-3
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%
6	40%	25%	15%	10%	5%	2%
12	55%	40%	25%	15%	10%	5%
18	65%	50%	35%	20%	15%	8%
24	70%	55%	40%	25%	20%	10%
30	75%	60%	45%	30%	25%	12%
36	80%	65%	50%	35%	30%	15%

Рисунок 7 – Расчет индекса фертильности эндометриоза. Индекс фертильности варьирует от 0 до 10 (10 – лучший прогноз). По представленной на рисунке номограмме, связанная с оценкой индекса фертильности, можно предположить прогноз и частоту наступления беременности в случае наличия эндометриоза

1.2 Ретроцервикальный эндометриоз: этиология, патогенез, классификация, современные подходы к диагностике и хирургическому лечению

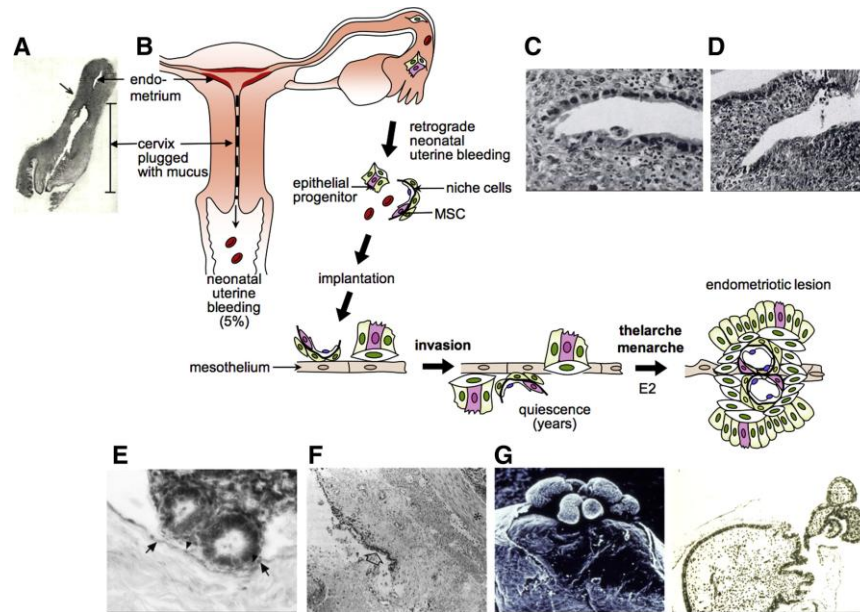
Ретроцервикальный эндометриоз (т.н. позадишеечный) – это форма заболевания, при которой патологический процесс (эндометриоидные импланты, чаще – эндометриоидный инфильтрат) локализуется в клетчатке между задней стенкой шейки матки и прямой кишкой. Ввиду своего преимущественно инфильтративного роста и глубины проникновения в подлежащие ткани, в зарубежной и все чаще в отечественной литературе такой тип эндометриоза называется глубокий инфильтративный эндометриоз (DIE, deep infiltrative endometriosis).

Случаи глубокого инфильтративного эндометриоза впервые упоминаются в начале девяностых годов XX века, как «наружный аденомиоз», где описано присутствие эндометриальных желез и стромы в фибромышечной ткани. Отмечено, что железистая активность в дни менструации была выше на глубине более 5 мм, поэтому глубоким эндометриозом принято считать очаги поражения, распространяющиеся более 5 мм в подлежащую брюшину или рядом расположенные ткани [37].

Патофизиология глубокого эндометриоза остается предметом многочисленных исследований и дискуссий. До сих пор неясно, являются ли клетки эндометрия и ткань эндометриоидных инфильтратов генетически различны [112], или наблюдаемые различия – это следствие влияния различных внешних факторов или уже существующих иммунологических дефектов [111]. Тот факт, что глубокий эндометриоз и эндометриоидные кисты яичников имеют клональное происхождение [161] подразумевает наличие специфических генетических мутаций, которые, например, могут обуславливать изменения в эндометрии у пациенток с эндометриозом. Уже более 20 лет назад сформировано представление, что поверхностный перитонеальный, яичниковый и ректовагинальный эндометриоз являются тремя клинически отдельными заболеваниями [146]. Но ключевым вопросом остается то, является ли глубокий

инфильтративный эндометриоз фенотипически прогрессирующим заболеванием, основными триггерными факторами которого является рецидивирующее менструальное кровотечение и постоянное повреждение тканей и их восстановление, или же ключевыми являются генетические (эпигенетические) изменения. Исходя из этих двух представлений этиопатогенеза глубокого инфильтративного эндометриоза, существуют две отдельные теории его формирования [41].

В основе первой теории лежит патогенез раннего развития инфильтративного эндометриоза у новорожденных девочек в связи с менструально-подобными кровотечениями. При рождении клетки эндометрия могут иметь различную чувствительность и вариабельный ответ на материнский прогестерон. В исследовании Гарвардских патологов Ober и Bernstein описаны гистологические находки, что у 5% новорожденных эндометрий чувствителен к гормональному воздействию материнского прогестерона, что способствует децидуализации и возникновению менструально-подобной реакцией. Однако у 95% новорожденных эндометрий отвечает слабой пролиферацией и секреторным изменениям. Эти гистологические данные соответствуют возникновению неонатальных менструально-подобных кровотечений в течение первой недели после рождения примерно у 5% новорожденных девочек [48] (рисунок 8).



А – неонатальная матка и влагалище с относительно длинной шейкой матки по сравнению с телом матки; В – схематическое изображение неонатального маточного кровотечения: после ретроградного заброса (в связи с окклюзией шейки матки густой цервикальной слизью) и попадания в брюшную полость клетки эндометрия быстро фиксируются к неонатальному мезотелию, интегрируются в него, где остаются в неактивном состоянии в течение 10 лет и более до наступления менархе. Повышение уровня эстрогенов, связанного с менархе и телархе, реактивирует клетки эндометрия, находящиеся в покое в брюшной полости, что может инициировать рост эндометриозных поражений на поверхности или под брюшиной.

Неонатальный эндометрий: С – децидуализированный и D – отторгающийся эндометрий;

Е – адгезия эндометрия к мезотелию брюшины происходит в течение 1 часа;

F – имплантация в течение 18 часов, причем клетки эндометрия становятся едиными с мезотелием (указано стрелкой) в течение всего состояния покоя;

G – электронная микроскопия (слева) и гистологический срез (справа) перитонеального эндометриозного имплантата с полиповидным прорастанием мезотелия у молодой девушки после 10 лет неактивного состояния [173].

Рисунок 8 – Патогенез развития инфильтративного эндометриоза у девочек в период новорожденности

Вторая гипотеза говорит о том, что глубокий инфильтративный эндометриоз является доброкачественной опухолью, формируется из специфических патологических клеток, схожих с клетками эндометрия. В основе

этой теории лежат генетические (эпигенетические) изменения. Данная теория эндометриоидной болезни была предложена в 1999 г. [112]. Согласно ней, микроскопические и поверхностные гетеротопии, не вызывающие формирование боли или бесплодия, не смотря на то, что являются «эндометриозом», к клинической патологии не относятся, а также большинство очагов такого типа не переходят в более тяжелых формы эндометриоза. А «эндометриоидной болезнью» назывались те поверхностные импланты, эндометриомы, очаги глубокого эндометриоза, которые вызывали клинические симптомы. Данная теория превращение «эндометриоза» в «эндометриоидную болезнь» объясняет наличием какого-то клеточного или геномного фактора. Ключевым моментом является то, что поверхностные гетеротопии, эндометриомы и глубокие очаги образуются из атипичных клеток, во многом схожими с другими доброкачественными опухолями. Эти клетки развиваются в ненормальной для них среде: вне матки и вне переходной зоны эндометрия. Интересно отметить, клеткой-предшественницей может быть как клетка эндометрия, так и стволовая клетка, клетка красного костного мозга или эмбриональные клетки.

Говоря о современных классификациях глубокого инфильтративного эндометриоза, важно упомянуть те из них, авторами которых были P.R. Koninckx (1992), Л.В. Адамян (1993), Martin (2001), Ch.Chapron (2003) [26] (таблица 2).

Таблица 2 – Основные классификации глубокого инфильтративного эндометриоза

Koninckx (1992)	Адамян (1993)	Martin (2001)	Chapron (2003)
			A: Передний глубокий эндометриоз
			A1: Поражение мочевого пузыря
			P: Задний глубокий эндометриоз
Стадии I+II	Стадия I+III	Ретроцервикальный эндометриоз	P1: Положение крестцово-маточных связок
Стадия III	Стадия II	Ретроцервикальный эндометриоз	P2: Поражение влагалища

Продолжение таблицы 2

Koninckx (1992)	Адамян (1993)	Martin (2001)	Chapron (2003)
	Стадия III+IV	Ретроцервикальный эндометриоз	P3: Поражение кишечника
			P3a: Очаговое поражение кишечника
			– Без инфильтративного процесса во влагалище (V-). – С инфильтративным процессом во влагалище (V+)
			P3b: Множественное поражение

Интересна классификация, предложенная Ch. Chapron et al. [66], позволяющая прогнозировать объем и характер необходимого оперативного вмешательства в зависимости от локализации и степени распространенности патологического процесса, а не от патофизиологических механизмов, лежащих в его основе (таблица 3).

Таблица 3 – Классификация глубокого инфильтрирующего эндометриоза на основании локализации эндометриоидных гетеротопий [66]

Классификация	Объем операции
A: Передний глубокий эндометриоз	
A1: Поражение мочевого пузыря	Лапароскопическая частичная резекция стенки мочевого пузыря
P: Задний глубокий эндометриоз	
P1: Положение крестцово-маточных связок	Лапароскопическая резекция крестцово-маточных связок
P2: Поражение влагалища	Лапароскопическая резекция + трансвагинальная деструкция эндометриоидных гетеротопий, инфильтрирующих верхнюю треть задней стенки влагалища

Продолжение таблицы 3

Классификация	Объем операции
РЗ: Поражение кишечника	
РЗa: Очаговое поражение кишечника	
Без инфильтративного процесса во влагалище (V-)	Лапароскопическая резекция или лапаротомия
С инфильтративным процессом во влагалище (V+)	Лапароскопическая резекция + трансвагинальная деструкция эндометриоидных гетеротопий или лапаротомия
РЗb: Множественное поражение	Лапаротомия. Резекция кишки

Наиболее информативной, подробной и удобной в использовании стала классификацией глубокого инфильтративного эндометриоза ENZIAN, предложенная F. Tuttlies et al. в 2005 году [82]. Основное удобство данной классификации – это анатомическое и топографическое иллюстрирование очагов эндометриоза, позволяющее спрогнозировать объем и длительность хирургического лечения (рисунок 9).

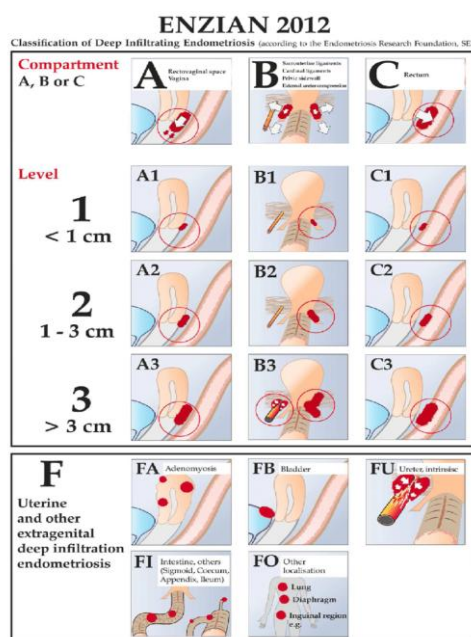


Рисунок 9 – Классификация глубокого инфильтративного эндометриоза
ENZIAN score 2005 год

Грамотное предоперационное инструментальное обследование больных с эндометриозом позволяет определить оптимальную тактику, хирургический доступ, объем оперативного вмешательства и необходимость консультации врачей смежных специальностей (хирурги, урологи, психологи), а также продумать адекватную схему послеоперационного ведения и лечения пациенток. Основные классические методы обследования (сбор анамнеза, клинико-инструментальное обследование и объективный осмотр) являются основополагающими при установлении и дифференцировке диагноза.

Доказано, что клинические проявления заболевания и преобладание дисменореи, диспареунии, синдрома хронической тазовой боли или нарушений акта дефекации или мочеиспускания, определяется локализацией очагов эндометриоза (таблица 4) [128, 162]. Поэтому подробнейший расспрос пациентки позволяет клиницисту предположить конкретный характер поражения органов малого таза и сформулировать показания к дополнительным методам обследования.

Таблица 4 – Жалобы пациенток с глубоким эндометриозом

Симптомы	Локализация	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Глубокая диспареуния	Крестцово-маточные связки	3,4	1,4-8,1
Боли при дефекации во время менструации	Влагалище	2,9	1,5-5,7
Хроническая тазовая боль, не связанная с болью	Кишечник	10,6	3,6-30,8
Функциональные расстройства со стороны мочевыделительной системы, усиливающиеся в перименструальном периоде	Мочевой пузырь	51,8	13,6-197,7
Функциональные расстройства со стороны пищеварительной системы, усиливающиеся в перименструальном периоде	Кишечник	4,4	1,7-11,4
	Влагалище	3,1	1,4-6,7

Объективное гинекологическое обследование обязательно при диагностике глубокого инфильтративного эндометриоза. При осмотре влагалища и шейки матки в зеркалах можно обнаружить «глазки» различного цвета в заднем своде влагалища, что можно отнести к патогномоничным признакам глубокого инфильтрирующего эндометриоза [35]. Бимануальное исследование лишь у некоторых пациенток позволяет определить присутствие плотного болезненного образования в заднем своде влагалища [56, 166]. Иногда имеются такие признаки, как латеральное отклонение шейки матки, уплотнение, «тяжистость» крестцово-маточных связок и, что является ключевым в диагностике, это их болезненность [35, 64]. Осмотр в зеркалах и бимануальное исследование только в 50% случаев выявляет характерные структурные изменения, а при расположении очагов эндометриоза в области прямой кишки, крестцово-маточных связок, не говоря уже о более высоких «этажах» малого таза, частота верной диагностики заболевания значительно снижается. При подозрении на эндометриоидный инфильтрат кишки необходимо дополнять бимануальное влагалищное исследование дополнить ректальным [64].

Помимо классического гинекологического обследования в диагностике эндометриоза используются различные методики инструментального обследования, показавшие большую информативность. Ультразвуковое исследование органов малого таза (трансабдоминальное и трансвагинальное) является скрининговым методом диагностики эндометриоза, особенно при подозрении на наличие глубоких инфильтративных форм [201]. Трансректальная эхография позволяет диагностировать инфильтративный процесс в стенке кишки и показана при наличии специфической симптоматики со стороны кишечника (тенезмы, кровь при дефекации во время менструации и др.) либо подозрении на инфильтративный процесс в стенке кишки при клиническом обследовании [143]. МРТ позволяет одновременно с высокой степенью точности оценить состояние органов малого таза [96], брюшной полости и почек. Оно необходимо, учитывая многоочаговый характер поражения при глубоком инфильтративном эндометриозе, высокую частоту сочетания поражения задних отделов малого таза с поражением

мочевом пузыре, мочеточниках и кишечника [97]. Мета-анализ 17 исследований (2019 год), проводивших сравнение различных методов диагностики эндометриоза: МРТ, трансвагинальное УЗИ (ТВУЗ) и трансректальное УЗИ (ТРУЗ), показал высокую точность ТВУЗ для всех локализаций эндометриоза, за исключением ректо-вагинальной перегородки, информативность диагностики которой статистически не отличалась от МРТ и ТРУЗ; диагностическая точность ТРУЗ была выше, чем у МРТ для очагов ректосигмоидного отдела, но меньше, чем ТВУЗ для других тазовых локализаций, за исключением ректовагинальной перегородки [96]. Таким образом, все варианты визуализации обеспечивают достаточно хорошую точность, имея свои сильные стороны в диагностике определенных локализаций. ТВУЗ является высокоинформативным методом визуализации, не уступая МРТ и ТРУЗ; поэтому его следует считать основным подходом в диагностике ГИЭ. Однако считается, что МРТ позволяет более точно по сравнению с ТВУЗ диагностировать эндометриоидные очаги мочевого пузыря и мочеточников, выполняя внутривенную МР-урографию [44]. Согласно консенсусу Международной Группы по Анализу Глубокого Эндометриоза (International Deep Endometriosis Analysis group, IDEA group) подтверждается утверждение, что ТВУЗ – первый этап в диагностике инфильтративного эндометриоза. В последнем исследовании IDEA-group [44] авторы описали систематический метод УЗИ-обследования малого таза у женщин при подозрении на наличие эндометриоза, включающий 4 основных этапа:

1 этап – рутинная оценка состояния матки и придатков (также ультразвуковых признаков аденомиоза, наличия или отсутствия эндометриом).

2 этап – трансвагинальная ультразвуковая оценка наличия «мягких маркеров» (специфичная локальная болезненность и ограничение подвижности яичников).

3 этап – оценка статуса Дугласова пространства с использованием ультразвукового скользящего исследования в режиме «real-time».

4 этап – оценка наличия узлов глубокого инфильтративного эндометриоза в переднем и заднем компартментах.

В другом недавнем исследовании [187] проанализированы данные МРТ и интраоперационных находок у 65 пациенток: чувствительность МРТ составила 95,2% (очаги влагалища/ректовагинальной перегородки), 78,4% (крестцово-маточные связки), 91,4% (прямая кишка/сигмовидная кишка), 57,1% (миометрий), 85,7% (мочевой пузырь), а также 73,3% (кишечник). В данном исследовании делается акцент на использовании классификации ENZIAN score для глубокого инфильтративного эндометриоза, согласно которой возможная локализация очагов делится на три основных компартмента: А – влагалище и ректовагинальное пространство; Б – крестцово-маточные связки и стенка малого таза; С – прямая и сигмовидная кишка.

Информативность колоноскопии, как метода, позволяющего определить степень анатомических и функциональных нарушений различных отделов толстой кишки, в настоящее время остается дискуссионной. Так, например, Milone et al. [168] в исследовании 176 женщин в возрасте 21-42 года с диагностированным эндометриозом кишечника (до операции и интраоперационно) колоноскопия не диагностировала кишечный эндометриоз у 70 из 76 женщин (92,1%). Диагноз эндометриоза был поставлен во всех случаях поражения слизистой оболочки, в 3 из 8 случаев (37,5%) поражения подслизистой оболочки, ни в одном случае поражения мышечного слоя и в 1 из 38 случаев (2,6%) поражения серозной оболочки. По результатам другого исследования [168] виртуальная колоноскопия на основе компьютерной томографии была высокочувствительна и специфична для диагностики эндометриоза кишечника. Цистоскопия необходима при подозрении на поражение стенки мочевого пузыря или дистальных отделов мочеточников; в некоторых случаях на предоперационном этапе целесообразно стентирование мочеточников для предотвращения их ранения интраоперационно или обструкции в послеоперационном периоде.

В клинических рекомендациях по ведению больных «Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация» под редакцией Л.В. Адамян [17] описаны

основные принципы хирургического лечения с позиции доказательной медицины, а именно:

1. лапароскопия является предпочтительным хирургическим доступом («золотой стандарт») при лечении эндометриоза независимо от тяжести и степени распространения патологического процесса вследствие лучшей визуализации очагов благодаря их оптическому увеличению, минимальной травматизации тканей и более быстрой реабилитации пациенток, чем после лапаротомии;

2. лечебно-диагностическая лапароскопия с удалением очагов эндометриоза обеспечивает более значимое уменьшение интенсивности ассоциированных с эндометриозом болей по сравнению с диагностической;

3. эндометриомы яичников у женщин с тазовой болью должны быть удалены хирургическим путем при лапароскопии; у пациенток репродуктивного возраста при сохранении максимального объема непораженной ткани яичников принципиально важно полностью удалить капсулу кисты, что значительно снижает риск развития рецидивов в отличие от других методик (пункция дренирование кисты, алкоголизация и уничтожение капсулы путем воздействия энергии различных видов);

4. несмотря на ограниченность данных, полученных в ходе рандомизированных контролируемых исследований, очевидно, что хирургическое лечение является высокоэффективным в большинстве случаев; тем не менее, клиническая практика показывает, что у некоторых женщин отмечается слабый ответ на хирургическое лечение либо из-за неполного удаления очагов или развития послеоперационного рецидива, либо из-за того, что боль была вызвана не эндометриозом; кроме того, 20% пациенток являются рефрактерными к хирургическому лечению эндометриоза;

5. очаги инфильтративного эндометриоза ректовагинальной перегородки, как правило, могут быть удалены лапароскопическим или комбинированным лапароскопически-влагалищным доступом при необходимости в сочетании с одновременной резекцией пораженного участка стенки прямой кишки или в едином блоке с маткой (у женщин, не заинтересованных в беременности);

при вовлечении в эндометриоидный инфильтрат толстой кишки в области ректовагинальной перегородки с характерными клиническими проявлениями (дисменорея, диспареуния, дисхезия) иногда следует выполнить резекцию кишки; критериями для принятия решения о резекции кишки являются размер очага поражения более 2-3 см, степень вовлечения окружности кишки (более 1/3 окружности), глубина инвазии в мышечный слой 5 мм и более; при отсутствии показаний к резекции кишки возможно иссечение только эндометриоидного инфильтрата с использованием органосберегающей методики «shaving». Хирургическое лечение инфильтративных форм эндометриоза с вовлечением толстой кишки, мочевого пузыря и мочеточников необходимо проводить исключительно в специализированных экспертных лечебных центрах с применением мультидисциплинарного подхода; выполнение резекции кишки или мочевого пузыря должен осуществлять хирург, имеющий сертификат о праве на проведение подобных операций (колоректальный хирург, уролог и т.д.);

6. радикальным методом лечения аденомиоза можно считать лишь тотальную гистерэктомию, которая может быть выполнена путем лапароскопии, лапаротомии или влагалищным доступом; при осуществлении гистерэктомии одновременно следует удалить все видимые эндометриоидные очаги, при этом билатеральная сальпингоофорэктомия может способствовать более эффективному купированию боли и уменьшению вероятности выполнения повторного оперативного вмешательства, однако вопрос об удалении яичников следует обсуждать с каждой пациенткой индивидуально;

7. абляция крестцово-маточного нерва (операция LUNA) незначительно повышает степень разрешения тазовой боли;

8. в том случае, если пациентка не отвечает на органосохраняющую операцию, но воздерживается от радикального хирургического лечения, можно выполнить пресакральную нейроэктомию, особенно при тяжелой дисменорее, хотя данные о ее эффективности спорные.

В хирургическом лечении глубоких форм инфильтративного эндометриоза существуют свои особенности, в зависимости от локализации эндометриоза:

Эндометриоз мочеточников встречается относительно нечасто и может привести к прогрессирующий гидроуретеронефрозу и повреждению почки. Такие случаи встречаются у 1-11% пациентов с эндометриозом. Он может быть поверхностным (эндометриидный инфильтрат прилежит к мочеточнику без прорастания в его стенку) или с прорастанием в стенку мочеточника [199]. При поверхностном эндометриозе декомпрессия мочеточника достигается путем высвобождения мочеточника из инфильтрата, иссечением инфильтрата методом «shaving». В случае, если эндометриоидный инфильтрат прорастает в стенку мочеточника, хирургическая тактика направлена на резекцию пораженной стенки мочеточника и наложением анастомоза «конец в конец» или выполняется реимплантация мочеточника [200]. При таких хирургических манипуляциях обязательно использование мочеточниковых стентов.

В исследовании R. Seracchioli et al. проанализированы двадцать пациенток с тазовым эндометриозом, которым была проведена лапароскопическая транспозиция мочеточника: отмечено значительное снижение интенсивности болей с подтверждением проходимости мочеточника через 6 месяцев. В послеоперационном периоде не наблюдалось существенных осложнений, в связи с чем авторы считают хорошими результаты применения транспозиции при эндометриозе мочеточника с прорастанием его стенки [60].

Эндометриоз мочевого пузыря можно разделить на первичный и вторичный по типу возникновения: первичный является спонтанно возникающим заболеванием, в то время как вторичный возникает после операции на органах малого таза, в особенности после кесарева сечения. До 50% пациентов с эндометриозом мочевого пузыря имеют в анамнезе операции на органах малого таза [42, 169]. Эндометриоз мочевого пузыря может проявляться болями при мочеиспускании (преимущественно в дни менструации) и микро- или макрогематурией, возникающими в результате железисто-фиброзной гиперплазии в месте инфильтрации и микроциркуляторных нарушений в уротелии. Диагноз устанавливается путем визуализации гетеротопий при цистоскопии и выполнения биопсии внутривезикулярного поражения.

Несмотря на то, что медикаментозное лечение может быть эффективным для некоторых пациентов с глубоким инфильтративным эндометриозом [43, 197], вариантом выбора для лечения эндометриоза мочевого пузыря является хирургическое иссечение стенки пузыря, пораженной эндометриозом [81, 97]. Многоочаговый характер гетеротопий при глубоком инфильтративном эндометриозе является основной особенностью этой формы эндометриоза, что должно учитываться при определении хирургической стратегии [24].

Согласно различным публикациям, хирургическое лечение приводит к отличным хирургическим результатам с точки зрения уменьшения симптомов и частоты рецидивов, в сочетании с хорошим результатом восстановления фертильности [72, 146]. S. Supermainam et al. говорят о необходимости комбинированного хирургического лечения совместно с урологами, что может помочь в безопасном удалении эндометриоидных очагов мочевого пузыря с минимальным удалением его нормальной ткани. Стенты, размещенные в мочеточниках, помогают избежать травмы мочеточников. Визуализация очагов эндометриоза при помощи цистоскопии урологом и удаление очагов эндометриоза мочевого пузыря лапароскопически является безопасной и эффективной методикой [180].

Трансуретральная резекция (ТУР) для лечения эндометриоза мочевого пузыря обычно не рекомендуется, потому что эндометриоз проникает трансмурально снаружи, поэтому не может быть удален доступом через уретру.

Ректовагинальный эндометриоз. Желудочно-кишечный тракт поражается эндометриозом в 3-37% случаях. В обзоре 89 пациентов с симптомным эндометриозом кишечника боль в животе была одним из наиболее распространенных симптомом. Эпизоды ректального кровотечения были достоверно чаще связаны с эндометриозом дистального отдела толстой кишки, в то время как дисфункциональные маточные кровотечения встречались чаще у пациентов с эндометриозом проксимального отдела толстой кишки. Колоноскопия и биопсия были диагностически значимыми в 29,6% случаев, в то же время только 15% пациентов с эндометриозом кишечника имели

гистологические данные о поражении слизистой оболочки. У пяти пациентов, кому было проведено эндоскопическое УЗИ, диагноз был установлен во всех случаях. На предоперационном этапе инфильтрат, прорастающий стенку кишки, рассматривался как злокачественный процесс, и 90,4% пациенткам была выполнена лапаротомия в качестве начального хирургического доступа [183].

Ректовагинальный эндометриоидный инфильтрат вовлекает задний свод влагалища и ректовагинальную перегородку. Инфильтрация прилегающих ректосигмоидного отдела толстой кишки и крестцово-маточных связок, образование спаек могут привести к частичной или полной облитерации Дугласова пространства. Эндометриоз кишечника может привести к стенозу или окклюзии просвета кишечника. Нарушение микроциркуляция в области эндометриоидного очага способствует циклическому кишечному кровотечению. Инфильтрация параметрия может вовлекать мочеточники.

Хирургическое лечение является предпочтительным методом лечения ректовагинального эндометриоза [53].

После получения достоверной информации при помощи современных методов визуализации (УЗИ, МРТ органов малого таза), врачу необходимо выбрать лучший для пациента вариант лечения. Для этого хирурги должны проанализировать необходимые аспекты анамнеза, жалоб, репродуктивных планов и обсудить все варианты лечения с пациенткой.

Лечение колоректального эндометриоза может быть медикаментозным или хирургическим, в зависимости от различных особенностей самого эндометриоза (локализации и распространения) и отдельных клинических аспектов (таких как возраст пациента, интенсивность клинических проявлений, гормональный статус и репродуктивные планы).

Хирургическое лечение следует рекомендовать пациенткам в следующих ситуациях [64, 118]:

1. пациенткам с выраженными болями, при оценке по ВАШ > 7 баллов: дисменорея, диспареуния, нециклическая/хроническая тазовая боль, дисхезия или дизурия, которые оказывают явное отрицательное влияние на качество жизни;

2. пациенткам с бесплодием, имеющим две или более неудачные попытки ЭКО в анамнезе;
3. пациенткам с отсутствием эффекта от гормональной терапии;
4. пациенткам с признаками обструкции просвета кишечника вне зависимости от интенсивности симптомов.

С другой стороны, медикаментозное лечение следует предлагать пациенткам с колоректальным эндометриозом, когда:

1. пациентки не имеют клинических проявлений, а поражение(я) эндометриозом диагностированы случайно;
2. пациентки с минимальной симптоматикой, не планирующие беременеть и ранее не получавшие никакого лечения.

Важно отметить, что в этих случаях тщательное наблюдение за пациентками является обязательным. Прогрессирование заболевания, оцениваемое с помощью вспомогательных методов визуализации появление (усиление) симптомов эндометриоза, эпизоды кровотечения из кишки или поражение слизистой оболочки прямой или сигмовидной кишки потребует хирургического вмешательства. При наличии у пациента бессимптомного течения заболевания с вовлечением ректосигмоидного отдела прямой кишки и связанного с эндометриозом бесплодия, как показывают исследования, хирургическое лечение может улучшить результаты ЭКО, но этот факт еще недостаточно доказан исследованиями с высоким уровнем доказательности.

Исторически существует три варианта хирургического лечения колоректального эндометриоза: методика «shaving», «сбривания» эндометриоидного инфильтрата (наиболее консервативный метод), дисковидная резекция и сегментарная резекция кишечника (наиболее радикальный метод). Все эти методики имеют определенные показания и противопоказания, и могут быть выполнены минимально инвазивно: лапароскопически или при помощи роботических технологий.

Как говорилось выше, в настоящее время особое внимание уделяется методике лапароскопических нерв-сберегающих операций при распространенных формах инфильтративного эндометриоза.

Всем известно, насколько сложна и многокомпонентна иннервация органов малого таза (рисунок 10): к симпатической иннервации относятся: superior hypogastric plexus, hypogastric nerve, sacral sympathetic trunk, к парасимпатической – pelvic splanchnic nerves. Смешанную иннервацию имеют inferior hypogastric plexus и visceral nerve branches. Мочевой пузырь иннервируется происходит за счет plexus aorticus abdominalis, **hypogastricus**, n. Pudendus, иннервация матки, влагалища – за счет **plexus hypogastrics**, uterinus, uterovaginalis, иннервация прямой кишки – за счет plexus mesentericus inferior, **hypogastricus**, n. Pudendus [109].

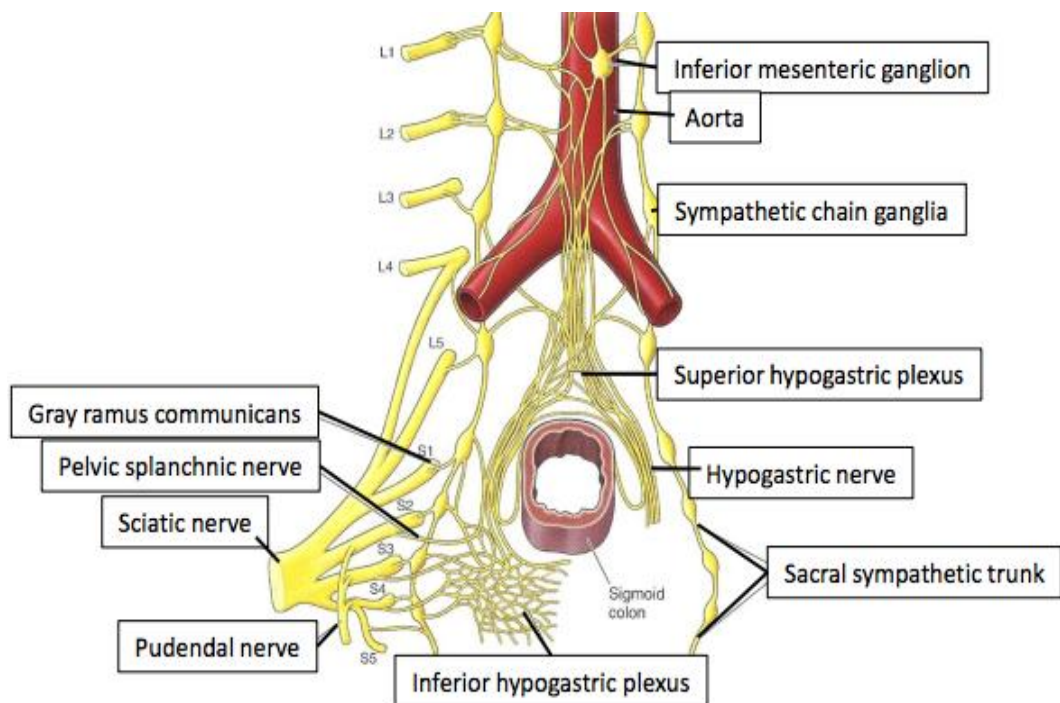


Рисунок 10 – Схема вегетативных нервных стволов малого таза

Большинство вегетативных нервов (в том числе pl.hypogastricus superior) являются смешанными: симпатические или парасимпатические. У пациенток с эндометриозом при различной активности нейрональных маркеров встречается разное соотношение симпатических и парасимпатических нервных волокон. Преобладание тех или иных ветвей может прогнозировать исходы послеоперационных осложнений [116].

Последние зарубежные исследования показали, что нервосберегающая методика хирургического лечения инфильтративных форм эндометриоза, во время которой выделяются и сохраняются ветви тазовых нервов, в особенности подчревных сплетений, иннервирующие мочевой пузырь, кишечник и влагалище, может снизить риск послеоперационной дисфункции тазовых органов без снижения эффективности операции [34, 65, 120, 138].

Данный подход был впервые описан в онкологии при радикальном хирургическом лечении рака прямой кишки и шейки матки [149, 158, 167] и был успешно адаптирован для лапароскопического иссечения очагов глубокого инфильтративного эндометриоза, показывая меньшее число висцеральных функциональных осложнений в сочетании с долгосрочным симптоматическим улучшением и улучшение качества жизни [119, 120, 137, 154].

Методика была окончательно стандартизирована Cerraroni с коллегами в 2012 году [136] в 6-ступенчатое оперативное лечение, называемое «Negrar Method», отражена в проспективном случай-контролируемом исследовании, описывающем хирургические исходы нервосберегающей техники в сравнении с классической техникой, разделенных на две группы пациенток. Позже Mangler et al. [126] описали нервосберегающую технику иссечения очагов глубокого инфильтративного эндометриоза, всегда начинающуюся вагинально с последующим лапароскопическим этапом, если необходимо, в котором сохранение нервов достигается иссечением брюшины медиально по направлению к мочеточнику на уровне крестцового мыса. Morelli et al. [126] в 2016 году описали 9-ступенчатую робот-ассистированную технику иссечения очагов глубокого инфильтративного эндометриоза с вовлечением в поражение ободочной и прямой кишки, аналогичной с лапароскопическим Negrar-методом.

Ceccaroni et al. [136] в большом проспективном исследовании «случай-контроль», включающем 126 пациенток (65 классических операций (CS), 61 с применением методики нервосберегающей хирургии (NS) выявили значительное снижение среднего числа дней самокатетеризации в группе (NS) (39,8 дней) по сравнению с группой (CS) (121,1 дня). Средняя длительность вмешательства была

значительно ниже в группе (NS) (301,5 минуты по сравнению с 351,8 минутами), также отмечены незначимые различия в соотношении интраоперационных, ранних послеоперационных и долгосрочных осложнений. В 2016 году Сессарони et al. представили обзор статей из Кокрановской Библиотеки и MEDLINE, описали становление методики нерв-сберегающей хирургии и проанализировали послеоперационные осложнения, связанные с интраоперационным повреждением вегетативных нервов [50], сделав вывод, что концепция сохранения вегетативных нервов во время хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза должна быть стандартизирована и выполняться опытными хирургами-гинекологами, преимущественно в специализированных центрах, занимающихся хирургическим лечением эндометриоза.

1.3 Эндометриоз-ассоциированная тазовая боль, роль нейроангиогенеза в ее формировании и возможности ее оценки с использованием различных нейрональных маркеров

Хроническая тазовая боль (ХТБ) – это нециклическая боль продолжительностью 6 месяцев или более, локализующаяся в области таза, являющаяся достаточно тяжелой, вызывающей функциональную несостоятельность и требующая медикаментозного или хирургического лечения [182].

Этиология ХТБ может быть связана с различными заболеваниями: урологическими (рецидивирующий и/или интерстициальный цистит, нефролитиаз, мочекаменная болезнь и другие), желудочно-кишечными (синдром раздраженного кишечника, дивертикулез, полипоз и другие), сосудистыми, психологическими, заболеваниями нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Поэтому обоснованным является мультидисциплинарный подход к этому синдрому [20]. С точки зрения гинекологического и акушерского аспектов

ХТБ может быть вызвана рядом причин: наличием спаечного процесса органов малого таза и брюшной полости, послеоперационными осложнениями при различных гинекологических заболеваниях, воспалительными заболеваниями органов малого таза, эндометриозом, аденомиозом и другими. Последние данные говорят о том, что почти в 1/3 случаев причиной боли, по-видимому, является эндометриоз, а в другой трети – спайки [135].

Согласно мнению Howard [94], существует четыре наиболее распространенных расстройства, связанных с хронической тазовой болью: эндометриоз, спаечная болезнь, синдром раздраженного кишечника и интерстициальный цистит.

В независимости от того, развивается ли ХТБ в результате эндометриоза или является клиническим проявлением другой патологии, для нее характерны следующие клинические признаки [16]:

- постоянный или циклический характер болей в течение 6 месяцев;
- непропорциональность болевых ощущений степени повреждения ткани;
- неполное разрешение болей после ранее проведенного лечения вследствие истинного эффекта плацебо или тахифилаксии (быстро прогрессирующего снижения лечебного эффекта при повторном назначении медикаментозной терапии);
- сужение интересов, снижение физической и социальной активности, физическое и психическое истощение, социальная дезадаптация, концентрация внимания только на болевых ощущениях;
- следует помнить, что симптомы депрессии часто сопровождают ХТБ, но, с другой стороны, нередко боль является «маской» депрессии, т.е. собственно депрессивная симптоматика выступает в атипичной форме и скрыта под доминирующей в клинической картине болью;
- снижение сексуальной функции и потеря интереса к сексуальным отношениям вплоть до полного отказа от нее;

- изменение семейных взаимоотношений – для многих пациенток с ХТБ характерен неблагоприятный семейный анамнез (сложные отношения в семье, неудачный брак, отсутствие семьи и др.).

Хроническая тазовая боль значительно негативно влияет на качество жизни женщины, вызывая не только физический дискомфорт, но и психологические проблемы, в том числе проблемы в семье, связанные с неспособностью в достижении трудовых целей, и, в целом, снижении роли женщины в современном обществе [1, 4]. Mathias et al. в одном из своих исследований сообщают, что среди 5 263 американских женщин 773 (14,7%) отмечали наличие синдрома хронической тазовой боли в течение последних 3 месяцев, при этом в 61% случаев этиология боли была неизвестна. Было отмечено, что женщины, которым был поставлен диагноз эндометриоз, сообщали о наибольшем ухудшении здоровья, особенно в связи с болью во время или после полового акта, снижении трудоспособности из-за боли. Это представляет собой еще и проблему государственного финансирования, поскольку значительно увеличивает медицинские расходы на диагностику и терапию [54].

Патогенетические механизмы эндометриоз-ассоциированной ХТБ, связанные с эндометриозом ХТБ могут быть обусловлены ноцицептивными, воспалительными или нейропатическими механизмами, и, вероятно, все три из этих механизмов важны и взаимозависимы (рисунок 11) [14, 209].

Ноцицептивные раздражители могут усиливать или снижать гормональный, а, следовательно, и репродуктивный статус пациентки. В частности, эстрадиол (E2) является наиболее явным митогеном для ростовых и воспалительных процессов в эктопической эндометриоидной ткани. Прогестины широко используются в терапии симптомов эндометриоза как до, так и после операции. Несмотря на хороший эффект при их приеме, часть пациентов не реагируют на этот вид лечения. Это, вероятно, связано с общим снижением уровня рецепторов прогестерона (PRs) и, в частности, с отсутствием изоформы прогестерона В (PR-B), характерной для эндометриоидных имплантов [209]. С другой стороны, резистентность к прогестерону может частично зависеть, от потери корегуляции

Krueppel-like factor 9 (KLF9) от Wnt-сигнального компонента в стромальных клетках эндометрия человека [115].

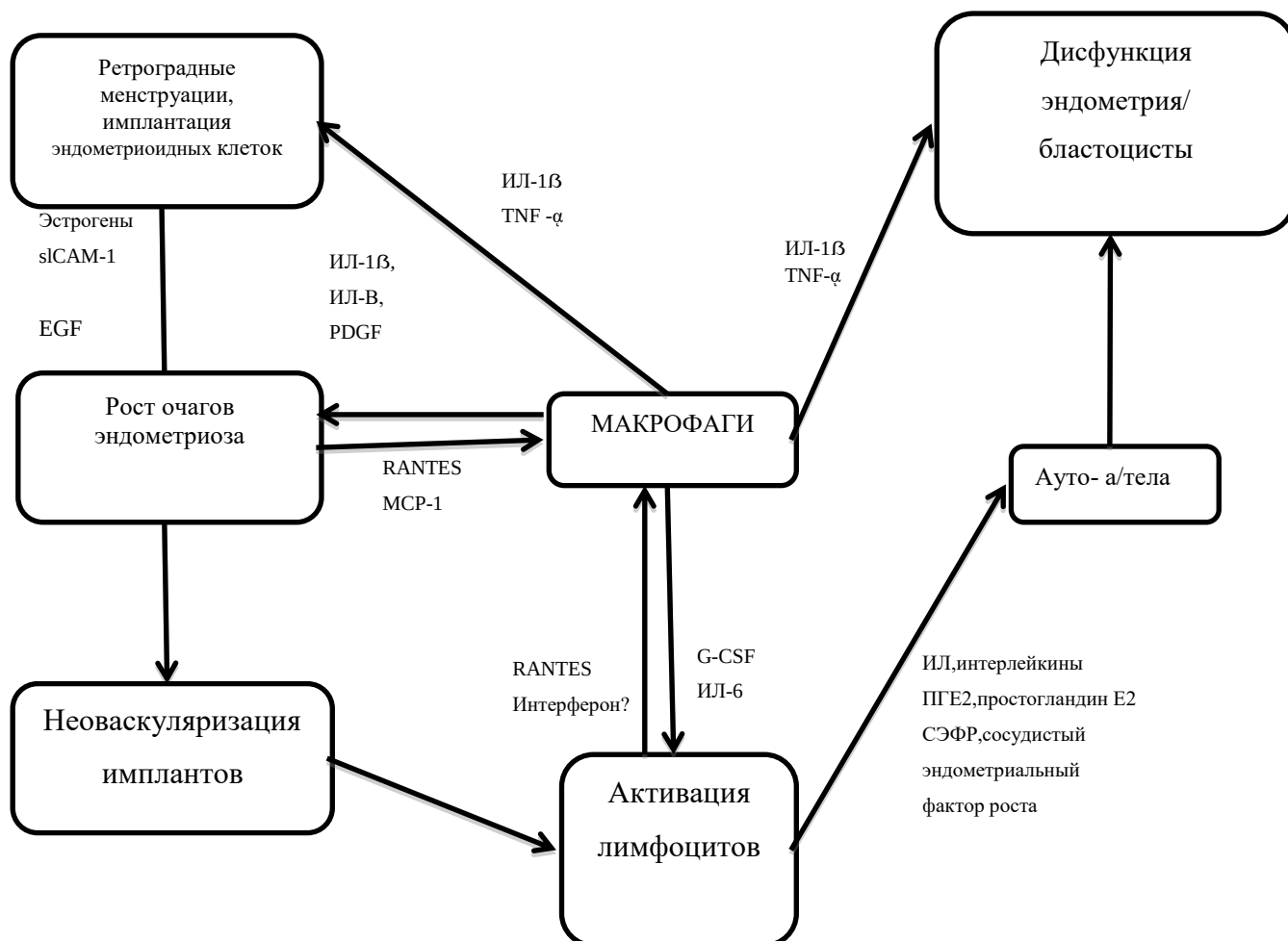


Рисунок 11 – Механизмы боли при эндометриозе

Помимо локального воспаления в зоне гетеротопий, которое может объяснять возникновение боли, ЦНС и периферическая нервная система (ПНС), по-видимому, влияют друг на друга, потому что нейроны ЦНС, реагирующие на стимуляцию органов репродуктивной системы, также реагируют и на стимуляцию кожи и других органов малого таза. В этой связи наблюдается динамическая взаимосвязь различных стимулов, поступающих в ЦНС по путям спинного мозга, ядрам спинного столба и ядрам солитарного тракта, которые в итоге могут управлять конечным ответом и восприятием боли пациента [38].

ХТБ может распространяться разными путями и быть обусловлена различными механизмами: одна из самых очевидных причин заключается в том, что эндометриоидное поражение может спровоцировать сдавление или инфильтрацию, и тем самым повреждение нервов малого таза [160]. Органы малого таза получают афферентную (чувствительную) и эфферентную (двигательную) иннервацию, которая обеспечивается симпатическими (T1-L2) и парасимпатическими (S2-S4) отделами нервной системы. Симпатическая иннервация осуществляется волокнами черепных нервов, соединяющимися с серым веществом спинного мозга через цепь симпатических паравертебральных ганглиев, парасимпатическая иннервация – волокнами, идущими в составе передних ветвей крестцовых нервов. Иннервация органов малого таза осуществляется весьма сложным комплексом, состоящим из подчревного, крестцового и яичникового сплетений [9, 13]. Именно эти сложные нервные пути, являются первичными звеньями, передающими болевые ощущения от органов малого таза в различные отделы головного мозга [9, 10].

Другие возможные причины возникновения ХТБ могут быть представлены увеличением фактора роста нервов (NGF) в области эндометриоидных очагов. Согласно литературным источникам в эндометриоидных гетеротопиях протекают процессы неонейрогенеза в результате чего происходит иннервация гетеротопии тонкими нервными волокнами [101, 179]. Состав этих волокон является переменным и включает в себя сенсорные, симпатические и парасимпатические типы. Каждый вид волокон выполняет собственную функцию и имеет разную экспрессию в зависимости от локализации эндометриоза [132]. Это может способствовать прогрессированию заболевания двумя различными способами: с одной стороны, провоцировать рост нервов и, таким образом, создавать новые болезненные афференты к ЦНС, а, с другой стороны, может рассматриваться как медиатор, усугубляющий ХТБ [51]. Кроме того, накопленные данные подтверждают, что эндометриоидные импланты могут стимулировать рост собственных нервных волокон за счет сенсорных и симпатических нервов. Сама ХТБ (ассоциированная или не ассоциированная с эндометриозом), по-видимому,

связана с характерной картиной пролиферации нервных волокон малого диаметра через строму миометрия матки [156]. Интересно, что эта иннервация более интенсивная в очагах ГИЭ в сравнении с другими типами поражения [164]. Возможным объяснением может быть то, что очаги ГИЭ чаще ассоциированы с ХТБ по сравнению с поверхностными формами эндометриоза. Согласно другой точки зрения [198], нет никаких различий в интенсивности перитонеального роста нервных волокон между пациентами с эндометриозом и контролем.

Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) может способствовать неоангиогенезу сосудов нервов и, соответственно, прорастанию нервных окончаний, таким образом, усугубляя ХТБ [157]. И последнее, не менее важное. ХТБ может возникать и усиливаться в связи с воспалением микроокружения брюшины: при эндометриозе происходят иммунные изменения в перитонеальной жидкости (ПЖ) и периферической крови, отчасти сопоставимые с таковыми при аутоиммунных заболеваниях. Многими авторами сообщается об увеличении числа, но не функции макрофагов, нарушениях функций и количества Т- и В-лимфоцитов, снижении количества и активности естественных «клеток-киллеров», нарушении апоптоза, изменении продукции цитокинов и других компонентов перитонеальной жидкости [105, 134]. Действительно, было показано преобладание Th1 профиля (воспалительных) цитокинов в ПЖ женщин с эндометриозом I-II стадий, тогда как Th2 профиль (профибротический, проангиогенный) цитокинов доминировал при тяжелом эндометриозе [178]. Кроме того, система путей апоптоза Fas/FasL постепенно дисрегулируется на протяжении всего течения заболевания, в результате чего эндометриоидные клетки не подвергаются Fas/FasL-опосредованному апоптозу, поскольку они не получают сигнал о гибели от моноклеарных клеток перитонеальной жидкости, таким образом имплантируя себя и выживая за пределами матки. Как это ни парадоксально, эндометриоидные клетки сами приобретают способность уничтожать моноклеарные клетки перитонеальной жидкости, что позволяет им закрепиться в брюшине, которая, в свою очередь, становится иммунной привилегированной средой [73].

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать вывод, что одной из ключевых задач в изучении механизмов формирования эндометриоза и эндометриоз-ассоциированной боли является понимание вовлеченности нервных волокон в развитие эндометриозной болезни и определение экспрессии симпатического и парасимпатического типов волокон при различных видах эндометриоза с возможностью дальнейшего анализа их количественного соотношения и взаимной локализации, особенно при оперативных методах лечения.

Для визуализации нервных терминалей в настоящее время используют иммуногистохимический метод с применением различных нейрональных маркеров, каждый из которых обладает чувствительностью к различным типам нервного волокна. Наиболее широко применяется общий маркер нервных терминалей PGP 9.5 позволяющий определить общее количество нервных окончаний, но, не отражающий их функциональный потенциал. Активное исследование иннервации при различных формах заболеваний привело к разработке методики позволяющей определить тип волокна входящего в состав пучка, однако это требует учета особенностей пространственной ориентировки терминалей в изучаемых тканях и органах. Для определения локальных, мелких терминалей класса С существуют методики, разработанные именно при изучении эндометриоза. Базисными в этих работах является применение нейрональных маркеров не только отражающих отношение нервного волокна к симпатическому или парасимпатическому отделу, но и являющиеся динамическими показателями существования этого заболевания и его прогрессии [58, 195]. Эти работы послужили основой для выбора специфических нейрональных маркеров и методик их оценки.

Обоснование используемых при исследовании нейрональных маркеров

Вазоактивный кишечный пептид (VIP) является полипептидом, идентифицированным впервые в ЖКТ и получившем название из-за выраженного вазотропного действия, регулирующего кишечный кровоток [204].

Свое действие VIP оказывает через специфические рецепторы VPAC1 и VPAC2, которые принадлежат к группе В семейства рецепторов, связанных с G-белком. VIP широко распространен в высоких концентрациях в пищеварительном тракте и нервной системе. Основными функциями VIP является вазодилатация, специфичная для органов. Однако, данный пептид имеет и другие функции, например, он способствует секреции инсулина и глюкагона зависимым от глюкозы образом. VIP связан с регуляцией гормонов гипофиза, оказывая свое действие *in vivo* как пролактин (PRL) стимулируя высвобождение гормонов роста (GH). Вазоактивный кишечный пептид является важным регуляторным элементом в процессах воспаления и работы парасимпатической нервной системы. В ответ на альтерацию происходит активация провоспалительных цитокинов и секреция противовоспалительных факторов, к которым относится нейропептид VIP. Источником VIP в данном случае могут служить как, пептидергические нейроны, так и клетки иммунной системы. VIP ингибирует выработку провоспалительных факторов TNF- α , IL-6, IL-12 и оксида азота, а также стимулирует выработку противовоспалительного цитокина IL-10.

Следует отметить, что VIP способен действовать, как фактор роста в условия нормы и репарации [202], а также при опухолевом процессе [147, 206], ингибировать апоптоз, по средствам стимуляции Bcl2, или ингибируя активность каспазы 3, в каскадных превращениях [62]. Ряд исследований продемонстрировало способность VIP снижать степень инвазии опухолей через различные пути [141]. Согласно литературным данным, VIP-содержащие нервные окончания локализованы во всех органах, относящихся к женской репродуктивной системе. Наибольшее количество таких нервных окончаний распространено во влагалище, шейке матки и клиторе, меньшее их количество находится в теле матки, фаллопиевых трубах и яичниках. Матка иннервируется VIP иммунореактивными нервами, происходящими из парацервикального ганглия. К тому же, данный маркер присутствует в эпителиальных клетках, клетках кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры [52].

Установлено, что VIP стимулирует активность аденилатциклазы в мембранах клеток функционального слоя эндометрия человека и увеличивает содержание циклического АМР в изолированных гладкомышечных клетках миометрия человека. Такой молекулярный механизм позволяет предположить, что вазоактивный кишечный пептид принимает участие в процессах расслабления гладкой мускулатуры, функционировании яичников путем стимуляции стероидогенеза [189]. Экспрессия VIP возрастает при повышенных концентрациях эстрадиола и снижается под воздействием прогестерона. Это свидетельствует о том, что экспрессия данного белка меняется при эндометриозной болезни, характеризующейся локальным повышением продукции эстрогенов, резистентностью к прогестерону, что позволяет рассматривать его, как перспективный диагностический маркер при данной патологии [192].

В настоящее время опубликована достаточно зарубежных и отечественных работ демонстрирующих что экспрессия VIP повышается при эндометриозе и имеет корреляции со степенью болевого синдрома, а так же может определяться в сыворотке крови и использоваться как значимый прогностический маркер [69, 75, 203]. Однако эти исследования не рассматривают данный маркер как один из специфических маркеров парасимпатической системы и участник многих процессов в тканях репродуктивной системы, таких как репарация за счет подавления апоптоза, регуляции неоваскулогенеза в норме и в ответ на повреждение.

В репродуктивных органах, в том числе в функциональном слое эндометрия находится небольшое количество миелинизированных и немиелинизированных нервных волокон, количество которых и природа может меняться при эндометриозе, с смещением в сторону преобладания симпатических, парасимпатических или сенсорных терминалей. Работа Р. Li [142], посвященная 3-D визуализации сосудисто-нервных и лимфатических сосудов в связках матки продемонстрировала что VIP может быть использован в качестве маркера парасимпатических нервных окончаний с получением достоверных результатов,

что может быть использовано для улучшения техник хирургического лечения эндометриоза.

Таким образом становится очевидно, что вазоактивный кишечный пептид может с успехом применяться в целях визуализации нервных волокон в эндометриоидных гетеротопиях и функциональном эндометрии, у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Достоинством данного маркера является его специфичность к парасимпатической составляющей в структуре нервных волокон, которая превосходит чувствительность других нейрональных маркеров, таких как PGP 9.5. Однако, следует учитывать, что VIP экспрессируется клетками иммунной системы и эпителия, что может затруднять визуализацию именно нервных терминалей, но может служить маркером репаративных процессов. Поэтому для исследования целесообразно использовать маркеры с перекрестным и противоположным механизмами действия и связывания, что позволит с большей достоверностью определить нервные терминали. В качестве перекрестных маркеров нами были выбраны тирозин гидроксилаза, субстанция-Р и Периферин.

Тирозин гидроксилаза (ТН) является членом семейства ферментов, которое также содержит ароматические аминокислотные гидроксиллазы. Данный фермент участвует в синтезе катехоламинов. ТН катализирует гидроксилирование тирозина до L-ДОФА при помощи тетрагидробиоптерина и молекулярного кислорода для превращения тирозина в ДОФА. Катехоламины: дофамин, адреналин и норадреналин- являются продуктами этого пути. В дальнейшем они принимают участие в важных процессах гормональной и нейротрансмиттерной регуляции как в центральной, так и в периферической нервной системе [106, 110].

В норме экспрессия тирозин гидроксиллазы локализована в коре надпочечников и в значительно меньшей степени внутри симпатических нервных окончаний. Современные исследования показали, что в синаптических синапсах тирозин гидроксила представлена не только белком, но и молекулами РНК, которые синтезируются в ядрах нервных клеток и затем оттуда транспортируются непосредственно в синапс, где способны транслироваться локально [190].

В настоящее время ТН является одним из самых популярных маркеров, используемых для выявления симпатических нервных окончаний в первую очередь для определения степени повреждения нервов при оперативном лечении, риска развития осложнений в послеоперационном периоде и разработке новых путей оперативного вмешательства [25].

Вместе с этим было опубликовано множество работ, в которых оценивалось изменение симпатической иннервации при наружном генитальном эндометриозе различной локализации с использованием антител к тирозину гидроксилазе. Большинство этих исследований было приведено в обзоре М. Morotti et al. (2014). Согласно данным, полученным на тот момент, при перитонеальном эндометриозе происходит снижение ТН-положительных волокон, как в гетеротопиях, так и в самой брюшине по сравнению с контролем. Сходная картина наблюдается и при кишечном эндометриозе. В тоже время при эндометриозе крестцово-маточных связок и ректовагинальном эндометриозе количество симпатических волокон значительно возрастало в эндометриоидных инфильтратах [150].

Это еще раз демонстрирует гетерогенность форм эндометриоза по локализации, патогенетическим механизмам развития, способности к прогрессии и возможности использования ТГ как высоко специфического, чувствительного и патогенетического маркера.

Для эндометриоза любой локализации характерно развитие повреждение ткани с развитием воспаления а следовательно и репарации. Эндометриоз является хроническим заболеванием и протекает с периодами обострений, ремиссий и имеет морфологическую картину продуктивного воспаления с участием и пролиферацией различных элементов ткани. Зона развития эндометриоза всегда затрагивает брюшину и соединительную ткань и при развитии продуктивного воспаления характеризуется обязательной пролиферацией сосудов, мелких, безмиелиновых. нервных волокон. Для исследования степени регенерации, активации роста сосудов и нервов используют как VIP так и специфический маркер роста мелких дистантных нервов – периферин.

Периферин – относится к белкам промежуточных филаментов 3-го типа. В эту группу также относятся десмин, глиальный фибриллярный кислый белок и виментин. Все эти белки являются цитоплазматическими и имеют сходную первичную структуру и ряд функций. Эти белки являются высоко динамичными и неотъемлемыми компонентами цитоскелета клеток мышц, мозга и мезенхимальных клеток, обеспечивая устойчивость к механическим нагрузкам, и что наиболее важно, они облегчают эффективную интеграцию структуры и функции, обеспечивая строительную основу для оптимального клеточного ответа на биохимические стрессы и защиту клеток от старения, болезни и гибели.

Периферин впервые был описан в 1983 году Portier et al. [151] и синтезирован в 1988 году Leonard et al. [123]. Перифериновая иммунореактивность ограничивается вегетативными и сенсорными нейронами и двигательными нейронами во время развития и во взрослом организме. Высокий уровень экспрессии периферина во время развития и повышение уровня периферина на отростках аксонов [23] предлагают его роль в аксональном наведении и регенерации. Тем не менее, точная функция периферина и его изоформ до сих пор до конца не изучена. Однако, периферин-дефицитные мыши демонстрируют значительное снижение немиелинизированных сенсорных аксонов [159]. Эти данные предполагают роль периферина в развитии подмножества сенсорных нейронов. Периферин активируется при повреждении аксонов. Предполагается, что повышение уровня Per является регенеративным ответом, но сложные посттрансляционные превращения могут подтолкнуть регенеративный ответ к патологическому процессу [70]. По аналогии с GFAP, избыточная экспрессия периферина вредна для клеток, так как это вызывает нейродегенерацию и в конечном итоге смерть нейронов [124].

Варианты сплайсинга периферинов были вовлечены в развитие амиотрофоневротического склероза. В эксперименте выключение сплайсинга Per 61 приводит к включению периферинов и нейрофиламентов и вызывает нейротоксичность *in vitro* [19]. Экспрессия периферина резко увеличивается в двигательных нейронах при травме, например, седалищного нерва, повреждении

мозга при окклюзии мозговой артерии. Эти исследования показали, что в каждом случае периферин биохимически индивидуален [70]. Работ по изучению Периферина при эндометриозе нам найти не удалось, однако есть большое количество исследований с применением этого маркера при изучении мужской половой сферы, при простатэктомии и других оперативных вмешательствах, сопряженных с повреждением нервов и возможностью развития в послеоперационном периоде осложнений в виде дисфункции ряда органов и систем. Поэтому, учитывая особенности роста, распространения и активного повреждения нервных стволов при эндометриозе, периферин может помочь в понимании активности репаративных процессов и возможности снижения послеоперационных осложнений при хирургическом лечении эндометриоза.

Использование этого маркера дает возможность понять, как быстро будет происходить репарация нервов, сосудов в ответ на повреждение гетеротопией или в ходе хирургической операции и будет ли это влиять на послеоперационные осложнения [23, 32, 70, 208].

Субстанция Р (SP) – является членом семейства пептидных нейротрансмиттеров семейства тахикининов, а именно SP, нейрокинин А (NKA) и нейрокинин В (NKB). Основная функция SP в урогенитальном тракте сводится к регуляции кровотока, активности гладких мышц и обеспечении чувствительности. Основным эффектом в центральных органах – это регуляция высвобождения гонадотропинов и пролактина из гипофиза и регуляция гонадо-гипоталамической обратной связи. Интересно, что введение SP имитирует аспекты нейрогенного воспаления, вызывая вазодилатацию, экстравазацию плазмы и миграцию иммунных клеток, что позволяет предположить, что SP может играть важную роль в процессах воспаления, менструации и родовой деятельности. В ряде работ [140] продемонстрировано, что SP участвует в трансдифференцировки фибробластов в миофибробласты, превращают стромальные клетки в клетки гладких мышц в очагах эндометриоза, что в конечном итоге приводит к фиброзу. Все вместе указывает на роль этого трансммиттера как фактора, участвующего в

хронизации эндометриоза, обеспечивающего процесс повторного нейрогенного повреждения и репарации с исходом в фиброз.

Резюме. Эндометриоз является нерешенной проблемой современной гинекологии. Большая социальная и практическая значимость данного заболевания обуславливает множество проводимых клинических исследований, затрагивающих вопросы патогенеза, диагностики, медикаментозного и хирургического лечения. В течение последних десяти лет достигнуто значимое развитие в изучении нейроанатомии малого таза и развитии нерв-сберегающих методик хирургического лечения эндометриоза. Кроме того, одной из ключевых задач в изучении механизмов формирования эндометриоза и эндометриоз-ассоциированной боли является понимание вовлеченности симпатического и парасимпатического типов волокон с возможностью дальнейшего анализа их количественного соотношения при помощи нейрональных маркеров. Результаты различных исследований носят дискуссионный характер, а необходимость совершенствования методик лечения эндометриоза послужила основанием для проведения данного диссертационного исследования.

ГЛАВА 2

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК

2.1 Клинико-анамнестические характеристики пациенток исследуемых групп

В период с 2016 по 2019 гг. были обследованы и прооперированы 147 женщин, среди которых 118 (80,3%) пациенток были прооперированы по поводу глубокого инфильтративного эндометриоза (ГИЭ), подтвержденного интраоперационно и гистологически, а 29 (19,7%) пациенток были прооперированы в связи с бесплодием, у этой группы пациенток интраоперационно эндометриоз подтвержден не был. Данные группы пациенток были распределены по этапам исследования, которые были описаны выше: 1 этап – хирургическое лечения эндометриоза различными хирургическими методиками и определение психопрофиля пациенток с эндометриозом и без него; 2 этап – морфологическое и иммуногистохимическое исследования; 3 этап – динамическое наблюдение за пациентками, анализ послеоперационных осложнений, оценка динамики жалоб, связанных с болевым синдромом и изменение качества жизни и сексуальной функции.

Группу хирургического лечения эндометриоза (118 пациенток) составили 71 (60,2%) пациентка (группа А), обследованные и прооперированные в онкологическом отделении № 7 (онкогинекологии) клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ на базе кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Беженарь В.Ф.) и 47 (39,8%) пациенток (группа Б), обследованных и прооперированных в гинекологическом отделении № 1 с операционным блоком ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им.Д.О.Отта» (заведующая отделением – к.м.н. Цыпурдеева А.А.). Клинические данные по обследованию и хирургическому

лечению пациенток группы Б были получены путем ретроспективного анализа клинические истории болезни, а также путем анкетирования и опроса пациенток в послеоперационном периоде. 29 пациенток (контрольная группа), которые оперировались по поводу бесплодия, и у которых эндометриоз не подтвержден, обследованы и прооперированы в онкологическом отделении № 7 (онкогинекологии) клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ.

Возраст пациенток, включенных в исследование, составил от 20 до 44 лет, медианное значение возраста составило 33 года, при этом у пациенток группы А, прооперированных с применением нерв-сберегающей методики, медианный возраст составил $33,23 \pm 5,3$ лет, в группе Б – $32,27 \pm 8$ лет, группы достоверных отличий по возрасту пациентки двух групп не имели ($p > 0,05$).

При анализе жалоб пациенток групп А и Б установлено, что основной жалобой пациенток был болевой синдром: дисменорея у всех исследуемых женщин обеих групп (медианная интенсивность боли по ВАШ составила 7 (6;9) и 8 (7;9) соответственно), диспареуния у 50 женщин (70%) и у 36 женщин (77%) (медианная интенсивность боли по ВАШ составила 4 (0;7) и 5 (3;7) соответственно), хроническая тазовая боль у 47 женщин (66%) и у 53 женщин (53%) (медианная интенсивность боли по ВАШ составила 4 (0;6) и 3 (0;7) соответственно).

Нарушение менструальной функции по типу гиперполименореи у обследованных групп А и Б встречались в 73,9% и 69,7% случаев, репродуктивной функции в 31% (22 пациентки) и 31% (22 пациентки) и в 43% (20 пациенток) случаев соответственно. Частота первичного и вторичного бесплодия в группе А составила 32% (7 пациенток) и 68% (15 пациенток) соответственно, а в группе Б 30% (6 пациенток) и 70 процентах случаев соответственно (рисунок 12).

Медианное значение длительности бесплодия в группе А составило 3 (2;8) года, в группе Б – 4 (1,5;6) года (рисунок 13). По длительности бесплодия группы значимо не различались.

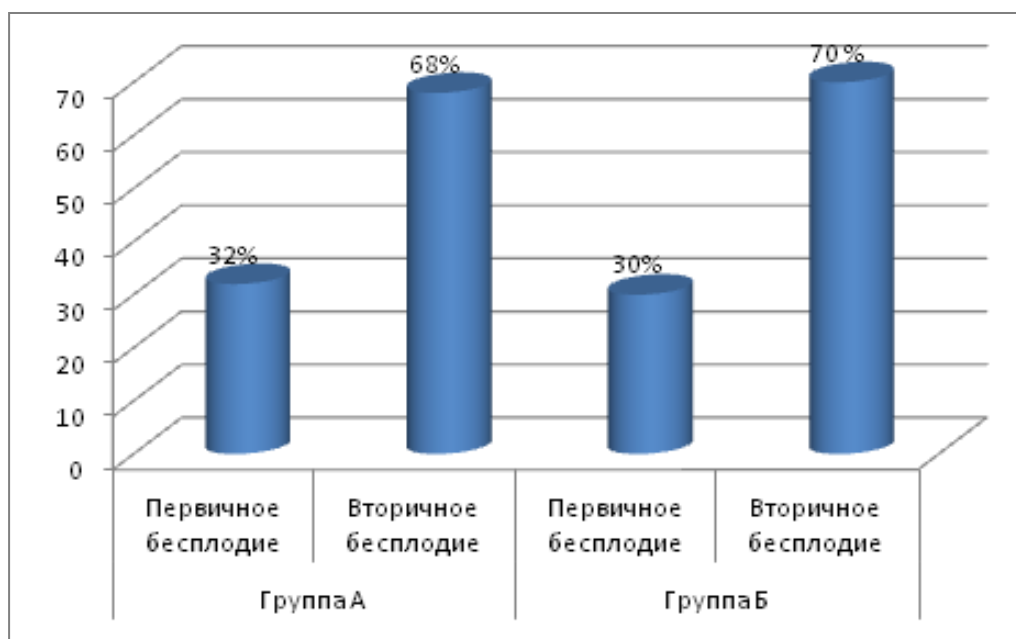


Рисунок 12 – Частота первичного и вторичного бесплодия у групп А и Б

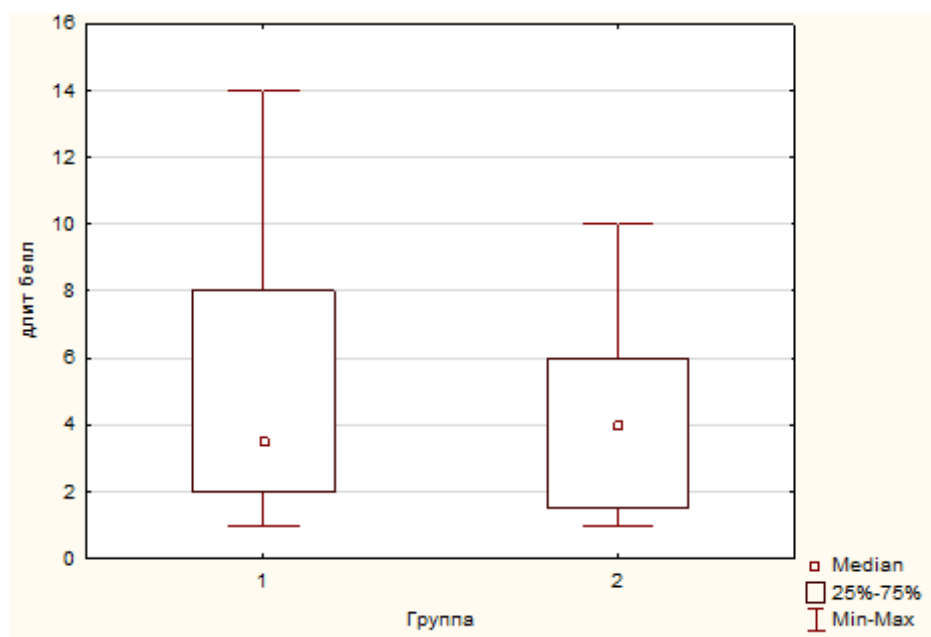


Рисунок 13 – Диаграмма размаха длительности бесплодия у пациенток групп А и Б

Проведен анализ генеративной функции у пациенток групп А и Б, группы были однородны по данному показателю. Так в группах А и Б частота родов составила 23% (16) и 30% (14), частота искусственных абортс 20% (14) и 19% (9), частота самопроизвольных абортс 10% (7) и 17 (8) соответственно.

У 6 (8%) пациенток подгруппы А и 8 (17%) пациенток группы Б отмечалось нарушение мочеиспускания (в дни менструации: боль, примесь крови в моче при мочеиспускании). У 16 (23%) пациенток группы А и у 20, (42%) пациенток группы Б отмечалось нарушение дефекации (преимущественно в дни менструации: кровь в стуле, боль при дефекации, жидкий стул, «карандашевидный» стул).

Группы были однородны по всем вышеописанным показателям (таблица 5), кроме нарушения дефекации до оперативного лечения: в группе Б их было значительно больше ($p=0,0006$).

Таблица 5 – Клинические характеристики пациенток групп А и Б

Параметр	Группа А (n=71)		Группа Б (n=47)		Р, уровень значимости проверки гипотезы об однородности групп
Возраст	33,23±5,3		32,27±5,8		0,61
СА 125	38,5 (18,4; 61)		29 (11; 60)		0,33
АМГ	2,36 (1,13; 3,1)		2,34 (0,995; 3,3)		0,78
Интенсивность дисменореи, ВАШ	7 (6;9)		8 (7;9)		0,09
Интенсивности диспареунии, ВАШ	4 (0;7)		5 (3;7)		0,26
Интенсивность хронической тазовой боли, ВАШ	4 (0;6)		3 (0;7)		0,34
Нарушение мочеиспускания	6 пациенток (8%)		8 пациенток (7%)		0,24
Нарушение стула	16 пациенток (23%)		20 пациенток (42%)		0,0006
Бесплодие	22 пациентки (31%)		20 пациенток (43%)		0,19
Тип бесплодия	первичное	вторичное	первичное	вторичное	
	7 пациенток (32%)	15 пациенток (68%)	6 пациенток (30%)	14 пациенток (70%)	1,0

Давность дебюта жалоб в группе А составила 4 (2;6) года, в группе Б – 7 (4;12) лет, что имело значимое различие ($p=0,002$).

В анамнезе у пациенток обеих обследованных групп наблюдались различные экстрагенитальные заболевания. Преимущественно отмечалось сочетание двух и более хронических соматических заболеваний. В таблице 6 указана структура экстрагенитальной патологии у обеих групп. Группы А и Б статистически значимо не отличались ($p>0,05$).

Таблица 6 – Структура соматической патологии в группах А и Б, $p>0,05$

Заболевания	Группа А (n=71)		Группа Б (n=47)	
	п	%	п	%
Сердечно-сосудистой системы	12	17	9	19
Желудочно-кишечного тракта	24	34	19	41
Дыхательной системы	10	15	8	17
Молочных желез	5	7	10	21
Органов зрения	7	10	8	17
Мочевыделительной системы	19	27	18	38
Кожные	7	10	11	23
Эндокринной системы	8	11	11	23
Травмы	4	6	4	9

В группах исследования А и Б отмечена высокая частота перенесенных в анамнезе гинекологических заболеваний, они представлены в таблице 7, группы по данному показателю были однородны ($p>0,05$).

Таблица 7 – Структура гинекологической патологии в группах А и Б ($p>0,05$)

Заболевания	Группа А (n=71)		Группа Б (n=47)	
	п	%	п	%
Хронический кольпит/цервици	24	34	24	51
Эктопия шейки матки	18	25	9	19
Хронический сальпингоофорит	10	14	8	17

Продолжение таблицы 7

Заболевания	Группа А (n=71)		Группа Б (n=47)	
	п	%	п	%
ИППП	19	27	10	22
Миома матки	10	14	5	11
Хронический эндометрит	12	17	8	17
Внутриматочные синехии	2	3	3	6
Гиперпластические процессы эндометрия	12	17	7	15
Пороки развития внутренних половых органов (внутриматочная перегородка)	2	3	1	2
Доброкачественные кисты яичников	5	7	6	13

По соотношению первичного и повторного оперативного лечения по поводу эндометриоза группы не различались ($p=0,13$, рисунки 14, 15). В группе А у 29 пациенток (41%) в анамнезе была 1 операция по поводу эндометриоза, у 5 пациенток (7%) – 2 операции, у 37 пациенток (52%) операций по поводу эндометриоза не было. В группе Б у 21 пациентки (45%) в анамнезе была 1 операция по поводу эндометриоза, у 8 пациенток (17%) – 2 операции, 1 пациентки (3%) – 3 операции, у 17 пациенток (36%) операций по поводу эндометриоза не было.

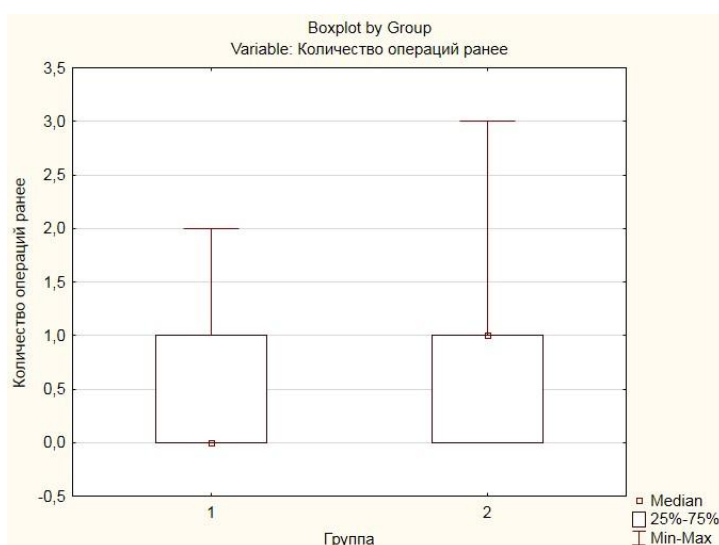


Рисунок 14 – Диаграмма размаха количества операций по поводу эндометриоза в анамнезе у пациенток групп А и Б

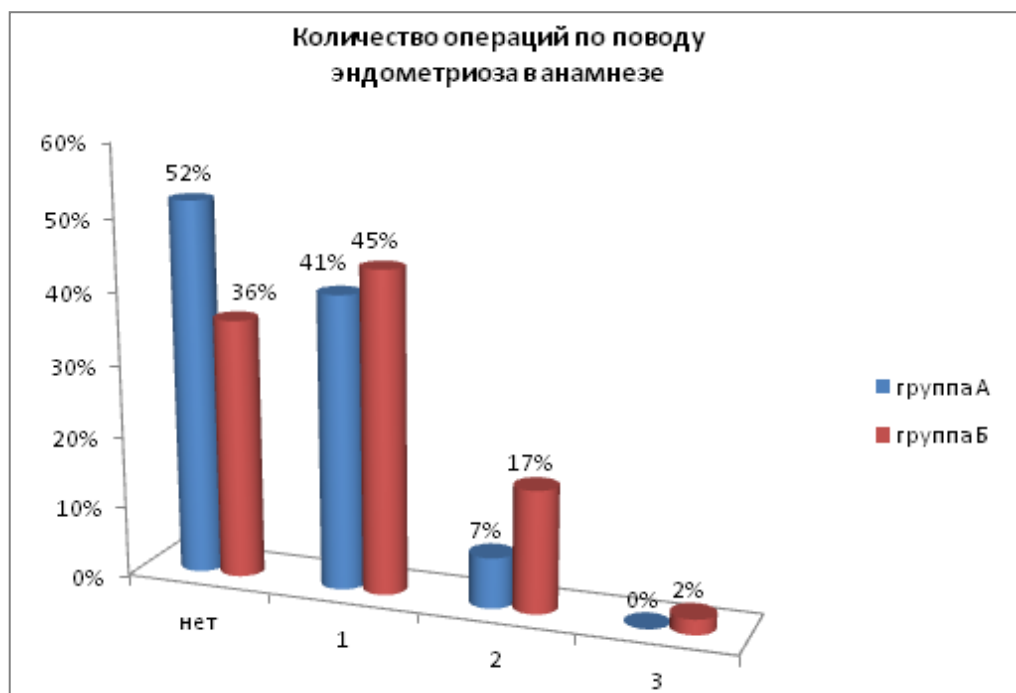


Рисунок 15 – Количество ранее выполненных операций по поводу эндометриоза в группах А и Б

Нами была проанализирована терапия, рекомендованная пациенткам после предыдущего хирургического лечения эндометриоза (если таких операций было несколько, то мы учитывали лечение после последней операции). Из 68 пациенток, ранее оперированных по поводу эндометриоза, 24 пациентки (35%) не получали никакого лечения после последней операции по поводу эндометриоза: 23 пациенткам (34%) было рекомендовано планировать беременность при наличии репродуктивных планов или наблюдаться у гинеколога по месту жительства, выполняя УЗИ органов малого таза 1 раз в месяц, а 1 пациентке (1%) сразу же после хирургического лечения было рекомендовано планировать беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. 17 пациенток (25%) получали АГнРГ в течение 6 месяцев, после окончания терапии АГнРГ другого медикаментозного лечения не получали. 16 пациенток (23%) получали препарат группы Диеногеста, 10 пациенток (14%) препарат группы ингибиторов ароматазы, после в среднем одного года лечения медикаментозная терапия была прекращена. 1 пациентке (1%) был рекомендован прием КОК, который она принимала, в непрерывном режиме, рецидив произошел на фоне приема КОК (рисунок 16).

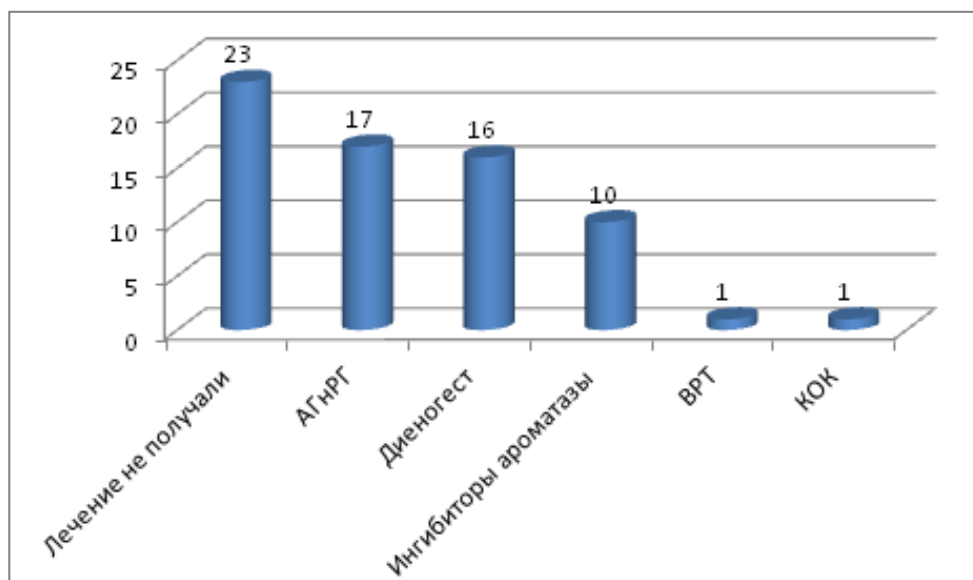


Рисунок 16 – Рекомендации по гормонотерапии и выполнению BPT после последнего хирургического лечения эндометриоза у пациенток с рецидивом

Важно отметить, что до предыдущего хирургического лечения 38 пациенток (53%) группы А и 29 пациенток (62%) группы Б получали различную медикаментозную терапию (преимущественно это были КОК и НПВС, по назначаемой терапии обе группы значимо не различались). Однако ни одна из опрошенных пациенток не смогла сказать, что на фоне медикаментозного лечения достигнуто значимое снижение боли или улучшение качества жизни.

На этапе предоперационного обследования всем пациенткам определялись уровень АМГ, медианные значения которого в группах А и Б составили 2,36 (1,13; 3,1) и 2,34 (0,995; 3,3), и уровень СА-125, медианный уровень которого составил 38,5 (18,4; 61) и 29 (11; 60) соответственно таблица 5, по показателям данных гормонов группы также значимо не различались.

На догоспитальном этапе всем женщинам исследуемых групп А и Б выполнялось УЗИ органов малого таза (амбулаторно), МРТ органов малого таза с контрастированием – 34 (48%) и 19 (40%) пациенткам, колоноскопия – 18 (25%) и 7 (15%) пациенткам групп А и Б соответственно. Отмечено, что по данным УЗИ органов малого таза инфильтративная форма эндометриоза была диагностирована лишь у 3 (3%) и 2 пациенток (4%), УЗИ «без патологии» – у 5 (7%) и 5 пациенток

(11%) групп А и Б соответственно. Преимущественно на УЗИ описывались признаки аденомиоза и эндометриом яичников. Однако важно отметить, что при выполнении повторного ультразвукового исследования органов малого таза в связи с подозрением на наличие глубокого инфильтративного эндометриоза в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова частота определения эндометриоидных инфильтратов оставила 80% (у 57 пациенток из 71), рисунки 17, 18.



Рисунок 17 – Трансректальное ультразвуковое исследование:
визуализация эндометриоидного инфильтрата сигмовидной кишки



Рисунок 18 – Трансвагинальное ультразвуковое исследование:
визуализация ретроцервикального эндометриоидного инфильтрата

По заключению МРТ органов малого таза достоверно чаще ($p=0,01$) были описаны инфильтративные формы эндометриоза: у 26 (77%) и 15 пациенток (78 %) в группах А и Б соответственно (рисунок 19). По результатам колоноскопии только у 3 пациенток подгруппы А были описаны косвенные признаки наличия эндометриоза ректосигмоидного отдела толстой кишки за счет сдавления кишки извне.

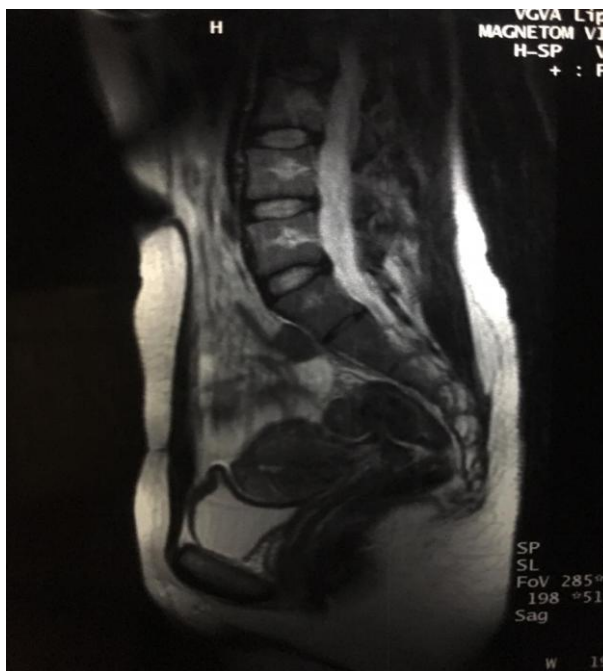


Рисунок 19 – МРТ органов малого таза, сагиттальный срез.

На данном изображении визуализируется ретроцервикальный эндометриоидный инфильтрат, за счет которого сигмовидная кишка плотно фиксирована к перешейку, задней стенке матки

При проведении объективного гинекологического осмотра в подгруппах А и Б у 9% и 11% пациенток соответственно имелись очаги эндометриоза при осмотре в «зеркала»; в 94 и 90% соответственно имелись данные за наличие эндометриоидного инфильтрата: наличие болезненного инфильтрата в области заднего свода, ретроцервикальной зоне, в зоне крестцово-маточных связок, а при отсутствии пальпируемого эндометриоидного инфильтрата определялась тяжесть крестцово-маточных связок, пальпация которых также была болезненной (рисунок 20).

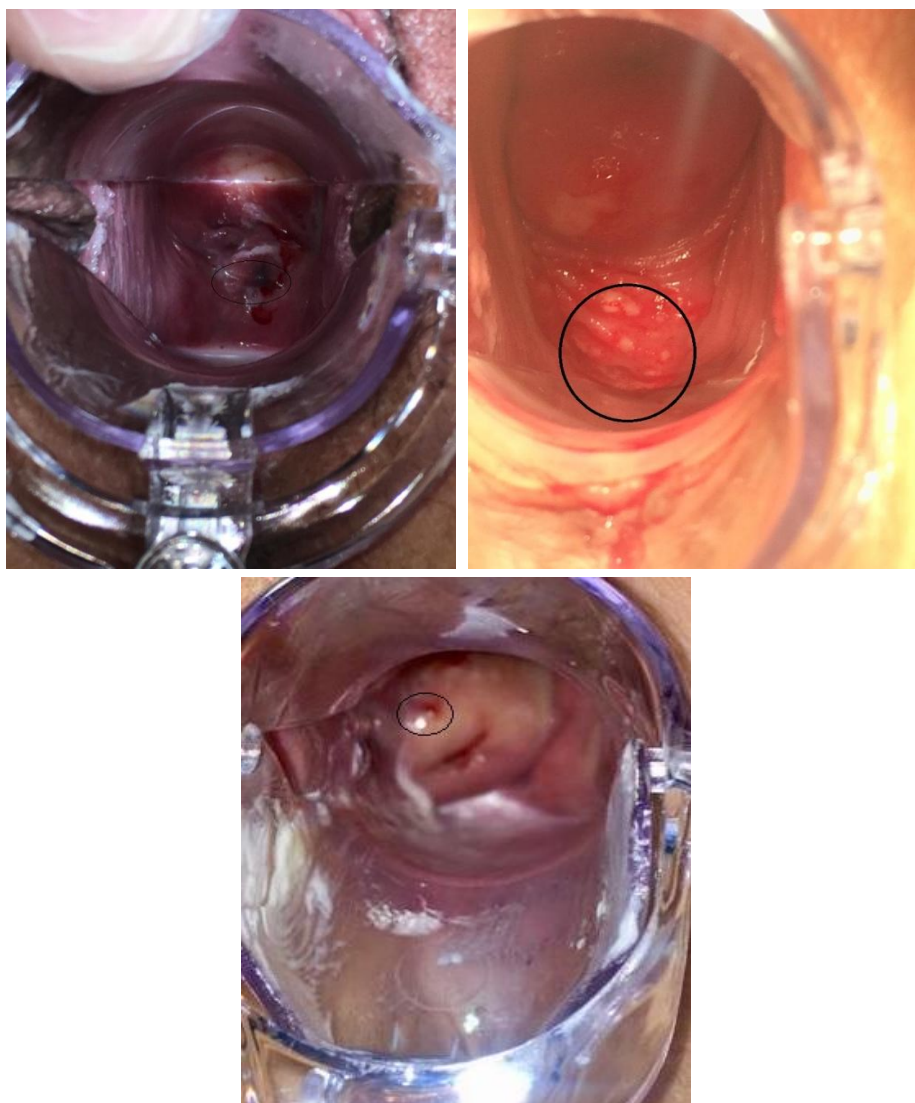


Рисунок 20 – Визуализация эндометриоидных очагов в переднем, заднем сводах и на шейке матки при гинекологическом осмотре в «зеркала»

Резюме. Клинико-анамнестическая оценка больных показала, что все пациентки, включенные в исследование, соответствовали критериям включения; степень тяжести ретроцервикального эндометриоза соответствовала IV стадии; группы сравнения были однородны. Пациентки были разделены по группам, в зависимости от применяемой методики хирургического лечения. Всем пациенткам, включенным в исследование, выполнено лапароскопическое хирургическое лечение с гистологической верификацией эндометриоза и иммуногистохимическое исследование эндометриоидного инфильтрата, эндометрия и неизменной тазовой брюшины согласно задачам исследования. Результаты оценки эффективности хирургического лечения представлены в главе 3.

2.2 Эмоциональные и личностные особенности пациенток, особенности восприятия боли пациентками с эндометриозом и без него

Данный этап исследования проводился совместно с кафедрой общей и клинической психологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ (заведующая кафедрой – д.п.н., профессор Исаева Е.Р.).

В *основную группу* (группа 1) вошли 27 женщин с болевым синдромом и диагнозом «эндометриоз» в возрасте от 22 до 45 лет, которые проходили лечение в отделении онкогинекологии № 7 клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ. Диагноз у всех женщин установлен на основании клинико-инструментальных методов, и был подтвержден во время проведения лапароскопии и гистологически. Бесплодие (первичное и вторичное) наблюдалось у 18,51% обследованных женщин, при этом 29,62% женщин имели детей. Основным клиническим проявлением при различных локализациях эндометриоза был болевой синдром, который при оценке с помощью визуальной аналоговой шкалы и шкалы оценки боли Мак-Гилла соответствовал умеренной и выраженной степени. Синдром хронической тазовой боли был установлен у 29,62% пациенток. В браке состояли 11 женщин, в гражданском браке – 13, и 3 женщины не состояли в отношениях. В обследованной группе женщины в основном имели высшее образование – 20 человек, средне-специальное – 6, неоконченное высшее образование – 1 человек. 92,59% на момент обследования имели трудовую деятельность, в основном в сфере финансов и управления (48%).

В *группу сравнения* (группа 2) вошли 29 женщин без диагностированного гинекологического заболевания и не имеющие болевого синдрома в возрасте от 20 до 45 лет. Большая часть женщин не состояли в отношениях на момент обследования (14), замужем были 5 женщин, в гражданском браке – 11. Высшее образование имели 12 женщин, средне-специальное – 6, неоконченное высшее – 11.

Была выполнена проверка обеих групп исследования на однородность и нормальность распределения: пациентки групп 1 и 2 по всем показателям исследования были однородны, распределение выборки было нормальным.

Исследование эмоционально-личностных особенностей и удовлетворенности качеством жизни

Статистически достоверно подтверждено, что женщины с болевой формой эндометриоза обладают бóльшей выраженностью черт пассивности, терпения, зависимостью, склонностью к подчинению, чем женщины без гинекологической патологии (таблица 8).

Таблица 8 – Сравнение средних значений по методике «Гиссенский личностный опросник» в группах 1 и 2, баллы

Шкала	Группа		Уровень достоверности различий, p
	1 (эндометриоз)	2 (пациентки без эндометриоза)	
Социальное одобрение	(28,93±5,59)	(28,83±6,17)	0,950
Доминантность (обратная шкала)	(22,63±4,89)	(21,48±5,11)	0,048
Контроль	(25,89±3,77)	(25,86±4,11)	0,979
Преобладающее настроение	(30,15±7,89)	(28,93±8,15)	0,400
Открытость	(22,33±5,14)	(20,59±5,66)	0,134
Социальные способности	(17,04±5,12)	(16,52±5,56)	0,575

Женщин с эндометриозом отличала склонность к ответственно-великодушному стилю межличностного поведения, что проявляется выраженной готовностью помогать окружающим, развитым чувством ответственности. Средний показатель в группе 1 соответствовал высокому уровню (до 8 – умеренный, от 9 до 16 – высокий уровень выраженности), что свидетельствует о наличии мягкосердечности, сверхобязательности, гиперсоциальности установок и подчеркнутого альтруизма у женщин с болевой формой эндометриоза (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнение групп по методике ДМО Л.Н. Собчик (2010 год) в группах 1 и 2, баллы

Шкала	Группа		Уровень достоверности различий, р
	1 (эндометриоз)	2 (пациентки без эндометриоза)	
Властно-лидирующий	(7,22±3,13)	(6,97±3,81)	0,784
Независимо-доминирующий	(5,44±2,10)	(4,97±2,46)	0,435
Прямолинейно-агрессивный	(6,30±2,87)	(7,07±3,34)	0,356
Недоверчиво-скептический	(6,33±2,45)	(6,34±3,87)	0,989
Покорно-застенчивый	(7,26±3,86)	(6,28±3,50)	0,271
Зависимо-послушный	(6,26±3,50)	(5,86±3,50)	0,735
Сотрудничающе-конвенциональный	(7,67±3,35)	(7,45±3,79)	0,819
Ответственно-великодушный	(9,67±3,17)	(7,83±4,67)	0,0409

Как видно на рисунке 21, у пациенток с эндометриозом преобладала феминность, т. е. они отмечали у себя такие черты, как пассивность, мягкость, эмоциональность, способность к сочувствию. Группа здоровых женщин более склонна к описанию у себя черт маскулинности – агрессивности, жесткости, целеустремленности, самоуверенности, сдержанности. Однако различий на статистически достоверном уровне значимости обнаружено не было.

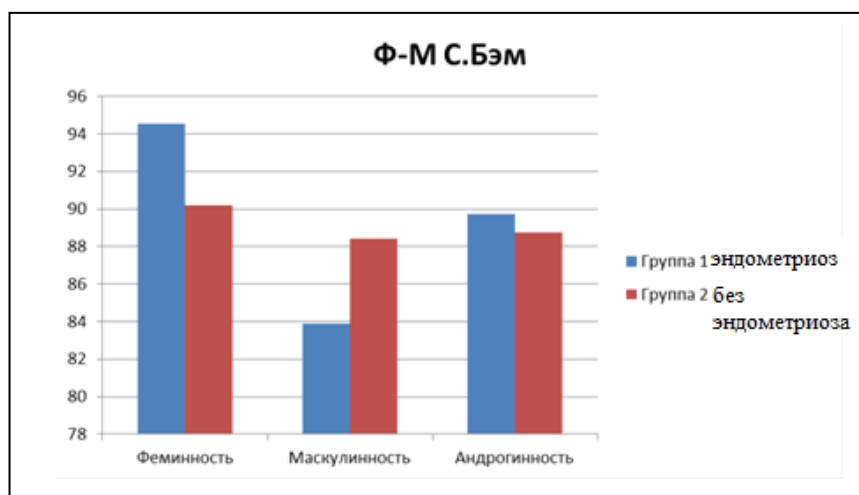


Рисунок 21 – Исследование поло-ролевого поведения по методике «Ф-М» С. Бэм

Согласно полученным данным (таблица 10), на уровне статистической значимости у женщин с болевой формой эндометриоза наблюдалась меньшая удовлетворенность по шкалам оценки здоровья и эмоциональной напряженности. Показатель по шкале здоровья у пациенток с эндометриозом находился в пределах низких значений (до 25 баллов), что может объясняться наличием гинекологического заболевания. Показатель по шкале напряженности находился на границе между низким и средним значениями (до 22 баллов – низкий уровень). При этом показатели средних значений по обеим шкалам в группе здоровых женщин соответствовали среднему уровню (по шкале здоровья – от 26 баллов; по шкале напряженности – от 23 баллов). Индекс качества жизни находился в пределах средних значений (21–29 баллов), что говорит об общей удовлетворенности качеством жизни в обеих группах женщин.

