

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И. М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Сенина Дарья Николаевна

**Клинико-диагностические аспекты
рецидивирующего глубокого эндометриоза
с учетом экспрессии эфриновых рецепторов**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Буралкина Наталья Александровна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Эпидемиология, факторы риска, классификация глубокого эндометриоза.....	15
1.2. Клиническое течение, диагностика и оперативное лечение глубокого эндометриоза	18
1.3. Рецидив эндометриоза.....	22
1.4. Молекулярно-биологические особенности формирования эндометриоза.....	27
1.4.1. Эфринные рецепторы и их лиганды: участие в формировании эндометриоза.....	28
1.4.2. Ангиогенные факторы роста и апоптоза в формировании эндометриоза.....	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1. Материалы исследования.....	43
2.2. Методы исследования.....	46
2.2.1. Клинические методы.....	46
2.2.2. Лабораторные исследования.....	47
2.2.3. Инструментальные методы исследования.....	48
2.2.4. Эндоскопические методы.....	49
2.2.5. Патоморфологическое методы исследования.....	53
2.3. Статистические методы оценки данных.....	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	57
3.1. Клинико-anamnestическая характеристика пациенток исследуемых групп.....	57
3.2. Хирургическое лечение пациенток с глубоким эндометриозом	68
3.3. Результаты клинико-инструментальных методов обследования.....	76
3.4. Послеоперационные осложнения.....	80

ГЛАВА 4. МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЛУБОКОГО ЭНДОМЕТРИОЗА.....	82
4.1. Анализ экспрессии эфриновых рецепторов в железистых клетках эутопического эндометрия и колоректального инфильтрата пациенток с глубоким эндометриозом	82
4.2. Анализ экспрессии фактора роста эндотелия сосудов у пациенток с глубоким эндометриозом	88
4.3. Анализ экспрессии факторов апоптоза у пациенток с глубоким эндометриозом	90
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	97
ВЫВОДЫ	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	111
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Глубокий эндометриоз (ГЭ) является наиболее агрессивной формой эндометриоза и может поражать стенку кишки (37,0%), мочеточники (0,3%–10,3%), мочевого пузыря (11,0%), параметрий (12,3%), плевру и даже костную ткань [1,2,3]. На сегодняшний день единственный действенный метод лечения ГЭ — это оперативное вмешательство с иссечением очагов эндометриоза. При колоректальном эндометриозе (КРЭ) выполняют «шейвинг», дисковидную или сегментарную резекцию кишки с наложением кишечного анастомоза [4]. После хирургического удаления эндометриоидных инфильтратов нивелируются клинические проявления заболевания (дисменорея, диспареуния, дисхезия и др.), в том числе хроническая тазовая боль, а также повышается репродуктивный потенциал [5,6,7,]. Недавние исследования показали, что лечение эндометриоза обязательно должно быть комплексным с включением медикаментозной терапии. Отказ пациента от дальнейшего лечения в связи с побочными эффектами или непонимания важности гормональной супрессии повышают риски раннего рецидивирования заболевания [7,8,9].

Однако, несмотря на оптимальную тактику ведения таких пациенток, частота рецидивов ГЭ после хирургического лечения составляет от 2 до 43,5% [10,11,12,13,14,15]. Термин «рецидив эндометриоза» (РЭ) не имеет единообразия и имеет двусмысленность и в научных публикациях употребляется по-разному: рецидив боли, рецидив, выявленный инструментальными методами исследования, повторное повышение уровня СА 125, либо как хирургическая находка во время операции, не связанная с эндометриозом [16, 7, 17, 18, 19]. По данным литературы частота рецидива заболевания зависит от объёма операции. При выполнении «шейвинга» кишки рецидив встречается у 8,0–24% пациенток [18, 20], дисковидной резекции – у 2%–40% [21], сегментарной резекции – у 5,0–38,5% [22,

23]. При уретеролизе рецидив имеет место быть в 4,0% случаев [24], при резекции мочевого пузыря – у 7,0–35,0% [25].

Кроме того, недостаточно четко разработаны точные клинические и инструментальные критерии, оценивающие и прогнозирующие рецидив глубокого эндометриоза (РГЭ). В единичных исследованиях указывается, что пациентки молодого возраста имеют значимо меньший межрецидивный интервал [26].

Основной причиной запущенных форм эндометриоза является задержка диагностики заболевания, в том числе ранней. В качестве перспективного метода ранней и минимально инвазивной диагностики эндометриоза, в том числе глубоких форм, рассматривается анализ эндометрия. Однако в настоящее время ни один из биомаркеров эндометрия не может быть рекомендован для внедрения в клиническую практику [27].

Учитывая наличие некоторых схожих черт в развитии ГЭ и злокачественных опухолей (отсутствие окружающей соединительно-тканной капсулы, способность к инфильтративному неконтролируемому росту, снижение механизмов апоптоза и преобладание механизмов ангиогенеза, способность метастазирования и распространение на различные органы и ткани) [28, 29, 30], многие маркеры, используемые сегодня в качестве индикатора злокачественных заболеваний, могут проявить себя аналогично и при эндометриозе. В этом отношении особый интерес представляют эфриновые рецепторы (Eph), принадлежащие к крупнейшему семейству рецепторных тирозинкиназ. Открытие новой системы Eph/ephrin [31], регулирующей как физиологические, так и патологические процессы привело к инициации целого ряда исследований, в ходе которых было показано, что большинство рецепторов Eph регулируют процессы прогрессирования опухоли и могут служить маркерами прогноза выживаемости, а также мишенью для патогенетической терапии [32, 33].

Многие исследователи говорят о том, что высокая экспрессия эфриновых рецепторов связана со стадией злокачественного процесса в различных органах и тканях. Были проведены ряд исследований в которых сообщается, что экспрессия

эфриновых рецепторов определяет выживаемость пациенток с различными формами рака [34, 35, 36, 37].

В исследовании *in vivo* доказано, что подавление процессов ангиогенеза и пролиферации основано на подавлении Eph в очагах эндометриоза [38]. В связи с этим также не безынтересным было исследование рецептора к белку эндотелиального фактора роста (VEGF). В недавних зарубежных публикациях выявлена сильная взаимосвязь между некоторыми видами Eph рецепторов (EphB4) и рецептора к белку VEGF в эктопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом [39]. Также известно, что снижение гибели эндометриоидных клеток может быть основной причиной развития эндометриоза. Одним из наиболее изученных маркеров указанного процесса является Caspase-3. У женщин с эндометриозом регистрируется высокий уровень Caspase-3 с положительной корреляцией с тяжестью течения заболевания [40]. Значения другого маркера апоптоза (bcl-2) могут варьировать в зависимости от локализации эндометриоидного очага [40, 41, 42].

Таким образом в литературе недостаточно данных о клинических проявлениях, факторах риска, молекулярно-биологических маркерах ранней диагностики и прогнозирования рецидива эндометриоза. В связи с вышеизложенным тема является актуальной и необходимо дальнейшее углубленное изучение в указанном направлении.

Степень разработанности темы исследования

По данным зарубежной и отечественной литературы, проводимые в мире исследования, посвящённые изучению эндометриоза, многочисленны и разнообразны, однако, на сегодняшний день мало понимания о рецидивах заболевания. Всеобщий интерес специалистов к проблеме рецидива ГЭ объявляется отсутствием у рецидива эндометриоза четкого определения, отражающего его клинические проявления, возможные маркеры диагностики РГЭ.

Хирургическое лечение с удалением всех эндометриoidных инфильтратов эффективно с целью уменьшения хронической тазовой боли, однако не предотвращает развитие рецидива заболевания. В литературе недостаточно данных о маркерах РГЭ. Таким образом, проблема диагностики раннего выявления РГЭ требует изучения и дальнейших исследований в этом направлении.

Цель и задачи исследования

Цель: оптимизировать алгоритм ведения пациенток с рецидивирующим глубоким эндометриозом с учетом клинических и молекулярно-биологических особенностей заболевания.

Задачи исследования:

1. Представить и проанализировать клиничко-анамнестические и инструментальные данные пациенток с рецидивом глубокого эндометриоза и женщин группы сравнения.
2. Оценить и сравнить объем оперативного вмешательства и частоту осложнений у пациенток с и без предшествующего хирургического лечения ГЭ.
3. Изучить экспрессию эфриновых рецепторов (EphA1, EphA4, EphB4) в железистых клетках эутопического эндометрия и колоректального инфильтрата у женщин с и без рецидива глубокого эндометриоза и сравнить с эндометрием женщин без эндометриоза.
4. Провести корреляционный анализ экспрессии эфриновых рецепторов с маркерами апоптоза (Caspase-3, bcl-2) и рецептора к белку сосудистого фактора роста (VEGF) в эктопическом и эутопическом эндометрии пациенток основной группы и женщин группы сравнения.
5. На основании полученных данных исследования представить персонифицированный алгоритм ведения пациенток с глубоким эндометриозом.