Таблица 10 – Сравнение групп по «Шкале оценки качества жизни» Н.Е. Водопьяновой в группах 1 и 2

Шкала	Группа 1 (эндометриоз)	Группа 2 (пациентки без эндометриоза)	Уровень достоверности различий, р
Шкала оценки работы	27,85±6,34	25,93±6,20	0,136
Шкала оценки личных достижений	27,26±7,21	26,48±6,49	0,675
Шкала оценки здоровья	22,59±7,62	27,14±6,59	0,021
Шкала оценки общения с близкими людьми	27,56±6,69	27,76±7,23	0,914
Шкала оценки поддержки	24,96±5,63	24,72±7,31	0,891
Шкала оценки оптимистичности	23,48±4,30	23,97±4,53	0,683
Шкала оценки напряженности	22,59±5,60	25,52±7,92	0,038
Шкала оценки самоконтроля	22,56±4,93	22,86±7,68	0,859
Шкала оценки отсутствия негативных эмоций	22,04±6,99	23,45±7,36	0,465
Индекс качества жизни	24,44±4,03	25,24±5,43	0,534

Статистически достоверных различий между женщинами с эндометриозом и женщинами без гинекологической патологии по показателям «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» обнаружено не было (рисунок 22), однако можно отметить более высокую степень выраженности тревоги и депрессии у женщин с болевой формой эндометриоза. Средний показатель по шкале тревоги соответствовал субклинически выраженному уровню (8-10 баллов). При этом оба средних показателя у женщин без гинекологической патологии находились в пределах нормы.



Рисунок 22 – Оценка эмоционального состояния по «Госпитальной шкале тревоги и депрессии»

Исследование особенностей восприятия болевого синдрома

Пациентки с эндометриозом описывали свои болевые ощущения с помощью предложенных в анкете «Болевого опросника Мак-Гилла» характеристик. Они делились на три блока:

1. сенсорная шкала (острая, жгучая, ноющая, тупая);
2. аффективная шкала (изматывает, вызывает тревогу, приводит в отчаяние);
3. эвалюативная шкала (варианты: слабая, умеренная, сильная, сильнейшая, невыносимая).

По результатам исследования, пациентки с эндометриозом в оценке болевых ощущений основной акцент делают на силу болевого синдрома (рисунок 23), описывая боль как умеренную, – 11% (6 человек), сильную – 41% (11 человек), сильнейшую – 26% (7 человек), невыносимую – 22% (3 человека), а также они в бóльшей степени акцентируют внимание на эмоциональной стороне боли (рисунок 24), чем на физическом аспекте (рисунок 25).

По визуальной аналоговой шкале средний показатель у пациенток с эндометриозом составил ($7,06 \pm 1,52$), что соответствует сильной боли, а общее число употребленных слов в болевом опроснике Мак-Гилла в среднем составило 13 при максимально возможном числе 20 слов.

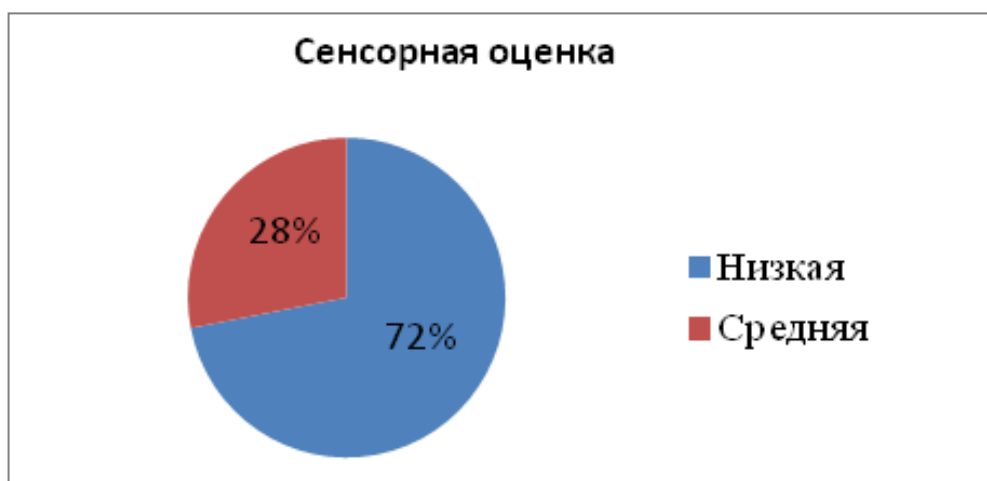


Рисунок 23 – Сенсорная шкала оценки боли

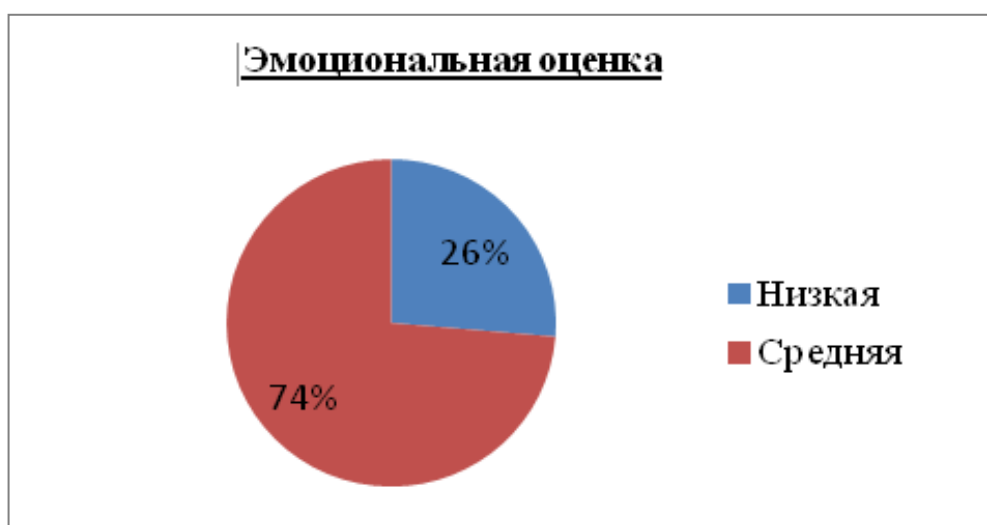


Рисунок 24 – Аффективная шкала оценки боли



Рисунок 25 – Эвалюативная шкала оценки боли

По результатам корреляционного анализа были получены следующие результаты: на болевые ощущения, в бóльшей степени, жаловались пациентки с чертами зависимо-послушного, сотрудничающего-конвенционального и ответственно-великодушного стиля поведения (рисунок 26).

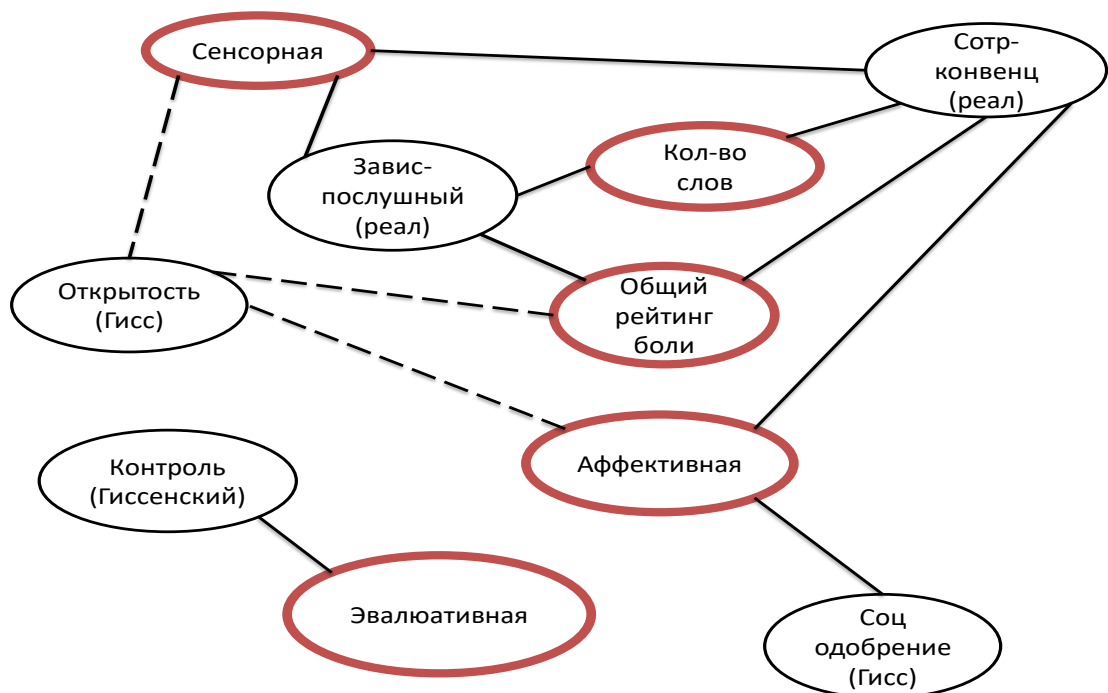


Рисунок 26 – Корреляционная плеяда показателей шкал личностных особенностей, качества жизни и болевых шкал

Для пациенток, обладающих такими личностными чертами, как мягкосердечность, склонность к альтруизму, конформность и гиперсоциальность, зависимость и послушность, была характерна более высокая выраженность болевого синдрома, при этом бóльший акцент делался на физическом аспекте боли. Для пациенток с такими личностными чертами, как тактичность и дружелюбность, склонность к компромиссам, также была характерна высокая выраженность болевого синдрома, но, помимо физического аспекта, выделялась еще и эмоциональная сторона боли.

Резюме. Оценка эмоционально-личностных характеристик пациенток с эндометриозом и без него показала, что для пациенток с болевой формой эндометриоза характерна меньшая удовлетворенность качеством жизни в сфере здоровья, эмоционального и физического комфорта, отмечен феминный тип поло-ролевого поведения. Восприятие боли коррелирует со стилем поведения в межличностных отношениях. Таким образом, при лечении и реабилитации пациенток с эндометриозом необходимо учитывать их психологические особенности, поскольку они оказывают влияние на субъективное восприятие болевого синдрома, могут снижать удовлетворенность качеством жизни и ухудшать эмоциональное состояние.

ГЛАВА 3

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГЛУБОКИМ ИНФИЛЬТРАТИВНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ НЕРВ-СБЕРЕГАЮЩЕЙ МЕТОДИКИ ОПЕРАЦИИ

3.1 Описание нерв-сберегающей методики хирургического лечения эндометриоза

На этапе **предоперационной подготовки** у пациенток с глубокими формами инфильтративного эндометриоза, когда возможно вовлечение кишечника в спаечный процесс и эндометриоидный инфильтрат, особое внимание уделялось диете и подготовке кишечника накануне операции. Накануне операции после 12 часов дня прекращались приемы пищи (разreshалось питье: вода или сладкий чай до 22 часов накануне операции), был рекомендован прием пероральных слабительных препаратов (макрогол), количество которого рассчитывалось в зависимости от массы тела, также за 12 часов до операции выполнялась постановка очистительной клизмы.

Профилактика тромбоэмболических осложнений осуществлялась применением низкомолекулярных гепаринов за 12 часов до операции и использованием эластического компрессионного трикотажа в день операции. Также с целью успокоительного эффекта накануне операции пациенткам был рекомендован прием препаратов группы транквилизаторов.

За 30 минут до начала операции выполнялась антибиотикопрофилактика, при наличии интраоперационных показаний, в послеоперационном периоде проводилась антибиотикотерапия.

Ниже описаны основные этапы модификации нерв-сберегающей методики хирургического лечения глубоких форм инфильтративного эндометриоза:

1-ый этап. Наложение карбоксиперитонеума. Установка 4 троакаров в типичных местах: Первый троакар (10 мм) для оптической системы вводился в область пупка. Два 5 мм троакара вводились в подвздошных областях и один 10 мм – над лоном.

Вхождение в брюшную полость у пациенток с неотягощенным по спаечному процессу анамнезу (ранее перенесенные хирургические вмешательства на органах малого таза и брюшной полости, гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза и брюшной полости) производилось по стандартной методике. Первый троакар (10 мм) для лапароскопа вводился параумбиликально. Далее после создания карбоксиперитонеума 12 мм рт. ст, дальнейшего размещения больной в положение Тренделенбурга (20-30°) и введения 3 троакаров с винтовой нарезкой «Karl Storz» (Германия) для рабочих инструментов (в подвздошных областях и над лоном) проводили полную ревизию органов малого таза и брюшной полости, после чего уточнялся объем оперативного вмешательства. У пациенток с возможным спаечным процессом брюшной полости и малого таза постановка первого троакара выполнялась в точке Палмера, расположенной по среднеключичной линии под краем нижнего ребра.

2-ой этап. Визуализация, ревизия органов малого таза (рисунок 27).

Особое внимание уделялось оценке степени спаечного процесса брюшной полости и малого таза, определению локализации эндометриоидных гетеротопий и инфильтративных поражений. Осмотр производился справа налево, начиная с верхних этажей брюшной полости: начиная с диафрагмы, далее – печень, аппендикс, все отделы кишечника, селезенка. Затем выполнялся осмотр органов малого таза: Дугласова пространства, связочного аппарата матки, непосредственно матки (наличие узлов миомы, аденомиоза), яичников, маточных труб, брюшины мочевого пузыря.

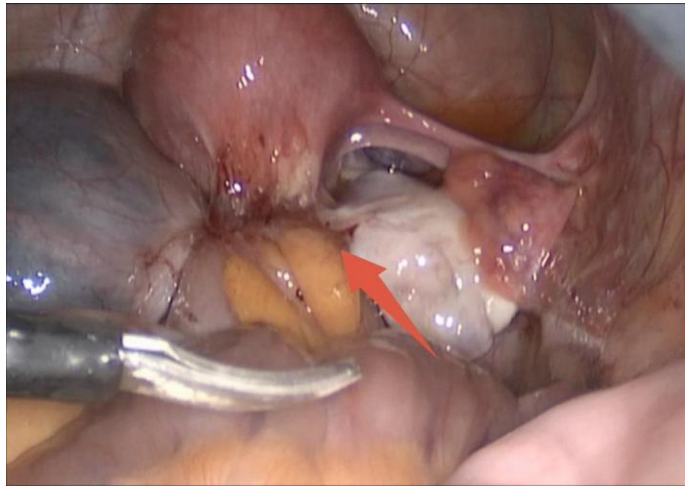


Рисунок 27 – На данном рисунке визуализируется так называемый «freeze» pelvis или «замороженный» малый таз, за счет эндометриоидного инфильтрата (указан стрелкой), вовлекающего в спаечный процесс матку, придатки, ректосигмоидный отдел толстой кишки. Дугласово пространство полностью облитерировано за счет эндометриоидного инфильтрата и спаечного процесса. Яичники представлены в виде «kissing ovaries» – «целующихся» яичников: левый яичник увеличен за счет эндометриомы, плотно фиксирован к правому яичнику из-за эндометриоидного инфильтрата

3-ий этап. Определение анатомических ориентиров, хода подчревного нерва и нижнего подчревного сплетения (рисунок 28).

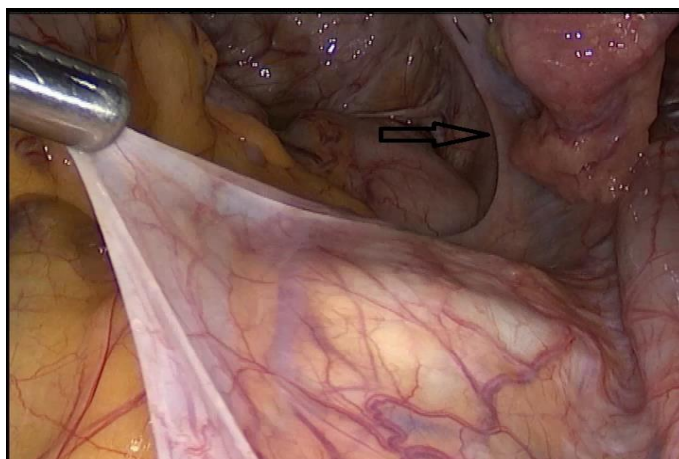


Рисунок 28 – На данном рисунке стрелкой указан ход ветвей нижнего подчревного сплетения. С каждой стороны plexus hypogastricus superior переходит в p.plexus hypogastricus, который, в свою очередь, переходит в pl.hypogastricus inferior

4-ый этап. Разделение спаечных сращений между органами брюшной полости и передней брюшной стенкой для качественной визуализации (рисунок 29). Разделение спаечных и физиологических сращений ректосигмоидного отдела кишечника для максимальной мобильности кишечника. Возможна временная фиксация ректосигмоидного отдела кишечника за жировые подвески к передней брюшной стенке.

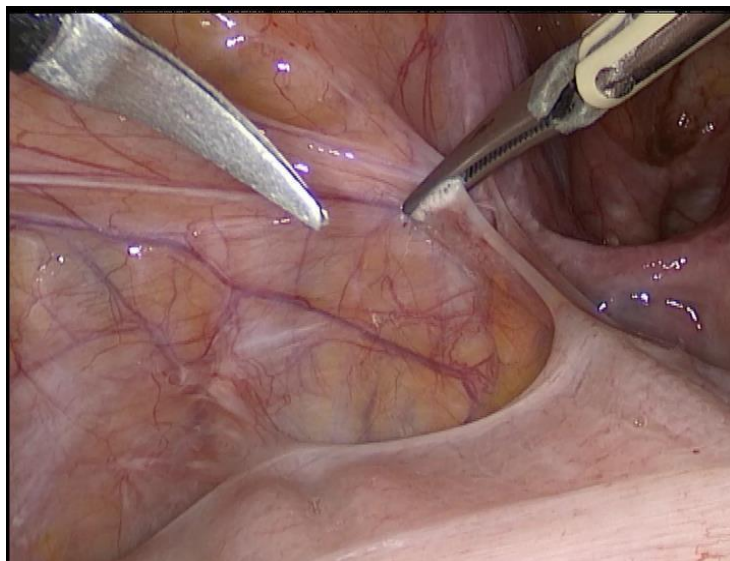


Рисунок 29 – Адгезиолизис. Для последующих этапов операции использовалось следующее расположение лапароскопических инструментов: биполярный зажим – центральный порт, ножницы (ирригатор) – левый боковой порт

5-ый этап. После выполнения двустороннего сальпингооовариолизиса для оптимизации работы хирурга и ассистента и для улучшения визуализации использовалась временная двусторонняя овариопексия с применением подвешивающего устройства T-Lift (рисунок 30). При наличии эндометриом яичника выполнялось вскрытие и аспирация содержимого кист, чтобы избежать самопроизвольного вскрытия кист во время следующих этапов операции: во время диссекции параметральных пространств и выделения тонких нервных структур.

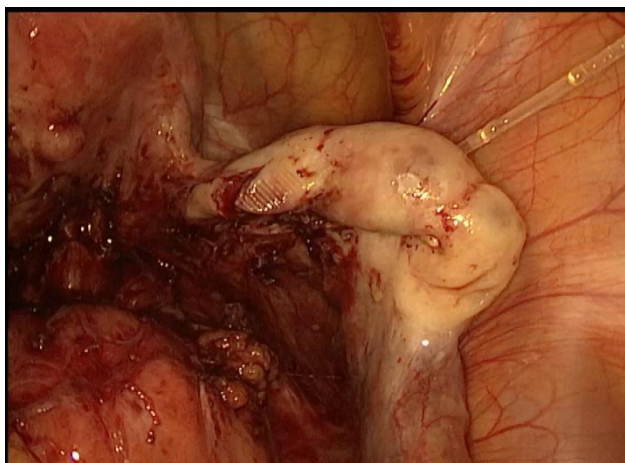


Рисунок 30 – На данном рисунке продемонстрирована правосторонняя овариопексия

Слудующие этапы (6-9) при двустороннем эндометриоидном процессе выполняются аналогично с двух сторон.

6-ой этап. Определение проекции мочеточника на стороне поражения брюшины эндометриозом. Выполняется этап выделения мочеточника путем вскрытия брюшины в месте на 1,5-2 см от края инфильтративных изменений брюшины, выделение и сохранение симпатических волокон заднелатерального параметрия и мезоректума (нижние подчревные нервы и проксимальная часть нижнего подчревного или тазового сплетения. Особенностью данного этапа является то, что уретеролизис выполняется на значительном протяжении, до перекреста с маточной артерией (рисунок 31).



Рисунок 31 – Стрелкой указана а.Iliaca interna, также визуализируются ветви нижнего подчревного сплетения, идущие в составе крестцово-маточной связки

7-ой этап. Вскрытие пресакрального пространства, выделение и сохранение тазовых симпатических волокон нижнего брыжеечного сплетения, верхнего подчревного сплетения и пояснично-крестцового симпатического ствола (рисунки 32, 33).

Этот этап начинается со вскрытия брюшины на уровне крестцового мыса. Затем, ориентируясь на брыжейку ректо-сигмоидного отдела кишечника, производится диссекция, при которой кишечник смещается медиально, а нервные волокна и мышечно-фасциальные структуры крестцово-маточной связки латерально. После вскрытия верхнего параректального пространства и этапа точного определения проекции кишки, крестцово-маточных связок и нервных волокон выполняется скелетирование нижнего подчревного сплетения, затем подчревного нерва до уровня неизмененных тканей.

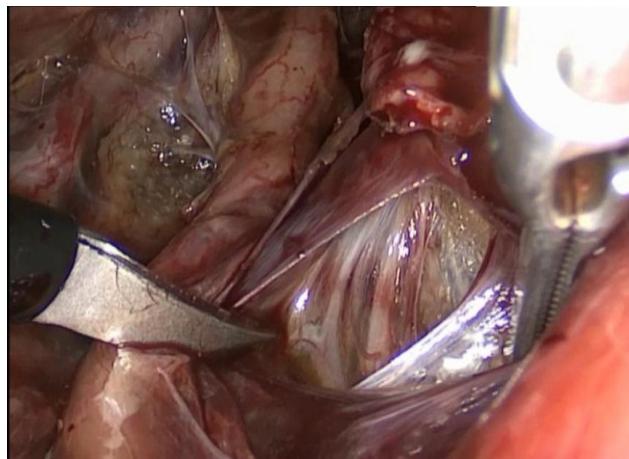


Рисунок 32 – На данном рисунке представлено пространства Latsco и Akabayashi

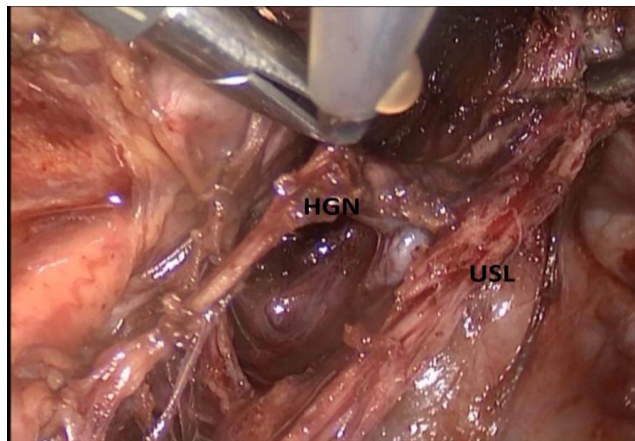


Рисунок 33 – На данном рисунке представлен этап выделения ветвей нижнего подчревного сплетения из инфильтрата

8-ой этап. Вскрытие параректального пространства с двух сторон, диссекция ректовагинальных и боковых связок прямой кишки, выделение и сохранение висцеральных афферентных и эфферентных волокна матки, влагалища и мочевого пузыря. При этапе энтеролизиса целесообразно использовать ректальный манипулятор для осуществления мобильности кишечника и улучшения визуализации.

9-ый этап. Диссекции в латерокаудальном направлении в основании крестцово-маточных связок, выделение и сохранение каудальной части нижнего подчревного сплетения (рисунки 34, 35).

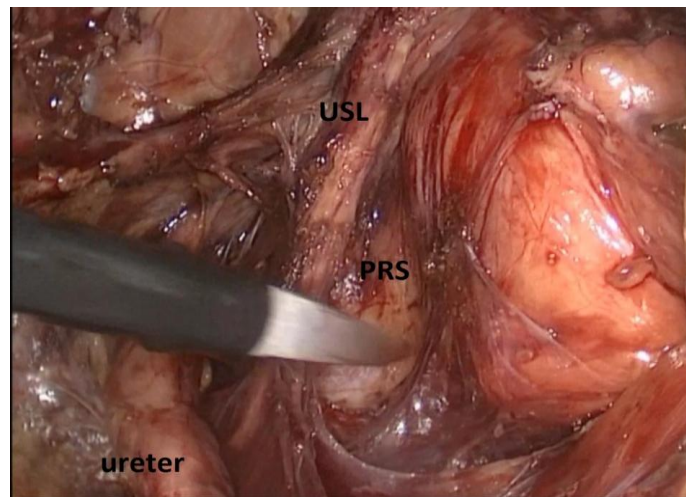


Рисунок 34 – Анатомическое расположение левого параректального пространства, левого мочеточника и левой крестцово-маточной связки

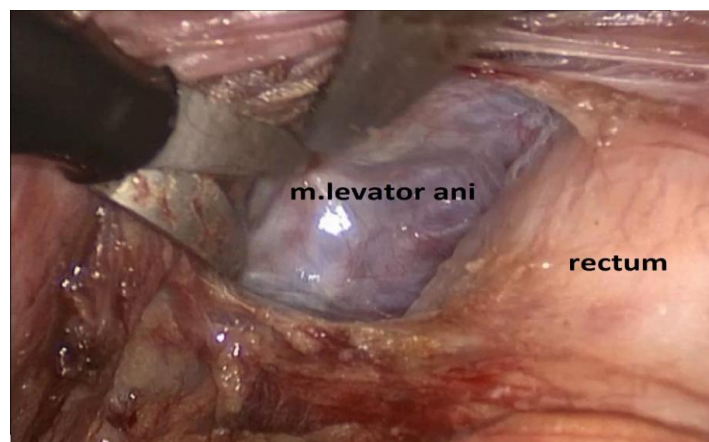


Рисунок 35 – Уровень диссекции при вскрытии параректального пространства:
mm.levatori ani

10-ый этап. Иссечение эндометриоидного инфильтрата ректовагинальной перегородки (при инвазии инфильтрата в стенку влагалища – резекция стенки влагалища) (рисунок 36).

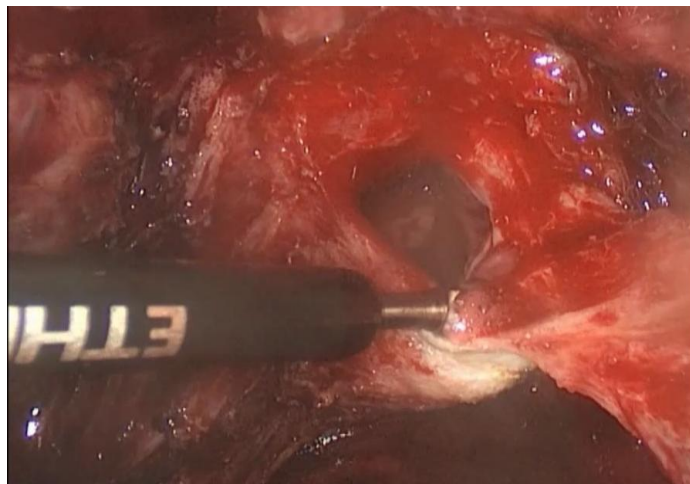


Рисунок 36 – Резекция участка стенки влагалища с прорастанием эндометриоидного инфильтрата

11-ый этап. Иссечение эндометриоидного инфильтрата ректосигмоидного отдела толстого кишечника (рисунок 37). Принимая во внимание расположение эндометриоидного инфильтрата (высота его расположения от ануса), его размер, степень инвазии в стенку кишки и другие факторы, используется ется одна из методик удаления очага эндометриоза: «shaving», дисковидная резекция или сегментарная резекция участка кишечника (рисунок 38).

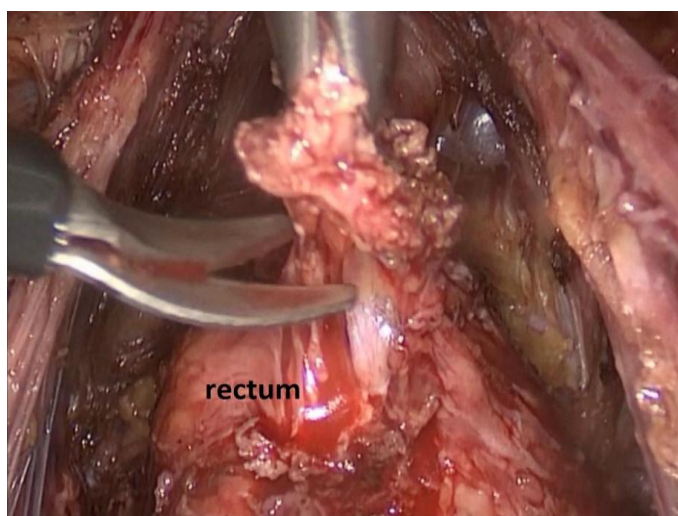


Рисунок 37 – Иссечение эндометриоидного инфильтрата методикой «shaving»

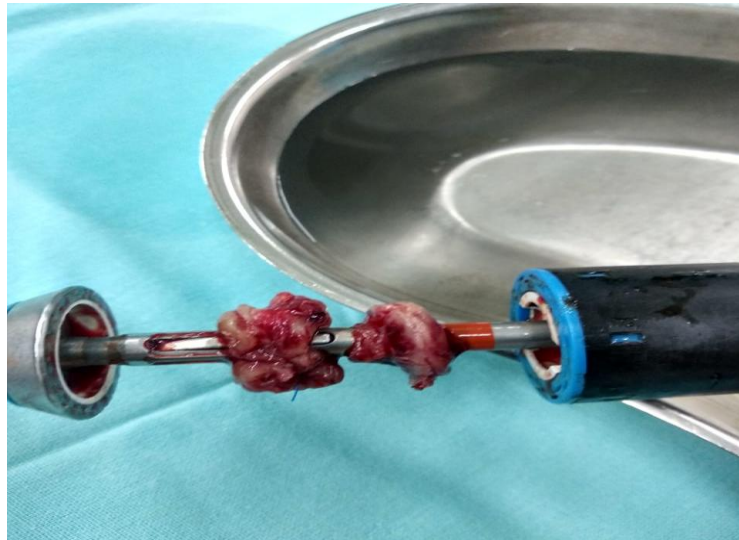


Рисунок 38 – На данном изображении представлен участок сигмовидной кишки, резецированный методом циркулярной резекции

12-ый этап. Проба Мишлен: определение герметичность прямой кишки в зоне анастомоза или месте иссечения инфильтрата. Существуют два типа данной пробы: газовая или водная. При выполнении газовой пробы малый таз заполняется физиологическим раствором, чтобы участок кишечника, где выполнялся «shaving» инфильтрата или наложение анастомоза находился под уровнем жидкости. Затем ректально в кишечник нагнетается воздух: наличии дефекта кишечника в слое жидкости будут визуализироваться «пузырьки» жидкости, которые поступают из просвета кишечника через дефект в его стенке, что потребует ушивания стенки кишки. Водная проводится после полного осушивания малого таза путем нагнетания в просвет кишечника жидкости, окрашенной метиленовым синим. При визуализации контрастной жидкости в малом тазу и определении локализации дефекта в стенке кишечника также выполняется его ушивание.

13-ый этап. Цистэктомия методом «stripping» (вылущивания): максимально бережно по отношению к ткани яичника с использованием зажима типа Mannes. Гемостаз в области ложа кисты с целью максимального предотвращения повреждения ткани яичника электрическими энергиями осуществлялся или

с применением аргоновой плазмы (рисунок 39) или путем ушивания яичника с постановкой гемостатической матрицы в ложе кисты.

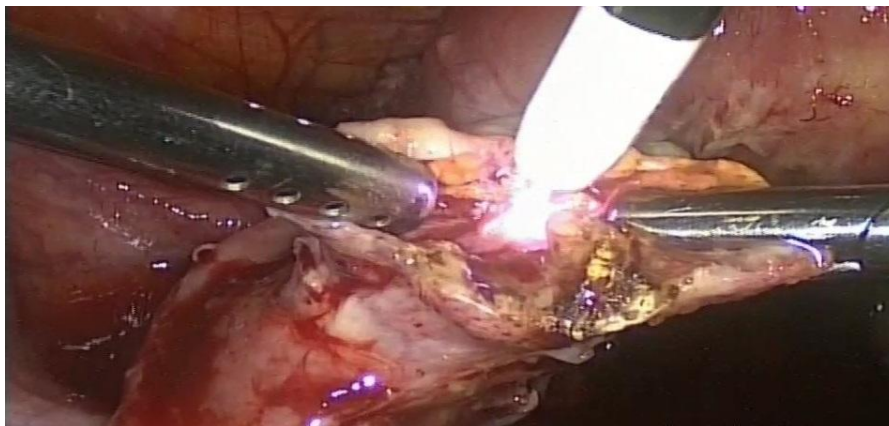


Рисунок 39 – Применение аргоновой плазмы для обеспечения гемостаза в ложе удаленной эндометриомы яичника

14-ый этап. Иссечение инфильтративных, поверхностных очагов эндометриоза малого таза.

15-ый этап. Хромогидротубация: определение проходимости маточных труб.

16-ый этап. Ревизия и санация брюшной полости. Гемостаз осуществлялся или с применением биполярной коагуляции и аргоновой плазмы.

17-ый этап. Применение противоспаечного барьера.

18-ый этап. Дренирование малого таза.

После завершения лапароскопического этапа пациенткам выполнялась диагностическая гистероскопия, при наличии внутриматочной патологии (миома, полип, синехии) – гистерорезектоскопия.

Гистологический материал, полученный при лапароскопическом и гистероскопическом этапах операции отправлялся на гистологическое, а также иммуногистохимическое исследование.

Резюме. Вышеописанная модификация забрюшинной нерв-сберегающей методики лапароскопического лечения эндометриоза является осуществимым

способом снижения количества послеоперационных нейрогенных осложнений: снижения моторики мочевого пузыря и кишечника. Соблюдение этапности операции позволяет снизить время операции, объем кровопотери и улучшить течение раннего послеоперационного периода. Сравнение результатов хирургического лечения эндометриоза нерв-сберегающей и классической методиками представлены в подглаве 3.2.

3.2 Эффективность хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза у пациенток, которым выполнялась модификация нерв-сберегающей и стандартной лапароскопических методик хирургического лечения эндометриоза

В данной части исследования будут рассмотрены такие показатели, как частота встречаемости различных локализаций эндометриоза, виды оперативных вмешательств, время операции, объем кровопотери, послеоперационные осложнения, потребовавшие повторной операции, а также послеоперационная дисфункция мочевого пузыря и кишечника, связанные с интраоперационной травмой ветвей тазовых нервов, иннервирующих органы малого таза.

В обеих группах исследования все операции выполнялись лапароскопическим доступом. В группе нерв-сберегающей методики в трех случаях (4,2%) потребовалось выполнение минилапаротомии, в группе классической методики – в двух случаях (4,3), так как пациенткам выполнялась циркулярная резекция участка толстой кишки, пораженной эндометриозом.

Особенности локализации очагов эндометриоза, виды хирургического вмешательства, время операции, объем кровопотери представлены в таблице 11 ниже.

Таблица 11 – Объем хирургического вмешательства в группах А и Б. NA – критерий не применим

Параметр	Группа А (n=71)	Группа Б (n=47)	P, уровень значимости проверки гипотезы об однородности групп
Лапароскопия	71 (100%)	47 (100%)	NA
Минилапаротомия	3 (4,2%)	2 (4,3 %)	0,841
Адгезиолизис	71 (100%)	47 (100%)	NA
Коагуляция очагов эндометриоза	28 (39,4%)	15 (31,9)	0,406
Нейролизис	71 (100%)	0	NA
Резекция крестцово-маточных связок	15 (21%)	31 (66%)	0,01
Вскрытие параректального пространства	45 (63,4%)	9 (19,1%)	0,001
Иссечение эндометриоидного инфильтрата ректо-вагинальной перегородки	41 (57,7%)	41 (87,2%)	0,001
Иссечение узлов аденомиоза	1 (1,4%)	0	NA
Цистэктомия с одной стороны	27 (38,0%)	17 (36,2%)	0,838
Билатеральная цистэктомия	16 (22,5%)	15 (31,9%)	0,257
Резекция стенки влагалища	8 (11,3%)	2 (4,3%)	0,312
Проба Мишлен	33 (46,5%)	35 (74,5;)	0,03
Дренирование малого таза	21 (29,6)	20 (42,6)	0,147
Общая кровопотеря, мл	100 (50;100)	100 (100; 150)	0,02
Длительность операции, минуты	120 (85; 150)	160 (147; 182)	0,0002

Сравнивая показатели обеих групп исследования, важно отметить, что в группе нерв-сберегающей методики всем 71 пациенткам выполнялся нейролизис: определение хода подчревного нерва и нижнего подчревного сплетения с обеих сторон, выделение нервных волокон и максимально возможное сохранение их при иссечении эндометриоидного инфильтрата. В группе А значимо реже, чем в группе Б: у 15 пациенток (21%) и у 31 соответственно (66%) выполнялась резекция крестцово-маточных связок, в составе которых, как известно, идут ветви

нижнего подчревного сплетения, удаление которых может быть фактором риска атонии мочевого пузыря и дисфункции кишечника в послеоперационном периоде. Кроме того, в группе А значимо чаще выполнялось вскрытие параректального пространства: у 45 пациенток (63,4%), в сравнении с группой Б: у 9 пациенток (19,1%).

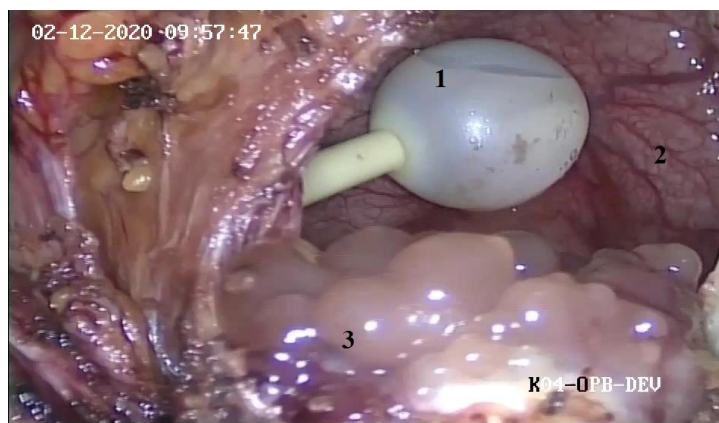
Говоря об экстрагенитальных формах эндометриоза, были получены следующие данные (таблица 12).

Таблица 12 – Хирургические вмешательства при экстрагенитальных формах эндометриоза в группах А и Б

Параметр	Группа А (n=71)	Группа Б (n=47)	P, уровень значимости проверки гипотезы об однородности групп
Уретеролизис	45 (63,4%)	31 (66,0%)	0,775
Иссечение эндометриоидного инфильтрата мочеточника	7 (5%)	4 (8,5%)	0,77
Реимплантация мочеточника	2 (2,8)	0	0,52
Стентирование мочеточника	4 (6%)	0	0,15
Иссечение эндометриоза брюшины мочевого пузыря	20 (28,2%)	5 (10,6%)	0,023
Цистоскопия	3 (4,2%)	0	0,27
Иссечение эндометриоидного инфильтрата стенки мочевого пузыря	2 (2,8%)	0	0,52
Иссечение эндометриоидного инфильтрата ректосигмоидного отдела толстой кишки методом shaving	33 (46,5%)	36 (76,6%)	0,001
Циркулярная резекция участка толстой кишки с наложением анастомоза	4 (6,1)	2 (4,3%)	0,264
Аппендэктомия	5 (7%)	1 (2,1%)	0,4

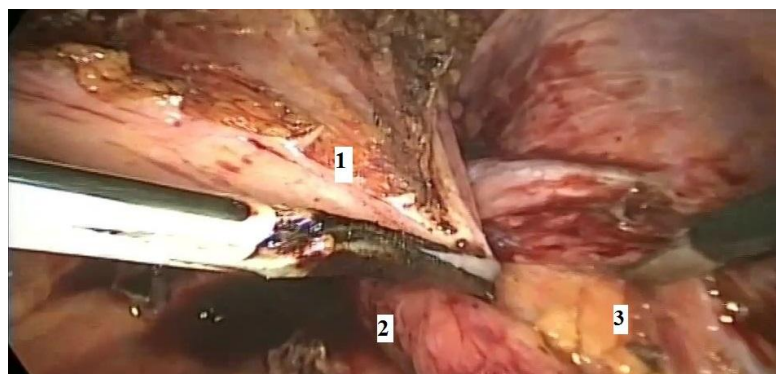
В группе А по сравнению с группой Б достоверно чаще выполнялось иссечение эндометриоза брюшины мочевого пузыря: у 20 пациенток (28,2%)

и 5 пациенток (10,6%) соответственно, однако значительно реже выполнялось иссечение эндометриоидного инфильтрата ректосигмоидного отдела толстого кишечника методом «shaving»: 33 (46,5%) и 36 (76,6%) соответственно. Частота уретеролизиса и иссечение эндометриоидного инфильтрата мочеточника в обеих группах значимых различий не имела. Однако в группе нерв-сберегающей методики хирургического лечения эндометриоза в трех случаях выполнялась резекция стенки мочевого пузыря (рисунок 40) и в двух случаях реимплантация мочеточника (у одной пациентки по методике Боари, а у второй – по методике Psoas-hitch, вторая методика проиллюстрирована на рисунках 41, 42).



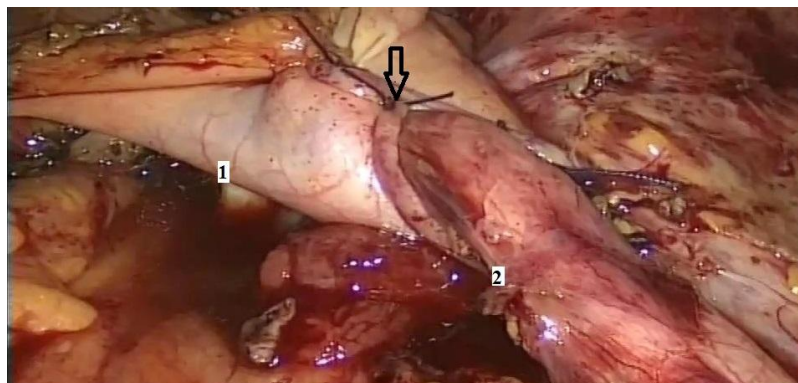
1 – катетер Фолея; 2 – просвет мочевого пузыря;
3 – эндометриоидный инфильтрат стенки мочевого пузыря.

Рисунок 40 – Эндометриоидный инфильтрат мочевого пузыря



1 – мочевой пузырь; 2 – мочеточник;
3 – проекция m.psoas major – место фиксации мочевого пузыря.

Рисунок 41 – Этап реимплантации мочеточника в мочевой пузырь



1 – мочевой пузырь;

2 – мочеточник, стрелкой указана зона реимплантации мочеточника в мочевой пузырь.

Рисунок 42 – Расположение мочеточника после реимплантации в мочевой пузырь

В послеоперационном периоде в обеих группах наблюдалось сходное количество послеоперационных осложнений: по два в каждой группе, что потребовало повторного оперативного вмешательства (рисунок 43).



Рисунок 43 – Структура послеоперационных осложнений в группах исследований и количество операций по поводу эндометриоза в анамнезе

Так, в подгруппе А (нерв-сберегающая методика) у одной пациентки на 4 сутки после хирургического лечения произошла спонтанная перфорация сигмовидной кишки, каловый перитонит, что потребовало выполнения релапароскопии, лапаротомии, ушивания дефекта сигмовидной кишки. Разобщение сигмовидной кишки с формированием плоской сигмостомы. Заккрытие колостомы выполнено через 5 месяцев. У второй пациентки этой же группы на 4 сутки послеоперационного периода отмечана несостоятельность ректосигмоанастомоза, выполнялась релапароскопия, лапаротомия, разобщение ректосигмоанастомоза, наложение сигмостомы. Восстановление непрерывности толстой кишки выполнено через 6 месяцев. В подгруппе Б (классическая методика операции) у одной пациентки выполнялась релапароскопия по поводу кровотечения из яичника (кровопотеря составила 400 мл), у второй пациентки этой же группы на 5 сутки послеоперационного периода имело место несостоятельность ректосигмоанастомоза, выполнялась лапаротомия, разобщение ректосигмоанастомоза, наложение сигмостомы. Восстановление непрерывности толстой кишки выполнено через 5 месяцев. Важно отметить, что все пациентки, у которых произошли вышеописанные осложнения, в анамнезе уже имели операции по поводу эндометриоза.

В подгруппе А по сравнению с подгруппой Б были отмечены значимо меньшая кровопотеря ($p=0,012$): медианное значение 100 (50;100) мл и 100 (100;150) мл соответственно (рисунок 44), высокозначимая меньшая продолжительность операции ($p=0,0002$): медианное значение 120 (85;100) минут и 160 (147;182) минут соответственно (рисунок 45).

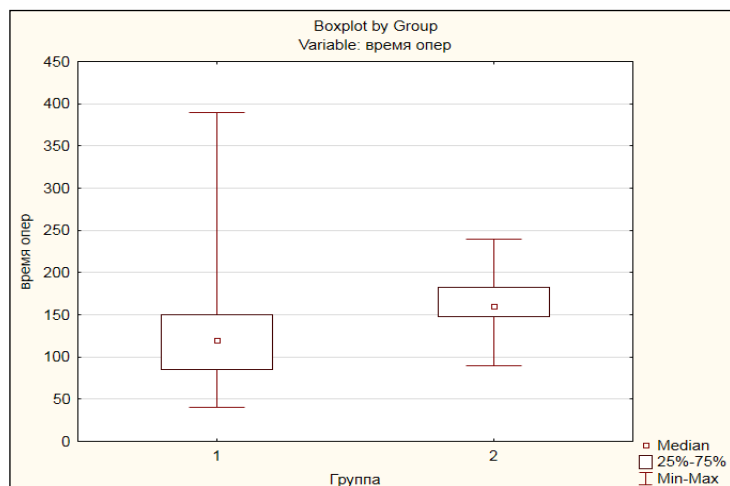


Рисунок 44 – Диаграмма размаха времени операций в группах А и Б, минуты

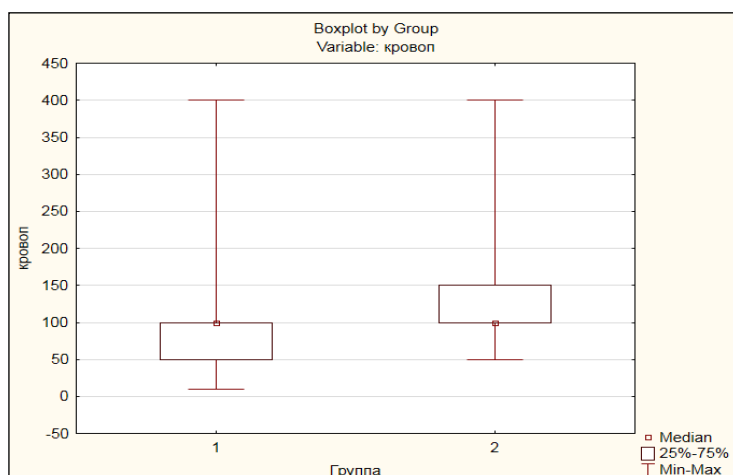


Рисунок 45 – Диаграмма размаха объема кровопотери в группах А и Б, мл

У пациенток, прооперированных по поводу глубокого инфильтративного эндометриоза, когда зачастую производится иссечение экстрагенитальных локализаций эндометриоза или симультантные операции с хирургами и урологами: резекция стенки мочевого пузыря, транспозиция мочеточника, резекция кишечника, важное значение имеет грамотное послеоперационное ведение такого сложного контингента больных.