Научная новизна

Выявлена значимо более низкая экспрессия рецептора EphB4 в железистых клетках эутопического эндометрия и высокая экспрессия рецептора EphA1 в колоректальном инфильтрате у пациенток с рецидивирующим глубоким эндометриозом по сравнению с группой пациенток с впервые выявленным заболеванием, что позволяет рассматривать вышеописанный рецептор в качестве маркера рецидива.

Установлена умеренная положительная взаимосвязь между рецепторами EphB4 и Bcl – 2 в эутопическом эндометрии пациенток с ГЭ, что свидетельствует о снижении активности механизмов апоптоза при рецидивирующем течении ГЭ.

Обнаружен высокий уровень экспрессии рецептора к белку VEGF в железистых клетках эу- и эктопического эндометрия пациенток с рецидивом ГЭ. Высокий уровень экспрессии рецептора к белку VEGF в железистых клетках эу- и эктопического эндометрия в группе рецидива ГЭ свидетельствует о высокой активности механизмов ангиогенеза, что позволяет дополнить знания о формировании эндометриоидных инфильтратов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обоснованы критерии к хирургическому лечению рецидивирующего глубокого эндометриоза: наличие одного или нескольких эндометриоидных инфильтратов, расположенных в полости малого таза и/или в брюшной полости (брюшина малого таза и брюшной полости, забрюшинное пространство, ректовагинальное пространство, кишка, мочевой пузырь, мочеточники) с клиническими проявлениями в зависимости от локализации очага (гастроинтестинальные симптомы, дизурические расстройства, диспареуния, хронические тазовые боли).

Основными факторами риска рецидива ГЭ является возраст пациенток на момент первой операции, продолжительность заболевания, экспрессия рецептора EphA1 в эктопическом эндометрии, экспрессия рецептора к белку VEGF в эу- и эктопическом эндометрии.

Разработана формула индивидуального риска рецидива глубокого эндометриоза. Вышеописанная формула включает клиничко-anamnestические данные пациентки с ГЭ и результаты ИГХ-исследования. Разработанная формула построена на основании многофакторной модели в пошаговом режиме. Многофакторная модель позволяет прогнозировать вероятность развития рецидива глубокого эндометриоза после проведенного хирургического лечения, чувствительность и специфичность модели составляет 97,3% и 85,7% соответственно, точность математической модели – 93,1%.

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебный процесс отделения общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Акт, подтверждающий внедрение результатов диссертации в лечебный процесс в отделение общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России № 283 от 27 июля 2023г. Также результаты проведенного исследования внедрены в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры акушерства и гинекологии дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в виде лекционного материала читаемого ординаторам, аспирантам и доктором, проходившим обучение в симуляционно-тренинговом центре по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Акт, подтверждающий внедрение результатов диссертации в учебный процесс № 282 от 27 июля 2023г.

Методология и методы исследования

Исследование состояло из двух частей. Первая часть исследования состояла из ретроспективного обсервационного исследования, для этой части работы отобраны 200 пациенток репродуктивного возраста с глубоким эндометриозом, подтвержденным по результатам гистологического исследования. Вторая часть исследования была выполнена проспективной, работы включала в себя проведение оперативного лечения с послеоперационной реабилитацией, забором операционного материала с последующим ИГХ-исследованием.

Диссертационная работа выполнена в период с 2020 по 2022 годы на базе отделения общей хирургии (руководитель отделения общей хирургии к.м.н. Чупрынин В.Д.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Работа состояла из нескольких этапов: определения цели и задач исследования, отбора пациентов с впервые выявленным ГЭ и рецидивом заболевания, сбор и обработка клинических данных пациенток с ГЭ, проведение хирургического лечения женщин с ГЭ, патоморфологическое исследование эу- и эктопического эндометрия, систематизация и обработка полученных материалов исследования, оценка и обработка полученного материала исследования. Пациентки с ГЭ (n=200) были распределены на 2 группы. В первую группу вошли – 80 пациенток с рецидивом глубокого эндометриоза, вторую группу составили – 120 пациенток с впервые выявленным глубоким эндометриозом. Пациенткам с ГЭ проведено хирургическое лечение, в ходе операции получены образцы эутопического (эндометрий полости матки) и эктопического эндометрия (колоректальный инфильтрат). Образцы тканей подверглись гистологическому и ИГХ исследованию с изучением уровня экспрессии рецепторов эфрина (EphA1, EphA4, EphB4), рецепторов апоптоза (Caspase – 3, Bcl – 2) и рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Сбор и предварительная обработка полученных данных пациенток с глубоким эндометриозом (клинические данные пациенток и результаты ИГХ-исследования) осуществлялась в программном обеспечении Microsoft Excel.

Дальнейшая статистическая обработка полученных данных выполнялась с помощью программы Statistica 10.0 (США) и программного обеспечения GraphPad Prism 9.0.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе темы научной работы, разработке цели, задач и дизайна исследования, также автор непосредственно принимал участие во всех этапах лечебно-диагностического процесса в отделении общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России. Соискатель самостоятельно выполнял сбор анамнеза, информировал пациенток об объёме оперативного вмешательства, возможных послеоперационных осложнениях. Исследователь непосредственно участвовал в обследовании, оперативном лечении, реабилитации пациенток в исследуемых группах.

Автором проведен отбор пациенток с глубоким эндометриозом, разработана анкета для сбора клиничко-анамнестических данных, проведен сбор эу- и эктопического эндометрия для проведения ИГХ исследования, проведена статистическая обработка и интерпретация полученных результатов исследования.

Автор опубликовал 4 статьи по теме диссертационной работы, которые полностью отражают результаты исследования. Все опубликованные работы входят в журналы, рекомендованные Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Минобрнауки России, а также входят в международные базы данных (Scopus). Результаты исследования доложены на всероссийских и международных конгрессах и конференциях в виде постеров и докладов.

Положения, выносимые на защиту

1. Рецидив глубокого эндометриоза у большинства пациенток (90,0%) проявляется болевым синдромом и гастроинтестинальными расстройствами и у 10,0% женщин протекает бессимптомно (диагностируется при ультразвуковом

исследовании). Пациентки, перенесшие хирургическое лечение по поводу эндометриоза в раннем репродуктивном возрасте ($29,2 \pm 5,3$ года), имеют высокий риск рецидива заболевания. После проведенного хирургического лечения продолжительность межрецидивного интервала составляет $14,07 \pm 17,96$ месяцев.

2. Хирургическое лечение у пациенток с рецидивом эндометриоза отличается большей сложностью, объемом кровопотери и продолжительностью операции. Сложность оперативного вмешательства при рецидиве глубокого эндометриоза обусловлена наличием массивного рубцово-спаечного процесса в брюшной полости, мультифокальное поражение кишки, большей глубиной инвазии инфильтрацией стенки кишки и дистальных отделов мочевыводящих путей, требующих более частого выполнения резекции кишки и уретеролиза.

3. Повышенную экспрессию эфриновых рецепторов (EphA1, EphA4, EphB4) в железистых клетках эутопического эндометрия можно рассматривать в качестве маркеров глубокого эндометриоза. Неблагоприятным прогностическим предиктором рецидива эндометриоза является высокая экспрессия рецептора EphA1 в железистых клетках колоректального инфильтрата. Сниженная экспрессия EphB4 в эутопическом эндометрии сопровождается положительной корреляцией с фактором апоптоза Bcl – 2, что свидетельствует об их взаимосвязи и агрессивном рецидивирующем течении заболевания. Высокая экспрессия рецептора к белку VEGF в эу- и эктопическом эндометрии обнаружена у пациенток с рецидивом ГЭ по сравнению с группой пациенток с первичным ГЭ, что говорит о высокой активности ангиогенеза.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Клинико-диагностические аспекты рецидивирующего глубокого эндометриоза с учетом экспрессии эфриновых рецепторов» соответствует паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология и области исследования данной специальности соответствующих

пунктам 3–и «Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний» и 4–е «Разработка и совершенствование методов диагностики и профилактики эндометриоза».

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследовательской работы подтверждается большим количеством наблюдений, адекватным объемом клинического материала, а также данными лабораторных и инструментальных методов обследования. Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программы GraphPad Prism 9.0.0.121 (США) и Statistica 10.0 (США). На основании полученных клинико-anamnestических и иммуногистохимических данных были определены факторы риска рецидива ГЭ и сформулированы выводы и практические рекомендации для пациенток с рецидивом глубокого эндометриоза.

Результаты диссертационной работы вынесены на обсуждение на межклинической конференции отделения общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России 22 июня 2023 года (Протокол №6). Апробация результатов диссертационной работы состоялась на заседании кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 25 декабря 2023 года (Протокол заседания апробационной комиссии № 12).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования опубликованы 5 научных работ, в журналах включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета, и входят в Перечень ВАК при Минобрнауки России, а также входят в международные базы данных (Scopus). Из вышеописанных публикаций 1 работа

была опубликована в качестве обзорной статьи по рецидивам глубокого эндометриоза. Основные положения диссертационной работы были представлены на всероссийских и международных конгрессах и конференциях: XVII Международный конгресс по репродуктивной медицине» (г.Москва 2023г.). IX Общероссийский конференц-марафон «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» в секции молодых ученых (г. Санкт-Петербург 2023г).

Структура и объем диссертации

Результаты диссертационной работы изложены на 135 страницах машинописного текста. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, общей характеристики групп с результатами исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендации, списка литературы и приложения. В работе использовано 25 таблиц, одна схема и 16 рисунков. Список литературы содержит 220 наименований научных публикаций, из них 25 отечественных и 195 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология, факторы риска, классификация глубокого эндометриоза

Эндометриоз является хроническим эстроген зависимым заболеванием, характеризующимся развитием и распространением эндометриоидных желез и стромы, гистологически схожих с тканью эндометрия, за пределами полости матки [43]. Эндометриоз находится на третьем месте в структуре гинекологической патологии [10], данному заболеванию подвергнуто около 6–10 % женщин репродуктивного возраста.

Выделяют основные факторы риска развития эндометриоза: раннее наступление менархе (исследования показали, что ранее начало менархе у девочек моложе 11 лет связан с риском развития эндометриоза) [44, 45, 46, 47], короткий менструальный цикл менее 27-дней, но данный фактор не связан с количеством менструальных дней и объёмом кровопотери [48], низкий индекс массы тела (интересно, что последние исследования показали, что женщины с избыточной массой тела чаще страдают дисменореей) [49], отсутствие беременностей в анамнезе, курение, ежедневное употребление алкоголя [50].

В настоящее время существует множество классификаций эндометриоза, однако ни одна из классификации глубокого эндометриоза не является отражением корреляций между симптомами заболевания, его лапароскопической картиной и качеством жизни пациентов, и не способна дать точный прогноз течения и исхода болезни. Точная классификация необходима для оценки состояния заболевания, его масштабов, местоположения эндометриоидных имплантов с целью определения тактики ведения пациента, отслеживания результатов лечения.

В основе любой классификации лежит деление заболевания на 3 формы: поверхностный/перитонеальный эндометриоз (ПЭ), когда эндометриоидные

импланты расположены на поверхности брюшины малого таза; эндометриомы яичников (эндометриоидные кисты яичников) и глубокий эндометриоз (ГЭ).

Наиболее агрессивной формой эндометриоза является ГЭ, которым страдают около 12,0% пациенток с эндометриозом [51]. Название глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ) устарело и сегодня ГИЭ называют как просто глубокий эндометриоз [52]. Среди ГЭ наиболее тяжелой формой является колоректальный эндометриоз (КРЭ) с поражением дистальных отделов толстой кишки, приводящий к инвалидизации молодых социально активных женщин. ГЭ характеризуется не только инвазией эндометриоидных имплантов глубже 5 мм от уровня брюшины, но и обширным рубцово-спаечным процессом с нарушением архитектоники органов малого таза. Как правило, ГЭ характеризуется многоочаговостью. Такой тип эндометриоза может поражать любые ткани и органы: стенку кишки, мочеточники, мочевого пузыря, параметрий, плевру. Наиболее часто встречается ГЭ крестцово-маточных связок (70,0%), толстой кишки (37,0%) и мочевого пузыря (12,0%). У 3,8–37,0% пациенток с эндометриозом имеется поражения кишки, причем повреждения затрагивают не только серозный слой, но и другие слои органа. Чаще всего поражается прямая кишка или ректосигмоидный отдел толстой кишки (57,0%), сигмовидная кишка (17,4%), реже червеобразный отросток (6,4%), тонкая кишка (4,7%), слепая кишка или илеоцекальный угол (4,1%), большой сальник (1,7%) [53, 54].

Классификация Enzian после пересмотра в 2021 году наиболее точно характеризует ГЭ, где представлено более полное описание эндометриоидных очагов, их расположение, размеры, а также степень спаечного процесса и вовлечение соседних органов в рубцово-спаечный конгломерат (Рисунок 1) [55].

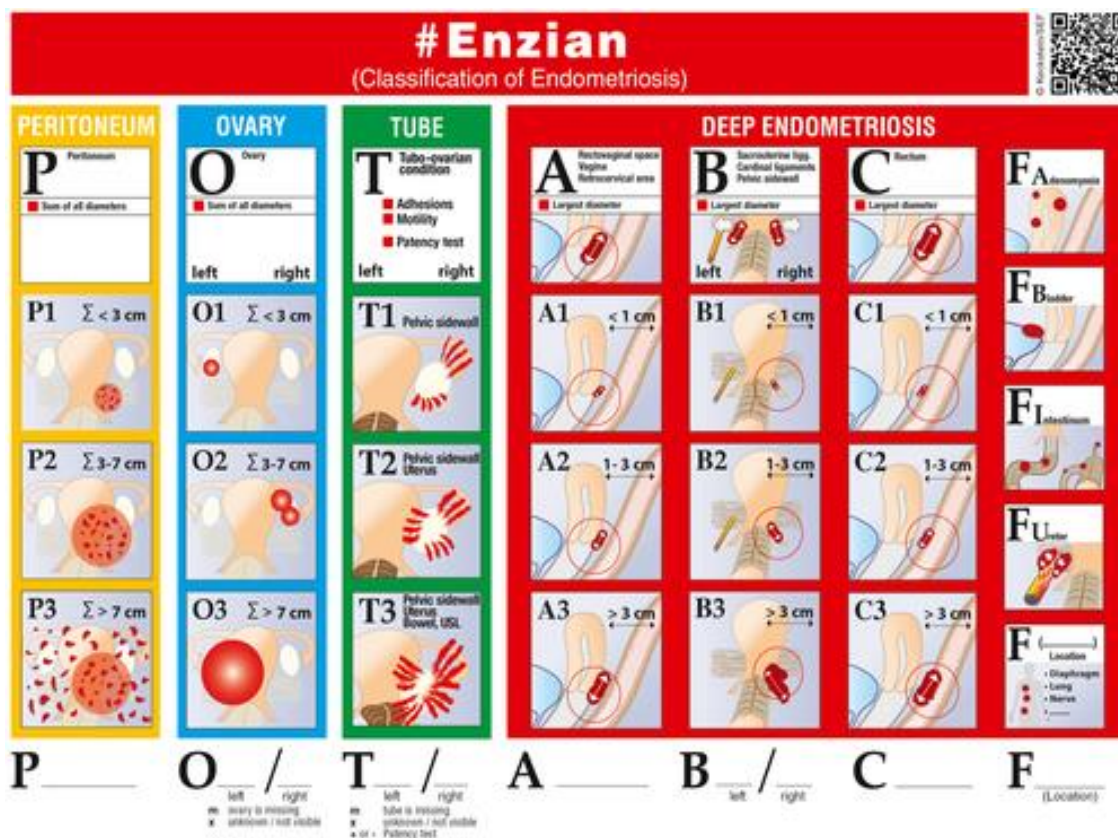


Рисунок 1– Классификация ENZIAN, 2021г

Особенностью ГЭ является отсутствие соединительнотканной капсулы, ограничивающей очаги эндометриоза от здоровых тканей, а также отсутствие четких границ между пораженными и здоровыми участками. Это свойство необходимо учитывать во время операции, поскольку эндометриозидные изменения близлежащих тканей, которые не заметны визуально, но могут быть выявлены при микроскопии и способны дать рецидив заболевания. Неполное удаление очагов эндометриоза на брюшине таза или мышечного органа, то есть нерадикальное удаление имплантов, может привести к разрастанию оставшейся эндометриозидной ткани [56]. Гистологическая картина ГЭ, в частности очага эндометриоза в толстой кишке, представляет собой гиперплазию фибробластов, расположенных в мышечном слое кишки и разрастание фиброзной ткани рассматривается как реакция ткани кишки на появление клеток эндометрия [57].

1.2. Клиническое течение, диагностика и оперативное лечение глубокого эндометриоза

Основные клинические проявления ГЭ можно разделить на четыре категории: жалобы связанные с эндометриозом желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, органов грудной клетки, кожи и нервной системы. Несомненно, вышеописанное разделение по системам и органам не соответствует классификации эндометриоза, однако данное разделение обеспечивает лучшее понимание клинических проявлений заболевания и повышает диагностическую осведомленность специалистов [58, 59, 60, 61].