Медианное значение продолжительности госпитализации в группе нерв-сберегающей методики операции составило 7 дней (6;9) , что было достоверно меньше ($p=00002$);, чем в группе классической методики (рисунок 46).

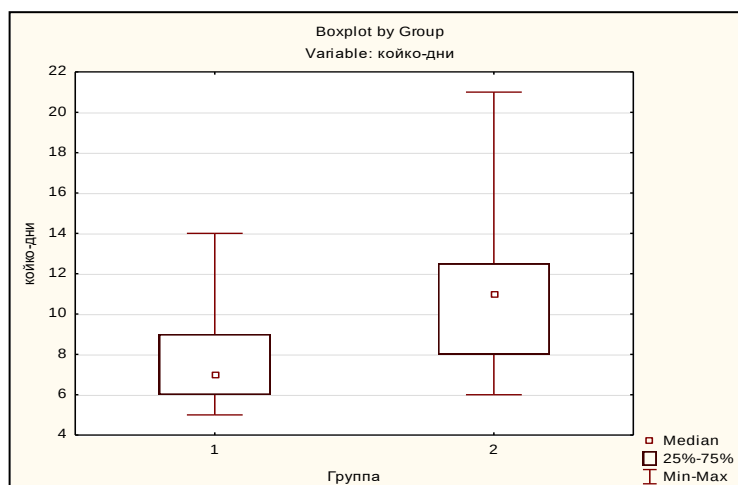


Рисунок 46 – Диаграмма размаха лительность пребывания в стационаре в группах А и Б, койко-дни

В группе нерв-сберегающей методики хирургического лечения эндометриоза были следующие принципы ведения послеоперационного периода, направленные на профилактику осложнений:

1. Антибиотикотерапия внутривенно проводилась как минимум 3 дня, после оценки клинико-лаборных показателей и наличия показаний для ее продолжения был переход на таблетированные препараты.
2. Профилактика тромбоэмболических осложнений применением низкомолекулярных гепаринов осуществлялась в течение всего времени госпитализации. Компрессионный трикотаж использовался как минимум первые 3 суток послеоперационного периода.
3. Мочевой катетер удалялся утром следующего дня после операции, за исключением пациенток, которым выполнялась резекция стенки мочевого пузыря. В таких случаях мочевой катетер оставлялся на 7 суток.
4. После удаления мочевого катетера пациентке рекомендовали мочиться каждые 2 часа, фиксируя суточный диурез (количество выпитой и выделенной жидкости) на посту медсестры. Через 6 часов после удаления мочевого катетера или при появлении жалоб на отсутствие позывов или затрудненный акт мочеиспускания выполнялось определение остаточной мочи. При

определении остаточной мочи от 100 до 300 мл назначалась терапия препаратами пиридостигмина бромидом в дозировке 60 мг 2 раза в сутки, а также препаратами витаминов группы «В» для улучшения моторики мочевого пузыря и его реиннервации. При объеме остаточной мочи более 300 мл устанавливался мочевого катетер на 3 дня и также назначались препараты пиридостигмина бромидом в дозировке 60 мг 2 раза в сутки, препараты витаминов группы В, продолжалась антибиотикотерапия и фитоуросептики. Продолжалась запись суточного диуреза пациентки в медицинскую документацию.

Через 3 суток удалялся мочевого катетер, выполнялся контроль суточного диуреза и прием пиридостигмина бромидом по 60 мг 2 раза в день, оценка остаточной мочи в динамике. У всех пациенток с послеоперационными явлениями атонии мочевого пузыря (8 пациенток), которым было проведено вышеописанное лечение, затрудненное мочеиспусканием не было поводом задержки выписки, а объем остаточной мочи в день выписки не превышал 100 мл. При выписке пациентками рекомендовалось продолжить прием пиридостигмина бромидом в дозировке 60 мг 2 раза в сутки, препараты витаминов группы В, контрольная явка при отсутствии жалоб через 1 месяц для определения остаточной мочи и оценке наличия жалоб.

5. Пациентку активизировали сразу же после удаления мочевого катетера. Рекомендовали присаживание, а потом вставание вместе с медперсоналом, предупреждая о возможных ортостатических явлениях.
6. С утра содержимое дренажной системы из малого таза сливалось и в течение 3 часов после активизации пациентки оценивалось наличие отделяемого и его характер из малого таза. При отсутствии показаний в оставлении дренажа, он удалялся. После операции транспозиции мочеточника или резекции стенки мочевого пузыря дренажная система оставлялась на 2 суток послеоперации. После операции на кишечнике («shaving» эндометриоидного инфильтрата или резекция) дренажная система оставлялась минимум на 3 суток с целью оценки

характера отделяемого по дренажу. При пролонгированном использовании дренажной системы проводилась антибиотикотерапия.

7. После операции на кишечнике («shaving» эндометриоидного инфильтрата или резекция) в первые сутки послеоперационного периода назначалась инфузионная терапия в минимальном объеме 2 000 мл, поддержание энергетического баланса осуществлялось за счет инфузии растворов глюкозы. При удовлетворительных объективных данных, появлении отхождения кишечных газов на 2 и 3 сутки послеоперационного периода назначались белковые энергетические смеси, с 4 суток – употребление нежирного йогурта без добавок и нежирного бульона, с дальнейшим «расширением» режима питания.

При отсутствии самостоятельного стула через 2 суток от момента полноценного питания использовались ректальные глицериновые свечи. В случаях отсутствия позывов или затруднении акта дефекации, которые могли быть также ассоциированы с нарушением иннервации, мы рекомендовали пациентом с должным эффектом лактулозу-содержащие пероральные слабительные препараты или микроклизмы.

8. На 3 сутки послеоперационного периода всем пациенткам, а особенно тем, кому было выполнено удаление эндометриоидных имплантов экстрагенитальной локализации, выполнялось УЗИ органов малого таза, брюшной полости и почек.

Как было сказано выше, в послеоперационном периоде особое внимание уделялось функции мочеиспускания и дефекации, в связи с тем, что при непреднамеренном пересечении ветвей нижнего подчревного сплетения возможны эпизоды неполного опорожнения мочевого пузыря, атонии мочевого пузыря, отсутствие позывов на мочеиспускание или дефекацию.

Так в группе А наблюдалось 8 (11,27%) случаев атонии мочевого пузыря (отсутствие позывов к мочеиспусканию, редкое мочеиспускание, большой объем остаточной мочи), в группе Б наблюдалось 14 (29,79%) случаев. Группы значительно различались по этому показателю ($p=0,016$) В группе А наблюдалось

9 (12,68%) случаев констипации после операции (отсутствие позывов на дефекацию, затруднение при акте дефекации), в группе 2 наблюдалось 11 (23,4%) случаев. Группы не различались по этому показателю ($p=0,14$), рисунок 47.

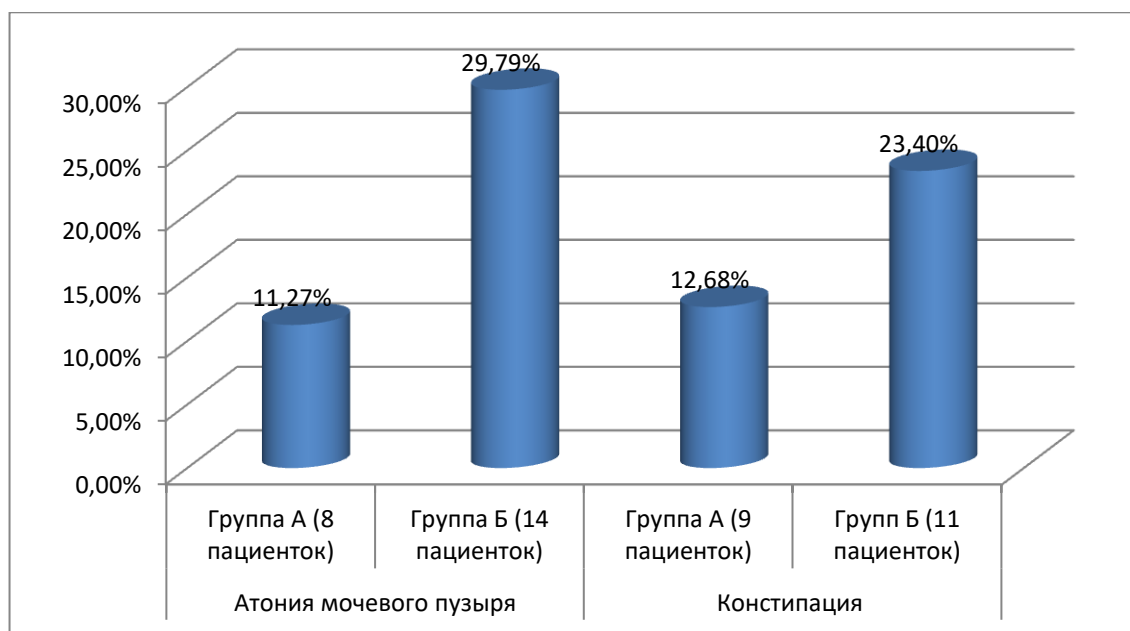


Рисунок 47 – Частота атонии мочевого пузыря и констипации в группах А и Б в раннем послеоперационном периоде

Через 6 месяцев повторно были оценены мочеиспускание и дефекация. В группе А у 3 (4,23%) пациенток сохранялись жалобы на изменение мочеиспускания (неполное опорожнение мочевого пузыря, эпизоды отсутствия позывов к мочеиспусканию), в группе Б вышеописанные жалобы сохранялись у 7 (14,89%) пациенток. Группы значительно не различались по этому показателю, но наблюдалась тенденция к различию ($p=0,086$). В группе А у 3 (4,23%) пациенток сохранялись жалобы на отсутствие позывов к дефекации, в группе Б наблюдалось 8 (17,02%) схожих случаев. Группы значительно различались по этому показателю ($p=0,042$), рисунок 48.

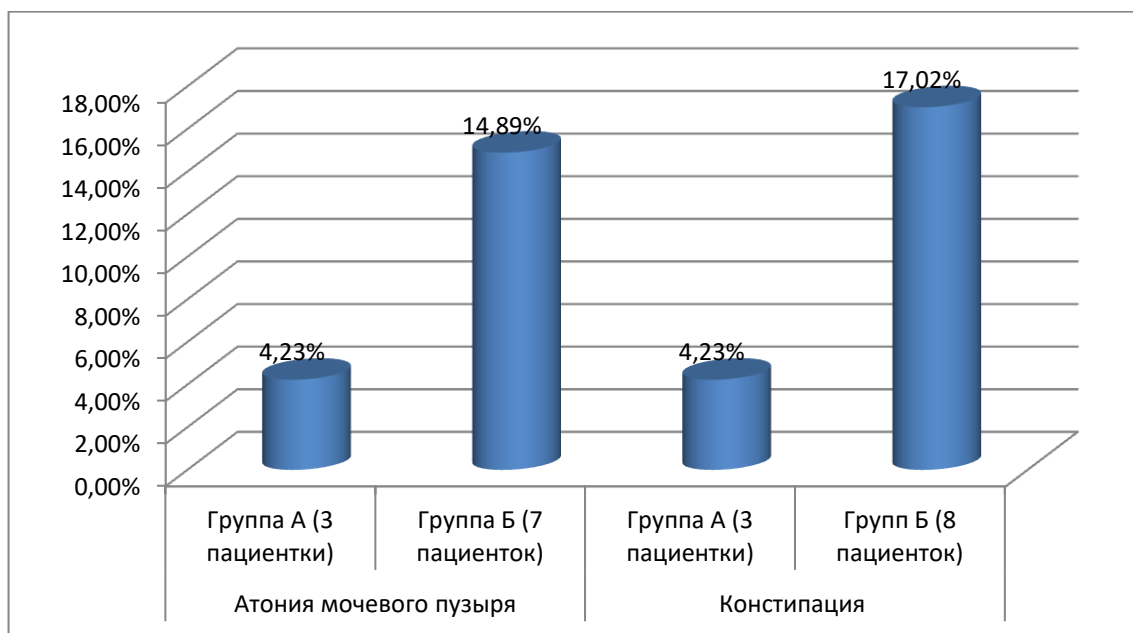


Рисунок 48 – Частота атонии мочевого пузыря и констипации в группах А и Б после через 6 месяцев после операции

После получения результатов гистологического исследования пациенткам была рекомендована гормодулирующая терапии. Рандомизация по назначению определенной группы препаратов не проводилась. Выбор подходящей группы препаратов производился персонифицировано с учетом множества факторов: возраст, уровень АМГ, наличие репродуктивных планов, количество операций по поводу эндометриоза в анамнезе и ранее проводимая терапия эндометриоза и другие. Структура гормонотерапии, назначенной пациенткам групп А и Б после хирургического лечения изображена на рисунках 49, 50, группы по этому показателю статистически не различались. Важно отметить, что в обеих группах исследования предпочтение отдавалось препаратам групп агонистов ГнРГ и диеногеста. В группе А 4 пациентки (6%) а в группе Б 2 пациентки (6%) получали ингибиторы ароматазы. Такой выбор был обоснован наличием аллергических реакций на другие группы препаратов или применением агонистов ГнРГ в течение текущего года. В группе А четырем пациенткам с критическими показателями овариального резерва была рекомендована

консультация репродуктолога с целью обсуждения сроков проведения и метод вспомогательных репродуктивных технологий и индивидуального решения вопроса о гормонотерапии.

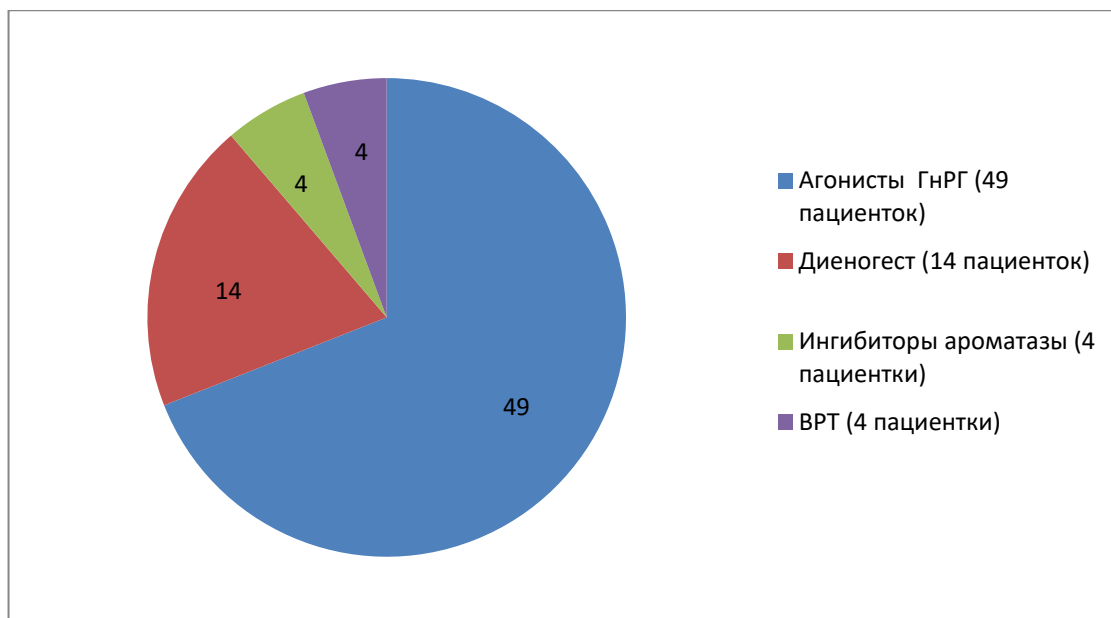


Рисунок 49 – Структура гормонотерапии пациенток группы А после хирургического лечения

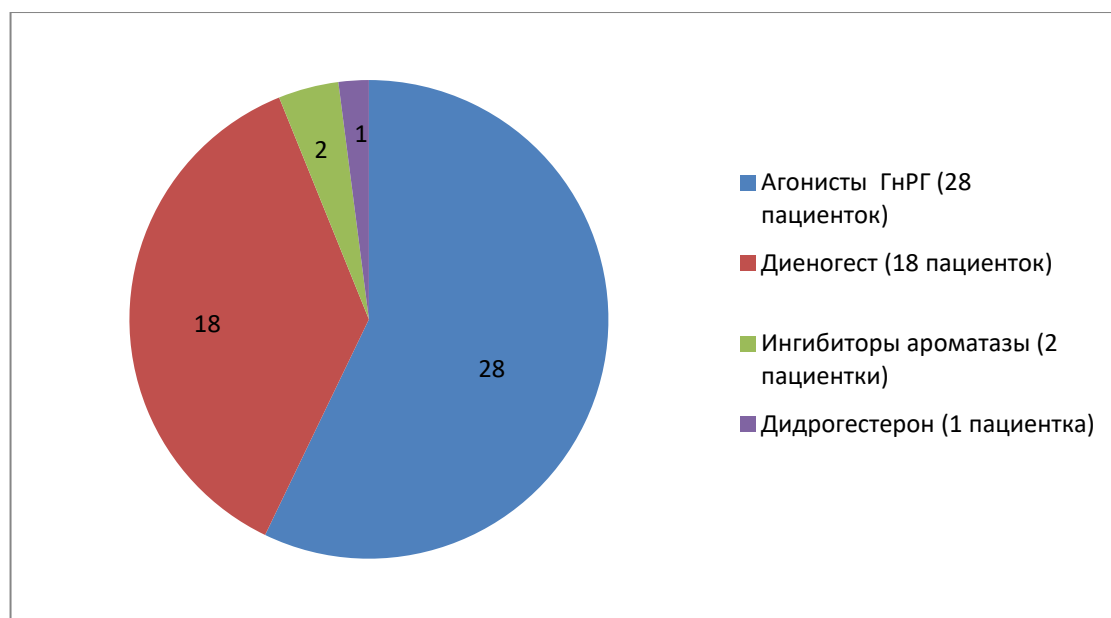


Рисунок 50 – Структура гормонотерапии пациенток группы Б после хирургического лечения

Резюме. По результатам выполненного сравнительного анализа эффективности хирургического лечения пациенток групп исследования А и Б, можно сделать вывод, что в группе пациенток, которым выполнялась нерв-сберегающая методика было значимо меньшее количество эпизодов атонии мочевого пузыря и снижении моторики кишечника ($p < 0,05$), отмечены значимо меньшая кровопотеря ($p = 0,012$), высокосignимая меньшая продолжительность операции ($p = 0,0002$) и длительность госпитализации ($p = 0,0002$), чем в группе пациенток, прооперированных классической методикой. Количество послеоперационных осложнений, связанных с несостоятельностью кишечного анастомоза и кровотечением, было схожим в обеих группах. Полученные результаты позволяют говорить о том, что применение модификации нерв-сберегающей методики операции может улучшить течение послеоперационного периода без увеличения длительности операции, объема кровопотери и количества послеоперационных осложнений.

3.3 Результаты динамического наблюдения за пациентками в течение 3 лет: динамика изменения качества жизни, сексуальной функции и наступление беременности у пациенток с бесплодием

В данном разделе описаны результаты наблюдения за пациентками в течение 3 лет после хирургического лечения. Предметом наблюдения были интенсивность эндометриоз-ассоциированной тазовой боли и динамике ее изменения, оценка изменения качества жизни и удовлетворенности сексуальной функции. Также проанализирована реализация репродуктивных планов после комбинированного лечения эндометриоза у пациенток с бесплодием.

В течение 3 лет наблюдения мы проследили динамику полного восстановления функции мочевого пузыря и кишечника. Через 1 год после хирургического лечения в группе А только 1 пациентка (1%) отмечала снижение

интенсивности позывов к мочеиспусканию, в группе Б у 5 пациенток (10%) отмечались схожие жалобы ($p < 0,05$). В группах А и Б наблюдалось схожая частота снижения моторики кишечника: по 1 пациентке в каждой группе исследования (рисунок 51).

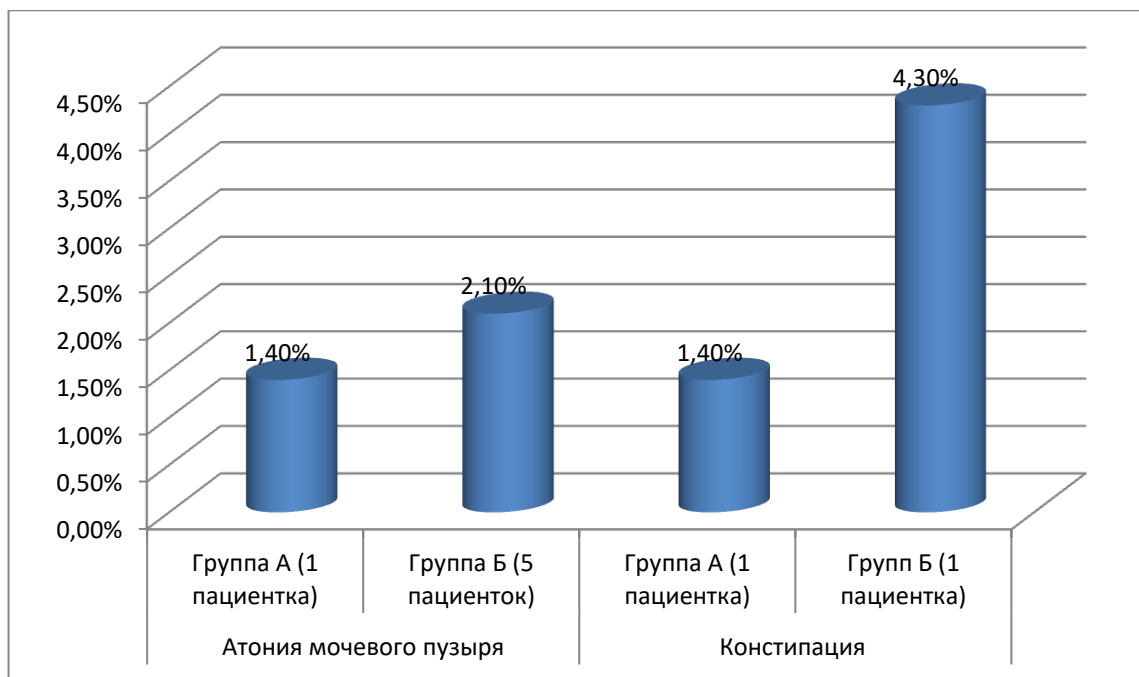


Рисунок 51 – Частота атонии мочевого пузыря и констипации в группах А и Б через 1 год после операции

Полное восстановление функции мочевого пузыря и кишечника наступило через 18 месяцев после хирургического лечения: при опросе ни одна пациентка обеих групп не отметили изменений в акте мочеиспускания или дефекации.

Через 12 месяцев после хирургического лечения и после гормонотерапии эндометриоза производилась оценка динамики снижения болей, ассоциированных с эндометриозом, с применением визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), результаты приведены в таблице 13.

Таблица 13 – Показатели эндометриоз-ассоциированной тазовой боли эндометриоз-ассоциированной боли в группах А и Б до операции и через 12 месяцев после операции

Параметр	Группа А (n=71)		Р, уровень значимости проверки гипотезы об однородности групп	Группа Б (n=47)		Р, уровень значимости проверки гипотезы об однородности групп
	до операции	через 12 месяцев после операции		до операции	через 12 месяцев после операции	
Интенсивность дисменореи, ВАШ	7 (6;9)	1 (0;2)	$p<0,0001$	8 (7;9)	2 (1;3)	$p<0,0001$
Интенсивности диспареунии, ВАШ	4 (0;7)	0 (0;0,5)	$p<0,0001$	5 (3;7)	0 (0;1)	$p<0,0001$
Интенсивность хронической тазовой боли, ВАШ	4 (0;6)	0 (0;1)	$p<0,0001$	3 (0;7)	0 (0;2)	$p=0,001$

В обеих группах отмечалось высокосignificantное снижение интенсивности дисменореи, диспареунии и хронической тазовой боли ($p<0,0001$): (рисунки 52-57).

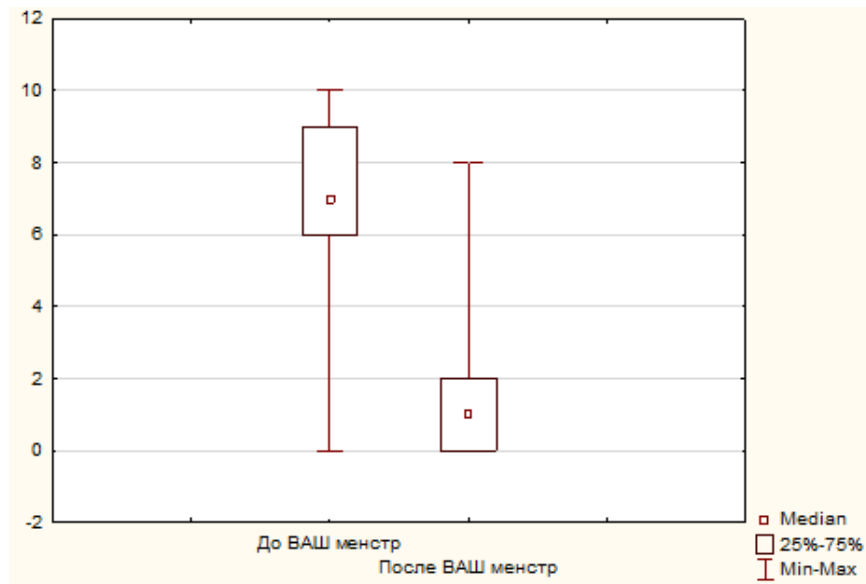


Рисунок 52 – Динамика снижения интенсивности боли при менструации до операции и через 12 месяцев после операции у пациенток группы А

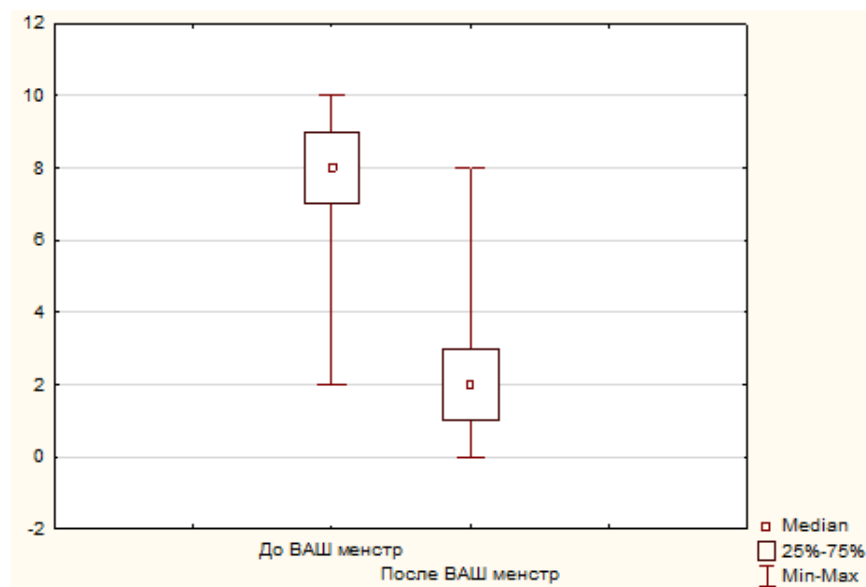


Рисунок 53 – Динамика снижения интенсивности боли при менструации до операции и после операции у пациенток группы Б

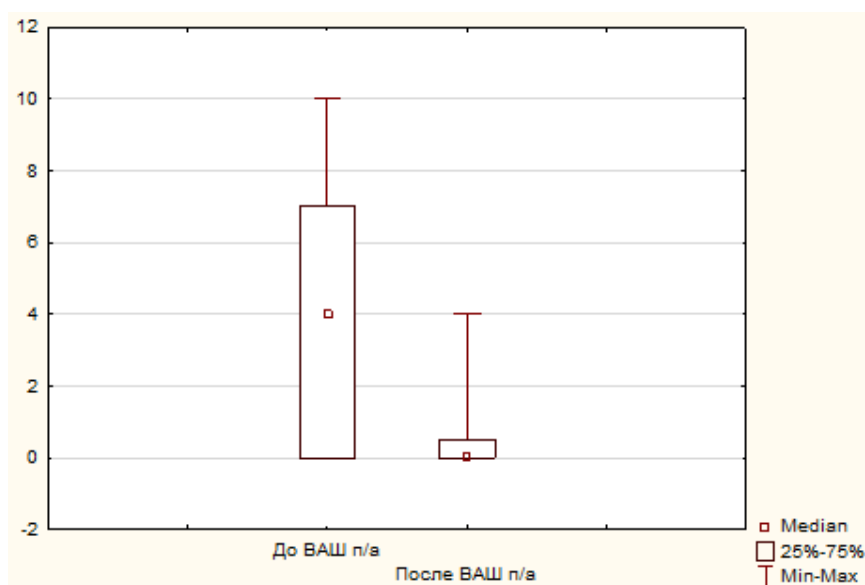


Рисунок 54 – Динамика снижения интенсивности боли при половом контакте до операции и через 12 месяцев после операции у пациенток группы А

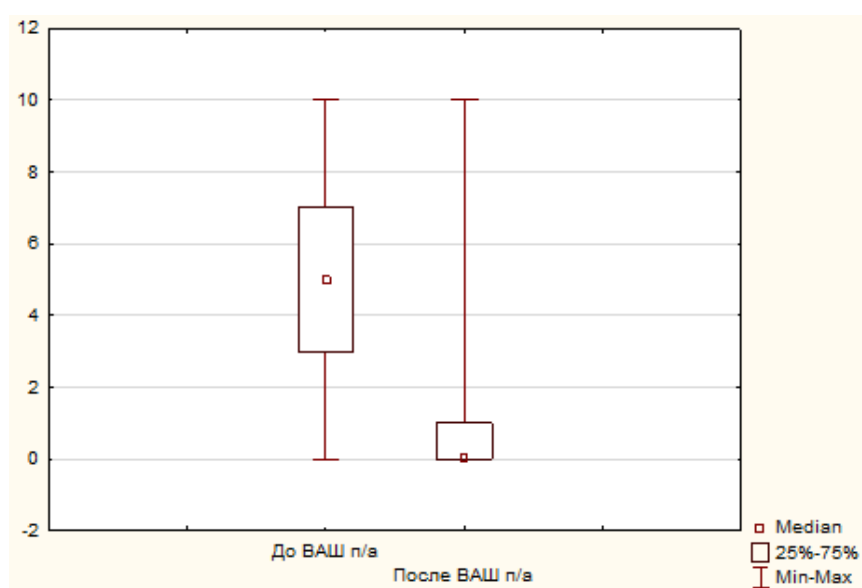


Рисунок 55 – Динамика снижения интенсивности боли при половом контакте до операции и через 12 после операции у пациенток группы Б

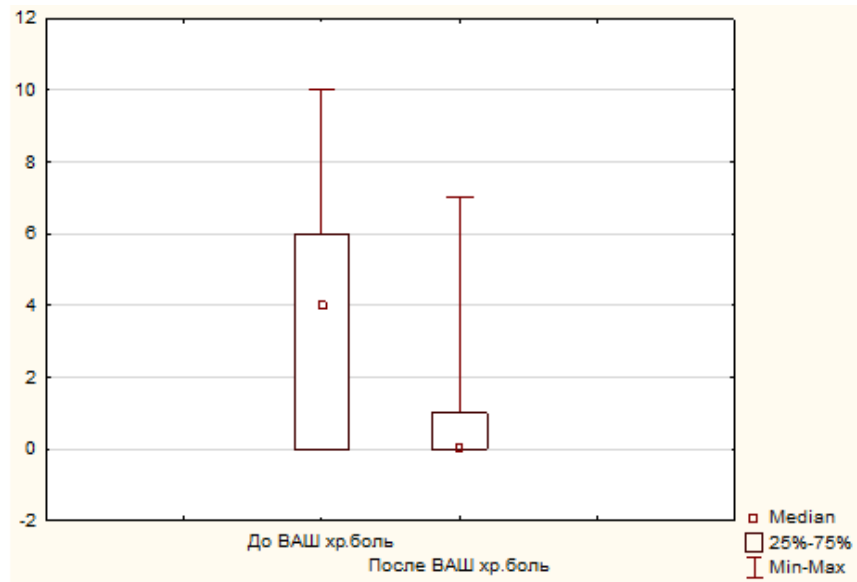


Рисунок 56 – Динамика снижения интенсивности хронической тазовой боли до операции и через 12 месяцев после операции у пациенток группы А

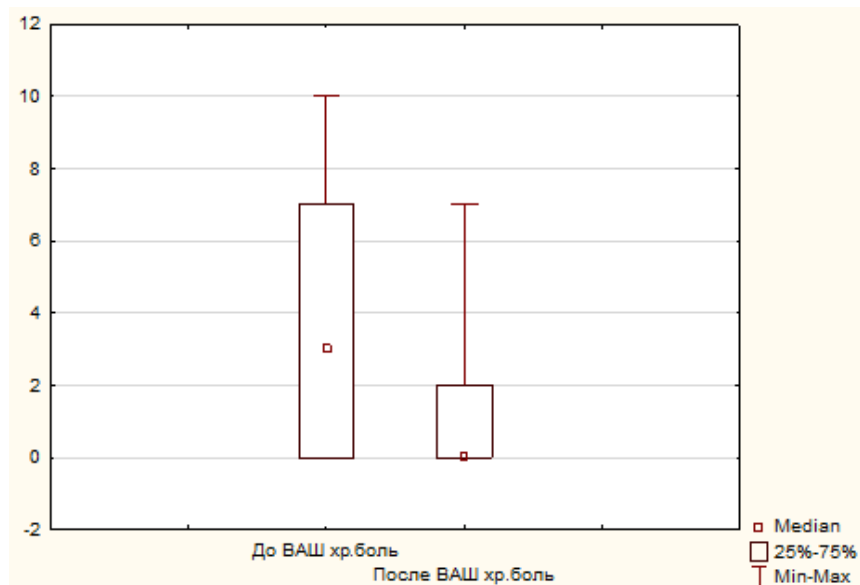


Рисунок 57 – Динамика снижения интенсивности хронической тазовой боли до операции и через 12 месяцев после операции у пациенток группы Б

По интенсивности снижения эндометриоз-ассоциированной боли группы А и Б не отличались между собой ($p=0,87, 0,05, 0,96$ соответственно), рисунки 58-60.

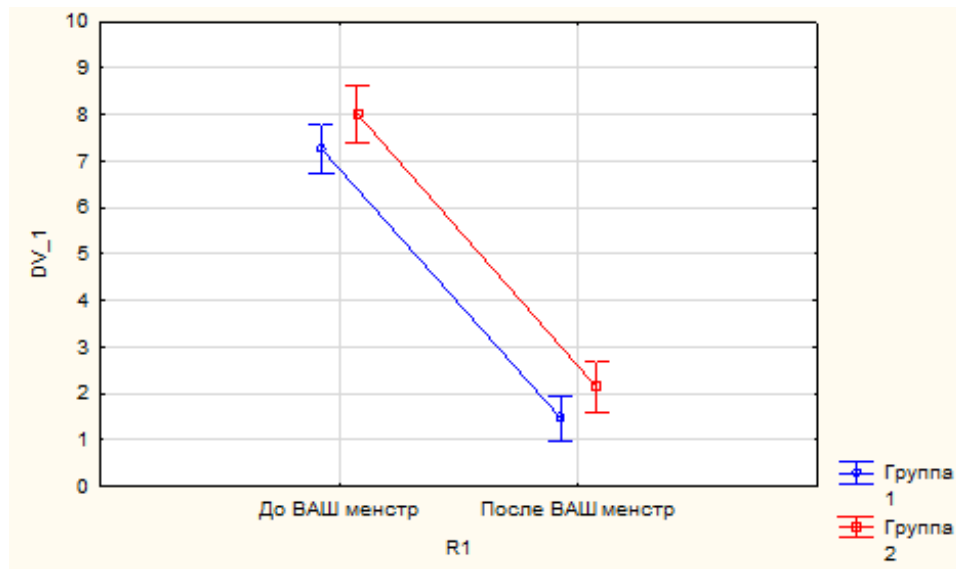


Рисунок 58 – Динамика снижения интенсивности боли при менструации до операции и через 12 месяцев после операции в группах А и Б, ВАШ, баллы

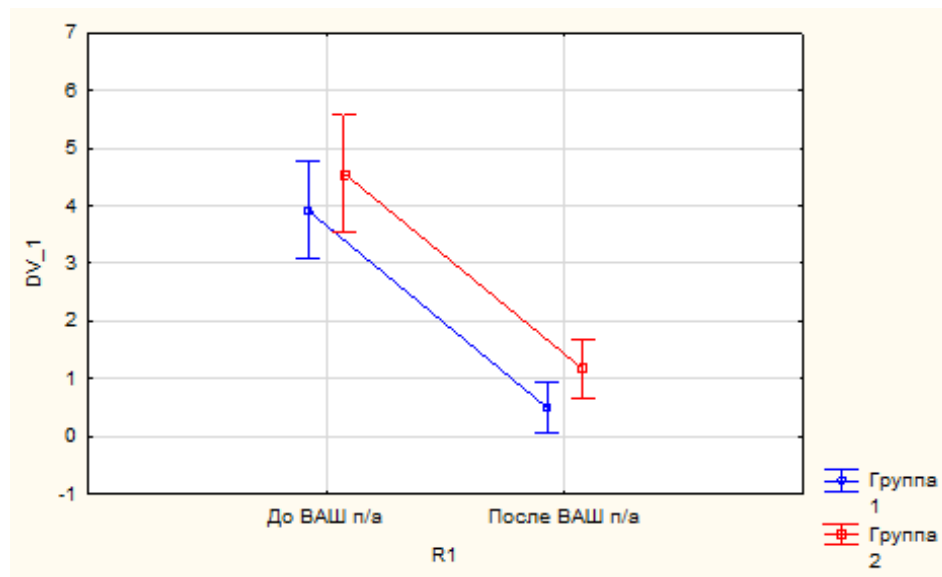


Рисунок 59 – Динамика снижение интенсивности боли при половом контакте до операции и через 12 месяцев после операции в группах А и Б, ВАШ, баллы

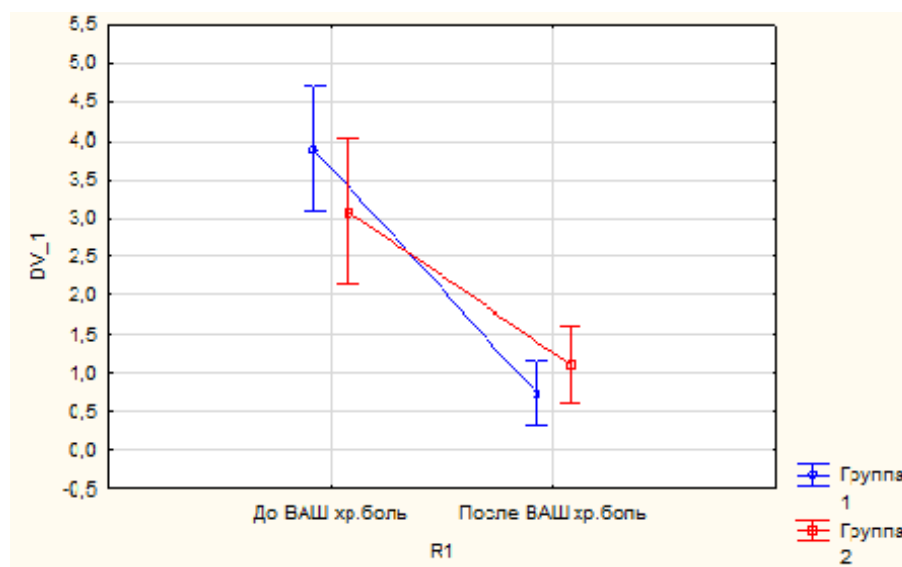


Рисунок 60 – Динамика снижения интенсивности хронической тазовой боли до операции и через 12 месяцев после операции в группах А и Б, ВАШ, баллы

Большое внимание уделялось оценке изменения качества жизни пациенток и удовлетворенности сексуальной функцией. Для анализа данных показателей использовались специализированные опросники. Их предлагалось заполнить пациенткам до хирургического лечения и через 12 месяцев после операции.

Для оценки изменения качества жизни пациенток групп А и Б использовался опросник SF-36, который оценивал различные составляющие душевного и физического благополучия: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье.

Отмечено значимое улучшение показателей опросника качества жизни SF-36 после операции у пациенток как нерв-сберегающей методики, так и классической методики хирургического лечения по всем 8 показателями душевного и физического здоровья (таблицы 14, 15, $p < 0,05$ для всех показателей). Однако статистической разницы между динамикой улучшения качества жизни в двух группах отмечено не было ($p > 0,05$).

Таблица 14 – Среднее и стандартное отклонение показателей опросника SF-36 до и после операции у пациенток группы А ($p<0,05$)

Показатель опросника	До хирургического лечения	После хирургического лечения
<u>Сумма баллов SF-36</u>	50±20	72±17
Физическое благополучие:	50±19	71±17
<i>Физическое функционирование</i>	78±23	91±14
<i>Рольное функционирование</i>	41±39	78±35
<i>Интенсивность боли</i>	38±20	69±24
Душевное благополучие:	48±20	67±17
<i>Социальное функционирование</i>	51±20	73±22
<i>Рольное функционирование</i>	41±40	77±33
<i>Психическое здоровье</i>	55±18	66±16
Общее состояние здоровья	48±21	60±19
Жизненная активность	47±19	58±17

Таблица 15 – Среднее и стандартное отклонение показателей опросника SF-36 до и после операции у пациенток группы Б ($p<0,05$)

Показатель опросника	До хирургического лечения	После хирургического лечения
<u>Сумма баллов SF-36</u>	54±18	78±17
Физическое благополучие:	48±17	70±17
<i>Физическое функционирование</i>	70±21	85±14
<i>Рольное функционирование</i>	40±32	79±32
<i>Интенсивность боли</i>	39±18	69±24
Душевное благополучие:	45±18	69±16
<i>Социальное функционирование</i>	50±21	75±21
<i>Рольное функционирование</i>	47±39	79±32
<i>Психическое здоровье</i>	54±14	69±16
Общее состояние здоровья	45±19	69±15
Жизненная активность	44±19	55±14

Для оценки изменения удовлетворенность сексуальной функцией пациенток групп А и Б использовался опросник Индекс Женской Сексуальности (The Female Sexual Function Index, FSFI), где оценивались шесть показателей: половое влечение, чувствительность и возбудимость, lubricация (увлажнение влагалища), оргастичность, удовлетворенность качеством половой жизни, коитальный и/или посткоитальный дискомфорт/боль. Отмечено значимое повышение удовлетворенности качеством половой жизни до и после операции как в группе А (рисунок 61), так и в группе Б. Причем в группе нерв-сберегающей методики увеличение удовлетворенностью качеством половой жизни было достоверно больше, чем в группе классической методики хирургического лечения эндометриоза ($p < 0,05$).

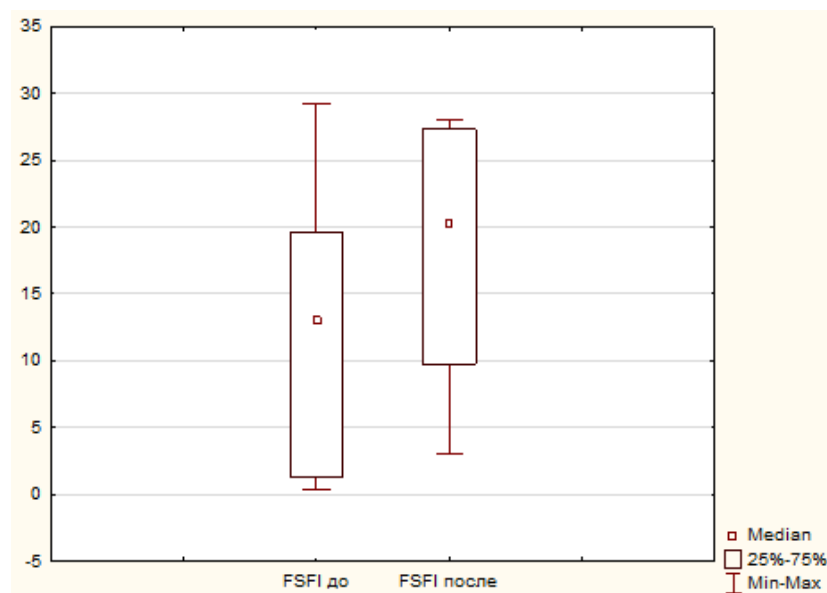


Рисунок 61 – Динамика повышения удовлетворенности качеством половой жизни до операции и через 12 месяцев после операции у пациенток группы А

В течение 3 лет наблюдения за пациентками групп исследования зафиксировано 3 рецидива эндометриоза в обеих группах, потребовавших повторного хирургического лечения: 2 пациентки в группе нерв-сберегающей методики и 1 пациентка в группе классического хирургического лечения, группы статистически не различались. Важно отметить, что все три пациентки, которые повторно оперировались в связи с рецидивом самостоятельно отменили

рекомендованную им гормонотерапию (все три получали препарат диеногеста), через 1 год стали отмечать появление и усиление болей, 2 пациентки группы А были оперированы через 1,5 и 2 года после предыдущего хирургического вмешательства, пациентка группы Б – через 1 год и 7 месяцев.

Также среди пациенток групп А и Б, которым выполнялось хирургическое лечение эндометриоза, была проанализирована частота наступления беременности у пациенток с бесплодием в течение 3 лет наблюдения. Структура пациенток с бесплодием была следующая: в группе нерв-сберегающей методики было 22 таких пациентки (31%): 7 пациенток (32%) с первичным бесплодием, 15 пациенток (68%) – с вторичным, в группе Б было 20 таких пациенток (43%): 6 пациенток (30%) с первичным и 14 пациенток (70 %) – с вторичным.

В группе А беременность наступила у 14 из 22 пациенток (63,64%) , в группе 2 – у 8 из 20 пациенток (40,0%). По факту наступления беременности группы 1 и 2 значительно различались ($p=0,042$), рисунок 62.

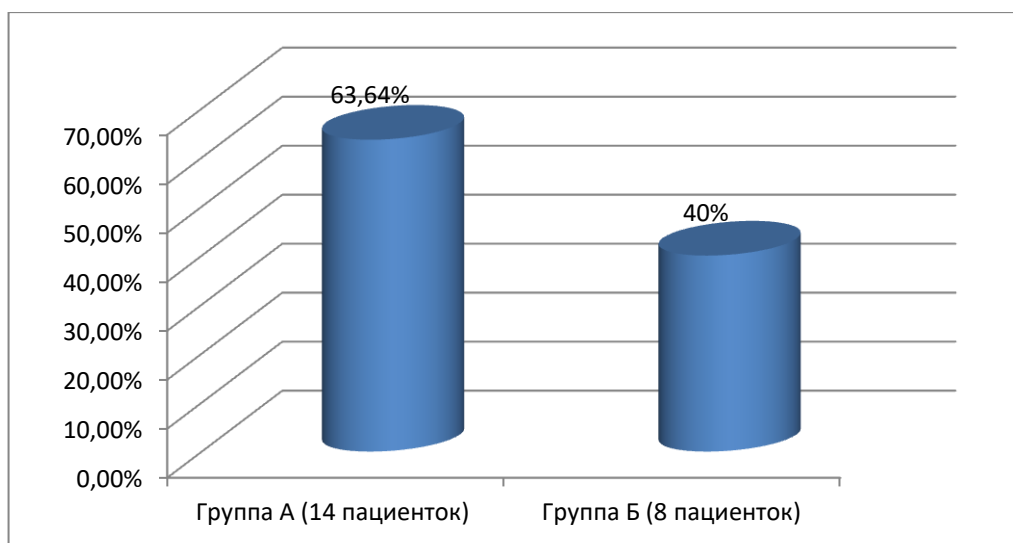


Рисунок 62 – Частота наступления беременности у пациенток с бесплодием в группах А и Б

В группе А беременность наступила самостоятельно у 7 пациенток из 14 (50%), методом ВРТ – у 7 пациенток из 14 (50%). В группе Б беременность наступила самостоятельно у 3 пациенток из 8 (38%), методом ВРТ – у 5 пациенток из 8 (62%), рисунок 63. По данному показателю группы значительно не отличались.