Характерные клинические проявления ГЭ желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) включают дисхезию (диарея и/или гематохезия и/или запоры), диспареунию, боль в области прямой кишки в положении сидя, а также боль внизу живота иррадиирующую в промежность [50]. Однако ГЭ ЖКТ может проявляться неспецифическими симптомами, такими как хроническая боль, метеоризм, что характерно также для синдрома раздраженного кишечника [62].

Урогенитальный эндометриоз является вторым по распространённости эндометриозом после ГЭ ЖКТ и является более коварным т. к. у около 50,0% пациенток протекает бессимптомно [63]. Эндометриоз мочевого пузыря может проявляться дизурией, рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей, гематурией и симптомами раздраженного мочевого пузыря [1, 64]. Также эндометриоз мочеточников проявляется болями в области поясницы на стороне поражения и гидронефрозом [65].

Торакальный эндометриоз (ТЭ) является более редким, однако не менее грозным заболеванием. Типичными симптомами ТЭ является болевой синдром в области грудной клетки, лопаток, боль связана с менструальным циклом и объясняется общей иннервацией диафрагмы через сегмент С5 [66]. Однако не только болевым синдромом проявляется ТЭ, но и катамениальным пневмотораксом

(происходит за 24 часа до и/или 72 часа после начала менструации), гемоптизисом, кашлем, одышкой [67, 68].

Течение эндометриоза нередко бывает бессимптомным, первые клинические проявления возникают при более прогрессивных формах ГЭ, которые могут инвалидизировать женщину. Удаление очагов ГЭ необходимо в случае возникновения признаков поражения пищеварительной, мочевыделительной систем, а также изменениями в сексуальной сфере, снижением фертильности. Выбор правильной хирургической тактики в целях снижения рисков осложнений и возникновения рецидивов заболевания требует качественного предоперационного обследования.

Диагностика ГЭ затруднена в связи с неспецифичностью симптомов, недостаточной осведомленностью специалистов и отсутствием ранних маркеров возникновения ГЭ [15]. При КРЭ пациентки первично попадают к гастроэнтерологу с прогрессирующими запорами, метеоризмом и вздутием живота, что отдаляет женщину от постановки верного диагноза. Только при нарушении пассажа каловых масс, когда стеноз кишки достигает 80,0% и по данным эндоскопического исследования отмечается сдавление извне участка кишки, пациентка перенаправляется к хирургу, в таких случаях проводится только радикальное лечение, резекция пораженного участка, что может привести к серьезным послеоперационным осложнениям [68]. При ГЭ страдает не только пищеварительная, но и мочевыделительная система. В случае сдавления мочеточника очагом эндометриоза может возникнуть гидронефроз на стороне поражения, а также такое грозное осложнение, как атрофия коры почки и снижение функции почки до 15,0% и менее, что приведёт к нефрэктомии. Поэтому, разработка алгоритма обследования пациенток с подозрением на ГЭ является крайне необходимой.

В настоящее время не существует специфических маркеров для обнаружения эндометриоза или исключения данного заболевания [69]. Золотым стандартом в диагностике заболевания является лапароскопия, однако эта инвазивная процедура не позволяет продумать хирургическую тактику ведения пациентов до

вмешательства. В связи с этим необходимо использование неинвазивных методов диагностики ГЭ. В настоящее время в качестве таковых применяются физикальное обследование с бимануальным влагалищным исследованием, УЗИ исследование малого таза, МРТ малого таза, а также колоноскопия и ирригоскопия с ретроградным введением контрастного вещества.

При физикальном обследовании с бимануальным влагалищным исследованием определяются бугристые уплотнения позади шейки матки, которые могут быть болезненными при пальпации и свидетельствуют о поражении ретровагинальной клетчатки и, возможно, прорастании до слизистой оболочки влагалища. Пальпируется неподвижное, плотное, резко болезненное образование, при его прорастании в слизистую оболочку влагалища в зеркалах визуализируется образование синюшного цвета по типу «глазка», во время менструации эти образования выделяют темную кровь. При ректальном исследовании возможно определить инфильтрат в стенке кишки. В случае низкого расположения эндометриоидного инфильтрата, на уровне 8–10 см от ануса, пальпируется несмещаемое, болезненное образование, деформирующее или сужающее просвет кишки. Чувствительность и специфичность физикального метода диагностики ГЭ составляют соответственно 71,0% и 69,0%. Однако в связи с распространенностью бессимптомного эндометриоза (варьируется в пределах от 2,0% до 50,0%) данный метод не позволяет установить связь между выявленными симптомами, результатами бимануального осмотра и тяжестью заболевания [70].

В качестве неинвазивного метода диагностики ГЭ используется УЗИ, являющееся первой линией в инструментальной диагностике. Данный метод обладает специфичностью 75 % и чувствительностью 82 % [71].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) рекомендована в качестве второй линии диагностики или в качестве скринингового метода при диагностике эндометриоза кишки у женщин с кишечными проявлениями перед оперативным лечением. МРТ позволяет оценить глубину инвазии в стенку кишки, а также размер очага эндометриоза [72, 73]. С помощью МРТ можно не только определить грубые анатомические изменения органов, но и выявить единичные поверхностные очаги,

проявляющиеся в виде гипоинтенсивных сигналов, оценить глубину, форму и размеры инвазии в различных органах и тканях, инфильтрацию крестцово-маточных связок. В исследованиях сообщается о 94 %-й чувствительности и 75 %-й специфичности данного метода при колоректальном эндометриозе [46].

Колоноскопия является методом выбора при диагностике КРЭ. Данный метод используется для исключения других заболеваний толстой кишки и подтверждения эндометриоза путем биопсии кишечника в области подозрительного участка [74,75]. Основными задачами колоноскопии является определение степени инвазии в стенку кишки, распространение инфильтрата, проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями толстой кишки, в том числе со злокачественными [74,75].

Лечение ГЭ должно иметь комплексный подход, включающий оперативное лечение с оптимальным иссечением эндометриоидных инфильтратов и непрерывную гормональную терапию. Хирургическое лечение эндометриоза основывается на трех принципах: облегчение болевого синдрома, улучшение фертильности и предотвращение/снижение рисков рецидива [11]. Золотым стандартом лечения заболевания является полное иссечение очагов эндометриоза, но при этом повышаются риски возникновения тяжелых послеоперационных осложнений. Исследованиями установлено, что чем менее агрессивный подход применяется в лечении эндометриоза, тем отмечается более высокая частота рецидивов [12, 13].

В настоящее время принят алгоритм ведения пациенток с эндометриозом в котором очевидна необходимость непрерывной противорецидивной терапии после проведенного хирургического лечения согласно репродуктивным планам пациентки [8]. Однако, отказ пациента от проведения гормональной терапии в связи с непониманием важности непрерывного медикаментозного лечения и/или возможными побочными эффектами, и/или личностными убеждениями женщины могут привести к рецидиву эндометриоза. Примерно 39,3% пациенток с эндометриозом самостоятельно отменяют прием гормональной терапии по причине побочных эффектов и/или неэффективности терапии по мнению женщин.

1.3. Рецидив эндометриоза

Термин «рецидив эндометриоза» не имеет единообразия и имеет двусмысленность. Данный термин в различных литературных источниках употребляется по-разному: как рецидив боли, так и рецидив, выявленный инструментальными методами исследования, как повторное повышение уровня СА 125 или хирургической находкой во время операции, не связанной с эндометриозом [47]. Рецидивом эндометриоза является появление новых очагов эндометриоза, возникших после хирургического лечения как в результате развития новых эндометриоидных имплантов, так и вследствие резидуального роста в местах ранее иссечённых очагов [77].

В зарубежных исследованиях приводятся разные цифры рецидива заболевания. В исследовании Н. Roman, М. Milles (2016г.) показано, что частота рецидивов после «шейвинга» кишки составила 8,6% за период наблюдения 80 месяцев после операции [78]. По данным М. Nisolle et al. (2019г.) частота рецидивов через 3 года после операции составляла всего 4,0%, через 5 лет после «шейвинга» кишки – 8,7 % и через 2 года после дисковидной резекции кишки – 2,0%. По мнению авторов, рецидив боли после оперативного лечения стоит расценивать как образование новых очагов эндометриоза или как резидуальный рост остаточных очагов. В случае возникновения рецидива заболевания с признаками роста эндометриоза после ранее выполненного «шейвинга» серозного покрова толстой кишки, должна быть проведена резекция [21]. В исследовании V. Remorgida et al. (2005г.) при дисковидной резекции кишки выполнено неполное иссечение эндометриоидного инфильтрата в 40,0% случаев, вследствие чего можно предложить, что этим пациенткам потребуется повторное оперативное лечение по причине резидуального роста [79].

В статье J. Donnez et al. (2021г.) обобщаются результаты исследований рецидивов эндометриоза, в частности приводятся данные о появлении симптомов боли у 10 % женщин после «шейвинга» кишки, у 17,2 % – после сегментарной

резекции кишки и у 11,7 % – после дисковидной резекции [80]. В этом же исследовании сообщается о проведении повторного вмешательства через 20 месяцев после первой операции у 24,0% наблюдаемых [20] и через 24 месяца – у 27,6%. Отмечается, что возникновение рецидивов эндометриоза и необходимость повторной операции могут быть вызваны неполным иссечением очагов эндометриоза.

На основании наблюдений за пациентками с ГЭ, проводившихся в течение 2–4 лет, выявлено возрастание частоты рецидивов с увеличением сроков наблюдения [23, 81]. Частота рецидивов при ГЭ варьируется от 2 до 43,5 %, при этом к рецидивам заболевания относят не хирургически подтвержденный ГЭ, а возвращение симптомов боли [68, 82].

ГЭ мочевыводящих путей встречается у 0,3–12,0% всех женщин, страдающих эндометриозом [83]. Рецидивирование в течение 52 месяцев после проведенного уретеролиза у женщин молодого возраста наблюдается в 4,0% случаев [24]. Высокую частоту рецидива эндометриоза мочеточника можно объяснить расположением эндометриоидных имплантов внутри мочеточника, препятствующим полному иссечению инфильтрата. Уретеролиз в таком случае является недостаточным методом иссечения эндометриоза и может быть использован в качестве начального варианта лечения. Верным решением для предотвращения рецидивов и повторных оперативных вмешательств видится реимплантация органа [84]. Радикальная хирургия, состоящая в реимплантации мочеточника, снижает вероятность появления рецидива. L. Fedele et al. (2005г.) провели сравнение рисков развития рецидива эндометриоза мочевого пузыря после резекции органа в пределах здоровых тканей без отступа от эндометриоидного инфильтрата и резекции мочевого пузыря с отступом от инфильтрата на 0,5–1,0 см. Риски рецидива составили 37,0% и 7,0% соответственно ($p < 0,05$) [25].

Рецидив тазовой боли включает дисменорею, диспареунию, боль при дефекации, вновь возникшую и постепенно усиливающуюся после оперативного лечения. Уровень боли оценивается пациентом самостоятельно, то есть является субъективной величиной и может варьироваться в зависимости от

психоэмоционального статуса пациента. Для определения тазовой боли используется визуально-аналоговая шкала и проводится анкетирование женщин. Дисменорея описывается как наиболее частый симптом рецидива тазовой боли по сравнению с диспареунией и дисхезией [19].

В докладе А. Zakhari (2021г.) было проанализировано 17 исследований, включающих 2137 женщин с эндометриозом. Все пациентки подверглись хирургическому лечению. В послеоперационном периоде 1189 пациенток получали гормональную терапию по поводу эндометриоза и 948 женщин не получали гормональную терапию – контрольная группа. Авторами определены критерии рецидива заболевания, такие как: возобновление болевого синдрома, визуализация новых очагов эндометриоза или эндометриоз при помощи УЗИ/МРТ малого таза. Клинически рецидив оценивался на основании появления новых симптомов: дисменореи, диспареунии, дисхезии или усиление тазовой боли, а также выявленных вновь образовавшихся эндометриоидных инфильтратов при бимануальном осмотре спустя 12–36 месяцев после проведенного комплексного лечения [85].

С. Maillard и соавторы (2021г.) проанализировали 90 исследования в период с 1956 по 2010 гг. с эндометриозом промежности (n= 283). У пациенток с эндометриозом промежности после проведенного хирургического лечения с последующей гормональной терапией снижается риск рецидива. Авторы пришли к выводу, что гормональная терапия до и после оперативного лечения снижает рецидив ГЭ промежности [86].

М.С. Porroга и соавторы (2010г.) отметили, что препараты для стимуляции овуляции были фактором риска рецидива боли. Также возможно, что воздействие высоких доз эстрогенов может стимулировать рост эндометриоидных поражений. В исследовании указано, что беременность в послеоперационном периоде оказывала защитное действие на боль и рецидив заболевания. Так же отмечают, что предыдущие оперативные вмешательства являются фактором риска рецидива диспареунии и дисменореи [16].

Значительное увеличение уровня СА 125 в крови тоже может служить маркером прогрессирующего эндометриоза [87]. F. P. Chen et al. (1998г.) установили, что уровень СА 125 снижается после проведенного хирургического лечения и повышается при рецидивах эндометриоза в течение 1–2 лет. Данный показатель может быть использован как самостоятельный маркер заболевания, так и в сочетании с клиническими проявлениями для определения дальнейшей тактики ведения пациентки [19]. В многоцентровом исследовании при оценке рецидива эндометриоза по совокупности клинических симптомов, ультразвуковым показателям и уровню СА 125 частота рецидивов составила 4,6–9,0% в течение 24 месяцев наблюдения [87].

У пациенток с эндометриозом яичников практически в 80,0% случаев имеется рецидив заболевания [88]. По мнению некоторых авторов, бессимптомные кисты до 3,0 см в диаметре не должны подвергаться оперативному лечению, кисты более 4,0 см в диаметре из-за риска их разрыва или перекрута следует удалять хирургическим путем [89, 90].

А.А. Попов и соавторы (2021г.) оценили частоту рецидива эндометриоидных кист яичников после проведенного хирургического лечения и влияние повторно образовавшихся эндометриом на овариальный резерв. Авторы отмечают, что у пациенток с неоднократными вмешательствами по поводу эндометриом яичников период безрецидивного течения отсчитывался от момента последней операции составил в сроке от 6 месяцев до 1 года 42,0%, от 1 года до 3 лет – 58,0%. Авторы после хирургического лечения наблюдали за пациентами в течение 12 месяцев и пришли к выводам, что женщины с сохраняющимся бесплодием больше подвержены к рецидиву эндометриом яичников [91].

Процент рецидива эндометриоидных кист разнообразен и зависит от выбора оперативной тактики и времени наблюдения после операции: после пункции эндометриоидных кист рецидив возникает через 6 месяцев у 80,0–90,0% пациенток [88], после цистэктомии – от 50,0% до 60,0% [92]. Показано, что прогностическим фактором рецидива эндометриом яичников являются двухсторонние образования

яичников. Кроме того, установлено, что предиктором рецидива кист служит не количество эндометриоидных кист, а их размер [93, 94].

В последних публикациях отмечены, что одними из основных факторов риска РГЭ являются возраст, индекс массы тела пациентки и объём оперативного лечения. Женщины моложе 34 лет имеют большую вероятность развития рецидива ГЭ, чем женщины более старшего возраста [81]. Избыточная масса тела создает условия на увеличение частоты встречаемости рецидивов по сравнению с нормальным ИМТ [95]. В статье других авторов отмечена зависимость между возрастом пациенток и риском рецидива заболевания: молодой возраст способствует уменьшению продолжительности ремиссии после оперативного лечения, что скорее всего связано с более агрессивной формой эндометриоза и высокими концентрациями эстрогенов в крови у молодых женщин [26].

Кроме того, в одном из исследований зарегистрировано, что беременность оказывает благотворное влияние на здоровье и как таковая считается защитным фактором, снижая риск рецидива эндометриоза. Повышенные концентрации прогестерона во время беременности ингибируют рост эндометриоидных очагов и ослабляют связанное с ними воспаление [96]. Во время беременности у пациенток отмечается снижение тазовой боли [97].

Существует мнение, что одним из методов снижения рисков рецидива является односторонняя аднексэктомия с сохранением контралатерального яичника. У женщин, реализовавших репродуктивную функцию и не заинтересованных в деторождении, данный вид оперативного лечения должен сочетаться с проведением адгезиолизиса, иссечением и коагуляцией очагов эндометриоза [98].

Проведено ретроспективное исследование после хирургического лечения в период с 2007 по 2017 год с целью оценки частоты осложнений и факторов риска рецидива ГЭ. Выявлен, что риск рецидива возрастал в 5 раз у женщины не получающих супрессивную гормональную терапию в послеоперационном периоде и в 2,5 раза у пациенток, применяющих внутриматочную систему после оперативного лечения [14].

Ведущие отечественные авторы утверждают, что на сегодняшний день нет терапии направленной на полное излечения от эндометриоза и терапии, которая поможет избежать рецидива данного заболевания. При ГЭ единственным методом лечения является хирургия, когда полностью ликвидируются очаги эндометриоза с последующей гормональной терапией. аГнРГ считаются эффективными препаратами для лечения тяжелых форм эндометриоза, их действие заключается в подавлении эстрогенной стимуляции, нарушение цикличности менструального цикла. Лечение аГнРГ не обеспечивает профилактику рецидива эндометриоза, но снижает частоту рецидива заболевания. Через 5 лет после полного комплексного лечения с применением курса аГнРГ рецидив составляет около 53,0%. [99].