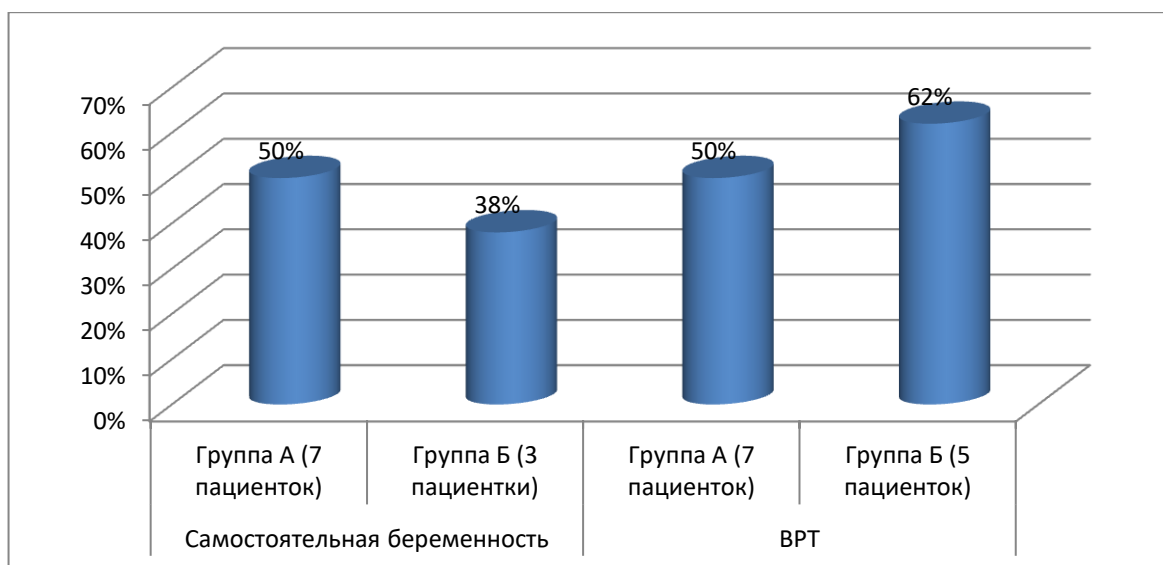


Рисунок 63 – Частота самостоятельной беременности и методом ВРТ у пациенток с бесплодием групп А и Б

В группе А из 14 забеременевших женщин у 7 пациенток произошли роды через естественные родовые пути, у 4 выполнено плановое кесарево сечение (у 2 пациенток в связи с наличием тяжелой экстрагенитальной патологией, у одной пациентки в связи с тазовым предлежанием и относительно крупным размером плода, у 1 пациентки в связи с тремя рубцами на матке после миомэктомии) у 3 – экстренное кесарево сечение (в связи с начавшейся гипоксией плода у 1 пациентки, у 2 – в связи с вторичной слабостью родовой деятельности, неподдающейся медикаментозной коррекции) (рисунок 64). В группе Б из 8 забеременевших женщин у 4 пациенток произошли роды через естественные родовые пути, у 1 выполнено плановое кесарево сечение (в связи с монохориальной, моноамниотической двойней), у 1 – экстренное кесарево сечение (клиническое несоответствие между размерами головки плода и размером таза матери), а у 2 пациенток произошел самопроизвольный аборт до 6 недель беременности (рисунок 65). По структуре исходов беременностей группы исследования статистически не отличались друг от друга.

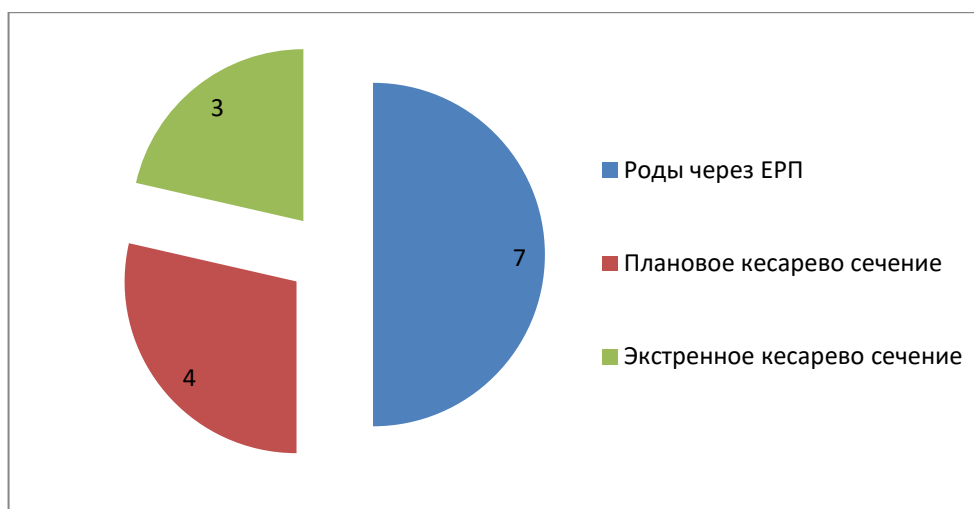


Рисунок 64 – Структура исходов беременности у пациенток группы А



Рисунок 65 – Структура исходов беременности у пациенток группы Б

Далее нами были проанализированы различные факторы, которые могли бы влиять на наступление беременности: возраст пациенток, АМГ, количество операций в анамнезе ранее, длительность бесплодия, интенсивность эндометриоз-ассоциированной боли до операции, после операции. Важно отметить, что из всех вышеперечисленных параметров только наличие и количество операций по поводу эндометриоза в анамнезе имели значимую связь с фактом наступления беременности ($p=0,005$, рисунок 66).

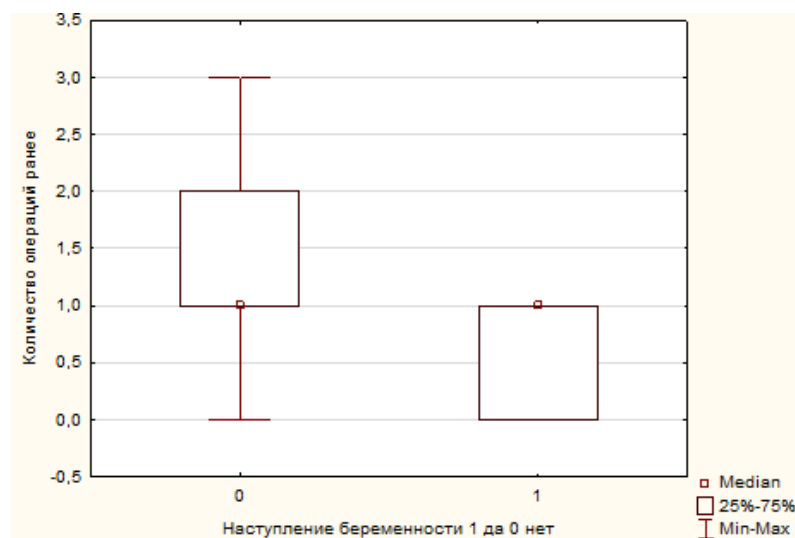


Рисунок 66 – Диаграмма размаха количества операций в группах пациенток, у которых беременность наступила и не наступила

Резюме. Анализируя проведенный этап оценки динамики изменения качества жизни, сексуальной функции и наступления беременности у пациенток с бесплодием, можно говорить о том, что динамика регресса атонии мочевого пузыря и снижения моторики кишечника была лучше у пациенток, прооперированных по нерв-сберегающей методике, а в течение 18 месяцев в обеих группах наблюдался полный регресс вышеописанных жалоб. В обеих группах отмечалось высокосignимое снижение интенсивности дисменореи, диспареунии и хронической тазовой боли ($p < 0,0001$), между собой группы не различались. В группе нерв-сберегающей методики частота наступления беременности была значимо выше, чем в группе классической методики. ($p = 0,042$). По структуре исходов беременностей группы исследования статистически не отличались друг от друга. Таким образом, данный этап 3-летнего наблюдения за пациентками после комбинированного лечения эндометриоза, также позволяет говорить о ряде преимуществ нерв-сберегающей методики перед классическим способом.

ГЛАВА 4

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИОИДНОГО ИНФИЛЬТРАТА, ЭУТОПИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИЯ И ТАЗОВОЙ БРЮШИНЫ

На данном этапе исследования выполнялось морфологическое исследование и сравнение препаратов эндометриоидного инфильтрата, эутопического эндометрия у групп пациенток, которым выполнялись нерв-сберегающая и классическая методики хирургического лечения эндометриоза.

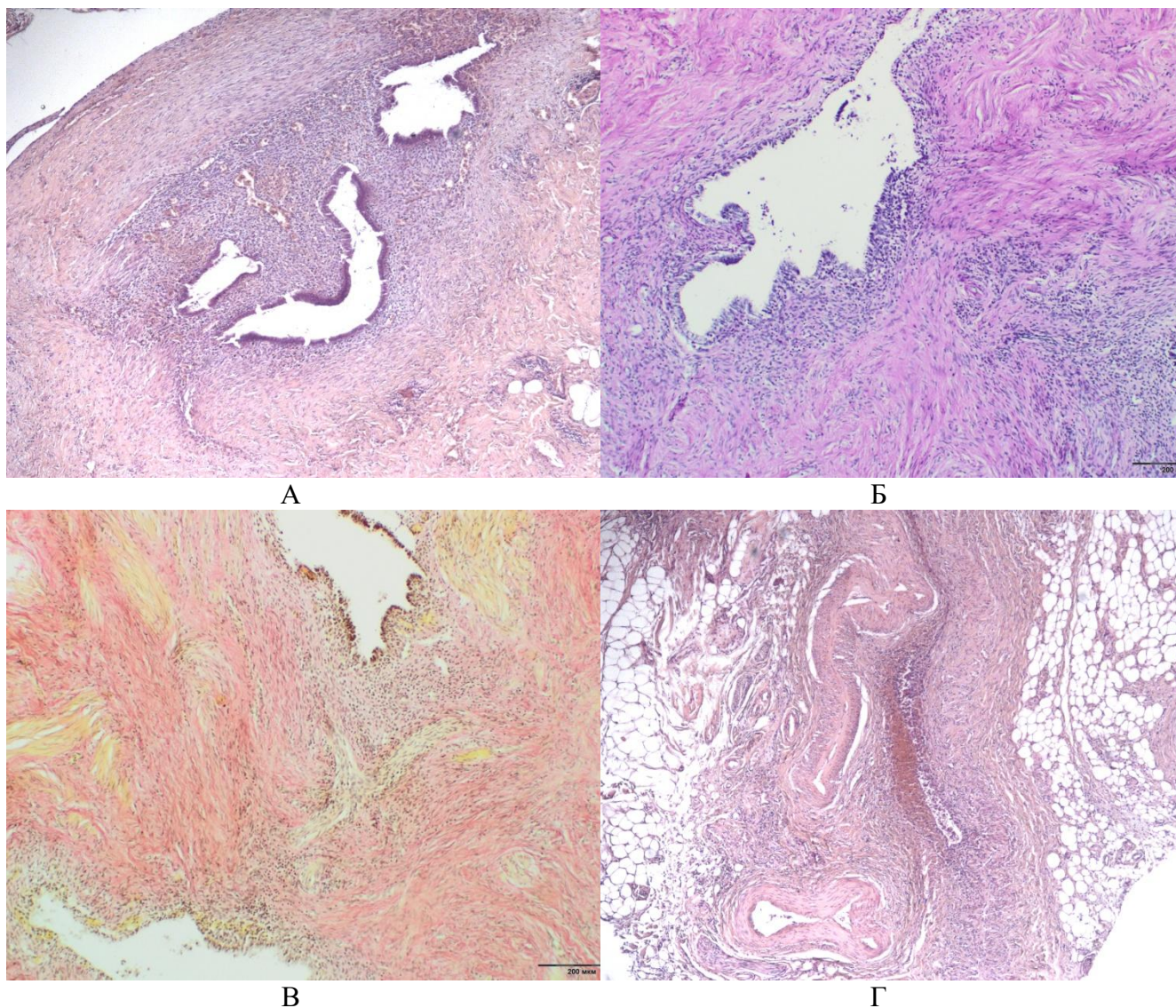
В группе пациенток, прооперированной по нерв-сберегающей методике также проводилось морфологическое исследование макроскопически неизменной брюшины малого таза (полученной интраоперационно с левого бокового фланка малого таза), и морфологическое сравнение эутопического эндометрия, полученного интраоперационно и эндометрия, полученного после комбинированного лечения эндометриоза.

4.1 Морфологические особенности эндометриоидных инфильтратов, брюшины малого таза и эутопического эндометрия у пациенток, прооперированных нерв-сберегающей и стандартной лапароскопическими методиками

Макроскопическая характеристика. Разнообразные формы поражения были представлены фрагментами ткани с наличием очагов ЭМ в виде уплотнений с наличием фокусов серо-красного, бурого цвета от 0,5 до 3,0 см. При эндометриозе яичников наиболее часто материал был представлен макро и микро кистозными образованиями.

Микроскопическая характеристика. При микроскопическом исследовании обращало внимание наличие выраженной операционной травмы в виде коагуляционных изменений в группе нерв-сберегающих операций. Учитывая более широкую вырезку операционного материала, эти изменения не привели к уменьшению объема исследованного материала и позволили проведение морфофункциональной оценки очагов эндометриоза. Фокусы гетеротопий, во всех группах эндометриоза, были представлены преимущественно активными пролиферирующими очагами, состоящими из цитогенной стромы и железистого компонента в 15% случаях с признаками гиперплазии. Все исследуемые образцы инфильтративных форм (рисунок 67) имели перивазальный тип роста (92,3%) и в меньшей степени периневральный (23%), Ганглии встречались в 7% образцов. Степень выраженности неоваскулогенеза и признаками воспалительной реакции были разнообразны и варьировали от умеренного до выраженного.

Эндометриоз яичников, который сочетался в 61% случаев с инфильтративными формами, был представлен кистозным и железисто-кистозным вариантами, имеющими растущий или стабильный морфофункциональный тип.

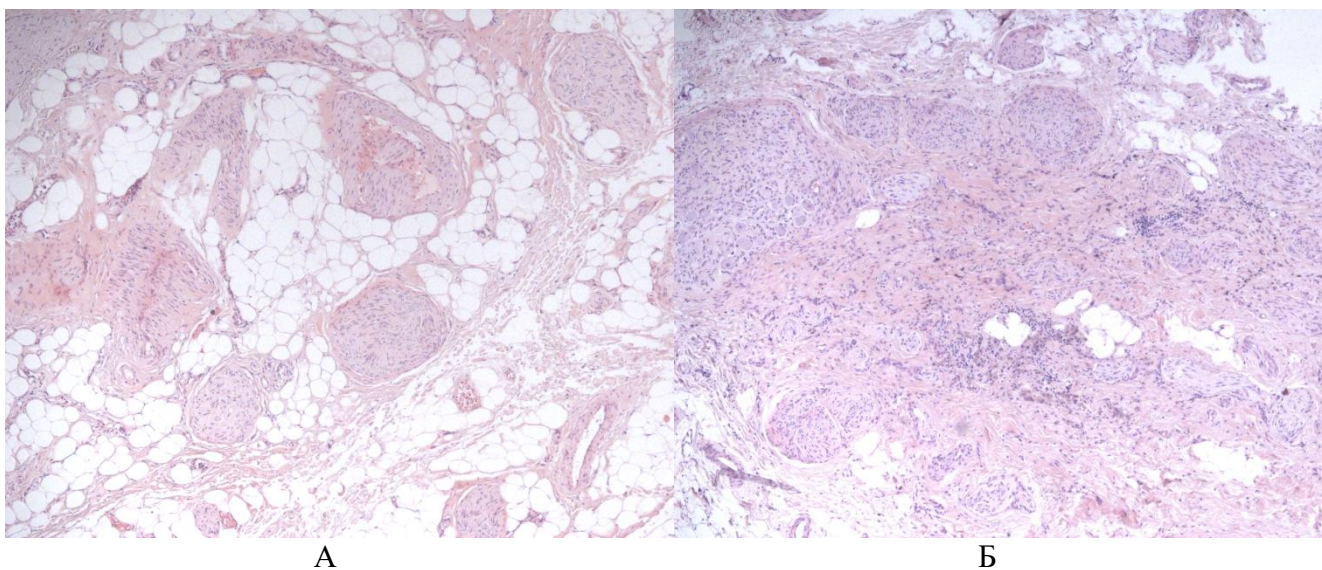


А – фокус активной гетеротопии с выраженным неоваскулогенезом $\times 10$, Г-Э;
 Б – фокус активной гетеротопии с гиперплазией $\times 10$, Pas; В – фокус активной гетеротопии
 с гиперплазией мышечных элементов и фиброзом $\times 10$, Ван-Гизон; Г – фокус активной
 гетеротопии с кровоизлияниями имеющая перивазальный, периневральный тип роста $\times 10$, Г-Э.

Рисунок 67 – Гистологическое исследование очагов инфильтративного эндометриоза

При оценки количества крупных нервных стволов в эндометриоидном инфильтрате (рисунок 68) в группах нерв-сберегающих и классических методов выявлено что количество нервных стволов диаметром от 0,16 до 0,56 мм не отличается в группах и в среднем представлено 3 ± 1 нервными стволами в поле зрения препарата. Максимальное значение крупных нервов 8 ± 1 выявлено

в группе инфильтративного ЭМ с поражением кишки и мочевого пузыря, что связано с анатомическими особенностями и оперативным вмешательством в зоне пузырного, маточно-вагинального и ректального сплетений. В этих же случаях в материале находились нервные ганглии. Обилие нервных стволов связано с характером роста и распространения инфильтратов и не зависит от техники оперативного лечения.

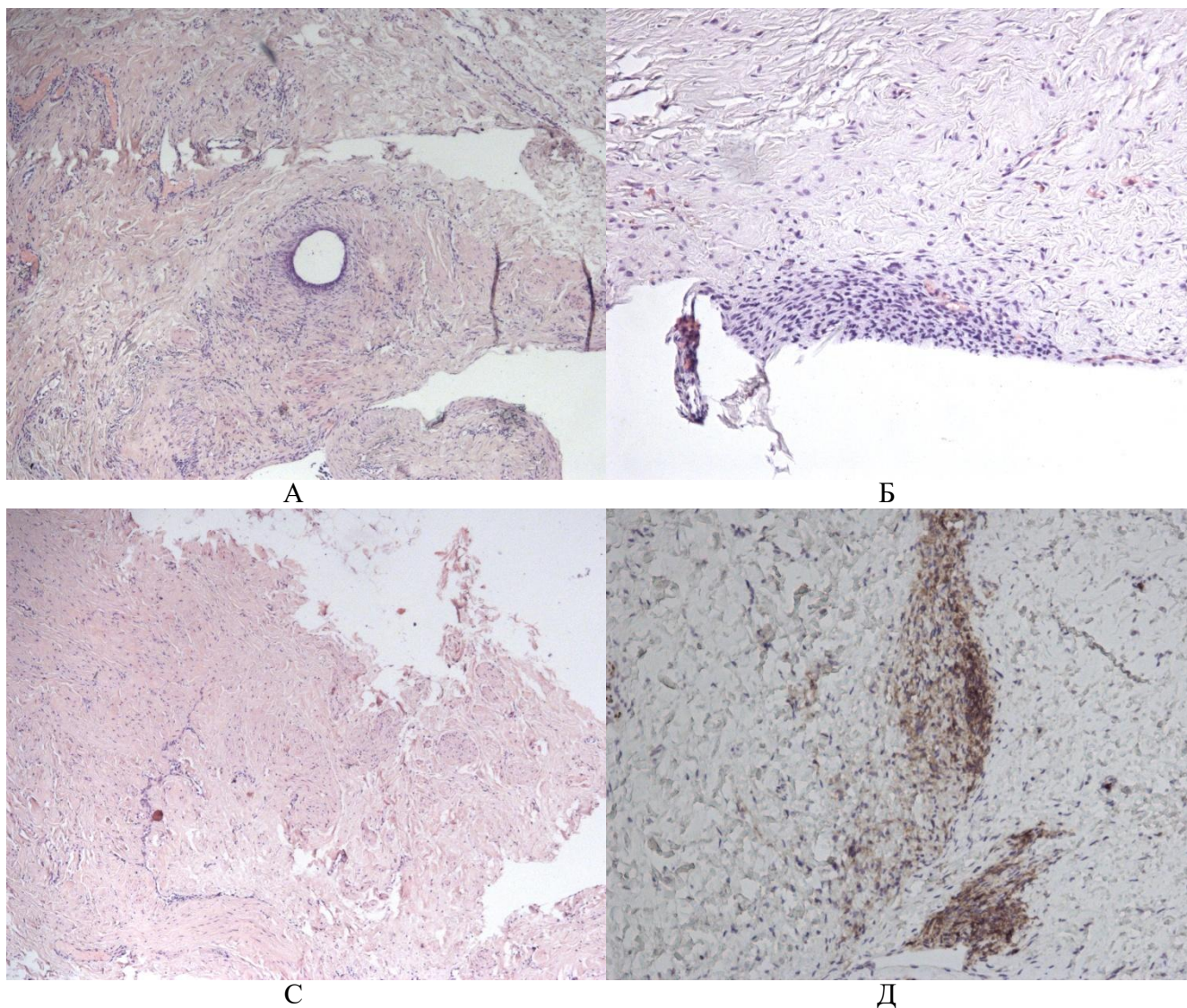


А – обилие крупных нервных стволов в зоне гетеротопии $\times 10$, Г-Э;

Б – нервный ганглий и обилие нервных стволов в зоне гетеротопии $\times 10$, Г-Э.

Рисунок 68 – Гистологическое исследование очагов
инфильтративного эндометриоза

Образцы макроскопически интактной брюшины (рисунок 69), пациенток с эндометриоза, были представлены элементами соединительной ткани с умеренной или слабой лимфоцитарной инфильтрацией, наличием разнокалиберных нервных элементов и сосудов. В 50% случаев при микроскопическом исследовании выявлялись очаги гетеротопии размерами от 0,20 до 0,47 мм, не выявляемые интраоперационно, макроскопически. В 30% очаги были представлены только стромальным компонентом, наличие которого подтверждалось иммуногистохимической окраской к CD10.



А – фокус активной гетеротопии представленный стромой и железами; Б – фокус гетеротопии представлен только стромальным компонентом; С – брюшина контрольной группы с нервными стволами и мелкими сосудами; Д – фокус стромальной гетеротопии, реакция с CD10, ИГХ.

Рисунок 69 – Гистологическое исследование интактной брюшины Г-Э, $\times 10$

Эутопический эндометрий пациенток с эндометриозом был представлен в 70% случаев пролиферативной фазой, 15% пролиферативной с начальными признаками секреторной трансформации, 7% секреторным эндометрием и 8% образцов были не информативны. В эндометрии наблюдалась в равной пропорции слабая или умеренная диффузная лимфоцитарная инфильтрация в 20% с отеком стромы. Эндометрий, полученный после медикаментозного лечения, был представлен в 45% пролиферативной фазой и в 55% пролиферативной фазой с начальными признаками секреции.

4.2 Иммуногистохимическое исследование экспрессии нейрональных маркеров VIP, тирозин-гидроксилаза, периферин, субстанция Р в эндометриоидном инфильтрате, интактной брюшине, эндометрии до и после комбинированного лечения эндометриоза

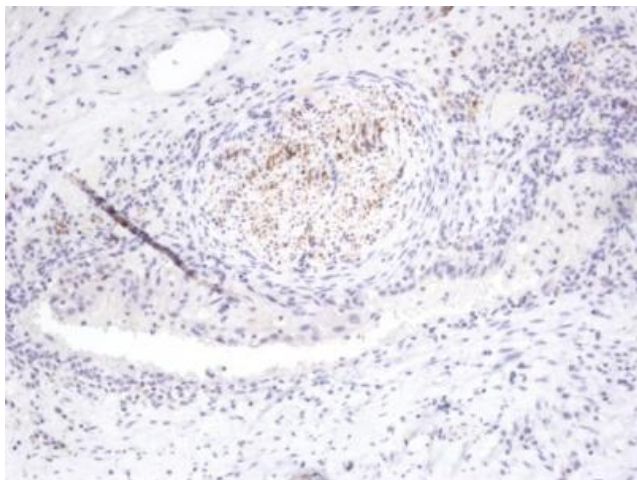
На этапе проведения иммуногистохимического исследования были сформированы 2 группы исследования: группу 1 составили 30 пациенток, которые были прооперированы по поводу глубокого инфильтративного эндометриоза и группу 2 составили 10 пациенток без эндометриоза, которые были прооперированы по поводу миомы матки или доброкачественных опухолей яичников.

Для иммуногистохимического исследования были отобраны случаи, представленные следующими позициями: инфильтрат, интактная брюшина малого таза, эутопический эндометрий до и после лечения. В контрольной группе материал был представлен интактной брюшиной и эутопическим эндометрием. Выполнялось ИГХ исследование тканей вышеописанных локализаций с определением экспрессии следующих маркеров: VIP, тирозин-гидроксилаза, периферин, субстанция Р.

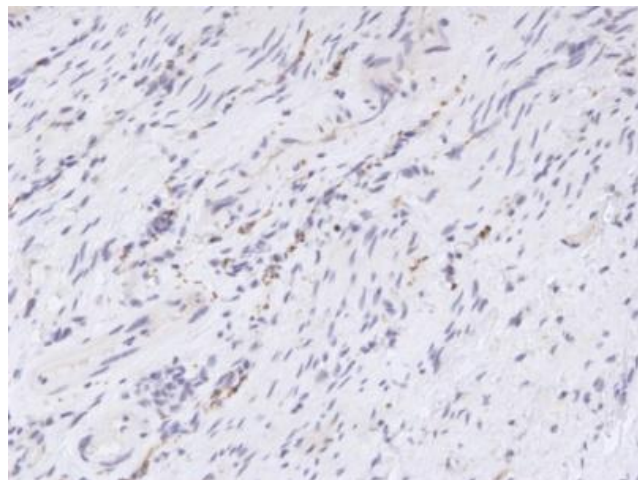
4.2.1 Особенности экспрессии VIP-позитивных нервных терминалей у пациенток с эндометриозом и контрольной группы

Экспрессия VIP позитивных нервных терминалей наблюдалась как в группе 1 у пациенток с эндометриозом, так и в группе 2 – у пациенток без эндометриоза, с миомой или доброкачественными опухолями яичников. В интактной брюшине экспрессия наблюдалась по всей площади препарата, а в зоне гетеротопий преимущественно по периферии очага (рисунок 70).

В эндометрии у пациенток с эндометриозом мелкие нервные терминали локализовались преимущественно перигландулярно, а в группе контроля терминали были рассыпаны диффузно по строме эндометрия (рисунок 71) .



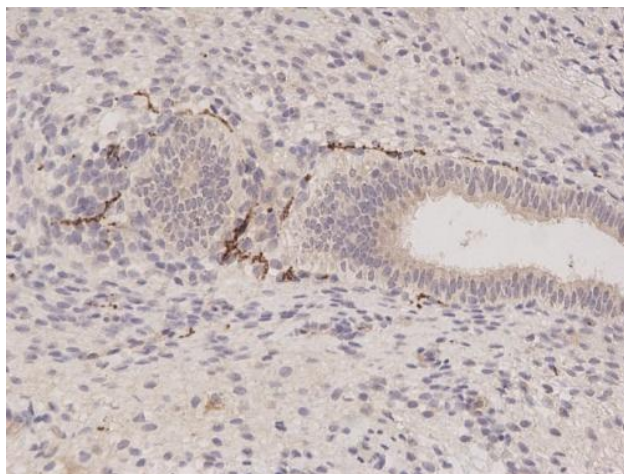
А



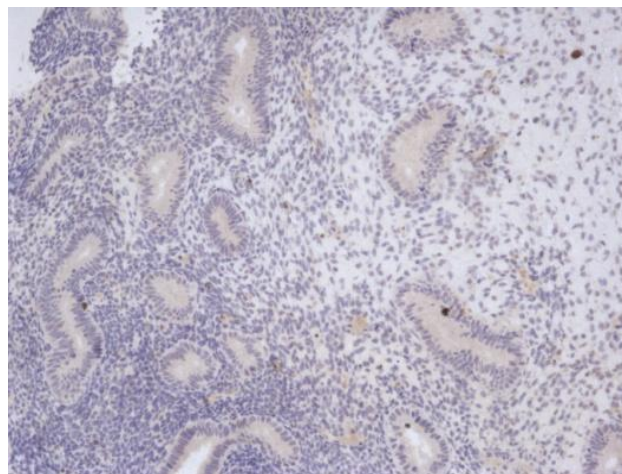
Б

А – наблюдается интенсивная экспрессия маркера в зоне периневрального роста гетеротопии;
Б – в окружающей брюшине.

Рисунок 70 – Экспрессия VIP в эндометриоидной гетеротопии



А



Б

А – экспрессия VIP в эндометрии пациенток с эндометриозом;
Б – экспрессия VIP в эндометрии пациенток группы контроля.

Рисунок 71 – Иммуногистохимическое исследование VIP в эндометрии пациенток с эндометриозом и группы контроля до лечения ×400

При оценке уровней экспрессии VIP-позитивных нервных волокон в группе пациенток с эндометриозом отмечено равное соотношение нервных терминалей в эндометрии и брюшине (7,35 (6,5-7,6) и 7,0 (6,5-7,5 соответственно)). Уровни экспрессии в контрольной группе продемонстрировали равнозначные показатели в эндометрии и брюшине группы (2,4 (2,2-2,7) и 2,4 (2,2-2,6) соответственно), и достоверно отличаются от группы эндометриоза. При определении VIP в эндометрий после лечения 2,5 (2,2-2,7), отмечено значимое снижение показателей, причем средние значения в группе эндометриоза равны уровню в контрольной группе (2,5 (2,2-2,7) и 2,4 (2,2-2,6) соответственно), таблица 16.

Таблица 16 – Количество VIP позитивных нервных волокон в группах эндометриоза и контроля (медиана, верхний и нижний квартиль)

Объекты исследования	Эндометриоз	Контроль	Уровень значимости критерия U - Манн-Уитни
VIP инфильтрат	20,5 (18-22,4)	–	–
VIP эндометрий	7,0 (6,5-7,5)	2,4 (2,2-2,6)	0,000003
VIP брюшина	7,35 (6,5-7,6)	2,4 (2,2-2,7)	0,000003
VIP эндометрий после лечения	2,5 (2,2-2,7)	–	–

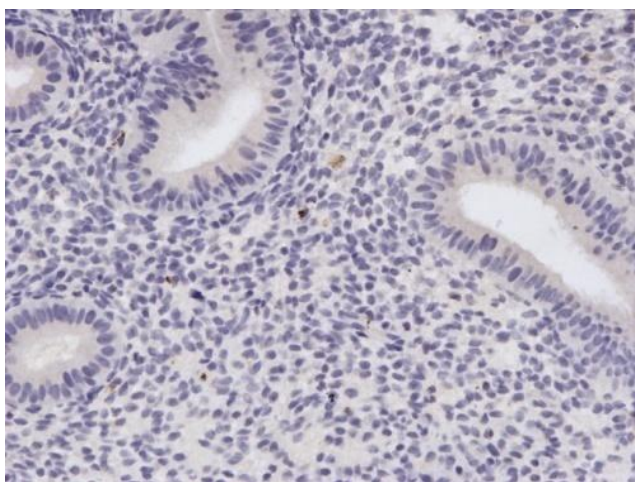
Резюме. Выявленные особенности экспрессии VIP-позитивных нервных терминалей у пациенток с эндометриозом и контрольной группы свидетельствуют о том, что уровни экспрессии данного белка меняются и отражают степень активности процесса, а, следовательно, эффективность применяемых методов лечения, что позволяет рассматривать его, как эффективный диагностический маркер.

4.2.2 Особенности экспрессии ТН-позитивных нервных терминалей у пациенток с эндометриозом и контрольной группы

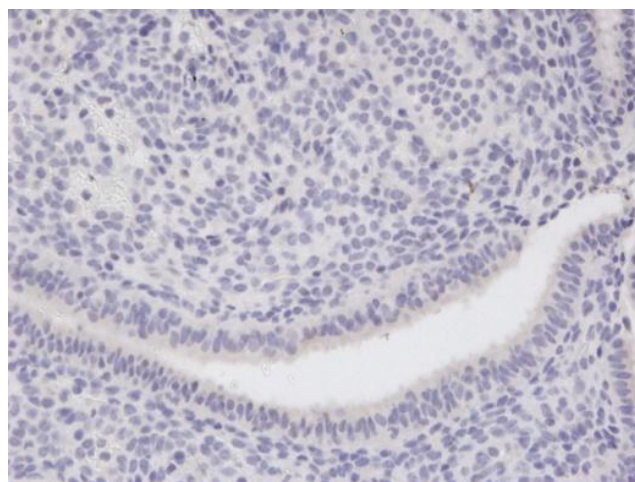
Экспрессия ТН-позитивных нервных терминалей наблюдалась во всех образцах. В обеих группах в эндометрии мелкие нервные терминали локализовались диффузно по строме эндометрия, без тенденций к группировки (рисунок 72).

В интактной брюшине экспрессия наблюдалась по всей площади препарата, а в зоне гетеротопий преимущественно по периферии очага с интенсивной окраской в структурах нервных стволов (рисунок 73).

Уровни экспрессии ТН-позитивных нервных терминалей в различных локализациях групп 1 и 2 исследования представлены в таблице 17. Значения уровня ТН в брюшине и эндометрии, в группе контроля, незначительно выше, чем показатели после лечения.



А

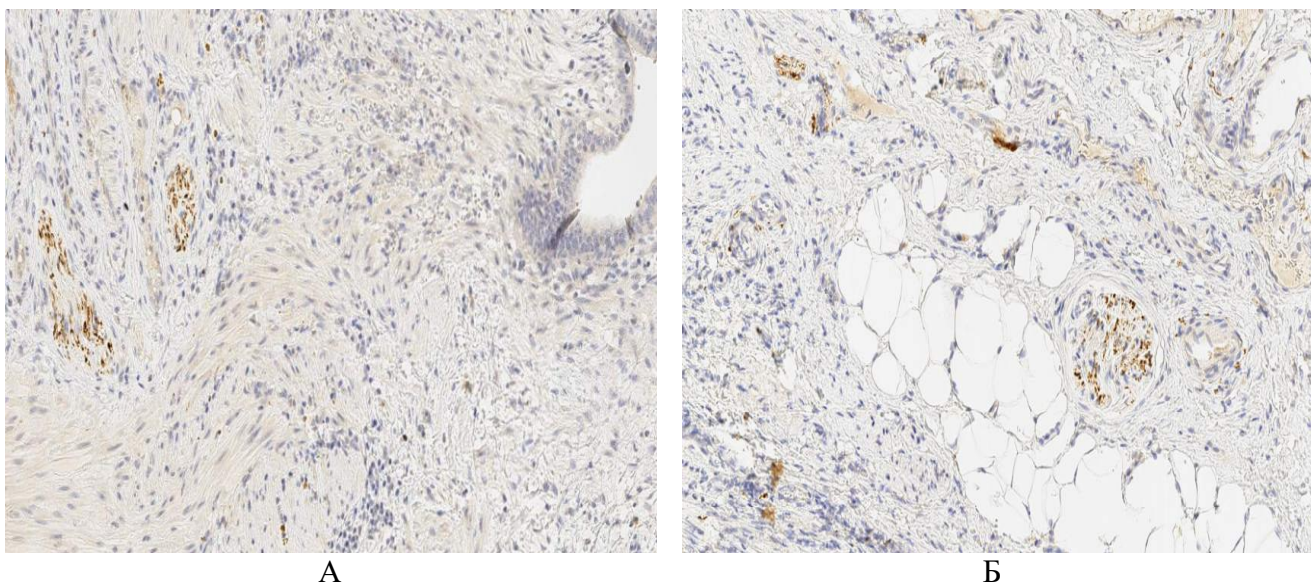


Б

А – экспрессия ТН в эндометрии пациенток с эндометриозом;

Б – экспрессия ТН в эндометрии пациенток группы контроля.

Рисунок 72 – Иммуногистохимическое исследование эндометрия пациенток с эндометриозом и группы контроля до лечения



А – экспрессия ТН в гетеротопии; Б – экспрессия ТН в брюшине.

Рисунок 73 – Иммуногистохимическое исследование брюшины и эндометриоидной гетеротопии пациенток с эндометриозом

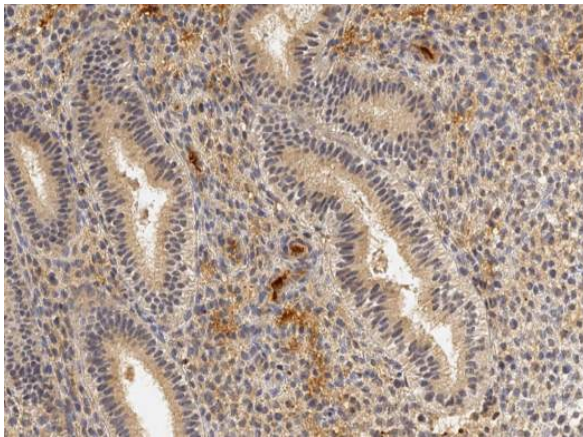
Таблица 17 – Количество ТН-позитивных нервных волокон в группах эндометриоза и контроля (медиана, верхний и нижний квартиль)

Объекты исследования	Эндометриоз	Контроль	Уровень значимости критерия U - Манн-Уитни
ТН инфильтрат	17,7 (15,4-16,1)	–	–
ТН эндометрий	5,5 (5,2-5,8)	1,95 (1,7-2,4)	0,000003
ТН брюшина	5,3 (5,3-5,6)	2,5 (1,5-2,8)	0,000003
ТН эндометрий после лечения	1,8 (1,6-1,9)	–	–

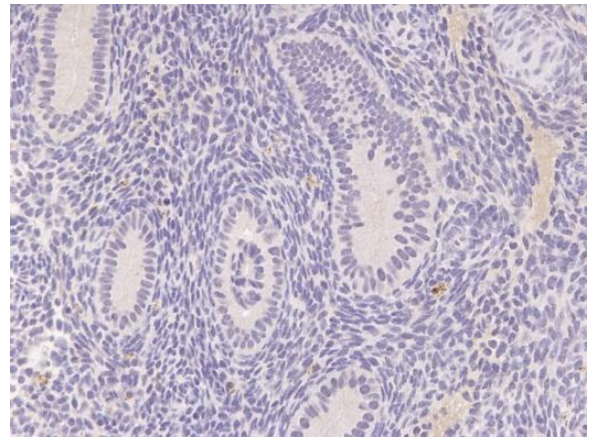
Резюме. Тирозин-гидроксилаза является маркером постганглионарных симпатических нервных волокон, которые участвует в контроле воспалительных процессов в ткани. В случае эндометриоза происходит значительное увеличение тирозин-гидроксилазы в инфильтрате за счет наличия высокой экспрессии в крупных нервных стволах, в то время как в интактной брюшине уровни не высокие и имеют равное значение с эндометрием.

4.2.3 Особенности экспрессии SP-позитивных нервных терминалей у пациенток с эндометриозом и контрольной группы

Экспрессия SP-позитивных терминали также отмечена в обеих группах исследования (рисунки 74, 75).



А

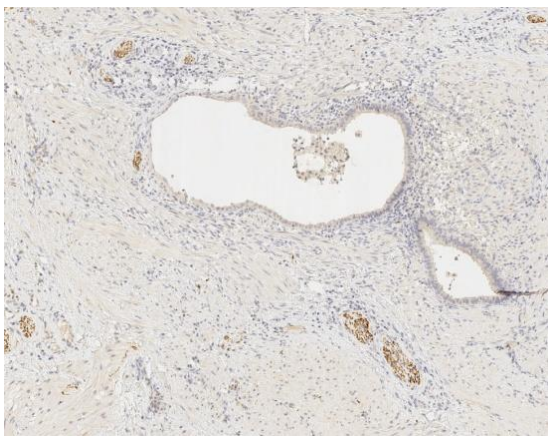


Б

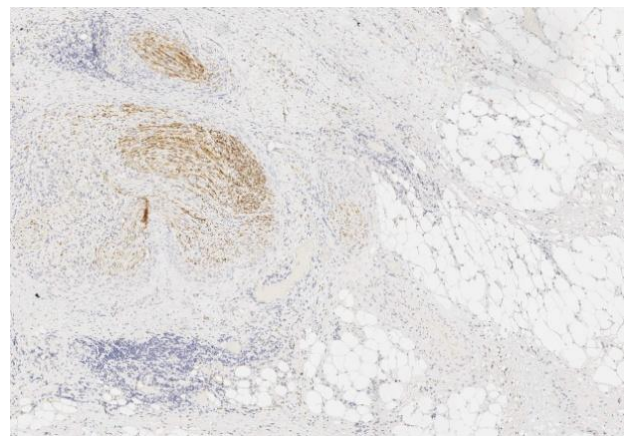
А – экспрессия SP в эндометрии пациенток с эндометриозом;

Б – экспрессия SP в эндометрии пациенток группы контроля.

Рисунок 74 – Иммуногистохимическое исследование эндометрия пациенток с эндометриозом и группы контроля до лечения



А



Б

А – наблюдается интенсивная экспрессия маркера в зоне периневрального роста гетеротопии;

Б – в окружающей брюшине.

Рисунок 75 – Экспрессия SP в эндометриоидной гетеротопии

В эндометриоидном инфильтрате экспрессия максимально наблюдалась в структурах нервного волокна, и гораздо более низкие цифры отмечены в брюшине и эндометрии, с сохранением равных значений для серозной оболочки и железистой ткани. Уровень экспрессии SP в эндометрии после лечения гораздо ниже, чем в группе сравнения (таблица 18).

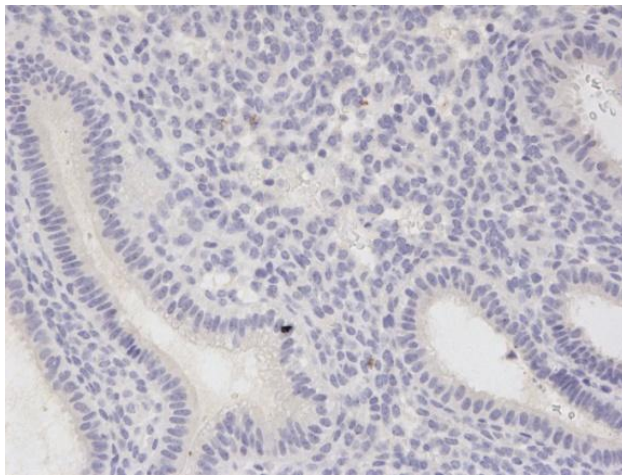
Таблица 18 – Количество SP-позитивных нервных волокон в группах эндометриоза и контроля (медиана, верхний и нижний квартиль)

Объекты исследования	Эндометриоз	Контроль	Уровень значимости критерия U - Манн-Уитни
SP инфильтрат	16,1 (15,6-17,5)	–	–
SP эндометрий	7,5 (7,3-7,7)	1,8 (1,8-1,9)	0,000003
SP брюшина	7,2 (7,2-7,4)	1,9 (1,6-2,2)	0,000002
SP эндометрий после лечения	1,7 (1,3-1,9)	–	–

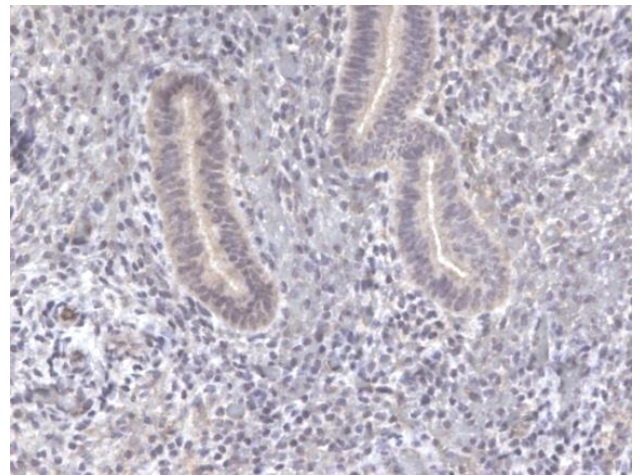
Резюме. SP позитивные терминали, обнаруженные в обеих группах исследования, проявили максимальную экспрессию в эндометриоидной гетеротопии, особенно в зоне нервного волокна, гораздо более низкие цифры – в брюшине и эндометрии. Источником синтеза SP могут быть разнообразные клетки, в первую очередь иммунные клетки, что напрямую отражает активность воспаления в ткани и связь с болевым синдромом.

4.2.4 Особенности экспрессии Per-позитивных нервных терминалей у пациенток с эндометриозом и контрольной группы

Уровни экспрессии Per были самыми низкими и не демонстрировали какой-либо зависимости (рисунки 76, 77, таблица 19).



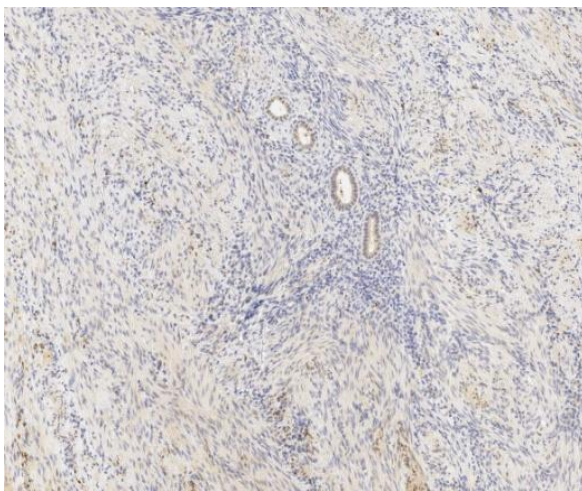
А



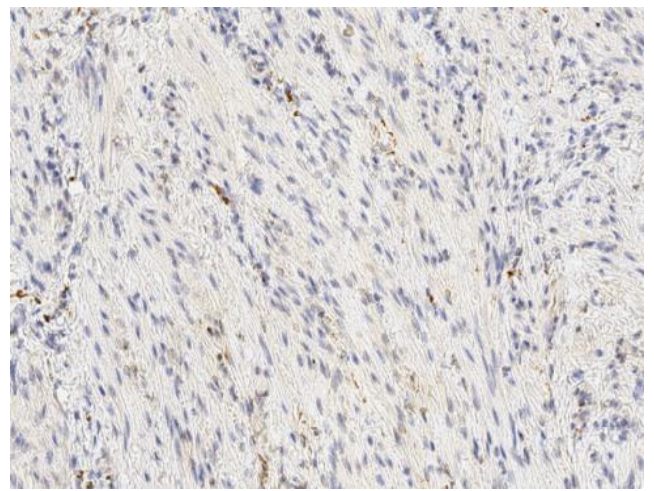
Б

А – экспрессия Per в эндометрии пациенток с эндометриозом;
 Б – экспрессия Per в эндометрии пациенток группы контроля.

Рисунок 76 – Иммуногистохимическое исследование эндометрия пациенток с эндометриозом и группы контроля до лечения



А



Б

А – экспрессия Per в гетеротопии; Б – экспрессия Per в окружающей брюшине.