Микроскопические эндометриоидные очаги могут быть оставлены на брюшине или стенке кишки. Описываются результаты гистологического исследования, при котором эндометриоподобные клетки встречались на расстоянии 5 см от эндометриоидного инфильтрата в стенке визуально здоровой ткани кишки [100, 101].

При бимануальном осмотре и инструментальном исследовании после проведенного хирургического лечения врач должен оценить возможность рецидива заболевания, поскольку уплотнения в области ранее иссеченных инфильтратов могут быть как выраженным фиброзом, вызванным предшествующей операцией, так и эндометриоидными имплантатами, которые могут не нарушать анатомии таза и не давать клинических проявлений [18].

1.4. Молекулярно-биологические особенности формирования эндометриоза

Учитывая наличие некоторых схожих черт в развитии ГЭ и злокачественных опухолей (отсутствие окружающей соединительно-тканной капсулы, способность к инфильтративному неконтролируемому росту, снижение механизмов апоптоза и преобладание механизмов ангиогенеза, способность метастазирования и

распространение на различные органы и ткани) [28, 29, 30], многие маркеры, используемые сегодня в качестве индикатора злокачественных заболеваний, могут проявить себя аналогично и при эндометриозе.

Известно, что развитие эндометриоидных поражений контролируется образованием новых кровеносных сосудов. Микрососудистые сети, простирающиеся в эндометриоидных гетеротопиях, контролируются несколькими ангиогенными факторами (фактор роста фибробластов – FGF, фактор роста эпителия – EGF, фактора роста эндотелия сосудов – VEGF, интерлейкины IL–1, IL–6 и IL–8), в том числе эфриновым рецептором (рецептор EphB4), который экспрессируется в очагах эндометриоза в отличие от здоровой ткани [102]. В одном из исследований отмечается высокая экспрессия EphB4 в эндометриоидных имплантатах брюшины малого таза [103]. Учитывая тот факт, что в основе одного из механизмов развития эндометриоза лежит ангиогенез, который контролируется эфриновыми рецепторами и их лигандами, имеются новые возможности для изучения патогенеза эндометриоза и открываются перспективы возможности диагностики.

1.4.1. Эфриновые рецепторы и их лиганды: участие в формировании эндометриоза

Эфриновые рецепторы (Eph) – это группа рецепторов семейства тирозинкиназ, являющихся компонентом клеточного сигнального пути. Эфриновые рецепторы относятся к трансмембранным гликопротеидам, которые играют основную роль в регуляции роста, дифференцировки и миграции клеток [104]. Рецепторы эфрина со своими лигандами участвуют в процессах эмбриогенеза (аксонального наведения, миграции клеток, неоангиогенеза, формирования нервной системы), межклеточного взаимодействия (во взрослом организме в целях обеспечения его адекватного реагирования на изменения

окружающей среды), в ангиогенезе, дифференциации стволовых клеток и формировании опухолевых клеток (в случае неправильной работы рецепторов) [105]. В отличие от большинства рецепторов семейства тирозинкиназ, действие которых характеризуется однонаправленностью, эфрины могут передавать сигналы двунаправленно: из клетки, когда сигнальный каскад формируется при взаимодействии эфрина с клеткой, так обратный сигнал в экспрессируемую клетку [106].

Эфриновые рецепторы были открыты в 1987 году в ходе исследования, посвящённого поиску тирозинкиназ, играющих важную роль в развитии опухолей. Эти рецепторы получили свое название в честь клеток гепатоцеллюлярной карциномы, вырабатывающих эритропоэтин, из которых был выделен ген, кодирующий эфрины [107].

Эфриновые рецепторы делятся на два класса – EphA и EphB, семейства обладают схожими механизмами действия [108]. Лиганды ephrin-A и ephrin-B различаются по своей структуре, соединение лигандов ephrin-A с клеточной мембраной происходит за счет гликозилфосфатидилинозитоловой связи (GPI), лиганды ephrin-B прикрепляются к мембране при помощи трансмембранного домена, за которым следует цитоплазматический PDZ-связывающий мотив. Рецепторы эфринов A и B похожи по своей структуре, имеют внутриклеточную и внеклеточную части. Внутриклеточная часть состоит из 4 зон, экстрамембранозная зона прикрепляется к мембране и фибронектину III, расположенному вне мембранной области, соединяя внеклеточную часть с внутриклеточным киназным доменом, который связан с SAM-доменом и PDZ-связывающим мотивом в цитоплазме. Внеклеточная часть состоит из эфрин-связывающего домена, образованного двумя цепочками фибронектина III типа при помощи богатого цистеином мотива (Рисунок 2) [105].

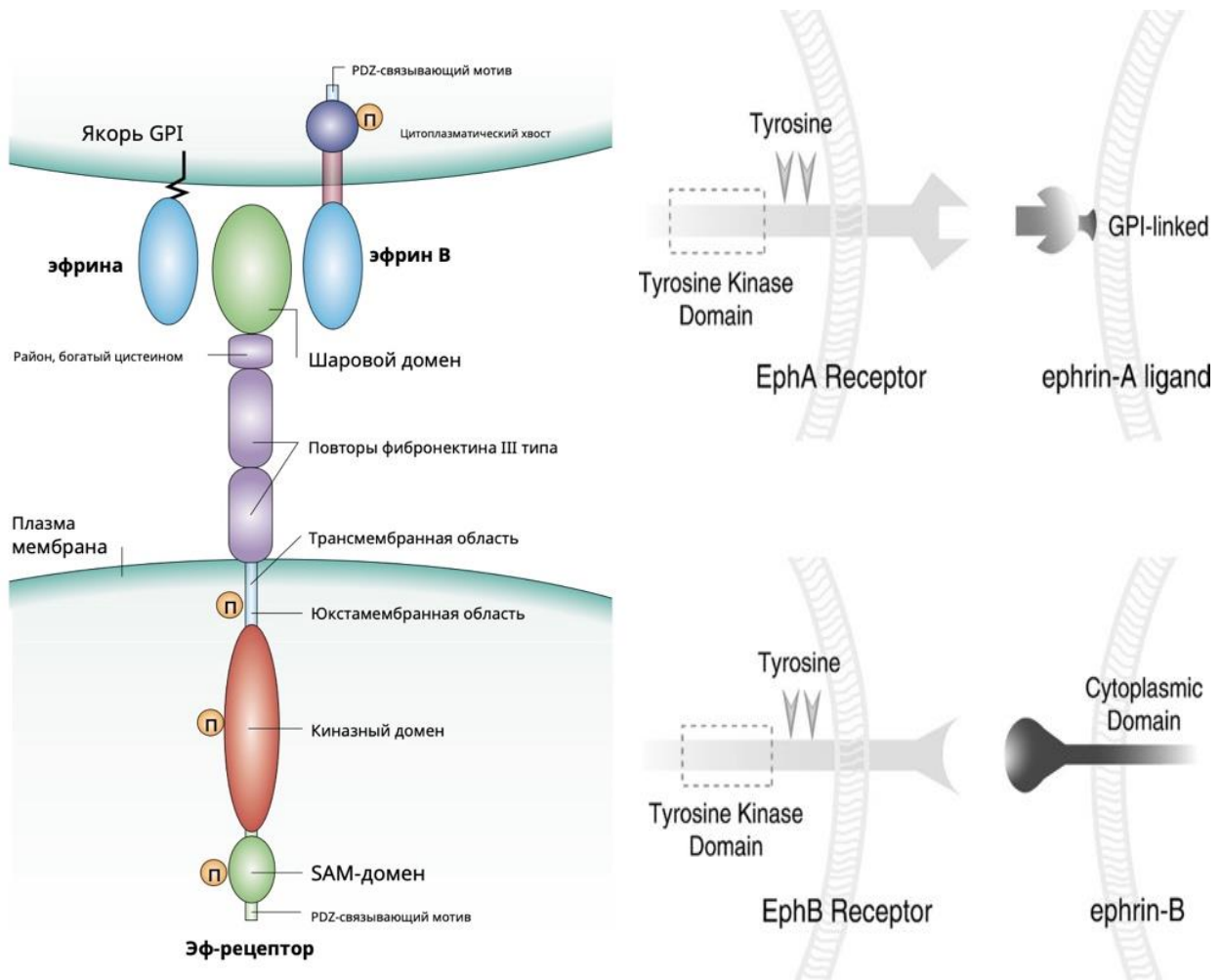


Рисунок 2 – Структура и сигнальная система эфриновых рецепторов и их лигандов

Поскольку активация рецепторов Eph происходит за счет связывания с одноименными лигандами и обе структуры связаны с мембраной клетки, то взаимодействие рецептора и лиганда является результатом клеточно-клеточного контакта, вследствие чего происходит образование сигнальных кластеров более высокого порядка. Данная связь необходима для надежной активации киназы и передачи сигналов с нижележащих контактов [109]. Сигнальные каскады, индуцированные эфринами и их рецепторами, имеют большое значение для широкого спектра клеточных процессов, таких как пролиферация, дифференцировка, миграция клеток, ангиогенез, ремоделирование сосудов, инвазия, осуществляемых посредством прямой и обратной передачи сигналов: прямая сигнализация обуславливается лиганд-опосредованной активацией рецептора Eph, обратная выявляется в клетках, экспрессирующих эфрин [110].

Eph и их лиганды расположены в местах контакта клеток эпителиальных тканей, образующих покровы тела и выстилающих слизистые органов. Эпителиальные ткани могут состоять как из одного, так и из множества слоев эпителиальных клеток, которые связаны между собой и с базальной мембраной при помощи специальных соединительных комплексов, в том числе эфриновых рецепторов и их лигандов, способных в свою очередь ремоделировать эпителиальные клетки, нарушать или восстанавливать их целостность, а также регулировать барьерную функцию [111].

Сигнальная система Eph/ephrin участвует в поддержании гомеостаза, сохранении клеточной стабильности и функции тканей. Поддержание гомеостаза осуществляется за счет обеспечения баланса регенерации и апоптоза эпителиальных клеток. Этот баланс определяется наличием эпителиальных стволовых клеток. Сигнальная система эфринов и их рецепторов является основным регулятором гомеостаза эпителиальной ткани, управляя высвобождением стволовых клеток или клеток-предшественников, которым необходимо мигрировать в ткани и в дальнейшем дифференцироваться [112, 113]. Аномальная экспрессия ephrin и его рецепторов способствует развитию злокачественных и патологических состояний в эпителиальных тканях за счет двунаправленной передачи сигналов и возможности взаимодействовать с другими сигнальными системами в клетках [114, 115].

Eph подкласса А могут чрезмерно экспрессировать или, наоборот, снижать свою активность в различных опухолевых тканях, то есть данные рецепторы семейства тирозинкиназы могут действовать как онкогены или как супрессоры для раковых клеток [116]. Например, рецепторы EphA1 сверхэкспрессируются при меланоме, EphA2 – при раке предстательной железы, раке носоглотки или плоскоклеточном раке головы и шеи, EphA3 – при немелкоклеточном раке легких [117, 118, 119, 120, 121]. EphA7 действует как супрессор опухоли при фолликулярной лимфоме, а также является потенциальной мишенью при лечении злокачественного заболевания [122].

По сообщению некоторых авторов существует взаимосвязь между рецептором EphA1 и VEGF. У пациентов с раком желудка выявлена высокая экспрессия рецептора EphA1 и VEGF. Также установили, что экспрессия рецепторов EphA1 снижается с увеличением расстояния от опухоли [123].

Результаты другого исследования показали, что рецепторы EphA могут служить биомаркерами прогноза выживаемости пациентов и возможных рецидивов злокачественного процесса. Рецептор EphA2 чрезмерно экспрессируется в опухолевых клетках молочной железы. Больные клетки имеют нестабильные клеточно-клеточные контакты, что приводит к невозможности EphA2 нормально взаимодействовать со своим лигандом EphrinA1, который прикреплен к мембране соседних клеток [124].

EphA1 был идентифицирован как раковый белок в различных опухолях (гепатоцеллюлярная карцинома, карцинома носоглотки, рак яичников, рак желудка, колоректальный рак, карцинома почки, плоскоклеточная карцинома пищевода, рак молочной железы, рак предстательной железы и меланома). Авторы указывают, что рецептор EphA1 может использоваться в качестве биомаркера для диагностики опухоли (особенно прогностического маркера), рецидива заболевания, а также возможной терапевтической мишенью для новой противоопухолевой терапии [125].

Рецепторы EphA1 и EphA2 сходны по аминокислотной последовательности и оба активируются при помощи фосфорилирования мембранного домена и дефосфорилирования серы в глубинном домене с разрушением S-S-связи. Сигналы от рецепторов передаются на дефосфорилированную серин/треонин киназу A1 (Akt), которая ингибирует сигнальные пути Ras/Erk и PI3K/AKT/mTOR, активирующие апоптоз клеток, подавляющие пролиферацию и миграцию клеток [36]. Таким образом, при злокачественном процессе данная система работает в качестве супрессора роста опухолевой ткани и возможного ее апоптоза. При отсутствии лиганд-зависимых путей происходит активация рецепторов и пролиферация опухолевых клеток, инвазия и метастазирование в соседние ткани при помощи перекрестных контактов с другими рецепторами.

В эпителиальных клетках карциномы молочной железы установлена высокая экспрессия рецепторов EphA2 и ее прямая зависимость от уровня эстрогена. Этот факт указывает, что у молодых женщин заболевание протекает агрессивней. Данное утверждение подтверждено результатами таргетной терапии, направленной на снижение рецепторов эстрогенов, вследствие которого произошло снижение интенсивности сигналов с рецепторов EphA2 [126, 127]. Выявлена повышенная экспрессия EphA2 при агрессивном типе рака молочной железы, коррелирующая с выживаемостью [128].

Повышение экспрессии EphA3 обнаружено при таких злокачественных заболеваниях, как гепатоцеллюлярной карциномы, глиобластомы, рака желудка. Наличие гипоксии в опухолевых тканях негативно влияет на выживаемость пациентов. Ключевым фактором инициирования и прогрессирования роста опухолевой ткани в ответ на гипоксию является рецептор EphA3, чрезмерная экспрессия которого при гепатоцеллюлярной карциноме ассоциируется с худшим прогнозом выживаемости пациентов [129].

Многие исследователи говорят о том, что высокая экспрессия эфриновых рецепторов связана со стадией злокачественного процесса в различных органах и тканях. Кроме того, были проведены ряд исследований в которых сообщается, что экспрессия эфриновых рецепторов определяет выживаемость пациенток с различными формами рака.

В одном из исследований выявлена высокая экспрессия EphA1 и уровень экспрессии был сравнен с маркером пролиферативной активности Ki67. Также выявлена взаимосвязь между экспрессией рецептора EphA1 и агрессивным фенотипом опухоли, что непосредственно влияет на выживаемость пациента [130]. Кроме того, установлена высокая экспрессия EphA1, EphA2, EphA4 связанная с рецидивом рака желудка [131]. При низкой дифференциации рака легких и наличием отдаленных метастазов выявлена гиперэкспрессия рецептора EphB4 и высоким индексом Ki67 [132]. Аналогично рецептор EphB4 ведет себя при раке толстой кишки, авторами отмечено, что в здоровой ткани толстой кишки экспрессия была минимальной или совсем отсутствовала, однако в тканях опухоли

экспрессия была сильно выражена и выявлена взаимосвязь между глубиной инвазии, наличием отдаленных метастазов и стадией по TNM [133]. При раке эндометрия аналогично выявлена взаимосвязь между экспрессией EphB4 с клинической стадией заболевания [134], по гистологическому типу опухоли и выживаемости пациента, кроме того, в одном из исследований выявлена взаимосвязь между рецептором EphB4 и экспрессией рецепторов к эстрогену [135]. При раке желудка также выявлена экспрессия EphA4 и EphA8 и связана с размерами опухоли и низкой выживаемостью [136,137]. Экстраполируя сложившуюся картину у пациенток с ЗНО на пациенток с эндометриозом нам было небезынтересным изучение взаимосвязи экспрессии эфринных рецепторов и рецидива заболевания. Как правило эти рецепторы эфрина изучаются с эндотелиальным фактором роста [123, 138].

Целью мета-анализа, проведенного Н. М. Koh et al. (2022г.), в котором участвовало 1079 больных раком, стала оценка взаимосвязи между выживаемостью и экспрессией EphA1. Выявлена сверхэкспрессия EphA1 при раке желудка, связанная со стадией опухолевого процесса (95 % ДИ: 1,15–2,61; $p=0,008$) и метастазированием в лимфатические узлы (95 % ДИ: 1,24–2,87; $p=0,003$). При раке яичников такой взаимосвязи установлено не было [139].

Установлена обратная корреляционная связь между выживаемостью пациентов и экспрессией EphA4 при меланоме [140].

В исследовании активности рецептора EphA4 при раке легкого было отмечено, что повышение экспрессии EphA4 снижает миграцию и инвазию клеток и никак не влияет на апоптоз и чувствительность к лекарственным препаратам и в целом ассоциируется с наиболее благоприятным прогнозом для пациента [141].