Рисунок 77 – Иммуногистохимическое исследование эндометриоидной гетеротопии и окружающей брюшины пациенток с эндометриозом

Таблица 19 – Количество Per позитивных нервных волокон в группах эндометриоза и контроля (медиана, верхний и нижний квартиль)

Объекты исследования	Эндометриоз	Контроль	Уровень значимости критерия U - Манн-Уитни
Per инфильтрат	7,0 (6,9-7,1)	–	–
Per эндометрий	1,9 (1,9-2,0)	2,25 (2,1-2,3)	0,000001
Per брюшина	2,7 (2,6-2,8)	1,7 (1,6-1,9)	0,000002
Per эндометрий после лечения	2,0 (1,9-2,0)	–	–

Резюме. Низкий уровень экспрессии Per может говорить о том, что увеличение уровня нейропептидов не связано с направленностью на репарацию нервного волокна, а наоборот, является проявлением активности повреждающего процесса с деструкцией ткани.

4.2.5 Корреляционный анализ взаимосвязи экспрессии ИГХ-маркеров (VIP, TH, Per, субстанции P) в эндометриоидном инфильтрате, брюшине, эндометрии с клиническими особенностями пациенток с эндометриозом и нейрогенными послеоперационными осложнениями

Целью корреляционного анализа было установление взаимосвязи экспрессии ИГХ маркеров (VIP, тирозин-гидроксилазы, периферина, субстанции P) и клиническими особенностями пациенток с эндометриозом, а также рисками послеоперационных осложнений: атонии мочевого пузыря и снижения моторики кишечника. Результаты полученных корреляций отражены в таблице 20.

Таблица 20 – Корреляционные взаимосвязи между экспрессией ТН, SP и Per с интенсивностью боли при половом контакте до хирургического лечения и послеоперационной атонией мочевого пузыря

Показатели, имевшие коррелиционную взаимосвязь	Коэффициент корреляции рангов Спирмена, R	P, уровень достоверности
Экспрессия ТН в брюшине & атония мочевого пузыря после операции	0,408641	0,038203
Экспрессия SP в брюшине & интенсивность боли при половом акте до операции	0,394266	0,046254
Экспрессия Per в эндометриоидном инфильтрате инфильтрат & интенсивность боли при половом акте после операции	-0,440288	0,024384
Экспрессия Per в брюшине & интенсивность боли при половом акте после операции	-0,525230	0,005865

В ходе исследования были установлены прямые взаимосвязи средней силы между ТН брюшины и нарушением мочеиспускания после операции ($R=0,4$, $p=0,038$).

Уровни экспрессии SP в брюшине коррелировали с уровнем боли по ВАШ при половом акте до оперативного лечения ($R=0,4$, $p=0,046$).

Обратные взаимосвязи средней силы были выявлены между экспрессией Per в инфильтрате ($R=-0,4$, $p=0,024$) и брюшине ($R=-0,5$, $p=0,006$), с выраженностью боли по ВАШ при половом акте после лечения.

Резюме. Полученные корреляционные взаимосвязи позволяют говорить о возможности использования ТН, как одного из прогностических и патогенетических маркеров для оценки рисков развития послеоперационных осложнений. SP может служить маркером повышения интенсивности и хронизации боли, так как запускает процессы возникновения нейрогенного воспаления с формированием порочного круга. И, начавшись как острое повреждение, постепенно приводит к хронизации процесса и постоянного

высвобождения нейрональных и ненейронных факторов, посредников постоянной боли. Per, как маркер регенерации нервной ткани, отражает интенсивность репарации нервов, в ответ на повреждение.

Клинический пример № 1

Пациентка Ш., 34 лет. Поступала в клинику акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ в июне 2019 года.

До 22 лет гинекологических жалоб не предъявляла. Через год после срочных родов через естественные родовые пути (2005 год) появились жалобы на **боли** (оценка по ВАШ): при менструации 10 баллов, при половом контакте 4 балла, хроническая тазовая боль вне менструации (с иррадиацией в промежность) 6 баллов, **изменение стула:** с 2009 года при менструации стала отмечать более частый стул (до 3 раз в сутки) с примесью слизи, с 2013 года вне менструации – хронические запоры до 7 дней (использовала микроклизмы, которые малоэффективны последние 5 лет), во время менструации – частый жидкий стул, обильное количество слизи в стуле, болезненный акт дефекации, иногда «карандашевидной» формы.

С 2008 года по назначению гинеколога женской консультации по месту жительства длительно принимала различные комбинированные оральные контрацептивы с незначительным снижением болевого синдрома.

Гинекологический анамнез: Менструации с 13 лет, по 5 дней, через 28 дней, регулярные, обильные, болезненные.

В анамнезе 1 беременность, окончившаяся срочными родами через естественные родовые пути (2005 год), беременность и роды протекали, со слов, без особенностей. На момент обращения беременность не планировала.

Гинекологические операции: по поводу хронической тазовой боли в 2015 году выполнялась лапаротомия, миомэктомия (из протокола: интрамурально-субсерозный узел 3 см по задней стенке матки). В послеоперационном периоде получала диеногест-содержащий КОК в течение 2 месяцев. Хроническая тазовая боль сохранялась. Самостоятельно прием КОК отменила.

Хронические заболевания: хронические запоры; 2008 г. – лапаротомия, аппендэктомия.

Обследование до госпитализации в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ по месту жительства: По результатам УЗИ органов малого таза – УЗ признаки внутреннего эндометриоза, хр.сальпингоофорита, ретенционной кисты правого яичника, спаечного процесса малого таза. Нельзя исключить ретроцервикальный эндометриоз (рисунок 78).



Рисунок 78 – На рисунке представлен снимок УЗИ органов малого таза: визуализируется эндометриоидный инфильтрат, расположенный в области перешейка матки

По данным колоноскопии: в области ректосигмоидного перехода (18-20 см от ануса) кишка изогнута под острым углом. В области изгиба фиксированна извне. Просвет сдавлен, аппаратом непроеходим. Исследование прекращено в связи с риском травматизации стенки кишки.

Однако по данным МРТ органов малого таза с контрастированием, (выполнялось амбулаторно по месту жительства) данных за ретроцервикальный и другие инфильтративные формы эндометриоза получено не было: МР-картина аденомиоза, двухкамерная киста в проекции правого яичника (рисунок 79).



Рисунок 79 – МРТ органов малого таза, сагиттальный срез.

На данном изображении визуализируется ретроцервикальный эндометриоидный инфильтрат, за счет которого сигмовидная кишка плотно фиксирована к перешейку, задней стенки матки

Предоперационная подготовка кишечника накануне заключалась в использовании препарата макрогол 4000, 2 очистительные клизмы.

Хирургическое лечение: Лапароскопия. Адгезиолизис. Сальпингоовариолизис. Двусторонний уртеролизис. Двусторонний нейролизис. Энтеролизис. Иссечение позадишеечного эндометриоидного инфильтрата. Биопсия эндометрия. На рисунках 80, 81 представлены изображения малого таза в начале операции и после удаления ретроцервикального эндометриоидного инфильтрата.

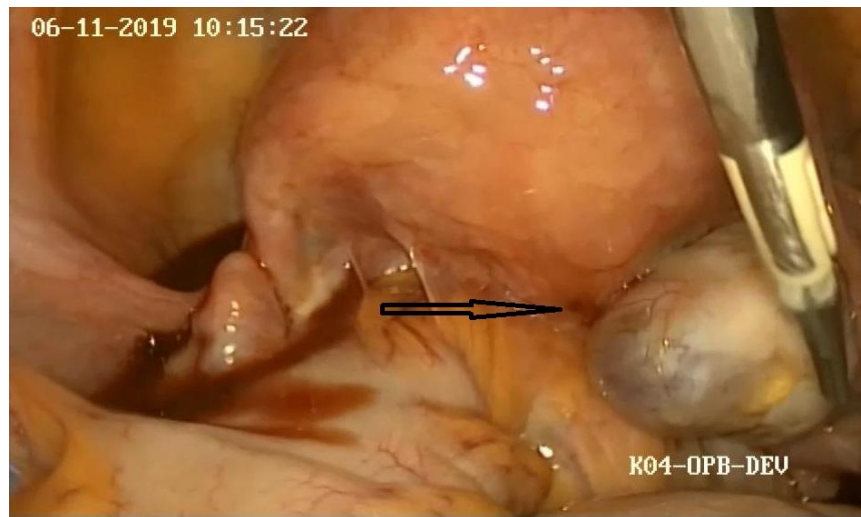
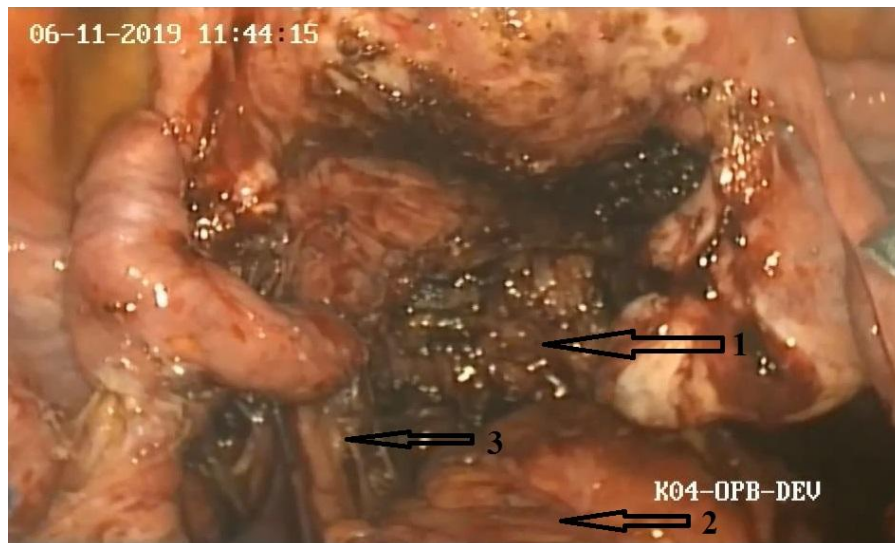


Рисунок 80 – Визуализация малого таза в начале операции.

Дугласово пространство полностью облитерировано. Сигмовидная кишка в плотных спаечных сращениях с задней стенкой матки, придатками с двух сторон.

Стрелкой указан ретроцервикальный эндометриoidный инфильтрат, включающий заднюю стенку матки, сигмовидную кишку, придатки с двух сторон



1 – Дугласово пространство, которое освобождено после удаление эндометриoidного инфильтрата; 2 – сигмовидная кишка; 3 – левая крестцово-маточная связка, идущие в ее составе сохраненные нервные пучки нижнего подчревного сплетения.

Рисунок 81 – Визуализация малого таза после выполнения нерв-сберегающей методики хирургического лечения эндометриоза

Интраоперационно при осмотре сигмовидной кишки определялся эндометриоидный инфильтрат (рисунок 82). Выполнено иссечение части инфильтрата методом «shaving», определяется прорастание инфильтрата в мышечную стенку кишки. Было решено выполнить резекцию кишки вторым этапом после дообследования.



Рисунок 82 – Эндометриоидный инфильтрат сигмовидной кишки
(указан стрелкой)

В раннем послеоперационном периоде у пациентки не отмечено жалоб, связанных с нарушением функции мочевого пузыря и кишечника.

Гистологическое заключение: 1) Фрагменты фиброзно-жировой ткани с очагами эндометриоидной эктопии. 2) Биопсия эндометрия – фрагменты эндометрия с железами пролиферативного типа с мелкоочаговой лимфоцитарной инфильтрацией в строме – хронический эндометрит.

Выполнялось **иммуногистохимическое исследование** экспрессии VIP эндометрия (которая составила 6,6), а также маркера ТН в эндометрии и брюшине и составила 5,5 и 5,2 соответственно.

В послеоперационном периоде получала **инъекции АГнРГ**.

После операции пациентка отметила значимое снижение интенсивности болевого синдрома. Через 1 месяц после хирургического лечения (оценка

по ВАШ) боль при половом акте составила 2 балла, хроническая тазовая боль – 0-1 баллов, боль при половом контакте 4-5 баллов. Сохранялись боли при акте дефекации, примесь слизи в стуле.

Через 5 месяцев в октябре 2019 г. пациентка была госпитализирована повторно в отделении онкогинекологии № 7 клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ. Выполнялось **ректальное УЗИ**, по заключению которого: за шейкой матки в средней трети (в 1 см от шейки) определяется гипоэхогенное образование с неровным, достаточно четким контуром размером 25×19 мм (инфильтрат сигмовидной кишки) на расстоянии от ануса 7-8 см. Выполнялось **МРТ органов малого таза**: МР-картина инфильтративного эндометриоза сигмовидной кишки, очаги в сигмовидной кишке «активные». Находкой явилось вовлечение в эндометриоидный инфильтрат правого мочеточника: в проекции правого мочеточника эндометриоидный и фиброзный конгломерат 26×28 мм с вовлечением в него мочеточника и стриктурой его на этом уровне. Выше стриктуры мочеточник расширен на всем протяжении максимально до 18 мм. Гидронефроз справа.

Больная консультирована урологами, в связи с невозможностью выполнения стентирования правого мочеточника выполнена нефростомия справа.

После аналогичной предыдущему разу предоперационной подготовки пациентка была прооперирована совместно с хирургами, выполнено: Лапароскопия, адгезиолизис, сальпингоовариолизис, иссечения, циркулярная резекция прямой кишки с аппаратным наложением анастомоза. Иссечение эндометриоидного инфильтрата правого мочеточника методом «shaving». Цистоуретероскопия. Лигирование правого мочеточника. Дренирование малого таза.

Из особенностей операции: правый мочеточник в нижней трети вовлечен в эндометриоидный инфильтрат, сужен, расширен выше места сужения (рисунок 83).

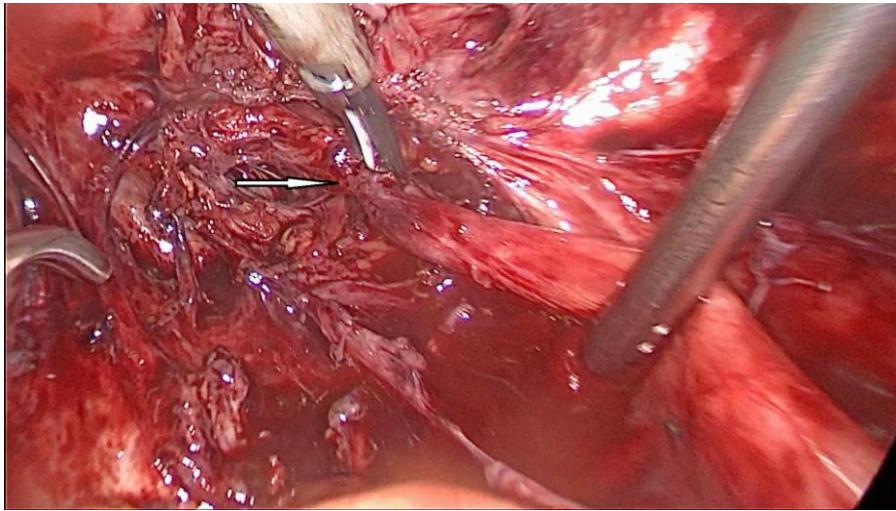


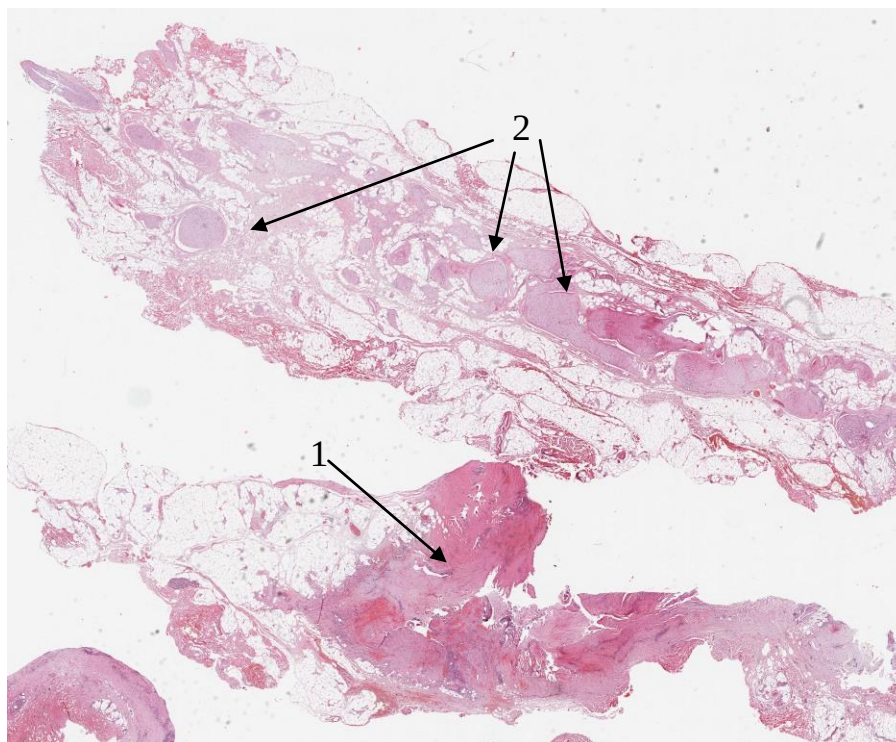
Рисунок 83 – Мочеточник, вовлеченный в эндометриоидный инфильтрат (отмечен стрелкой)

Было выполнено иссечение эндометриоидного инфильтрата правого мочеточника методом «shaving». Далее урологами выполнялась **уретероскопия справа, попытка стентирования правого мочеточника**: на расстоянии 3 см определяется облитерация, экстравазация, продвижение стента затруднено. При лапароскопической ревизии измененного участка правого мочеточника определялся дефект его стенки ниже места сужения. С учетом наличия облитерации, принято решение о лигировании правого мочеточника выше и ниже места сужения, выполнения реимплантации мочеточника через 3 месяца. Длительность операции составила 6 часов 55 минут. Общая кровопотеря 300 мл.

В послеоперационном периоде получала антибиотикотерапию, профилактику ТЭЛА низкомолекулярными гепаринами. Мочевой катетер был удален на 2 сутки послеоперационного периода, явлений атонии мочевого пузыря отмечено не было. Дренаж из малого таза удален на 3 сутки послеоперационного периода после нормализации перистальтики кишечника и отхождении газов. Первые 2 суток послеоперационного периода пациентка получала инфузионную терапию до 2 000 мл, раствор глюкозы. С 3 суток послеоперационного периода начала получать белковые энергетические смеси, с 4 суток – нежирный йогурт, с 5 суток – бульон, пюре, отварное мясо. Самостоятельный акт дефекации

произошел на 6 сутки послеоперационного периода. Выписана на 12 сутки послеоперационного периода с рекомендациями. Рекомендовано окончить 6-месячный курс АГРГ, продолжить терапию эндометриоза препаратом диеногеста.

Гистологическое заключение: Фрагмент стенки толстой кишки с множественными фокусами эндометриоидной эктопии в мышечной оболочке (рисунки 84-88).



1 – гетеротопия с обилием крупных нервных стволов; 2 – в зоне гетеротопии $\times 40$, Г-Э.

Рисунок 84 – Гистологическое исследование стенки толстой кишки

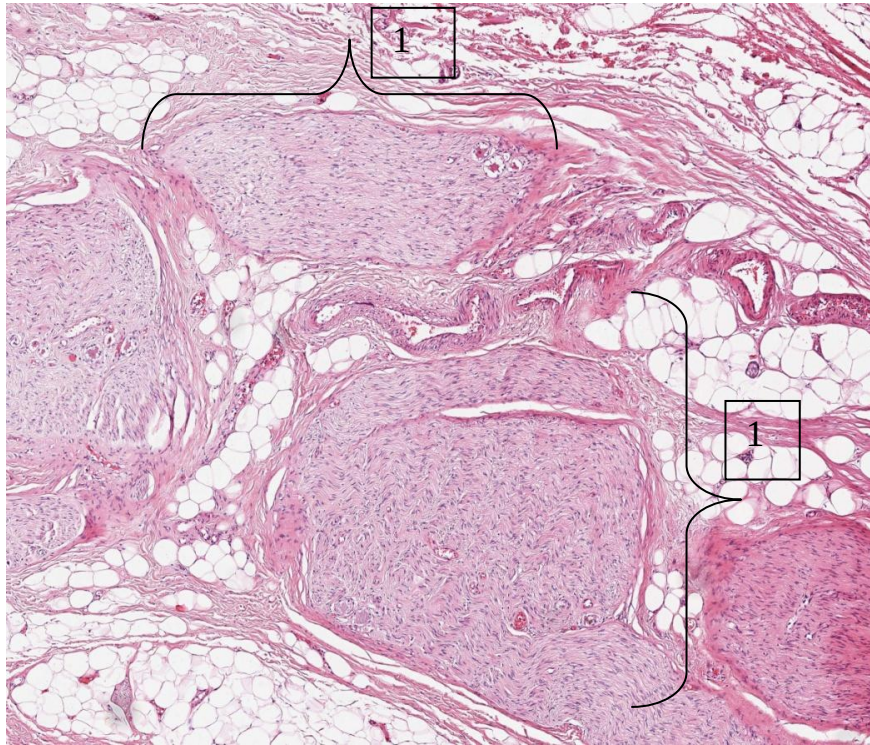
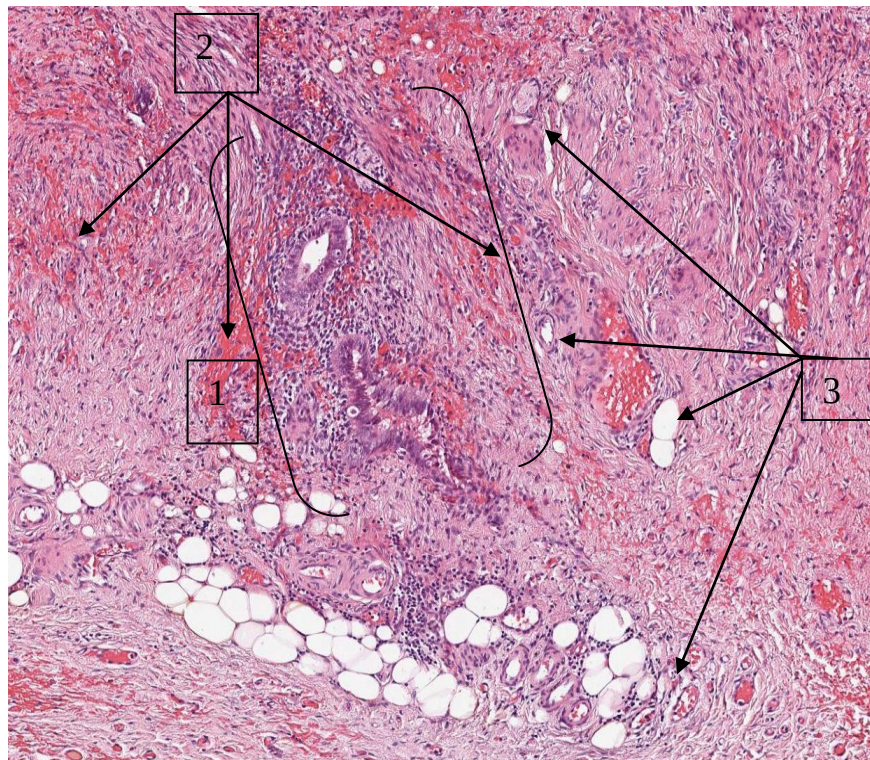
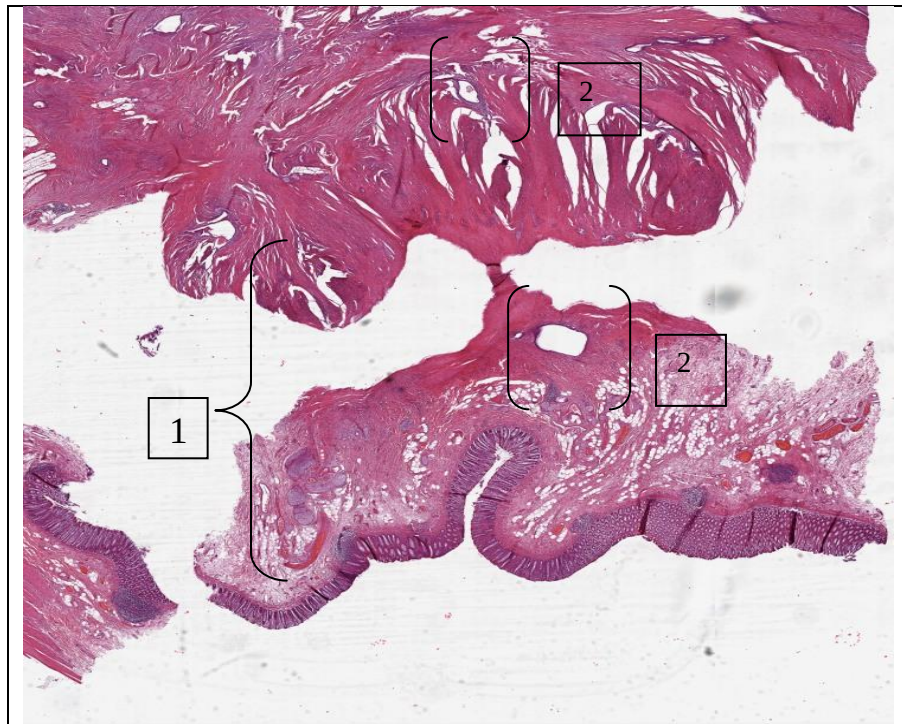


Рисунок 85 – Крупные нервные стволы в препарате гетеротопии (1) $\times 100$, Г-Э



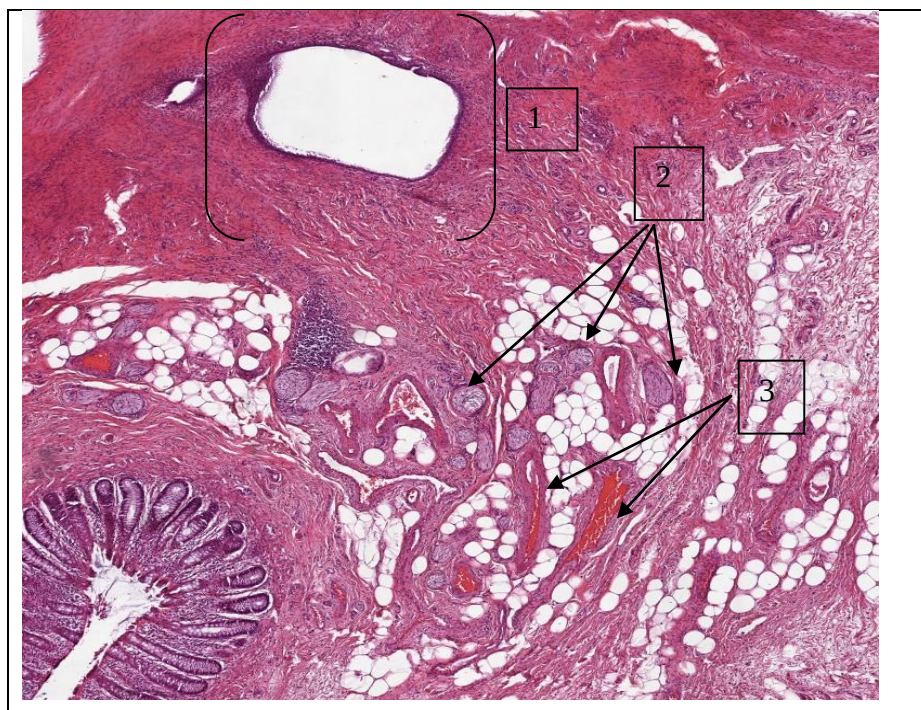
1 – активный очаг эндометриоза; 2 – с обилием кровоизлияний;
3 – ангиоматозом и умеренной воспалительной инфильтрацией $\times 100$, Г-Э.

Рисунок 86 – Морфологическое исследование участка толстой кишки
с очагом эндометриоза



1 – стенка кишки; 2 – с наличием в мышечном слое активного очага эндометриоза $\times 40$, Г-Э.

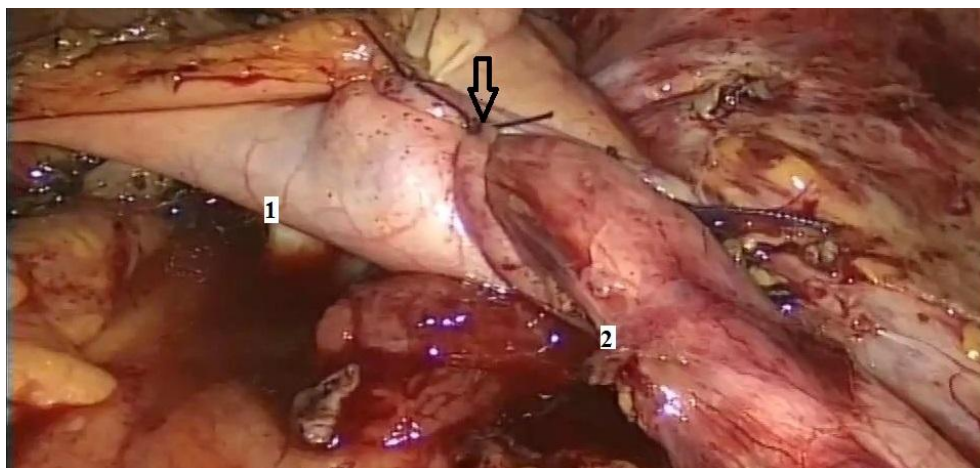
Рисунок 87 – Морфологическое исследование участка толстой кишки
с очагом эндометриоза



1 – стенка кишки с наличием в мышечном слое активного очага эндометриоза; 2 – вблизи гетеротопии обилие нервных стволов; 3 – вблизи сосудов подслизистого слоя, $\times 100$, Г-Э.

Рисунок 88 – Морфологическое исследование участка толстой кишки
с очагом эндометриоза

Через 2 месяца госпитализирована в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ для выполнения реимплантации мочеточника. Прооперирована совместно с урологами, выполнено: лапароскопия, адгезиолизис, уретеролизис, сальпингоовариолизис. Реимплантация правого мочеточника по методике Psoas-hitch (рисунок 89), стентирование правого мочеточника. Дренирование малого таза.



1 – мочевой пузырь;

2 – мочеточник, стрелкой указана зона реимплантации мочеточника в мочевой пузырь.

Рисунок 89 – Расположение мочеточника после реимплантации в мочевой пузырь

В послеоперационном периоде получала антибиотикотерапию, удалена нефростома справа. Через 3 месяца после реимплантации мочеточника амбулаторно удален стент из правого мочеточника. Также была оценена динамика эндометриоз-ассоциированной боли: боль при половом контакте – 0 баллов, боли при акте дефекации – 0 баллов, боль при менструально – подобной реакции (на фоне приема диеногеста) – 1 балл, хроническая тазовая боль – 1 балл. Стул – без особенностей, 1 раз в 1-2 дня, мочеиспускание – без особенностей. Продолжает прием препарата Диеноргест 2 мг в непрерывном режиме.

Выполнено исследование экспрессии нейромаркера VIP в эндометрии через 9 месяцев после первого хирургического лечения и гормонотерапии, уровень составил 2,7 (в сравнении с 6,6 до комбинированного лечения),

Вывод: в данном клиническом примере проиллюстрирован случай высокоагрессивного рецидивирующего глубокого инфильтративного эндометриоза ретроцервикальной и экстрагенитальной локализации. Несмотря на степень агрессии эндометриоза, повторные операции с вхождением в параметральные пространства, что является риском повреждения нервных структур, у пациентки отсутствовали проявления атонии пузыря и снижения моторики кишечника в послеоперационном периоде. Экспрессия маркера ТН, который может играть роль в возможных нейрогенных осложнениях и использоваться как маркер их предикции, в эндометрии и брюшине был относительно низким и составил 5,5 и 5,2 соответственно, что согласуется с полученными нами корреляциями. Отмечено значимое снижение экспрессии VIP в эндометрии до и после лечения (с 6,6 до 2,7), что может говорить об эффективности хирургического и гормонотерапевтического лечения и коррелирует со значимым снижением всех типов эндометриоз-ассоциированных болей у данной пациентки.

Клинический пример № 2

Пациентка С., 27 лет поступала в клинику акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ в октябре 2017 года.

Основные **жалобы:** *боли* (оценены по ВАШ) при менструации до 9 баллов, при половом контакте 8 баллов, хроническая тазовая боль 7 баллов. **Отсутствие беременности** в браке при регулярной половой жизни без контрацепции в течение 2 лет. Изменения стула, мочеиспускания не отмечала.

Анамнез заболевания: отмечает резкоболезненные менструации с менархе (до 9 баллов ВАШ). В первые три дня менструации употребляет до 4-5 анальгетиков и НПВС с незначительным эффектом. Регулярно наблюдается у гинеколога, с 2012 по 2015 года принимала КОК с дроспериноном, на фоне которого отмечала снижение болей, отменила КОК в связи с планированием беременности. В 2015 году – самостоятельно наступившая беременность закончилась самопроизвольным абортом на сроке 5 недель беременности.

На предмет причины самопроизвольного аборта не обследована. По рекомендации гинеколога по месту жительства продолжила прием КОК с дроспиреноном. С 2016 года на фоне приема КОК отметила усиление болей при менструации, появились выраженные боли при половом контакте, хроническая тазовая боль.

Гинекологический анамнез: менструации с 12 лет, по 5-6 дней, через 28-30 дней, регулярные болезненные, умеренно обильные. Беременностей: 1, 2015 год – самопроизвольный аборт на 5 неделях беременности.

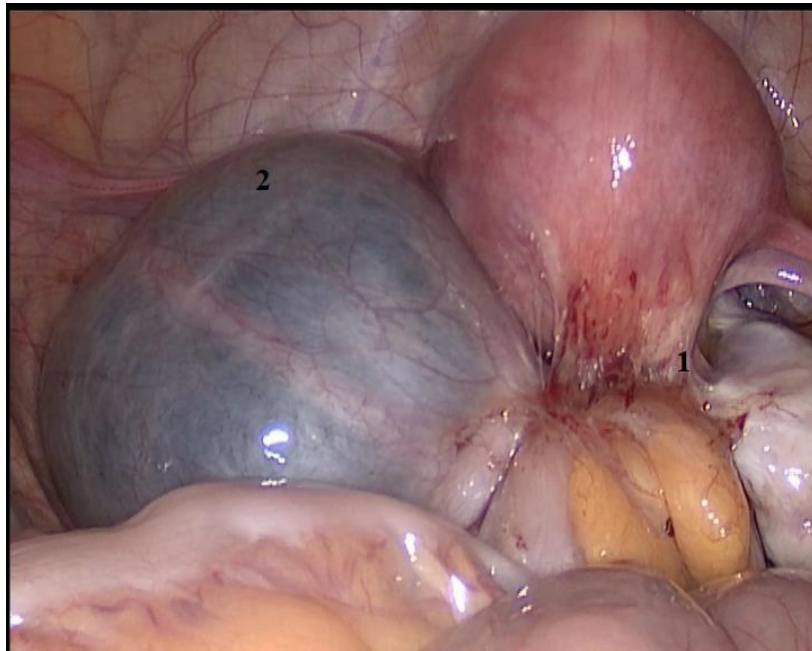
Гинекологические заболевания: эктопия шейки матки. **Операций** не было.

По результатам **УЗИ органов малого таза** в ЖК по месту жительства: матка несколько больше нормы $65 \times 62 \times 63$ мм с признаками аденомиоза, правый яичник $25 \times 24 \times 20$ мм, без патологии. Левый яичник представлен анэхогенным образованием размерами $118 \times 80 \times 96$ мм с мелкодисперстным содержимым (эндометриома?).

Показатели **СА-125:** 52 ЕД/л, **АМГ** – 2,63 нг/мл.

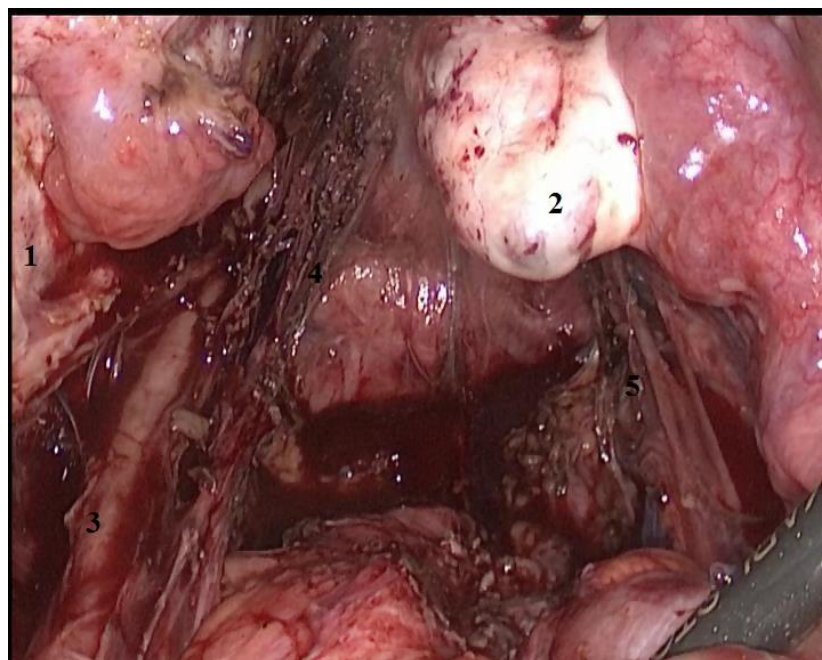
При **объективном гинекологическом обследовании:** матка шаровидной формы, плотная, ограничена в подвижности, безболезненная. Правые придатки без особенностей, левый яичник представлен тугоэластичным образованием размерами 10×12 см, ограниченном в подвижности, болезненным при пальпации. В заднем своде определяется плотный инфильтрат размерами $2 \times 2,5$ см, резкоболезненный при пальпации (эндометриоидный инфильтрат?).

Пациентке выполнено **хирургическое лечения** эндометриоза: Лапароскопия. Адгезиолизис. Сальпингоовариолизис. Двусторонний уртеролизис, двусторонний нейролизис. Иссечение позадишеечного эндометриоидного инфильтрата, иссечение эндометриоидного инфильтрата сигмовидной кишки методом «shaving», резекция стенки влагалища, пораженной эндометриоидным инфильтратом. Цистэктомия слева. Хромогидротубация (трубы проходимы). Гистероскопия, биопсия эндометрия. На рисунках 90, 91 изображены малый таз в начале хирургического лечения и после нерв-сберегающей операции соответственно.



1 – эндометриоидный инфильтрат; 2 – эндометриома левого яичника.

Рисунок 90 – Визуализация органов малого таза в начале операции



1 – ткань левого яичника; 2 – правый яичник; 3 – левый мочеточник;
4 – сохраненные нервные волокна нижнего подчревного сплетения слева; 5 – справа.

Рисунок 91 – Визуализация органов малого таза в конце операции

В послеоперационном периоде на 1 сутки послеоперационного периода после удаления мочевого катетера пациентка отметила вялые позывы к мочеиспусканию, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря. Объем остаточной мочи составил 800 мл. Был установлен постоянный мочевой катетер, начата терапия препаратами пиридостигмина бромид в дозировке 60 мг 2 раза в сутки, а также препаратами витаминов группы В. Через 3 суток удален мочевой катетер, через 6 часов объем остаточной мочи составил 70 мл. Пациентка выписана на 7 сутки послеоперационного периода с рекомендациями.

Результат гистологического исследования: 1) Фрагменты фиброзно-жировой ткани с очагами эндометриoidной эктопии. 2) Яичник: фрагменты стенки старой эндометриoidной кисты с выраженными вторичными изменениями и свежими очаговыми кровоизлияниями. 3) Фрагменты эндометрия пролиферативного типа, в строме – хроническое воспаление вне обострения.

Выполнялось **иммуногистохимическое исследование** экспрессии VIP эндометрия (которая составила 7), а также маркера ТН в эндометрии и брюшине и составила 5,8 и 5,9 соответственно.

В послеоперационном периоде получала АГнРГ в течение 6 месяцев.

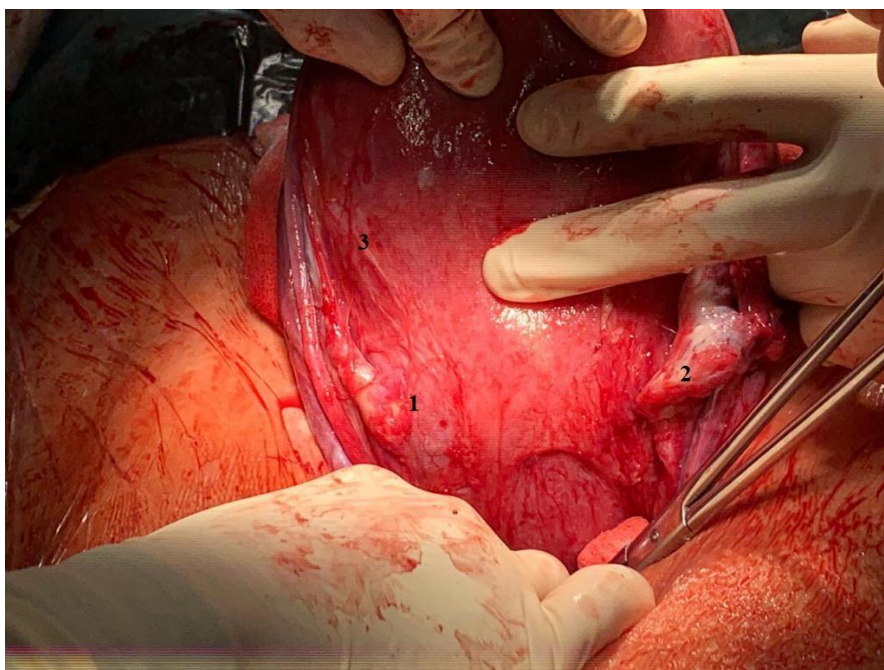
Выполнен контроль уровня АМГ – он составил 2,1 нг/мл. Выполнялся анализ экспрессии VIP в эндометрии после комбинированного лечения, его уровень составил 2,2. Ввиду наличия репродуктивных планов начала прием препарата дидрогестерона с 16 до 25 д.м.ц.

Через 9 месяцев после хирургического лечения оценена интенсивность эндометриоз-ассоциированной боли (ВАШ): при менструации 1 балл, при половом контакте 0-1 баллов, хроническая тазовая боль – 1 балл.

Через 4 месяца планирования беременности на фоне приема дидрогестерона пациентка самостоятельно забеременела. Прием дидрогестерона продолжила. На сроке беременности 5/6 недель была госпитализация в связи с угрожающим абортom, получала терапию, направленную на пролонгирование беременности.

На сроке беременности 39/40 недель была планово родоразрешена путем операции **кесарева сечения**. Интраоперационно осмотрена брюшина, малый таз,

брюшная полость, данных за наличие эндометриоидных гетеротопий не получено. Дугласово пространство свободно. Петли сигмовидной кишки в плоскостных спаечных сращениях с брюшиной Дугласова пространства. Левый яичник размером 1,0×1,0×1,0 см, в плоскостных спаечных сращениях с левой маточной трубой. Правый яичник 2,5×2,5×3,0 см, в плоскостных спаечных сращениях с правой маточной трубой (рисунок 92). Родилась живая доношенная девочка 3 110 грамм длиной 50 см с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.



1 – левый яичник; 2 – правый яичник; 3 – плоскостные спайки в области левых придатков.

Рисунок 92 – Визуализация матки и придатков
во время операции кесарево сечение

Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана на 6 сутки после кесарева сечения.

Через 6 месяцев после родов также оценена интенсивность интенсивность эндометриоз-ассоциированной боли (ВАШ): при менструации (не оценивалось ввиду лактационной аменореи), при половом контакте 0-1 баллов, хроническая тазовая боль – 0 баллов.

Вывод: в данном клиническом примере у пациентки экспрессия маркера ТН, в эндометрии и брюшине была относительно высокая и составила 5,8 и 5,9 соответственно, что согласуется с нашими выводами о том, что высокая экспрессия ТН коррелирует с послеоперационной атонией мочевого пузыря. Как и в первом клиническом примере, отмечено значимое снижение экспрессии VIP в эндометрии до и после лечения (с 7,0 до 2,2), что также говорит об эффективности хирургического и гормонотерапевтического лечения и коррелирует со значимым снижением всех типов эндометриоз-ассоциированных болей у данной пациентки.

ГЛАВА 5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время нерв-сберегающая хирургия – это современный метод хирургического лечения эндометриоза и эффективной профилактики нейрогенных дисфункций тазовых органов, связанных с операцией. За последние 15 лет достигнут существенный прогресс в понимании анатомии автономной нервной системы малого таза и детекции вегетативных нервов [120]. Изучение экспрессия нейрональных маркеров позволяет понять соотношение нервных волокон симпатического или парасимпатического типов между собой, тем самым прогнозировать вероятность нейрогенных послеоперационных осложнений, а также осуществлять контроль комбинированного лечения.

Представленное исследование было проведено с целью улучшения результатов лечения пациентов с глубоким инфильтративным эндометриозом ретроцервикальной локализации. Для осуществления поставленной цели исследование было разделено на 3 этапа, соответственно методам и задачам исследования.

Основным этапом исследования являлся первый (хирургический) этап, на котором проводился сравнительный анализ результатов двух методик оперативного лечения: нерв-сберегающая методика (группа А) и стандартная методика (группа Б) лапароскопического лечения эндометриоза. Группы данного этапа исследования были однородны, нами проанализированы основные клиничко-анамнестические особенности пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом, а также определен психологический профиль пациенток с эндометриозом и без него.

Медианное значение возраста пациенток в группах А и Б составило $33,23 \pm 5,3$ и $32,27 \pm 8$ лет соответственно, давность дебюта жалоб – 4 (2;6) года, в группе Б – 7 (4;12) лет, что имело значимое различие ($p=0,002$). Эти данные сопоставимы с данными литературы о том, что наиболее уязвимой в отношении

развития данного заболевания является группа пациенток от 25 до 35 лет, в самом подходящем для реализации репродуктивной функции возрасте. Также подтверждается достаточно поздняя диагностика эндометриоза, когда от первых симптомов, связанных с эндометриозом до гистологически верифицированного диагноза проходит в среднем 5-6 лет. Согласно отечественным и зарубежным источникам, основными жалобами при эндометриозе является эндометриоз-ассоциированная тазовая боль и бесплодие [4, 17, 94], а при наличии эндометриоза мочевого пузыря, кишечника также могут быть различные жалобы, связанные с изменением акта мочеиспускания и дефекации [43, 169]. В нашем исследовании основной жалобой пациенток был болевой синдром: дисменорея у всех исследуемых женщин обеих групп (медианная интенсивность боли по ВАШ составила 7 (6;9) и 8 (7;9) соответственно), диспареуния у 50 женщин (70%) и у 36 женщин (77%) (медианная интенсивность боли по ВАШ составила 4 (0;7) и 5 (3;7) соответственно), хроническая тазовая боль у 47 женщин (66%) и у 53 женщин (53%) (медианная интенсивность боли по ВАШ составила 4 (0;6) и 3 (0;7) соответственно). Нарушение менструальной функции по типу гиперполименореи у обследованных групп А и Б встречались в 73,9% и 69,7% случаев, репродуктивной функции в 31% (22 пациентки) и 31% (22 пациентки) и в 43% (20 пациенток) случаев соответственно. Частота первичного и вторичного бесплодия в группе А составила 32% (7 пациенток) и 68% (15 пациенток) соответственно, а в группе Б 30% (6 пациенток) и 70 процентах случаев соответственно.

У 6 (8%) пациенток группы А и 8 (17%) пациенток группы Б отмечалось нарушение мочеиспускания (в дни менструации: боль, примесь крови в моче при мочеиспускании). У 16 (23%) пациенток группы А и у 20 (42%) пациенток группы Б отмечалось нарушение дефекации (преимущественно в дни менструации: кровь в стуле, боль при дефекации, жидкий стул, «карандашевидный» стул).

Таким образом, клиническая картина эндометриоза и преобладание в ней эндометриоз-ассоциированной боли или нарушений стула, мочеиспускания, определяется локализацией очагов эндометриоза [162]. Именно подробный

расспрос пациентки в комбинации с объективным гинекологическим осмотром позволяет врачу предположить определенную локализацию и характер поражения с целью назначения правильного инструментального обследования. При беседе больной необходимо обращать внимание на изменения стула, мочеиспускания именно в дни менструации, уточнять имеет ли боль циклический характер и купируется ли приемом гормональных препаратов, подавляющих функцию яичников [24].

В нашем исследовании 68 из 118 женщин обеих групп уже были ранее оперированы от одного до трех раз по поводу эндометриоза. Из них 24 пациентки (35%) не получали никакого лечения после последней операции по поводу эндометриоза, остальным 42 пациенткам назначалась терапия препаратами групп агонистов ГнРГ и диеногеста, однако рекомендованную терапию они отменяли в течение года лечения, после чего последовал рецидив.

В среднем после хирургического лечения рецидив эндометриоза через 2 года и 5 лет составляет 20% и 45-50%, соответственно. При диагностированной III-IV стадиях заболевания риск рецидива составляет 4,6%, 9,6%, 15,2%, 19,3% и 17,8% через 1, 2, 3, 4 и 5 лет, соответственно [35]. В связи с этим, около 27% всех пациенток с эндометриозом, подвергаются повторному оперативному лечению в течение 4 лет после первичной операции. В зарубежной литературе существуют различные мнения о факторах риска рецидива, основные из которых: степень радикальности хирургического лечения, молодой возраст дебюта эндометриоза, степень распространения эндометриоза на боковые стенки малого таза и забрюшинно, стадия эндометриоза по rAFS, а именно сумма баллов по данной классификации более 70, размер эндометриом яичников, уровень интенсивности эндометриоз-ассоциированной боли до хирургического лечения, трудности с наступлением беременности, предшествующее хирургическому лечению медикаментозное лечение, степень болезненности узлов эндометриоза [133]. Однако один фактор риска рецидива эндометриоза упоминается всеми авторами и является безусловно важным – это отсутствие гормональной терапии после

хирургического лечение или ее прекращение, что ассоциируется с высоким риском рецидива [197].

Поэтому анализируя наличие столь большого числа ранее проводимых операций и быстрое время рецидива эндометриоза у пациенток исследования, основными факторами, приводящими к рецидиву, вероятнее всего, являются: отсутствие послеоперационного гормономодулирующего лечения и степень радикальности ранее выполненных операций. Мы придерживаемся мнения многих авторов, что эндометриоз должен быть оперирован однократно [162]. Повторные операции подвергают пациентку анестезиологическим, хирургическим рискам и осложнениям, повышается вероятность возникновения нейрогенных дисфункций тазовых органов, усугубления спаечного процесса, и снижения качества жизни, повторные операции на яичниках снижают овариальный резерв. Так в нашем исследовании у 2 пациенток группы А и 2 пациенток групп Б отмечано по 2 послеоперационных осложнения, потребовавших повторной операции. Все 4 пациентки уже ранее оперировались по поводу эндометриоза, и настоящее хирургическое вмешательство сопровождалось техническими трудностями за счет нарушения нормальной анатомии малого таза, из-за выраженного спаечного процесс и эндометриоза. Кроме того, при определении возможных факторов, влияющих на отсутствие наступления беременности, количество операций по поводу эндометриоза показало значимое влияние ($p=0,005$).

Таким образом, наши данные еще раз доказывают роль комбинированного (максимально радикального хирургического и гормонального) лечения, а так же то, что эндометриоз – это крайне агрессивное, рецидивирующее заболевание, поиск патогенетических механизмов его возникновения, прогрессирования и рецидивирования остается крайне актуальным [90].

Нами была оценена диагностическая ценность различных дополнительных методов диагностики эндометриоза. Отмечено, что УЗИ органов малого таза, выполненные амбулаторно не были информативны в диагностике эндометриоза, однако при выполнении ультразвукового исследования органов малого таза

в ПСПБГМУ им. И.П. Павлова частота определения эндометриоидных инфильтратов группы А составила 80%. По МРТ органов малого таза инфильтративные формы были описаны у 55 (77%) и 37 пациенток (78%) в группах А и Б соответственно. По результатам колоноскопии только у 3 пациенток группы А были описаны косвенные признаки наличия эндометриоза ректосигмоидного отдела толстой кишки за счет сдавления кишки извне.

Таким образом, полученные результаты согласуются с современными данными о том, что трансвагинальное ультразвуковое исследование является первым этапом в диагностике ретроцервикального инфильтративного эндометриоза, а МРТ органов малого таза необходимо выполнять при подозрении на наличие экстрагениатльных форм: кишечника, мочевого пузыря, мочоточников [184].

Далее в представленном исследовании подробно описана и проиллюстрирована этапность модификации нерв-сберегающей методики лапароскопического хирургического лечения эндометриоза, которая, как мы считаем, необходима для оптимизации хирургического лечения ретроцервикального эндометриоза, снижении вероятности нейрогенных послеоперационных осложнений и улучшения качества лечения эндометриоза. Основными целями, которые мы ставили перед хирургическим лечением, были:

- максимально радикальное иссечение очагов эндометриоза;
- снижение вероятности рецидива;
- предотвращение нейрогенной постоперационной дисфункции тазовых органов;
- предупреждение осложнений;
- снижение интенсивности болей и улучшение качества жизни пациенток;
- возможность реализации репродуктивных планов после комбинированного лечения.

В зарубежной литературе описаны различные модификации нерв-сберегающей методики хирургического лечения эндометриоза, описывающие различных подход к данной технике и имеющие свои особенности [50, 100, 138].

Этапы разработанной и представленной нами нерв-сберегающей методики хирургического лечения эндометриоза подробно описаны в тексте диссертации. Хотелось бы остановиться на 3 факторах, которые являются основополагающими и неотъемлемыми в успешном хирургическом лечении глубокого инфильтративного эндометриоза является [139].

1) **Знание нейроанатомии малого таза** позволяет максимально избежать нейрогенных послеоперационных осложнений, либо при неизбежности пересечения каких-либо нервных структур прогнозировать возможные нейрогенные осложнения. Ниже представлены основные осложнения, связанные с пересечением определенных групп нервных структур.

При непреднамеренном повреждении структур верхнего подчревного сплетения и подчревного нерва возможно возникновение ургентного мочевого пузыря; при повреждении тазовых спланхнических нервов – атония мочевого пузыря, расстройства чувствительности мочевого пузыря и уменьшение притока крови и lubricации влагалища; а при пересечении нижнего подчревного сплетения и висцеральных нервов – различные дисфункции в зависимости от уровня поражения.

2) **Знание параметральных клетчаточных пространств и знание групп тазовых нервов**, которые могут быть потенциально повреждены при различных объемах хирургического лечения: при диссекции переднего параметрия – это краниально-пузырно-маточная связка (медиальная порция), латерально-пузырно-маточная связка; при диссекции латерального параметрия – это связка Макенродта, парацервикс; при диссекции заднего параметрия – это крестцово-маточные связки и ректовагинальная перегородка.

Группы нервов, подверженные риску травматизации при различных хирургических манипуляциях: при сегментарной резекции кишечника – это верхнее подчревное сплетение, подчревные нервы, пояснично-крестцовый нервный ствол; при диссекции мезоректума – это проксимальная часть тазового сплетения; при резекции крестцово-маточных связок – подчревные нервы;

при диссекции заднего параметрия – нервы тазового сплетения; при диссекции переднего параметрия – дистальная часть тазового сплетения.

Так по результатам нашего исследования в группе А значимо реже, чем в группе Б: у 15 пациенток (21%) и у 31 соответственно (66%) выполнялась резекция крестцово-маточных связок, в составе которых, как известно, идут ветви нижнего подчревного сплетения, кроме того, в группе А значимо чаще выполнялось вскрытие параректального пространства с выделением и сохранением нервных пучков: у 45 пациенток (63,4%), в сравнении с группой Б: у 9 пациенток (19,1%). Эти данные могут объяснять меньшее количество послеоперационных нейрогенных осложнений (атония мочевого пузыря и снижение моторики кишечника) ввиду более прецизионного подхода к выделению и сохранению нервных структур малого таза.

3) Обоснованный подход к удалению эндометриоидного инфильтрата кишечника и правильный выбор между методиками «shaving», дисковидной резекцией, циркулярной резекцией.

При планировании типа операции необходимо проанализировать ряд факторов, которые будут играть роль в принятии верного решения.

1. Число узлов в кишке. Эндометриоидные узлы в стенке кишки в 42% случаев являются мультифокальными [24].
2. Размеры эндометриоидного узла в кишке. Узлы более 3 см в диаметре требуют, как правило, сегментарной резекции во избежание повреждения оси кишки и стриктуры кишки [57].
3. Расстояние от эндометриоидного узла до ануса. Операции на «низких» ректальных узлах (менее 7-10 см) от ануса ассоциируются с более высокой частотой несостоятельности анастомоза и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря [121].
4. Глубина инвазии в стенку кишки. Эндометриоидные узлы, которые не инфильтрируют мышечную стенку кишки, как правило, не требуют ни дисковидной, ни сегментарной резекции.

5. Степень сужения просвета кишки. В случае сужения просвета кишки на 30% и более, «shaving» неэффективен, а дискоидная резекция ассоциируется с более высоким риском послеоперационного стеноза кишки [121].

Ниже приведены особенности и показания для выполнения различных типов удаления эндометриоидного инфильтрата: методика «shaving», дисковидная резекция, сегментарная резекции кишечника:

- Особенности методики «shaving» [72]:
 - 1) наименее травматичный хирургический подход;
 - 2) значительное улучшение констипации, болей при дефекации;
 - 3) позволяет минимизировать нейрогенные осложнения;
 - 4) риск вхождения в полость кишки 1,4%.
- Показания для выполнения дисковидной резекции
 - 1) единичный узел, инфильтрирующий толщу мышечного слоя прямой/сигмовидной кишки;
 - 2) размер узла равен или менее 3 см;
 - 3) стеноз просвета кишки менее 30%;
 - 4) расстояние от ануса не меньше 5 см.
- Показания для выполнения сегментарной резекции
 - 1) размер эндометриоидного узла более 3 см;
 - 2) стенозирование просвета кишки более 30%;
 - 3) высокие узлы сигмовидной кишки, вне зоны досягаемости циркулярного степлера, множественные узлы эндометриоза.

Таким образом, еще раз становится понятным, насколько важным являются мануальные навыки хирурга, точные знания нейроанатомии и параметральных пространств, описанных выше, наличие необходимого инструментального и технического обеспечения, а также возможность проведения симультантных операций: с хирургами, урологами и, при необходимости, врачами других специальностей.

В раннем послеоперационном периоде нами были проанализированы показатели хирургического лечения пациенток обеих групп исследования. В группе А по сравнению с группой Б была отмечена значимо меньшая кровопотеря ($p=0,012$), высокосignифиcантная меньшая продолжительность операции ($p=0,0002$) и значимо меньшая ($p=0,0002$) продолжительность госпитализации: 7 дней (6;9) и 11 (5;13) соответственно. В обеих группах исследования было одинаковое количество послеоперационных осложнений, потребовавших повторной операции: по два в каждой группе.

Мы считаем, что снижение продолжительности операции возможно при использовании определенной этапности хирургического лечения, что позволит оптимизировать операции при ретроцервикальном эндометриозе и добиться улучшения результативности. Большая длительность госпитализации в группе стандартного хирургического лечения, возможно, связана со значимо большим количеством нейрогенных осложнений, проявляющихся затруднением опорожнения мочевого пузыря и акта дефекации, что, тем самым потребовало более длительной госпитализации и лечения данных симптомов.

Согласно данным литературы, послеоперационная атония мочевого пузыря встречается с частотой, варьирующей от 0,5% до 19,5% и до 38% [44]. По данным литературы даже одностороннее иссечение эндометриоидного инфильтрата с возможным повреждением ветвей тазовых нервов может приводить к атонии мочевого пузыря, демонстрируя, что моностеральное сохранение нервов недостаточно для нормальной функции мочевого пузыря. Более того, в нескольких исследованиях были продемонстрированы различные данные частоты дисфункции мочевого пузыря у женщин с ретроцервикальным эндометриозом до операции [50], вероятно, связанные с выраженным нейротропизмом эндометриоидных инфильтратов и инвазию в висцеральные нервы [78].

По данным нашего исследования в группе А наблюдалось значимо меньше эпизодов атонии мочевого пузыря сразу после операции: 8 (11,27%) случаев, чем в группе Б – 14 (29,79%) случаев. ($p=0,016$), по количеству жалоб, связанных с отсутствием позывов на дефекацию группы значимо не различались. Более

активное восстановление функции мочеиспускания и дефекации отмечено в группе нерв-сберегающей методики операции. Так через 6 месяцев в группе А у 3 (4,23%) пациенток сохранялись жалобы на изменение мочеиспускания, в группе Б вышеописанные жалобы сохранялись у 7 (14,89%) пациенток, наблюдалась тенденция к различию ($p=0,086$). В группе А у 3 (4,23%) пациенток сохранялись жалобы на отсутствие позывов к дефекации, в группе Б наблюдалось 8 (17,02%) схожих случаев. Группы значительно различались по этому показателю ($p=0,042$). Через 1 год после хирургического лечения в группе А только 1 пациентка (1%) отмечала снижение интенсивности позывов к мочеиспусканию, в группе Б у 5 пациенток (10%) отмечались схожие жалобы ($p<0,05$). В группах А и Б наблюдалось схожая частота снижения моторики кишечника: по 1 пациентке в каждой группе исследования. Полное восстановление функции мочевого пузыря и кишечника в обеих группах наступило через 18 месяцев после хирургического лечения.

Практически все зарубежные публикации описывают схожие цифры количества послеоперационных нейрогенных осложнений, говоря об их снижении при применении нерв-сберегающих методик хирургического лечения. Так, в проспективном когортном исследовании Сессарони et al. (2012) проанализированы 61 случай лапароскопического нерв-сберегающего подхода (группа А) в сравнении с 65 случаями классической лапароскопической методики (группа Б). Среднее количество дней самокатетеризации в связи с отсутствием позывов на мочеиспускание были достоверно ниже в группе с нерв-сберегающей методикой (39,8 дня) по сравнению с группой без сохранения нервов (121,1 дня; $p<0,001$). Частота рецидивов в течение 12 месяцев после операции была сопоставима в обеих группах. Пациенты группы Б чаще страдали задержкой мочи в промежутке между 1 и 6 месяцами ($p=0,035$) по сравнению с группой А, и не испытывали никакого улучшения в промежутке между 6 месяцами и 1 годом после операции ($p=0,018$). Общее выявление тяжелых дисфункций мочевого пузыря/прямой кишки/половых органов было достоверно различно между двумя группами: у 56 пациентов группы Б (86,2%) было значительно больше эпизодов тяжелых

нейрогенных дисфункций таза органов малого таза в сравнении лишь 1 пациентом (1,6%) группы А ($p < 0,001$). Потеря чувствительности наполнения мочевого пузыря и снижение позывов к мочеиспусканию является непреднамеренным послеоперационным осложнением. Это осложнение в свою очередь может приводить к увеличению емкости мочевого пузыря, что вызывает вторичные нарушения его сократимости [153].

Таким образом, наши данные также доказывают необходимость и обоснованность использования нерв-сберегающей методики хирургического лечения эндометриоза. Послеоперационное наблюдение должно включать оценку функции опорожнения мочевого пузыря, чтобы избежать вторичных нарушений его сократимости. Эндометриоз изначально связан со снижением качества жизни, а возникновение нейрогенных дисфункций тазовых органов в послеоперационном периоде на протяжении многих месяцев могут еще больше снижать качество жизни и общее здоровье пациенток.

Также на первом этапе исследования совместно с клиническими психологами было выполнено исследование особенностей восприятия болевого синдрома, личностных, эмоциональных особенностей и удовлетворенности качеством жизни у женщин с эндометриозом в сравнении с пациентками без него с применением специализированных методик и опросников. После статистического анализа полученных результатов нам удалось выявить следующие особенности в личностных характеристиках пациенток с эндометриозом:

1. В восприятии себя у женщин с эндометриозом преобладает феминный тип поло-ролевого поведения: черты пассивности, терпения, зависимости, повышенной эмоциональности, способности к сочувствию, в отличие от женщин без гинекологической патологии.
2. Женщины с болевой формой эндометриоза отличаются повышенной ответственностью, отказом от собственных потребностей в угоду другим, гиперсоциальностью в межличностных отношениях по сравнению с женщинами без гинекологической патологии.

3. Женщины с эндометриозом по сравнению с женщинами без него испытывают более выраженную тревогу, которая достигает субклинически выраженного уровня.
4. Качество жизни в сфере своего здоровья, эмоционального и физического комфорта пациентки с эндометриозом субъективно оценивают как более низкое по сравнению с женщинами без эндометриоза, при этом индекс качества жизни в обеих группах находился в пределах среднего уровня.
5. У пациенток с эндометриозом с ответственно-великодушным и зависимо-послушным стилями поведения в межличностных отношениях восприятие физической боли носило более выраженный характер со слабой эмоциональной реакцией на боль. У пациенток с эндометриозом с сотрудничающе-конвенциональным стилем поведения восприятие физической боли также носило выраженный характер, при этом было еще и эмоционально окрашено.

В зарубежной литературе мы нашли единичные исследования подобного рода, однако все из них также резюмируют о необходимости междисциплинарных мероприятий по психологическому анкетированию и повышению психологического здоровья женщин с эндометриозом [131].

Таким образом, мы можем говорить, что женщины с болевой формой эндометриоза имеют отличные от женщин без эндометриоза личностные особенности, более низкую удовлетворенность качеством жизни в определенных сферах, а также более выраженную тревогу. Субъективное восприятие болевого синдрома связано с психологическими особенностями женщин с эндометриозом, поэтому в реабилитации данной категории пациенток важно задействовать специалистов психологического профиля для обучения способам совладания с болью, снятия психоэмоционального напряжения, психокоррекции с целью повышения удовлетворенности качеством жизни и психопрофилактики социальной дезадаптации.

На этапе динамического наблюдения за прооперированными пациентками мы проследили динамику снижения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли,

оценили степень улучшения качества жизни и удовлетворенности качеством половой жизни. Так в обеих группах отмечалось высокосignимое снижение интенсивности дисменореи, диспареунии и хронической тазовой боли ($p < 0,0001$), значимое улучшение показателей опросника качества жизни SF-36 после операции у пациенток как нерв-сберегающей методики, так и классической методики хирургического лечения по всем 8 показателями душевного и физического здоровья ($p < 0,05$ для всех показателей). Также отмечено значимое повышение удовлетворенности качеством половой жизни после операции как в Группе А так и в группе Б. Причем в группе нерв-сберегающей методики увеличение удовлетворенностью качеством половой жизни было значимо больше, чем в группе классической методики хирургического лечения эндометриоза ($p = 0,02$). Ни одна из опрошенных нами пациенток, которые получали гормонотерапию до предыдущего хирургического лечения, не отметили значимого для них снижения болей и улучшения общего самочувствия.

Таким образом, мы можем уверенно говорить о высокой эффективности хирургического лечения в снижении интенсивности эндометриоз-ассоциированной хронической тазовой боли и улучшения качества жизни и сексуальной функции пациенток. Это объясняется тем, что эндометриоидные инфильтраты могут провоцировать сдавление и/или инфильтрацию тазовых нервов, тем самым провоцировать формирование или усиление болевого синдрома. По данным различных авторов глубина воспалительной инфильтрации от самого эндометриоидного очага может достигать 3 см [205], а интенсивность боли имеет прямую корреляционную взаимосвязь с интранейральной или перинеуральной инвазией эндометриоидного импланта [175]. Глубокая диспареуния у пациенток с ретроцервикальным эндометриозом связана с вовлечением в патологический процесс крестцово-маточных связок, Дугласова пространства, заднего свода влагалища, передней стенки прямой кишки и также поражением нервных структур [25]. Поэтому медикаментозная терапия, как альтернатива операции, будет неэффективна, и только хирургическое иссечение эндометриоидных имплантов, восстановление нормальной анатомии малого таза

будут способствовать значимому снижению болевого синдрома и повышению удовлетворенности качеством половой жизни.

В течение 3 лет динамического наблюдения мы анализировали наступление беременности у пациенток с бесплодием. Все пациентки после хирургического лечения получали гормонотерапию вторым этапом. В группе А беременность наступила у 14 из 22 пациенток (63,64%), в группе 2 – у 8 из 20 пациенток (40,0%) ($p=0,042$). В группе А беременность наступила самостоятельно у 7 пациенток из 14 (50%), методом ВРТ – у 7 пациенток из 14 (50%). В группе Б беременность наступила самостоятельно у 3 пациенток из 8 (38%), методом ВРТ – у 5 пациенток из 8 (62%). По данному показателю группы значимо не отличались. Группа препарата, который получали пациентки в послеоперационном периоде значимо не влияла на наступление беременности. По исходам беременности также различий между группами А и Б получено не было.

Считается, что хирургическое лечение глубокого инфильтративного эндометриоза увеличивает шансы наступления беременности за счет снижения тазового воспаления, улучшения рецептивности эндометрия, качества яйцеклеток и пр. [155]. Первые данные об эффективности хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза появились после проведенного тройного рандомизированного исследования S. Marcoux et al. [129] и его коллегами: ими показано увеличение вероятности самостоятельной беременности после хирургического лечения на 1,66 (95% доверительный интервал от 1,09 до 2,51). В дальнейшем стало появляться много статей о высоких цифрах спонтанного наступления беременности после хирургического лечения инфильтративных форм эндометриоза [92]. Важно упомянуть данные многих исследований, что медикаментозная терапия в качестве альтернативы хирургического лечения не увеличивает фертильность. Поэтому в случае бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, медикаментозная терапия до операции не показана [127].

Важным в комбинированном лечении эндометриоза и эндометриоз-ассоциированного бесплодия является обязательная гормонотерапия после хирургического лечения. При эндометриозе в эутопическом эндометрии резко

увеличена экспрессия трансформирующего фактора роста и ФНО- α (за счет макрофагов и дендритных клеток), что инициирует активацию ЦОГ-2 и продукцию фактора роста нервов [68], что является причиной реформирования чувствительности α -адренергических и холинергических волокон в функциональных очагах эндометрия [63]. Проведение гормодулирующей терапии после хирургического лечения корректирует вышеописанные изменения эндометрия [207].

Таким образом, хирургическое лечение в комбинации с гормонотерапией повышает частоту наступления беременности (в том числе и спонтанной), срочных родов у пациенток с бесплодием, что было отмечено в обеих группах нашего исследования.

На третьем этапе мы провели гистологическое и иммуногистохимическое исследования эндометриоидных инфильтратов, эутопического эндометрия и неизменной тазовой брюшины.

По результатам морфологического исследования нами обнаружено, что 92,3% образцов инфильтративных форм имели перивазальный тип роста и только 23% перинеуральный. Количество крупных нервных стволов диаметром от 0,16 до 0,56 мм не отличается в группах нервосберегающих и классических методов и в среднем составило 3+1. Макроскопически интактная брюшина в 50% случаев при микроскопическом исследовании содержит очаги гетеротопии размерами от 0,20 до 0,47 мм.

Таким образом, можно говорить о том, что развитие болевого синдрома не всегда связано с повреждением крупных нервных стволов. Факты того, что рецидив в послеоперационном периоде наблюдался у двух пациенток группы А и 1 пациентки группы Б, которые самостоятельно отменили рекомендованную терапию, и то, что макроскопически неизменная брюшина в 50% случаев содержит микроскопические эндометриоидные импланты, еще раз доказывает необходимость назначения гормонотерапии после выполненного хирургического лечения. Выбор препарата и длительность терапии определяется овариальным резервом, наличием репродуктивных планов и прочими факторами.

При выполнении иммуногистохимического исследования экспрессия уровней VIP-позитивных нервных волокон в группе пациенток с эндометриозом, обращало на себя внимание равное соотношение нервных терминалей в эндометрии и брюшине. Данные изменения подтверждают то, что VIP является регуляторным пептидом и его уровни в серозных и слизистых оболочках отражают средний уровень его секреции в организме. Уровни экспрессии в контрольной группе так же демонстрируют равнозначные показатели в брюшине и эндометрии и достоверно отличаются от группы эндометриоза. При определении VIP в эндометрии после лечения обнаружено значимое снижение показателей, причем средние значения в группе эндометриоза равны уровню в контрольной группе.

Это свидетельствует о том, что уровни экспрессии данного белка меняются и отражают степень активности процесса, а, следовательно, адекватности и эффективности применяемых методов лечения, что позволяет рассматривать его, как эффективный диагностический маркер. Колебания VIP, как активного пептида парасимпатической системы, напрямую могут быть связаны с различными другими активными веществами, обуславливающими развитие боли, воспаления и склеротических процессов при эндометриозе. Источниками VIP могут быть пептидергические нейроны и клетки иммунной системы. Высокие уровни экспрессии локализовались не только в зоне нервов, но и в зонах перивазального роста гетеротопии и могут быть обусловлены наличием нормальных перивазальных нервов. Высокие значения VIP не обязательно являются негативными прогностическими факторами, а, наоборот, отражает компенсаторное увеличение этого маркера направленное на ингибирование провоспалительных факторов и стимуляцию противовоспалительного цитокина IL-10, направленного на подавление повреждения и поддержание гомеостаза. Однако оказывая выраженное, разнонаправленное стимулирующее действие, он усиливает ноцицепцию боли.

Экспрессия TH позитивных нервных терминалей наблюдалась во всех образцах. В процессе анализа было установлено, что в случае эндометриоза

происходит значительное увеличение тирозин-гидроксилазы в инфильтрате за счет наличия высокой экспрессии в крупных нервных стволах, в то время как в интактной брюшине уровни не высокие и имеют равное значение с эндометрием. Близкие значения нейротрофинов в брюшине и эндометрии, так же как и уровни VIP, характеризуют эти локализации, как маркеры системных изменений в организме. ТН является маркером постганглионарных симпатических нервных волокон, которые участвует в контроле воспалительных процессов в ткани. Согласно литературным данным, при эндометриозе наблюдается снижение экспрессии ТН-положительных нервных волокон [98] за счет повышенной продукции эстрогенов и нарушения соотношения ER-альфа/ER-бета. Однако литературные данные крайне разнообразны и зависят от многих факторов, в первую очередь от вовлеченности в патологический процесс толстой кишки [125]. Активация ER-бета подавляет экспрессию ТН [103]. А если в нерве преобладает повышенная экспрессия ER-альфа, наблюдается диаметрально противоположный эффект. Следует отметить, что симпатические постганглионарные волокна способны синтезировать PGE2 и PGI2 под воздействием норэпинефрина, что обеспечивает развитие болевого синдрома и может быть точкой таргетной терапии при эндометриозе. Значения уровня ТН в брюшине и эндометрии в группе контроля, незначительно выше, чем показатели после лечения. Это может быть обусловлено тем, что группу контроля составили пациентки с доброкачественными образованиями тела матки и яичников, что так же может быть обусловлено дисбалансом в уровнях эстрогена.

SP-позитивные терминали также выявлялись в обеих группах исследования. В структурах гетеротопий экспрессия максимально наблюдалась в структурах нервного волокна, гораздо более низкие цифры – в брюшине и эндометрии, с сохранением равных значений для серозной оболочки и железистой ткани. Стоит отметить, что источником синтеза SP могут быть крайне разнообразные клетки, в первую очередь иммунные клетки, что напрямую отражает активность воспаления в ткани и связь с болевым синдромом.

Анализа связи боли с SP не проводили в связи с высокими уровнями боли во всех группах, что обусловлено формой эндометриоза. Уровень экспрессии SP в эндометрии после лечения гораздо ниже, чем в группе сравнения. Это может быть обусловлено особенностями заболеваний группы контроля, где так же встречается слабо выраженное воспаление с альтерацией ткани миометрия или яичников. Низкие уровни после лечения демонстрируют высокий эффект сочетанной терапии, хирургического и медикаментозного лечения, оказывающие влияние на различные патогенетические механизмы.

Уровни экспрессии Per были самыми низкими и не демонстрировали какой-либо зависимости. Эти результаты демонстрируют то, что, вероятнее всего, увеличение уровня нейропептидов не связано с направленностью на репарацию нервного волокна, а наоборот, является проявлением активности повреждающего процесса с деструкцией ткани. Per может оказывать разнонаправленное действие и может быть нейротоксичным.

По результатам корреляционного анализа взаимосвязи экспрессии ИГХ-маркеров (VIP, тирозин-гидроксилаза, периферин, субстанция P) с клиническими особенностями пациенток с эндометриозом и нейрогенными послеоперационными осложнениями были получены следующие результаты. В ходе исследования были установлены прямые взаимосвязи средней силы между ТН брюшины и нарушением мочеиспускания после операции ($R=0,4$, $p=0,038$). ТН является элементом симпатической нервной системы и напрямую участвует в регуляции работы мочевого пузыря. Когда симпатическая нервная система активна, она заставляет мочевой пузырь увеличивать свою емкость без увеличения давления покоя детрузора (аккомодация) и стимулирует внутренний мочевой сфинктер оставаться плотно закрытым. Симпатическая активность также подавляет парасимпатическую стимуляцию, предотвращая сокращения мочевого пузыря. Когда симпатическая нервная система активна, происходит аккомодация мочи и рефлекс мочеиспускания подавляется. Экспрессия данного маркера в брюшине, вероятнее всего, является проявлением общей секреции данного нейропептида в организме. По данным литературы уровень экспрессии зависел

от локализации эндометриоза и повышение уровней ТН наблюдается при ректо-вагинальном эндометриозе. В нашем исследовании большая часть пациенток имеет глубокие инфильтративные формы в сочетании с поражением яичников и брюшины. Это еще раз демонстрирует гетерогенность форм эндометриоза по локализации, патогенетическим механизмам развития, способности к прогрессии и возможности использования ТН как высоко специфического, чувствительного и патогенетического маркера, для оценки рисков развития после операционных осложнений.

Уровни экспрессии SP в брюшине коррелировали с уровнем боли по ВАШ при половом акте до оперативного лечения ($R=0,4$, $p=0,046$). SP – основной маркер сенсорных немиелинизированных нервных волокон, участвующий в реализации боли при эндометриозе. Источниками SP являются Т-клетки, тканевые резидентные макрофаги, дендритные клетки и эозинофилы. SP, как известно, играет ключевую роль в миграции иммунных клеток и экспрессии различных хемокинов и молекул адгезии [140]. Оказывая различные воздействия, SP запускает процессы возникновения нейрогенного воспаления с формированием порочного круга. И, начавшись как острое повреждение, постепенно приводит к хронизации процесса и постоянного высвобождения нейрональных и ненейронных факторов, посредников постоянной боли. Хроническая боль больше не считается продолжением острой боли: это результат воспоминания о боли, создание доминанты, и рассматривать как болезненное состояние нервной системы в целом. Поэтому медикаментозное лечение является важным элементом предотвращения развития хронической боли при эндометриозе. Связь экспрессии с половым актом может быть ассоциирована с изменением кровотока в органах, развития в них отека. SP регулирует сосудистый тонус и усугубляет процессы фиброзирования. В условиях покоя приток и отток крови уравновешанны, но при усилении кровотока и дополнительном раздражении, за счет вазоспазма и склероза отток затруднен, что приводит к развитию боли. Одним из современных направлений в лечении боли

является разработка таргетных препаратов блокирующих рецепторы к SP, что может стать перспективным и для лечения эндометриоза.

Обратные взаимосвязи средней силы были выявлены между экспрессией Per в инфильтрате ($R=-0,4$, $p=0,024$) и брюшине ($R=-0,5$, $p=0,006$) с выраженностью боли по ВАШ при половом акте после лечения. Per, как маркер регенерации нервной ткани, отражает интенсивность репарации нервов, в ответ на повреждение. При высоких его значениях оказывается нейротоксическое действие, однако при удалении повреждающего фактора (хирургическое лечение) высокий потенциал позволяет быстрее восстанавливаться ткани с нормализацией иннервации, а, следовательно, и трофических и репаративных процессов, что, в конечном счете, приводит к снижению боли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндометриоз по-прежнему является актуальной научной и клинической проблемой, к основным нерешенным вопросам которой относятся: патогенез формирования, возможность информативной неинвазивной диагностики, показания для хирургического лечения разных форм эндометриоза, возможности сохранения овариального резерва, методики хирургического лечения, методы дальнейшей медикаментозной терапии с целью профилактики рецидива.

Диагностическая лапароскопия с гистологическим подтверждением считается золотым стандартом диагностики эндометриоз. Важно отметить, что до сих пор дискуссионны подходы к хирургическому лечению различных типов эндометриоза: поверхностные импланты, эндометриомы яичников, ретроцервикальный (глубокий инфильтративный) и экстрагенитальный эндометриоз. За последнее десятилетие достигнут значимый прогресс в понимании анатомии автономной нервной системы малого таза, детекции вегетативных нервов и развитии нерв-сберегающих методик хирургического лечения эндометриоза. В нерв-сберегающей хирургии важным является достижение трех целей: сохранение висцеральной функции (снижение рисков нейрогенных послеоперационных осложнений), снижение интенсивности боли и максимальное сохранение овариального резерва. Хирургическое лечение глубокого инфильтративного эндометриоза требует обширных знаний анатомии малого таза и нейроанатомии, больших экспертных знаний и передовых навыков в гинекологической, дигестивной и урологической хирургии, и должен выполняться мультидисциплинарной командой специалистов.

Глубокий инфильтративный эндометриоз преимущественно сочетается с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью в связи с повреждением висцеральных и соматических нервных структур малого таза. Одной из ключевых задач в изучении механизмов формирования эндометриоза и эндометриоз-

ассоциированной боли является понимание вовлеченности нервных волокон в развитие эндометриозной болезни и определение экспрессии симпатического и парасимпатического типов волокон при различных видах эндометриоза с возможностью дальнейшего анализа их количественного соотношения и взаимной локализации, особенно при оперативных методах лечения.

В результате проведенного исследования нами разработана и представлена модификация нерв-сберегающей методики хирургического лечения эндометриоза, которая позволяет снизить количество нейрогенных послеоперационных осложнений, и характеризуется лучшими показателями течения послеоперационного периода и качества жизни в сравнении со стандартной методикой. Кроме того, нами продемонстрирована роль нейрональных маркеров VIP, TH, Png и субстанции P в формировании эндометриоз-ассоциированной тазовой боли и нейрогенной дисфункции тазовых органов, а также возможности их предикции.

Применение нерв-сберегающей методики хирургического лечения эндометриоза в сочетании с представленными практическими рекомендациями позволит повысить эффективность результатов комплексного лечения больных с глубоким инфильтративным эндометриозом.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная модификация лапароскопической нерв-сберегающей методики хирургического лечения ГИЭ в сравнении с традиционной методикой позволяет значительно снизить объем интраоперационной кровопотери ($p=0,012$), время операции ($p=0,0002$), длительность пребывания больных в стационаре ($p=0,00002$), а также количество нейрогенных атонии мочевого пузыря и снижения моторики кишечника в раннем послеоперационном периоде ($p<0,05$).
2. Послеоперационная атония мочевого пузыря у пациенток после лапароскопической нерв-сберегающей операции возникала значительно реже (11,27% случаев) в раннем послеоперационном периоде, чем в контрольной группе (29,79%), ($p=0,016$). По частоте случаев констипации в раннем послеоперационном периоде исследуемая (12,68%) и контрольная группы (23,4%) значительно не отличались ($p>0,05$). Через 6 месяцев послеоперационной реабилитации в группах нерв-сберегающей и стандартной методик жалобы на нарушения функции мочеиспускания (4,23% и 14,89% соответственно) и дефекации (4,23% и 17,02% соответственно) значительно уменьшились ($p=0,01$), причем динамика их снижения была достоверно лучше в группе нерв-сберегающей методики ($p=0,02$).
3. У больных с ГИЭ в 100% случаев выявлена гормональная активность эндометриоидных гетеротопий, при этом 92,3% образцов эндометриоидного инфильтрата имели перивазальный тип роста и только 23% периневральный, что свидетельствует в пользу комплексного патогенетического механизма развития синдрома тазовых болей, не всегда связанного с изолированным повреждением крупных нервных стволов. Количество крупных нервных стволов в эндометриоидном инфильтрате диаметром от 0,16 до 0,56 мм в обследованных группах достоверно не отличалось.

4. У пациенток с ГИЭ обнаружено равное соотношение экспрессии VIP-позитивных нервных волокон в эндометрии (7,0 (6,5-7,5)) и брюшине (7,35 (6,5-7,6)), подтверждая, что VIP является общим регуляторным пептидом. При этом после комбинированного лечения эндометриоза обнаружено значимое снижение его экспрессии ($p < 0,05$), которое стало схожим с экспрессией у пациенток без эндометриоза, что позволяет рассматривать его, как эффективный диагностический маркер адекватности и эффективности лечения эндометриоза. Макроскопически интактная брюшина в 50% случаев при микроскопическом исследовании содержала эндометриоидные гетеротопии размерами от 0,20 до 0,47 мм, что доказывает необходимость адъювантной гормонотерапии в послеоперационном периоде.
5. По данным корреляционного анализа установлены прямые взаимосвязи средней силы между уровнем экспрессии тирозин-гидроксилазы (ТН) брюшины и атонией мочевого пузыря после операции ($R = 0,4$, $p = 0,038$), что позволяет рассматривать определение экспрессии тирозин-гидроксилазы в брюшине, как одного из патогенетического и прогностического маркера, используемого для оценки рисков развития атонии мочевого пузыря после операции.
6. Уровни экспрессии субстанции Р в брюшине пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом коррелировали с уровнем боли при половом акте до оперативного лечения ($R = 0,4$, $p = 0,046$), что доказывает ее роль в формировании хронического болевого синдрома и показывает ее регрессию после комбинированного лечения. Обратные взаимосвязи средней силы были выявлены между экспрессией периферина в инфильтрате ($R = -0,4$, $p = 0,024$) и брюшине ($R = -0,5$, $p = 0,006$) с интенсивностью боли при половом акте после лечения, что свидетельствовало о роли периферина в активности регенерации тканей и более быстром восстановлении ткани с нормализацией иннервации после хирургического лечения.

7. Субъективное восприятие болевого синдрома связано с личностными особенностями женщин с ГИЭ, а также с их эмоциональным состоянием, психологическим статусом и удовлетворенностью качеством жизни. При этом у пациенток после нерв-сберегающей (группа А) и стандартной (группа Б) методик хирургического лечения ГИЭ отмечалось высокосignимое снижение уровня дисменореи, диспареунии и хронической тазовой боли в послеоперационном периоде ($p < 0,0001$), а также значимое улучшение качества жизни ($p < 0,05$) и повышение удовлетворенности качеством половой жизни ($p < 0,05$), кроме того группе А динамика повышения удовлетворенности качеством половой жизни была значимо выше, чем в группе Б ($p < 0,05$).
8. Частота наступления беременности после комбинированного лечения ГИЭ была достоверно выше у группы пациенток после модифицированной нерв-сберегающей операции (группа А), чем у пациенток после стандартной методики (группа Б): 63,4% и 40% соответственно, ($p = 0,0423$). При этом исходы беременностей в группах А и Б значимо не различались. У пациенток с бесплодием статистически значимым фактором, влияющим на наступление беременности явилось количество операций по поводу эндометриоза в анамнезе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике глубокого инфильтративного эндометриоза, в особенности колоректальной локализации, эндометриоза мочеточников и мочевого пузыря, для повышения точности диагностики УЗИ органов малого таза целесообразно дополнять трансректальным УЗИ, а также МРТ органов малого таза и брюшной полости с контрастированием.
2. При ретроцервикальной локализации эндометриоза целесообразно использовать модификацию нерв-сберегающей методики для снижения объема кровопотери, длительности операции, количества нейрогенных послеоперационных осложнений (атонии мочевого пузыря и констипации), а также продолжительности госпитализации.
3. С целью прогнозирования вероятности атонии мочевого пузыря в раннем послеоперационном периоде рекомендуется определение экспрессии нейронального маркера тирозин-гидроксилазы (ТН) эндометрия до хирургического лечения эндометриоза, что позволит прецизионно подойти к хирургическому лечению и диссекции нервных структур малого таза, а также максимально рано диагностировать и проводить лечение вероятных нейрогенных осложнений работы мочевого пузыря и кишечника.
4. После хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза в 1 сутки послеоперационного периода рекомендуется определение остаточной мочи с целью диагностики, оценки степени атонии мочевого пузыря и выбора тактики дальнейшего лечения. При определении остаточной мочи от 100 до 300 мл следует начинать терапию препаратами пиридостигмина бромид в дозировке 60 мг 2 раза в сутки, а также препаратами витаминов группы В для улучшения моторики мочевого пузыря и стимуляции его реиннервации. При объеме остаточной мочи более 300 мл через 6 часов после удаления мочевого катетера целесообразно использование вышеописанных препаратов

с катетеризацией мочевого пузыря на 3 дня и дальнейшим повторным определением объема остаточной мочи.

5. С целью снижения рисков рецидива эндометриоза хирургическое лечение должно быть допустимо радикальным, а назначение гормонотерапии эндометриоза после хирургического лечения обязательным на срок не менее 6 месяцев при наличии репродуктивных планов и максимально длительным при их отсутствии.
6. Определение снижения экспрессии нейронального маркера VIP в эндометрии (до значений, сопоставимых с таковыми у пациенток без эндометриоза) в отдаленном послеоперационном периоде может являться методом оценки эффективности комбинированного лечения.
7. В комплексном лечении женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом рекомендуется задействовать медицинского психолога для обучения пациенток способам совладания с болью, снятия психоэмоционального напряжения, психокоррекции с целью повышения удовлетворенности качеством жизни и психопрофилактики социальной дезадаптации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ	– антимюллеровский гормон
ВАШ	– визуально-аналоговая шкала
ДМО	– диагностика межличностных отношений
ДОФА	– дигидроксифенилаланин
ИГХ	– иммуногистохимия (иммуногистохимическое)
ММП	– матриксная металлопротеиназа
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ПЖ	– перитонеальная жидкость
ПНС	– периферическая нервная система
РНК	– рибункулеиновая кислота
ТВУЗ	– трансвагинальное ультразвуковое исследование
ТРУЗ	– трансректальное исследования
ТУР	– трансуретральная резекция
УЗИ	– ультразвуковое исследование
Хелснет НТИ	– Хелснет, национальная техническая инициатива
ХТБ	– хроническая тазовая боль
ЦНС	– центральная нервная система
AFS	– American Fertility Society – Американское Общество Фертильности
ANOVA	– Analysis of Variation – анализ вариации
Bcl-2	– B-cell lymphoma 2 – В-клеточная лимфома 2
CA-125	– cancer antigen 125 – раковый антиген 125
CGRP	– Calcitonin gene-related peptide – пептид, связанный с геном кальцитонина
CS	– Cesarian Section – кесарево сечение
EFI	– endometriosis fertility index – индекс фертильности при эндометриозе

E2	– estradiol – эстрадиол
FSFI	– Female Sexual Function Index – Индекс Женской Сексуальной Функции
GFAP	– Glial fibrillary acidic protein 190 – Глиальный фибриллярный белок 190
HADS	– The hospital Anxiety and Depression Scale – Госпитальная шкала тревоги и депрессии
IDEA group	– International Deep Endometriosis Analysis group – группа по анализу глубокого эндометриоза
IL	– interleukin – интерлейкин
JPEG	– Joint Photographic Experts Group – Объединенная Группа Экспертов По Фотографии
KLF9	– Krueppel-like factor 9 – Krueppel-подобный фактор 9
LED	– холодный свет
LUNA	– Laparoscopic Uterine Nerve Ablation – Лапароскопическая Абляция Маточных Нервов
MiRNA	– micro ribonucleic acid – микро-рибонуклеиновая кислота
NF	– neurofilament – нейрофиламент
NGF	– nerve growth factor – фактора роста нервов
NPY	– Neuropeptide – Нейропептид
NS	– nerve-sparing surgery – нерв-сберегающая хирургическая методика
PAS-реакция	– periodic acid – Schiff – йодная кислота – Шик
PGP 9.5	– protein gene product 9,5 – 9.5-белковый генный продукт
PRs	– progesterone – прогестерон
p27Kip1	– Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B – Ингибитор циклин-зависимой киназы 1B
SAS	– Statistical Analysis System – Система Статистического Анализа
SF-36	– Social Functioning 36 – Социальное Функционирование 36
SP	– substance P – субстанция P

TH	– tyrosine hydroxylase – тирозин гидроксилаза
TNF	– tumor necrosis factor α – фактор некроза опухоли α
USA	– United States of America – Соединенные Штаты Америки
VEGF	– Сосудисто-эндотелиальный фактор роста
VIP	– vaso intestinal peptide – Вазоактивный кишечный пептид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Генитальный эндометриоз: дискуссионные вопросы и альтернативные подходы к диагностике и лечению / Л.В. Адамян, Е.Л. Яроцкая // Журн. акушерства и женских болезней. – 2002. – № 3. – С. 103-111.
2. Адамян, Л.В. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему / Л.В. Адамян, С.А. Гаспарян. – Ставрополь, 2004. – 228 с.
3. Адамян, Л.В. Эндометриозы : рук. для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
4. Баскаков, В.П. Эндометриоидная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. – 452 с.
5. Богатова, И.К. Психологические особенности женщин с генитальным эндометриозом / И.К. Богатова, О.К. Семенова // Вестн. новых мед. технологий. – 2008. – Т. 15, № 1. – С. 61-63.
6. Гинекология от пубертата до постменопаузы : практ. рук. для врачей / Э.К. Айламазян, В.В. Потин, М.А. Тарасова [и др.] – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 496 с.
7. Енькова, Е.В. Влияние наружного генитального эндометриоза на психоэмоциональное состояние и качество жизни пациенток / Е.В. Енькова // Мед. совет. – 2015. – № 9. – С. 62-64.
8. Ефименко, Т.О. Структура, характер и интенсивность болевого синдрома при различных формах наружного генитального эндометриоза / Т.О. Ефименко // Журн. акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 2. – С. 24-30.
9. Кулаков, В.И. Руководство по оперативной гинекологии / В.И. Кулаков, Н.Д. Селезнева, С.Е. Белоглазова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006. – 640 с.
10. Кулаков, В.И. Эндоскопия в хирургии : рук. для врачей / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян. – М.: Медицина, 2000. – 384 с.

11. Куценко, И.И. Клинико-морфологическая диагностика и особенности лечения различных по активности форм генитального эндометриоза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.15, 14.00.01 / Куценко И.И. – М., 1995. – 52 с.
12. Савицкий, Г.А. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологические исследования) / Г.А. Савицкий, С.М. Горбушин. – СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2002. – 170 с.
13. Синельникова, Р.Д. Атлас анатомии человека. В четырех томах / Р.Д. Синельникова, Я.Р. Синельникова, А.Я. Синельникова. – М.: Новая волна, 2010. – Т. 4. – 312 с.
14. Сравнение эффективности различных схем гормономодулирующей терапии после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза / В.Ф. Беженарь, М.И. Ярмолинская, Е.Н. Байлюк [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 89-98.
15. Стрижаков, А.Н. Эндометриоз: спорное и нерешенное / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов // Врач. – 2006. – № 9. – С. 5-9.
16. Чернуха, Г.Е. Хроническая тазовая боль: причины и последствия / Г.Е. Чернуха // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 83-89.
17. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация : клин. рекомендации по ведению больных / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина [и др.]. – М., 2013. – 62 с.
18. Ярмолинская, М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01, 14.00.36 / Ярмолинская М.И. – СПб., 2009. – 40 с.
19. A Neurotoxic Peripherin Splice Variant in a Mouse Model of ALS / J. Robertson, M.M. Doroudchi, M.D. Nguyen [et al.] // J. Cell. Biol. – 2003. – Vol. 160, № 6. – P. 939-949.

20. A randomized clinical trial to compare two different approaches in women with chronic pelvic pain / A.A. Peters, E. van Dorst, B. Jellis [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 77. – P. 740-744.
21. Acosta, A.A. A proposed classification of pelvic endometriosis / A.A. Acosta, V.C. Buttam, P.K. Besch // *Obstet. Gynecol.* – 1973. – Vol. 42. – P. 19-25.
22. Adamson, G.D. Endometriosis Fertility Index: is it better than the present staging systems? / G.D. Adamson // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 25, № 3. – P. 186-192.
23. An aggregate-inducing peripherin isoform generated through intron retention is upregulated in amyotrophic lateral sclerosis and associated with disease pathology / S. Xiao, S. Tjostheim, T. Sanelli [et al.] // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1833-1840.
24. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification / C. Chapron, A. Fauconnier, M. Vieira [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18. – P. 157-161.
25. Anatomy and neural remodeling of the renal sympathetic nerve in a canine model and patients with hypertension / B. Xiong, J. Li, Y. Yao [et al.] // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 36, № 10. – P. 2059-2067.
26. Andres, M.P. Endometriosis classification according to pain symptoms: can the ASRM classification be improved? / M.P. Andres, G.M. Borrelli, M.S. Abrão // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 51. – P. 111-118.
27. Androstenedione up-regulation of endometrial aromatase expression via local conversion to estrogen: potential relevance to the pathogenesis of endometriosis / O. Bukulmez, D.B. Hardy, B.R. Carr [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, № 9. – P. 3471-3477.
28. Anichkov, N.M. Combination of uterine adenomyosis with leiomyoma / N.M. Anichkov, V.A. Pechenikova // *Arkh. Patol.* – 2005. – Vol. 67, № 3. – P. 31-34.

29. Anti-endometrial and anti-endothelial auto-antibodies in women with endometriosis / S. Fernández-Shaw, B.R. Hicks, P.L. Yudkin [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1993. – Vol. 8, № 2. – P. 310-315.
30. Apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis / G.F. Meresman, S. Vighi, R.A. Buquet [et al.] // *Fertil. Sterility.* – 2000. – Vol. 74, № 4. – P. 760-766.
31. Association of estrogen receptor alpha and interleukin-10 gene polymorphisms with endometriosis in a Chinese population / J. Xie, S. Wang, B. He [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 92, № 1. – P. 54-60.
32. Atwo-hybrid screen identifies an unconventional role for the intermediate filament peripherin in regulating the subcellular distribution of the SNAP25-interacting protein, SIP30 / B.J. Gentil, J.R. McLean, S. Xiao [et al.] // *J. Neurochem.* – 2014. – Vol. 131. – P. 588-601.
33. Augoulea, A. Thoracic endometriosis syndrome / A. Augoulea, I. Lambrinoudaki, G. Christodoulakos // *Respiration.* – 2008. – Vol. 75, № 1. – P. 113-119.
34. Basma, D. Nerve Sparing and Surgery for Deep Infiltrating Endometriosis: Pessimism of the Intellect or Optimism of the Will / D. Basma, R. Horace // *Semin. Reprod. Med.* – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 72-80.
35. Bazot, M. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques / M. Bazot, E. Daraï // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 108, № 6. – P. 886-894.
36. Beecham, C.T. Classification of endometriosis [editorial] / C.T. Beecham // *Obstet. Gynecol.* – 1966. – Vol. 28, № 3. – P. 437.
37. Benagiano, G. The history of endometriosis: identifying the disease / G. Benagiano, I. Brosens // *Hum. Reprod.* – 1991. – Vol. 6. – P. 963-968.
38. Berkley, K.I. The pains of endometriosis / K.I. Berkley, A.J. Rapkin, R.E. Papka // *Science.* – 2005. – Vol. 308. – P. 1587-1589.
39. Bicornuate rudimentary uterine horns with functioning endometrium and complete cervical-vaginal agenesis coexisting with ovarian endometriosis: a case report /

- M. Goluda, M. St Gabryś, M. Ujec [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol. 86, № 2. – P. 462-469.
40. Biomarkers of endometriosis / A. Fassbender, A. Vodolazkaia, P. Saunders [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 99, № 4. – P. 1135-1145.
 41. Biomarkers of endometriosis / A. Fassbender, O. Dorien, B. de Moor [et al.] // *Endometriosis: Pathogenesis and Treatment* / T.E. Harada, ed. – Springer, Berlin, Germany, 2014. – P. 321-339.
 42. Bladder detrusor endometriosis: clinical and pathogenetic implications / P. Vercellini, M. Meschia, O. De Georgi [et al.] // *J. Urol.* – 1996. – Vol. 155, № 1. – P. 84-86.
 43. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation / U. Leone Roberti Maggiore, S. Ferrero, M. Candiani [et al.] // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol. 71, № 5. – P. 790-807.
 44. Bladder Endometriosis: Characterization by Magnetic Resonance Imaging and the Value of Documenting Ureteral Involvement / K. Krüger, L. Gilly, G. Niedobitek-Kreuter [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 176. – P. 39-43.
 45. Bladder endometriosis must be considered as bladder adenomyosis / J. Donnez, F. Spada, J. Squifflet [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2000. – Vol. 74. – P. 1175-1181.
 46. Braundmeier, A.G. Cytokines regulate matrix metalloproteinases in human uterine endometrial fibroblast cells through a mechanism that does not involve increases in extracellular matrix metalloproteinase inducer / A.G. Braundmeier, R.A. Nowak // *Am. J. Reproductive Immunol.* – 2006. – Vol. 56. – P. 201-214.
 47. Bricou, A. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: Why Sampson seems to be right / A. Bricou, R.E. Batt, C. Chapron // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reproductive Biol.* – 2008. – Vol. 138, № 2. – P. 127-134.

48. Brosens, I. Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells? / I. Brosens, G. Benagiano // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 100, № 3. – P. 622-623.
49. Buttam, V.C. An expended classification of endometriosis / V.C. Buttam // *Fertil. Steril.* – 1978. – Vol. 30. – P. 240-242.
50. Ceccaroni¹, M. Role and technique of nerve-sparing surgery in deep Endometriosis / M. Ceccaroni¹, R. Clarizia¹, L. Tebache // *J. Endometr. Pelvic Pain Dis.* – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 141-151.
51. Cheng, J.K. Intracellular signaling in primary sensory neurons and persistent pain / J.K. Cheng, R.R. Ji // *Neurochem. Res.* – 2008. – Vol. 33. – P. 1970-1978.
52. Christian, M. The Human Endometrium. Studies on Angiogenesis and Endometriosis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine / M. Christian. – Uppsala Universitet, 2017. – P. 1-116.
53. Chronic pelvic pain in women: etiology, pathogenesis and diagnostic approach / P. Vercellini, E. Somigliana, P. Vigano [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 25. – P. 149-158.
54. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates / S.D. Mathias, M. Kuppermann, R.F. Liberman [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1996. – Vol. 87. – P. 321-327.
55. Coccia, M.E. Ultrasonographic staging: a new staging system for deep endometriosis / M.E. Coccia, F. Rizzello // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2011. – Vol. 1221. – P. 61-69.
56. Combined Transvaginal/Transabdominal Pelvic Ultrasonography Accurately Predicts the 3 Dimensions of Deep Infiltrating Bowel Endometriosis Measured After Surgery: A Prospective Study in a Specialized Center / A. Di Giovanni, L. Casarella, M. Coppola [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2018. – Vol. 25, № 7. – P. 1231-1240.
57. Comparison of laparoscopic anterior discoid resection and laparoscopic low anterior resection of deep infiltrating rectosigmoid endometriosis / N.S. Moawad, R. Guido, R. Ramanathan [et al.] // *JSLS.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 331-338.

58. Composite nerve fibers in the hypogastric and pelvic splanchnic nerves: an immunohistochemical study using elderly cadavers / S.J. Hyung, H.C. Kwang, H. Keisuke [et al.] // *Anat. Cell. Biol.* – 2015. – Vol. 48, № 2. – P. 114-123.
59. Concentrations of interleukin (IL)-1alpha, IL-1 soluble receptor type II (IL-1 sRII) and IL-1 receptor antagonist (IL-1 Ra) in the peritoneal fluid and serum of infertile women with endometriosis / Z. Kondera-Anasz, J. Sikora, A. Mielczarek-Palacz [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2005. – Vol. 123, № 2. – P. 198-203.
60. Conservative laparoscopic management of urinary tract endometriosis (UTE): surgical outcome and long-term followup / R. Seracchioli, M. Mabrouk, G. Montanari [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, № 3. – P. 856-861.
61. Correlation of high-risk human papilloma viruses but not of herpes viruses or Chlamydia trachomatis with endometriosis lesions / P. Oppelt, S.P. Renner, R. Strick [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 93, № 6. – P. 1778-1786.
62. Cytoprotective effect of neuropeptides on cancer stem cells: vasoactive intestinal peptide-induced antiapoptotic signaling / K.S. Sastry, A.I. Chouchane, E. Wang [et al.] // *Cell. Death Dis.* – 2017. – Vol. 8, № 6. – P. e2844.
63. de Ziegler, D. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management / D. de Ziegler, B. Borghese, C. Chapron // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376 № 9742. – P. 730-738.
64. Deep Endometriosis Infiltrating the Recto-Sigmoid: Critical Factors to Consider Before Management / M.S. Abrão, F. Petraglia, T. Falcone [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 329-339.
65. Deep Infiltrating Endometriosis Surgical Management and Pelvic Nerves Injury / M. Fermat, K. Nyangoh Timoh, C. Lebacle [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2016. – Vol. 44, № 5. – P. 302-308.
66. Deep pelvic endometriosis: management and proposal for a «surgical classification» / C. Chapron, J.B. Dubuisson, N. Chopin [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2003. – Vol. 31, № 3. – P. 197-206.

67. Deep pelvic endometriosis: MR imaging / L. Marcal, M.A. Nothaft, F. Coelho [et al.] // *Abdom Imaging*. – 2010. – Vol. 35. – P. 708-715.
68. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis / L. Schulke, M. Berbic, F. Manconi [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 24. – P. 1695-1703.
69. Density of small diameter sensory nerve fibres in endometrium: a semi-invasive diagnostic test for minimal to mild endometriosis / A. Bokor, C.M. Kyama, L. Vercruysse [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 24, Iss. 12. – P. 3025-3032.
70. Distinct biochemical signatures characterize peripherin isoform expression in both traumatic neuronal injury and motor neuron disease / J. McLean, H.N. Liu, D. Miletic [et al.] // *J. Neurochem.* – 2010. – Vol. 114. – P. 1177-1192.
71. Distinct mechanisms regulate cyclooxygenase-1 and -2 in peritoneal macrophages of women with and without endometriosis / M.H. Wu, H.S. Sun, C.C. Lin [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 8, № 12. – P. 1103-1110.
72. Donnez, J. What if Deep Endometriotic Nodules and Uterine Adenomyosis Were Actually Two Forms of the Same Disease? / J. Donnez, M.-M. Dolmans, L. Fellah // *Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 111, № 3. – P. 454-456.
73. Dysregulation of the Fas/FasL system in mononuclear cells recovered from PF of women with endometriosis / E. Sturlese, F.M. Salmeri, G. Retto [et al.] // *J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 92. – P. 74-81.
74. EAU guidelines on chronic pelvic pain / M. Fall, A.P. Baranowski, S. Elneil [et al.] // *Eur. Urol.* – 2010. – Vol. 57, № 1. – P. 35-48.
75. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis / D. Gupta, M.L. Hull, I. Fraser [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Vol. 4. – P. CD012165.
76. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component / S. Podgaec, M.S. Abrao, J.A. Dias [et al.] // *Hum. Reproduction.* – 2007. – Vol. 22, № 5. – P. 1373-1379.
77. Endometriosis and the neoplastic process / R. Varma, T. Rollason, J.K. Gupta [et al.] // *Reproduction.* – 2004. – Vol. 127. – P. 293-304.

78. Endometriosis and vesico-sphincter disorders / A. Fadhlaoui, T. Gillon, I. Lebbi [et al.] // *Front Surg.* – 2015. – Vol. 2. – P. 23.
79. Endometriosis markers: immunologic alterations as diagnostic indicators for endometriosis / H.C. Bohler, C. Gercel-Taylor, B.A. Lessey [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2007. – Vol. 14, № 6. – P. 595-604.
80. Endometriosis may be generated by mimicking the ontogenetic development of the female genital tract / R. Gaetje, U. Holtrich, K. Engels [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 87, № 3. – P. 651-656.
81. Endometriosis of the Bladder: Clinical and Surgical Outcomes After Laparoscopic Surgery / D.R. Gonçalves, A. Galvão, M. Moreira [et al.] // *Surg. Technol. Int.* – 2019. – Vol. 34. – P. 275-281.
82. ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis / F. Tuttlies, J. Keckstein, U. Ulrich [et al.] // *Zentralbl. Gynakol.* – 2005. – Vol. 127, № 5. – P. 275-281.
83. Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis / S. Matsuzaki, T. Murakami, S. Uehara [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2001. – Vol. 75, № 6. – P. 1198-1205.
84. Expression of metalloproteinases and their inhibitors in blood vessels in human endometrium / S. Freitas, G. Meduri, E. Le Nestour [et al.] // *Biol. Reproduction.* – 1999. – Vol. 61. – P. 1070-1082.
85. Expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 in eutopic endometrium and peritoneal endometriosis / S. Matsuzaki, M. Canis, T. Murakami [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2001. – Vol. 75, № 5. – P. 956-960.
86. Expression of transforming growth factor β 1 in nerve fibers is related to dysmenorrhea and laparoscopic appearance of endometriotic implants / S. Tamburro, M. Canis, E. Albuissou [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 80, № 5. – P. 1131-1136.
87. Garry, R. Laparoscopic excision of endometriosis: the treatment of choice? / R. Garry // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1997. – Vol. 104. – P. 513-515.

88. Garry, R. The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis / R. Garry // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 16, № 4. – P. 299-303.
89. Giudice, L.C. Endometriosis / L.C. Giudice, L.C. Kao // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364, № 9447. – P. 1789-1799.
90. Giudice, L.C. Endometriosis: science and practice / L.C. Giudice, L.H. Evers, D.L. Healy. – Wiley-Blackwell, 2012. – 581 p.
91. Hally, D.A. A Counting Method for Measuring the Volumes of Tissue Components in Microscopical Sections / D.A. Hally // *J. Cell Sci.* – 1964. – Vol. 3-105. – P. 503-517.
92. High Postoperative Fertility Rate Following Surgical Management of Colorectal Endometriosis / H. Roman, I. Chanavaz-Lacheray, M. Ballester [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 33, № 9. – P. 1669-1676.
93. Hol, E.M. Type III Intermediate Filaments Desmin, Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), Vimentin, and Peripherin / E.M. Hol, Y. Capetanaki // *Cold. Spring Harb. Perspect Biol.* – 2017. – Vol. 9, № 12. – P. a021642.
94. Howard, F.M. Chronic pelvic pain / F.M. Howard // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 101. – P. 594-611.
95. Huskisson, E.C. Measurement of Pain / E.C. Huskisson // *Lancet.* – 1974. – Vol. 7889, № 2. – P. 1127-1131.
96. Imaging Modalities for Diagnosis of Deep Pelvic Endometriosis: Comparison Between Trans-Vaginal Sonography, Rectal Endoscopy Sonography and Magnetic Resonance Imaging. A Head-to-Head Meta-Analysis / M. Noventa, M. Scioscia, M. Schincariol [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2019. – Vol. 9, № 4. – P. E225.
97. Imaging Modalities for the Non-Invasive Diagnosis of Endometriosis / V. Nisenblatt, P.M. Bossuyt, C. Farquhar [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Vol. 2. – P. CD009591.
98. Imbalance Between Sympathetic and Sensory Innervation in Peritoneal Endometriosis / J. Arnold, M.L. Barcena de Arellano, C. Rüster [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 132-141.

99. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries / K.E. Nnoaham, L. Hummelshoj, P. Webster [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96. – P. 366-373.
100. Importance of Nerve-Sparing Surgical Technique in the Treatment of Deep Infiltrating Endometriosis / A. Bokor, N. Csibi, P. Lukovich [et al.] // *Orv. Hetil.* – 2015. – Vol. 156, № 48. – P. 1960-1965.
101. Important Role of Collective Cell Migration and Nerve Fiber Density in the Development of Deep Nodular Endometriosis / R. Orellana, J. García-Solares, J. Donnez [et al.] // *Fertil Steril.* – 2017. – Vol. 107, № 4. – P. 987-995.
102. Incidence and characterization of diagnosed endometriosis in a geographically defined population / C.L. Leibson, A.E. Good, S.L. Hass [et al.] // *Fertil Steril.* – 2004. – Vol. 82, № 2. – P. 314-321.
103. Inhibits the Growth of Triple-Negative Breast Cancer Cells by Suppressing AKT Phosphorylation and Decreasing Cyclin D1 / S. Maharjan, B.K. Park, S.I. Lee [et al.] // *Biomol. Ther (Seoul).* – 2018. – Vol. 26, № 3. – P. 322-327.
104. Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis / K.J. Berkley, N. Dmitrieva, K.S. Curtis [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101, № 30. – P. 11094-11098.
105. Interplay between Misplaced Müllerian-Derived Stem Cells and Peritoneal Immune Dysregulation in the Pathogenesis of Endometriosis / A.S. Laganà, E. Sturlese, G. Retto [et al.] // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 527041.
106. Intracellular Stability of Tyrosine Hydroxylase: Phosphorylation and Proteasomal Digestion of the Enzyme / A. Nakashima, Y.S. Kaneko, K.H. Mori [et al.] // *Catecholamine Research in the 21st Century Abstracts and Graphical Abstracts, 10th International Catecholamine Symposium.* – 2013. – P. 11-12.
107. Is there an association between septate uterus and endometriosis / F. Nawroth, G. Rahimi, C. Nawroth [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21, № 2. – P. 542-544.

108. Johnson, N.P. Consensus on current management of endometriosis / N.P. Johnson, L. Hummelshoj // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 28, № 6. – P. 1552-1568.
109. Keep Your Landmarks Close and the Hypogastric Nerve Closer: An Approach to Nerve-sparing Endometriosis Surgery / A. Zakhari, M. Mabrouk, D. Raimondo [et al.] // *Minim. Invasive Gynecol.* – 2019. – [Epub ahead of print].
110. Kobayashi, K. Primer on the Autonomic Nervous System / K. Kobayashi, T. Nagatsu. Ch. 7 // Tyrosine Hydroxylase // ed.(s) D. Robertson, I. Biaggioni, G. Burnstock [et al.]. – 3rd edition. – Academic Press, 2012. – P. 45-47.
111. Koninckx, P.R. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid / P.R. Koninckx, S.H. Kennedy, D.H. Barlow // *Hum. Reprod.* – 1998. – Vol. 4, № 5. – P. 741-751.
112. Koninckx, P.R. Implantation versus infiltration: the Sampson versus the endometriotic disease theory / P.R. Koninckx, D. Barlow, S. Kennedy // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1999. – Vol. 47, Suppl. 1. – P. 3-9.
113. Koninckx, P.R. Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women? / P.R. Koninckx // *Hum. Reprod.* – 1994. – Vol. 9, № 12. – P. 2202-2205.
114. Knapp, V.J. How old is endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease / V.J. Knapp // *Fertil. Steril.* – 1999. – Vol. 72. – P. 10-14.
115. Krüppel-like factor 9 and progesterone receptor coregulation of decidualizing endometrial stromal cells: implications for the pathogenesis of endometriosis / J.M. Pabona, F.A. Simmen, M.A. Nikiforov [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 376-392.
116. Laparoscopic Anatomy of the Autonomic Nerves of the Pelvis and the Concept of Nerve-Sparing Surgery by Direct Visualization of Autonomic Nerve Bundles / N. Lemos, C. Souza, R. Moretti Marques [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 104, № 5. – P. e11-12.
117. Laparoscopic colorectal resection for deep infiltrating endometriosis: analysis of 436 cases / G. Ruffo, F. Scopelliti, M. Scioscia [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 63-67.

118. Laparoscopic Excision of Deep Rectovaginal Endometriosis in BSGE Endometriosis Centres: A Multicentre Prospective Cohort Study / D. Byrne, T. Curnow, P. Smith [et al.] // *BMJ Open*. – 2018. – Vol. 8, № 4. – P. e018924.
119. Laparoscopic nervesparing complete excision of deep endometriosis: is it feasible? / S. Landi, M. Ceccaroni, A. Perutelli [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21, № 3. – P. 774-781.
120. Laparoscopic nerve-sparing transperitoneal approach for endometriosis infiltrating the pelvic wall and somatic nerves: anatomical considerations and surgical technique / M. Ceccaroni, R. Clarizia, C. Alboni [et al.] // *Surg. Radiol. Anat.* – 2010. – Vol. 32. – P. 601-604.
121. Laparoscopic rectal resection for severe endometriosis of the mid and low rectum: technique and operative results / G. Ruffo, A. Sartori, S. Crippa [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2012. – Vol. 26, № 4. – P. 1035-1040.
122. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis / T.Z. Jacobson, J.M. Duffy, D. Barlow [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – Vol. 4. – P. CB001300.
123. Leonard, R.B. Molecular Probes of the Vestibular Nerve. I. Peripheral Termination Patterns of Calretinin, Calbindin and Peripherin Containing Fibers / R.B. Leonard, G.A. Kevetter // *Brain Res.* – 2002. – Vol. 928, № 1-2. – P. 8-17.
124. Liem, R.K. Dysfunctions of Neuronal and Glial Intermediate Filaments in Disease / R.K. Liem, A. Messing // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119, № 7. – P. 1814-1824.
125. Localization of TrkB and p75 Receptors in Peritoneal and Deep Infiltrating Endometriosis: An Immunohistochemical Study / A. Dewanto, J. Dudas, R. Glueckert [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 43.
126. Long-term follow-up and recurrence rate after mesorectum-sparing bowel resection among women with rectovaginal endometriosis / M. Mangler, J. Herbstleb, S. Mechsner [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 125, № 3. – P. 266-269.

127. Low-dose add-back therapy during postoperative GnRH agonist treatment / H.W. Tsai, P.H. Wang, B.S. Huang [et al.] // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 55, № 1. – P. 55-59.
128. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines – Short version / P. Collinet, X. Fritel, C. Revel-Delhom [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod. – 2018. – Vol. 47, № 7. – P. 265-274.
129. Marcoux, S. Laparoscopic Surgery in Infertile Women With Minimal or Mild Endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis / S. Marcoux, R. Maheux, S. Bérubé // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337, № 4. – P. 217-222.
130. Melzack, R. The McGill Pain Questionnaire: Major Properties and Scoring Methods / R. Melzack // Pain. – 1975. – Vol. 1, № 3. – P. 277-299.
131. Mental Health in Women With Endometriosis: Searching for Predictors of Psychological Distress / F. Facchin, G. Barbara, D. Dridi [et al.] // Hum. Reprod. – 2017. – Vol. 32, № 9. – P. 1855-1861.
132. Miller, E.J. The Importance of Pelvic Nerve Fibers in Endometriosis / E.J. Miller, I.S. Fraser // Womens Health (Lond). – 2015. – Vol. 11, № 5. – P. 611-618.
133. Moini, A. Risk factors for recurrence rate of ovarian endometriomas following a laparoscopic cystectomy / A. Moini, A. Arabipour, N. Ashrafinia // Minerva Med. – 2014. – Vol. 105, № 4. – P. 295-301.
134. mRNA expression of transcription factors and cytokines in immune cells of ovarian endometrioma from women with endometriosis / A.S. Laganà, A. Pizzo, A. D'Ascola [et al.] // Reproductive Sci. – 2013. – Vol. 20. – P. 146-147.
135. Neis, K.J. Chronic pelvic pain: cause, diagnosis and therapy from a gynaecologist's and an endoscopist's point of view / K.J. Neis, F. Neis // Gynecol. Endocrinol. – 2009. – Vol. 25. – P. 757-761.
136. Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial / M. Ceccaroni, R. Clarizia, F. Bruni [et al.] // Surg. Endosc. – 2012. – Vol. 26, № 7. – P. 2029-2045.

137. Nerve-sparing laparoscopic radical excision of deep endometriosis with rectal and parametrial resection / M. Ceccaroni, G. Pontrelli, M. Scioscia [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2010. – Vol. 17. – P. 14-15.
138. Nerve Sparing Techniques in Deep Endometriosis Surgery to Prevent Urinary or Digestive Functional Disorders: Techniques and Results: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines / B. Rabischong, R. Botchorishvili, N. Bourdel [et al.] // Gynecol. Obstet. Fertil. Senol. – 2018. – Vol. 46, № 3. – P. 309-331.
139. Neuro-anatomy of the Posterior Parametrium and Surgical Considerations for a Nerve-Sparing Approach in Radical Pelvic Surgery / M. Ceccaroni, R. Clarizia, G. Roviglione [et al.] // Surg. Endosc. – 2013. – Vol. 27, № 11. – P. 4386-4394.
140. Neuropeptide Substance P and the Immune Response / A. Mashaghi, A. Marmalidou, M. Tehrani [et al.] // Cell Mol. Life Sci. – 2016. – Vol. 73, № 22. – P. 4249-4264.
141. Neuropeptides of the VIP family inhibit glioblastoma cell invasion / S. Cochaud, A.C. Meunier, A. Monvoisin [et al.] // J. Neurooncol. – 2015. – Vol. 122, № 1. – P. 63-73.
142. Neurovascular and lymphatic vessels distribution in uterine ligaments based on a 3D reconstruction of histological study: to determine the optimal plane for nerve-sparing radical hysterectomy / P. Li, H. Duan, J. Wang [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2019. – Vol. 299, № 5. – P. 1459-1465.
143. New Paradigms in the Diagnosis and Management of Endometriosis / S.K. Kavoussi, C.S. Lim, B.D. Skinner [et al.] // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 28, № 4. – P. 267-276.
144. Newnham, E.A. Evaluating the Clinical Significance of Responses by Psychiatric Inpatients to the Mental Health Subscales of the SF-36 / E.A. Newnham, K.E. Harwood, A.C. Page // J. Affect. Disord. – 2007. – Vol. 98, № 1-2. – P. 91-97.
145. Nezhat, C. Endometriosis: ancient disease, ancient treatments / C. Nezhat, F. Nezhat, C. Nezhat // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98, Suppl. 6. – P. S1-S62.

146. Nisolle, M. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities / M. Nisolle, J. Donnez // *Fertil. Steril.* – 1997. – Vol. 68. – P. 585-596.
147. Nuclear Localization of Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) Receptors in Human Breast Cancer / A. Valdehita, A.M. Bajo, A.B. Fernández-Martínez [et al.] // *Peptides.* – 2010. – Vol. 31, № 11. – P. 2035-2045.
148. Outcomes of treatment with cyclic administration of dienogest after ovarian endometriotic cystectomy / T. Yanase, M. Ishida, S. Nishijima [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 31, № 8. – P. 643-646.
149. Parametrial dissection during laparoscopic nerve-sparing radical hysterectomy: a new approach aims to improve patients' post-operative quality of life / M. Ceccaroni, G. Pontrelli, E. Spagnolo [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 202, № 3. – P. 320.e1-320.e2.
150. Peripheral changes in endometriosis-associated pain / M. Morotti, K. Vincent, J. Brawn [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 717-736.
151. Portier, M.M. Peripherin, a New Member of the Intermediate Filament Protein Family / M.M. Portier, B. de Néchaud, F. Gros // *Dev. Neurosci.* – 1983. – Vol. 6, № 6. – P. 335-344.
152. Possible involvement of hMLH1, p16 (INK4a) and PTEN in the malignant transformation of endometriosis / M. Martini, M. Ciccarone, G. Garganese [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 102. – P. 398-406.
153. Possover, M. Pathophysiologic explanation for bladder retention in patients after laparoscopic surgery for deeply infiltrating rectovaginal and/or parametric endometriosis / M. Possover // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101, № 3. – P. 754-758.
154. Possover, M. The LANN technique to reduce post-operative functional morbidity in laparoscopic radical pelvic surgery / M. Possover, J. Quakernack, V. Chiantera // *J. Am. Coll. Surg.* – 2005. – Vol. 201, № 6. – P. 913-917.
155. Postoperative hormonal therapy after surgical excision of deep endometriosis / E. Somigliana, A. Busnelli, L. Benaglia [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – Vol. 209. – P. 77-80.

156. Quinn, M.J. Differences in uterine innervation at hysterectomy / M.J. Quinn, N. Kirk // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 187. – P. 1515-1519.
157. Raab, S. Different networks, common growth factors: shared growth factors and receptors of the vascular and the nervous system / S. Raab, K.H. Plate // *Acta Neuropathol.* – 2007. – Vol. 113. – P. 607-626.
158. Radical prostatectomy: evolution of surgical technique from the laparoscopic point of view / X. Cathelineau, R. Sanchez-Salas, E. Barret [et al.] // *Int. Braz. J. Urol.* – 2010. – Vol. 36, № 2. – P. 129-139.
159. Reduced Number of Unmyelinated Sensory Axons in Peripherin Null Mice / R.C. Larivière, M.D. Nguyen, A. Ribeiro-da-Silva [et al.] // *J. Neurochem.* – 2002. – Vol. 81, № 3. – P. 525-532.
160. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules / V. Anaf, P. Simon, I. El Nakadi [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 15. – P. 1744-1750.
161. Resolution of clonal origins for endometriotic lesions using laser capture microdissection and the human androgen receptor (HUMARA) assay / Y. Wu, Z. Basir, A. Kajdacsy-Balla [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 79, Suppl. 1. – P. 710-717.
162. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis / C. Chapron, L. Marcellin, B. Borghese [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 15, № 11. – P. 666-682.
163. Revised American Society for Reproductive Medicine. Classification of endometriosis: 1996 // *Fertil. Steril.* – 1997. – Vol. 67, № 5. – P. 817-821.
164. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis / G. Wang, N. Tokushige, R. Markham [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 24. – P. 827-834.
165. Riva, H.C. Further experience with norethynodrel in treatment of endometriosis / H.C. Riva, D.M. Kawasaki, A.J. Messinger // *Obstet. Gynecol.* – 1962. – Vol. 19, № 1. – P. 111-117.
166. Rižner, T.L. Diagnostic Potential of Peritoneal Fluid Biomarkers of Endometriosis / T.L. Rižner // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* – 2015. – Vol. 15, № 4. – P. 557-580.

167. Rob, L. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer / L. Rob, M. Halaska, H. Robova // *Lancet Oncol.* – 2010. – Vol. 11, № 3. – P. 292-301.
168. Role of Colonoscopy in the Diagnostic Work-Up of Bowel Endometriosis / M. Milone, A. Mollo, M. Musella [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 16. – P. 4997-5001.
169. Saccardi, C. Bladder Endometriosis: A Summary of Current Evidence / C. Saccardi, A. Vitagliano, P. Litta // *Minerva Ginecol.* – 2017. – Vol. 69, № 5. – P. 468-476.
170. Sampson, J.A. Perforating hemorrhagic cysts of the ovary, their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type / J.A. Sampson // *Arch. Surg.* – 1921. – Vol. 3, № 1. – P. 245-247.
171. 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. – Vol. 14. – P. 422-425.
172. Sanfilippo, J.S. Endometriosis: pathophysiology / J.S. Sanfilippo // *Intern. Congr. Gynecol. Endoscopy. AAGL, 23-rd Annual Meeting.* – NY, 1994. – P. 115-130.
173. Short-term culture of peritoneum explants confirms attachment of endometrium to intact peritoneal mesothelium / C.A. Witz, M.R. Thomas, I.A. Montoya-Rodriguez [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2001. – Vol. 75. – P. 385-390.
174. Singh, K.B Coexistence of polycystic ovary syndrome and pelvic endometriosis / K.B. Singh, Y.C. Patel, J.H. Wortsman // *Obstet. Gynecol.* – 1989. – Vol. 74, № 4. – P. 650-652.
175. Smooth Muscles Are Frequent Components of Endometriotic Lesions / V. Anaf, P. Simon, I. Fayt [et al.] // *Hum Reprod.* – 2000. – Vol. 15, № 4. – P. 767-771.
176. Sourial, S. Theories of the pathogenesis of endometriosis / S. Sourial, N. Tempest, D.K. Hapangama // *Int. J. Reprod. Med.* – 2014. – Vol. 201. – P. 795-815.
177. Speer, L.M. Chronic Pelvic Pain in Women / L.M. Speer, S. Mushkbar, T. Erbele // *Am. Fam. Physician.* – 2016. – Vol. 93, № 5. – P. 380-387.

178. Stagerelated changes of peritoneal soluble TNF α and TNFR1 and TNFR2 in cells recovered from PF of women with endometriosis / A.S. Laganà, F.M. Salmeri, G. Retto [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2012. – Vol. 94. – P. 94-95.
179. Stress During Development of Experimental Endometriosis Influences Nerve Growth and Disease Progression / M. Cuevas, M.L. Cruz, A.E. Ramirez [et al.] // Reprod. Sci. – 2018. – Vol. 25, № 3. – P. 347-357.
180. Supermainam, S. Laparoscopic Partial Bladder Cystectomy for Bladder Endometriosis: A Combined Cystoscopic and Laparoscopic approach / S. Supermainam, E.T. Koh // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2020. – Vol. 27, № 3. – P. 575-576.
181. Surgery for deep endometriosis: a pathogenesis-oriented approach / P. Vercellini, L. Carmignani, T. Rubino [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2009. – Vol. 68, № 2. – P. 88-103.
182. Surgical interventions for chronic pelvic pain / S. Senapati, D. Atashroo, E. Carey [et al.] // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 28. – P. 290-296.
183. Symptomatic intestinal endometriosis requiring surgical resection: Clinical presentation and preoperative diagnosis / L.C. Kaufman, T.C. Smyrk, M.J. Levy [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106, № 7. – P. 1325-1332.
184. Systematic Approach to Sonographic Evaluation of the Pelvis in Women With Suspected Endometriosis, Including Terms, Definitions and Measurements: A Consensus Opinion From the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) Group / S. Guerriero, G. Condous, T. van den Bosch [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 48, № 3. – P. 318-332.
185. The American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985 // Fertil Steril. – 1985. – Vol. 43, № 3. – P. 351-352.
186. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story / P. Vercellini, P.G. Crosignani, A. Abbiati [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 177-188.

187. The ENZIAN score as a preoperative MRI-based classification instrument for deep infiltrating endometriosis / L. Burla, D. Scheiner, E.P. Samartzis [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2019. – Vol. 300, № 1. – P. 109-116.
188. The Female Sexual Function Index (FSFI): A Multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function / R. Rosen, C. Brown, J. Heiman [et al.] // J. Sex. Marital. Ther. – 2000. – Vol. 26, № 2. – P. 191-208.
189. The importance of neuronal growth factors in the ovary / S. Streiter, B. Fisch, B. Sabbah [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2016. – Vol. 22, № 1. – P. 3-17.
190. The local expression and trafficking of tyrosine hydroxylase mRNA in the axons of sympathetic neurons / N.M. Gervasi, S.S. Scott, A. Aschrafi [et al.] // RNA. – 2016. – Vol. 22, № 6. – P. 883-895.
191. The metalloproteinase matrilysin proteolytically generates active soluble Fas ligand and potentiates epithelial cell apoptosis / W.C. Powell, B. Fingleton, C.L. Wilson [et al.] // Curr. Biol. – 1999. – Vol. 9. – P. 1441-1447.
192. The Neural Signals of the Superior Ovarian Nerve Modulate in an Asymmetric Way the Ovarian Steroidogenic Response to the Vasoactive Intestinal Peptide / G. Rosas, R. Linares, D.A. Ramírez [et al.] // Front Physiol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1142.
193. The pathogenesis of bladder detrusor endometriosis / P. Vercellini, G. Frontino, A. Pisacreta [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 187, № 3. – P. 538-542.
194. Theories of endometriosis / D. Vinatier, G. Orazi, M. Cosson [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2001. – Vol. 96, № 1. – P. 21-34.
195. Topohistology of sympathetic and parasympathetic nerve fibers in branches of the pelvic plexus: an immunohistochemical study using donated elderly cadavers / H. Nobuyuki, H. Keisuke, S. Hiromasa [et al.] // Anat. Cell. Biol. – 2014. – Vol. 47, № 1. – P. 55-65.
196. Total laparoscopic bladder resection in the management of deep endometriosis: «take it or leave it». Radicality versus persistence / M. Ceccaroni, R. Clarizia, M. Ceccarello [et al.] // Int. Urogynecol. J. – 2019. – [Epub ahead of print].

197. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate / P. Vercellini, G. Pietropaolo, O. De Giorgi [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 84. – P. 1375-1387.
198. Tulandi, T. Nerve fibers and histopathology of endometriosis-harboring peritoneum / T. Tulandi, A. Felemban, M.F. Chen // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2001. – Vol. 8. – P. 95-98.
199. Ureteral Endometriosis: A Systematic Review of Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Risk of Malignant Transformation and Fertility / F. Barra, C. Scala, E. Biscaldi [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2018. – Vol. 24, № 6. – P. 710-730.
200. Ureteral endometriosis: clinical and radiological follow-up after laparoscopic ureterocystoneostomy / A. Stepniewska, G. Grosso, A. Molon [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 112-116.
201. Van den Bosch, T. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art / T. Van den Bosch, D. Van Schoubroeck // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 51. – P. 16-24.
202. Vasoactive Intestinal Peptide Induces Proliferation of Human Hepatocytes / M.E.M.S. Khedr, A.M. Abdelmotelb, T.A. Bedwell [et al.] // *Cell. Prolif.* – 2018. – Vol. 51, № 5. – P. e12482
203. Vasoactive Intestinal Peptide Is Upregulated in Women With Endometriosis and Chronic Pelvic Pain / V. Bourlev, C. Moberg, N. Ilyasova [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2018. – Vol 80, № 3. – P. e12857.
204. Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) and VIP Receptors – Elucidation of Structure and Function for Therapeutic Applications / I. Hisato, F. Nao, I. Tetsuhide [et al.] // *Int. J. Clin. Med.* – 2011. – Vol. 2, № 4. – P. 1-9.
205. Vilos, G.A. Laparoscopic Findings, Management, Histopathology, and Outcome of 25 Women With Cyclic Leg Pain / G.A. Vilos, A.W. Vilos, J.J. Haebe // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 2002. – Vol. 9, № 2. – P. 145-151.

206. VIP Induces NF- κ B1-nuclear Localisation Through Different Signalling Pathways in Human Tumour and Non-Tumour Prostate Cells / A.B. Fernández-Martínez, M.J. Carmena, A.M. Bajo [et al.] // Cell. Signal. – 2015. – Vol. 27, № 2. – P. 236-244.
207. Wu, B. Medical Therapy for Preventing Recurrent Endometriosis After Conservative Surgery: A Cost-Effectiveness Analysis / B. Wu, Y. Wang // BJOG. – 2018. – Vol. 125, № 4. – P. 504.
208. Zhao, J. α -Internexin and peripherin: Expression, assembly, functions, and roles in disease / J. Zhao, R.K. Liem // Methods Enzymol. – 2016. – Vol. 568. – P. 477-507
209. 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and progesterone resistance in endometriosis / S.E. Bulun, Y.H. Cheng, M.E. Pavone [et al.] // Semin. Reprod. Med. – 2010. – Vol. 28. – P. 44-50.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

(справочное)

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)

ВИЗУАЛЬНАЯ АНАЛОГОВАЯ ШКАЛА БОЛИ (ВАШ)



Приложение Б
(справочное)

Опросник Индекс Женской Сексуальности (The Female Sexual Function Index, FSFI)

1. Как часто Вы испытывали половое влечение или интерес в последние 4 недели?

- [5] Почти всегда или всегда.
- [4] В большинстве случаев (больше, чем в половине случаев).
- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
- [2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).
- [1] Почти никогда или никогда.

2. Как Вы оценили бы ваш уровень (степень) полового влечения (желания) или интереса в последние 4 недели?

- [5] Очень высокий.
- [4] Высокий.
- [3] Умеренный.
- [2] Низкий.
- [1] Очень низкий или его не было.

3. Как часто Вы чувствуете себя активно сексуально «включенными » в течение полового контакта или общения в последние 4 недели?

- [0] Общения и контактов не было.
- [5] Почти всегда или всегда.
- [4] Часто (больше, чем в половине случаев).
- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
- [2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).
- [1] Почти никогда или никогда.

4. Как бы Вы оценили уровень полового возбуждения в течение полового контакта в последние 4 недели?

- [0] Общения и контактов не было.
- [5] Очень высокий.
- [4] Высокий.
- [3] Умеренный.
- [2] Низкий.
- [1] Очень низкий или отсутствовал вообще.

5. Пробуждалась ли Ваша сексуальность в течение полового контакта в последние 4 недели?

- [0] Общения и контактов не было.
- [5] Почти всегда или всегда.
- [4] Больше, чем в половине случаев.
- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
- [2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).
- [1] Почти никогда или никогда.

6. Как часто Вы были удовлетворены вашим возбуждением {волнением} в течение полового акта или общения в последние 4 недели?

- [0] Общения и контактов не было.
- [5] Почти всегда или всегда.
- [4] Больше, чем в половине случаев.
- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
- [2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).
- [1] Почти никогда или никогда.

7. Как часто появлялось увлажнение половых органов (влагалища) в процессе полового акта, за последние 4 недели?

- [0] Общения и контактов не было. Никаких половых действий.
- [5] Почти всегда или всегда.
- [4] Больше, чем в половине случаев.
- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
- [2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).
- [1] Почти никогда или никогда.

8. Насколько трудным было достижение увлажнения половых органов (влагалища) в начале полового акта в последние 4 недели?

- [0] Общения и контактов не было.
- [1] Чрезвычайно трудным или невозможным.
- [2] Очень трудным.
- [3] Трудным.
- [4] Относительно трудным.
- [5] Не трудным.

9. Как часто появлялась необходимость в поддержании увлажнения половых органов (влагалища) до завершения полового акта в последние 4 недели?

- [0] Общения и контактов не было.
- [5] Почти всегда или всегда.

- [4] Больше, чем в половине случаев.
- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
- [2] Несколько раз (меньше, чем половине случаев).
- [1] Почти никогда или никогда.

10. Насколько трудно было сохранить увлажнение половых органов до завершения полового акта в последние 4 недели?

- [0] Общения и контактов не было.
- [1] Чрезвычайно трудно или невозможно.
- [2] Очень трудно.
- [3] Трудно.
- [4] Относительно трудно.
- [5] Нетрудно.

11. Как часто Вы достигали оргазма при половом возбуждении за последние 4 недели?

- [0] Общения и контактов не было.
- [5] Почти всегда или всегда.
- [4] Больше, чем в половине случаев.
- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
- [2] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).
- [1] Почти никогда или никогда.

12. Насколько трудным для Вас было достижение оргазма при половом контакте прошлые 4 недели?

- [0] Общения и контактов не было.
- [1] Чрезвычайно трудным или невозможным.
- [2] Очень трудным.
- [3] Трудным.
- [4] Относительно трудным.
- [5] Не трудным.

13. Насколько Вас удовлетворяли приемы и усилия, необходимые для достижения оргазма, за последние 4 недели?

- [0] Общения и контактов не было.
- [5] Очень удовлетворена.
- [4] Удовлетворена.
- [3] Относительно одинаково удовлетворена.
- [2] Неудовлетворена.
- [1] Очень неудовлетворена.

14. Вы были удовлетворены эмоциональной близостью между Вами и вашим партнером в процессе полового акта в последние 4 недели?

[0] Общения и контактов не было.

[5] Очень удовлетворена.

[4] Удовлетворена.

[3] Относительно удовлетворена.

[2] Неудовлетворена.

[1] Очень неудовлетворена.

15. Удовлетворены ли Вы были сексуальными отношениями с вашим партнером в течение последних 4 недель?

[5] Очень удовлетворена.

[4] Удовлетворена.

[3] Относительно удовлетворена.

[2] Неудовлетворена.

[1] Очень неудовлетворена.

16. Насколько удовлетворены Вы были сексуальной жизнью в целом в течение прошедших 4 недель?

[5] Очень удовлетворена.

[4] Удовлетворена.

[3] Относительно удовлетворена.

[2] Неудовлетворена.

[1] Совсем неудовлетворена.

17. Как часто Вы испытывали дискомфорт или боль в процессе проникновения полового члена во влагалище за последние 4 недели?

[0] Не было попыток общения.

[1] Почти всегда или всегда.

[2] Часто (больше, чем половине случаев).

[3] Иногда (приблизительно в половине случаев).

[4] Несколько раз (меньше, чем в половине случаев).

[5] Почти никогда или никогда.

18. Как часто Вы испытывали дискомфорт или боль в процессе и/или после полового акта за последние 4 недели?

[0] Не было попыток общения.

[1] Почти всегда или всегда.

[2] Часто (больше, чем половине случаев).

- [3] Иногда (приблизительно в половине случаев).
- [4] Несколько раз (меньше, чем половине случаев).
- [5] Почти никогда или никогда.

19. Как бы Вы оценили величину (степень) дискомфорта или боли в процессе и/или после полового акта за прошедшие 4 недели?

- [0] Не было попыток общения.
- [1] Очень высокая.
- [2] Высокая.
- [3] Умеренная.
- [4] Низкая.
- [5] Очень низкая или вообще отсутствовала.

Бальная шкала оценки ИЖС

Домен	Вопросы	Баллы	Фактор	Мин. балл	Макс. балл	Подсчет баллов
Влечение	1, 2	1 – 5	0.6	1.2	6.0	
Возбуждение	3, 4, 5, 6	0 – 5	0.3	0	6.0	
Любрикация	7, 8, 9, 10	0 – 5	0.3	0	6.0	
Оргазм	11, 12, 13	0 – 5	0.4	0	6.0	
Удовлетворение	14, 15, 16	0 (или 1) – 5	0.4	0.8	6.0	
Боль	17, 18, 19	0 – 5	0.4	0	6.0	
Полный диапазон шкалы баллов				2.0	36.0	

Приложение В

(справочное)

Опросник SF-36

Ф.И.О. _____ Дата заполнения _____

**1. Как бы Вы в целом оценили состояние
Вашего здоровья**
(обведите одну цифру)

Отличное	1
Очень хорошее	2
Хорошее	3
Посредственное	4
Плохое	5

**2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас
по сравнению с тем, что было год назад**
(обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад	1
Несколько лучше, чем год назад	2
Примерно так же, как год назад	3
Несколько хуже, чем год назад	4
Гораздо хуже, чем год назад	5

**3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь
в течение своего обычного дня.**

**Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в
настоящее время в выполнении перечисленных ниже
физических нагрузок? Если да, то в какой
степени? (обведите одну цифру в каждой строке)**

Да, значительно
ограничивает

Да, немного
ограничивает

Нет, совсем не
ограничивает

А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.

1

2

3

Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.

1

2

3

В. Поднять или нести сумку с продуктами.

1

2

3

Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.

1

2

3

Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.

1

2

3

Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.

1

2

3

Ж. Пройти расстояние более одного километра.

1

2

3

З. Пройти расстояние в несколько кварталов.

1

2

3

И. Пройти расстояние в один квартал.

1

2

3

К. Самостоятельно вымыться, одеться.

1

2

3

4. Бывало ли за последние 4 недели так, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)			5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)		
	Да	Нет		Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2	А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела.	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели.	1	2	Б. Выполнили меньше, чем хотели.	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работ или другой деятельности.	1	2	В. Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2
Г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	1	2			

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)

Совсем не мешало	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

Совсем не испытывал(а)	1
Очень слабую	2
Слабую	3
Умеренную	4
Сильную	5
Очень сильную	6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)? (обведите одну цифру)

Совсем не мешала	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель.

Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. (обведите одну цифру)	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6

В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?
(обведите одну цифру)

Все время	1
Большую часть времени	2
Иногда	3
Редко	4
Ни разу	5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?
(обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

(0-47) : _____

Приложение Г
(справочное)

Дневник мочеиспускания

№	Время	Объем мочи (мл)	Сила позыва (0 – 10 баллов)	Боль (0 – 10 баллов)	Комментарии
1.	8.40	15	8	6	Ну зачем я выпила кофе утром???
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					
8.					
9.					
10.					
11.					
12.					
13.					
14.					
Объем мочи за сутки:			Количество мочеиспусканий:		

Дата: _____

Средний объем мочевого пузыря: _____ мл