Y. Goldshmit et al. (2006г.) в своем эксперименте на мышях заметили, что после повреждения спинного мозга экспрессия EphA4 повышается на активированных астроцитах, связанных с кровеносными сосудами. Тем самым была установлена роль EphA4 в формировании сосудов ЦНС [142].

T. Oshima et al. (2008г.) изучали экспрессию мРНК EphA4 в 205 случаях первичной колоректальной карциномы с помощью количественной РТ-ПЦР в

режиме реального времени. Авторы обнаружили, что относительная экспрессия рецептора EphA4 была выше при наличии метастаз в печени. Также рецептор EphA4 может способствовать метастазам печени при колоректальном раке и быть предиктором неблагоприятного прогноза для пациента [143].

По данным Y. Sun et al. (2016г.), экспрессия рецептора EphA4 снижается при раке молочной железы по сравнению со здоровыми клетками. Исследователи обнаружили, что низкая и пониженная экспрессия EphA4 связана с более тяжелой стадией TNM, метастазами в легких и плохой выживаемостью пациентов [144].

Эфриновые рецепторы класса В (EphB) и их лиганды ephrin-B контролируют несколько аспектов клеточно-клеточной адгезии, которая необходима для поддержания межклеточной связи. Экспериментально продемонстрировано, что внутриклеточный домен ephrin-Bs имеет ключевое значение для развития нервной трубки, формирования границ ткани и сосудистого морфогенеза [145]. Также показано, что взаимодействие регуляторных факторов эфрина B1 и убиквитина Smad (Smurfs) важно для разделения тканей на границах мезодермы / эктодермы. Ephrin-B1 деградирует Smurf2, в то время как Smurf1 предотвращает эту деградацию. Во время развития эмбриональной мезодермы ингибирование Smurf1 приводит к потере эфрин-B1-опосредованного отделения ткани от эктодермы, тем самым влияя на формирование границ тканей [146].

Выявлена экспрессия рецепторов EphB4 при раке молочной железы, предстательной железы, кишечника, эндометрия и яичников. Рецептор тирозинкиназы B4 участвует в ангиогенезе, дифференцировке и росте клеток. В исследовании X. Li et al. выявлена экспрессия рецепторов EphB4 в ткани карциномы мочевого пузыря в отличие от здоровой ткани. При этом ингибирование данных рецепторов приводило к регрессии опухолевой ткани [147].

Выявлена взаимосвязь уровня экспрессии рецептора EphB4 и ephrin-B2 с развитием и прогрессированием рака эндометрия [134]. Обнаружена взаимосвязь между экспрессией эфриновых рецепторов EphB4 и лиганда ephrin-B2 и экспрессией эстрогеновых и прогестероновых рецепторов при раке эндометрия, тем самым установлена важная роль EphB4 и ephrin-B2 в развитии данного

заболевания и регуляции ER- α (рецептор эстрогена). Кроме того, доказано, что высокая экспрессия рецептора EphB4 и эфрина-B2 служит предиктором плохого прогноза выживаемости [135].

В последнее время стали появляться публикации, в которых выполнено исследование экспрессии эфриновых рецепторов у пациенток в эндометриозом. В исследованиях наших соотечественников в ткани эндометрия при инфильтративном колоректальном эндометриозе при помощи ИГХ выявлена сверхэкспрессия рецепторов EphA2. Показано, что EphA2 присутствует в эпителиальных клетках нормального эндометрия в пролиферативной фазе и практически отсутствует в секреторной фазе менструального цикла. Интенсивность окрашивания была статистически значительно выше в эктопическом эндометрии женщин с эндометриозом, чем в клетках эутопического эндометрия здоровых женщин, в пролиферативную фазу менструального цикла, и экспрессия EphA2 была сопоставима с таковой в клетках рака эндометрия [148]. Авторы делают вывод, что EphA2 могут не только иметь диагностическую ценность, но и служить терапевтической мишенью [148].

В одной из отечественных работ исследована активность рецепторов EphA1, EphA2 и EphA3 в эктопических очагах в различных фазах менструального цикла и проведен сравнительный анализ данных показателей при раке эндометрия и у здоровых женщин. Обнаружено, что исследуемые рецепторы проявляют аномально повышенную экспрессию в эктопических очагах, особенно в секреторную фазу менструального цикла, при различных формах эндометриоза. При поверхностном эндометриозе экспрессия EphA1 в эутопическом и эктопическом эндометрии не отличается от экспрессии в нормальном эндометрии. При ГИЭ EphA1, наоборот, экспрессирует в эутопическом и эктопическом эндометрии во всех фазах менструального цикла, показатель экспрессии статистически значимо не отличается от такового при аденокарциноме [148, 149].

В одном из зарубежных исследований изучили активность 12 686 генов в группах женщин с наличием и отсутствием эндометриоза, проведенном в режиме реального времени при помощи ПЦР. Выявлены статистически значимые

различия, проявляющиеся в экспрессии 91 гена у пациенток с патологией эндометрия и, в частности, сверхэкспрессия мРНК EphA1 [150].

Авторы одного из исследований выдвинули гипотезу, что формирование эндометриоидных имплантов зависит от образования новых кровеносных сосудов, и тем самым решили в эксперименте доказать, что EphB4 регулирует процесс ангиогенеза, то есть при ингибировании функции рецепторов EphB4 подавляется рост эндометриоидных имплантов. На первом этапе эксперимента, проводимого на мышах, оценивали антиангиогенное действие ингибитора EphB4 NVP-BHG712 в различных ангиогенных средах *in vitro*. Далее эндометриоидные очаги имплантировали в кожу и брюшную полость мышей. Затем вводили нецитотоксические дозы NVP-BHG712, которые подавляли миграцию клеток, снижали пролиферативную активность стромальных клеток. Уровень экспрессии мРНК EphB4 оценивали с помощью qRT-PCR при эндометриотических поражениях на 28-й день. В результате авторы получили подтверждение своей гипотезы: происходит нарушение передачи сигнала в рецепторе EphB4, тем самым подавляются процессы ангиогенеза в эндометриоидных имплантах, также выявлено, что уменьшается пролиферация стромальных клеток, что приводит к уменьшению общего размера эндометриоидного инфильтрата [38].

Зарубежные исследователи в 2021г в своем эксперименте воздействовали на очаги эндометриоза *in vivo* при помощи фототермической абляции (РТА) квантовыми частицами (QDs) для доставки полых наносфер золота (HAuNS). HAuNS хорошо конъюгируются на поверхности пептидов TNYL, которые имеют сходство с рецептором эфрина EphB4 (рецептор сверхэкспрессируется в эндометриоидных поражениях). Перед воздействием РТА проведено исследование уровня экспрессии рецептора EphB4 при помощи вестерн-блоттинга, в результате получена высокая экспрессия рецептора EphB4 в эндометриоидных поражениях. Выявлено, что HAuNS и QDs накапливаются в эндометриоидных поражениях, TNYL – конъюгированный наносферами золота накапливается больше через взаимодействие с рецептором EphB4. Специфическая фототермическая абляция очагов на основе TNYL-HAuNS значительно ингибирует рост эндометриоидной

ткани и индуцирует атрофию и дегенерацию эктопического эндометрия без обнаруживаемой токсичности для нормальных органов [38]. Это исследование может стать ценным ориентиром для будущей таргетной терапии при эндометриозе.

Таким образом, становится актуальным исследование эфриновых рецепторов и эфринов в качестве возможного маркера рецидива эндометриоза.

1.4.2. Ангиогенные факторы роста и апоптоза в формировании эндометриоза

Ангиогенез – это биологический процесс, посредством которого новые кровеносные сосуды развиваются из эндотелия ранее существовавшей сосудистой сети. Регулируемый ангиогенез играет важную роль в формировании, росте, развитии и ремоделирования эндометрия [151]. Установлено, что VEGF, также известный как фактор роста эндотелия сосудов, и ангиопоэтин-1 играет важную роль в ангиогенезе и в лимфоангиогенезе. Доказано, что уровень VEGF выше в очагах эндометриоза [152, 153]. Показано, что блокирование VEGF приводит к снижению количества эндометриоидных имплантов [154]. Предполагается, что aberrantный ангиогенный потенциал способствует выживанию клеток эндометрия в эктопическом и эндометриальном эндометрии у женщин с эндометриозом. Исследования показали, что VEGF-A и VEGF-C могут участвовать в формировании и в поддержании эндометриоза в условиях гипоксии. В исследовании М. Takehara и соавторов (2004г.) исследовали уровень экспрессии генов VEGF A и C в очагах эндометриоза и сравнили с группой контроля (женщины без эндометриоза). В группе с эндометриозом уровень экспрессии мРНК VEGF-A в эндометриальном эндометрии был в 2 раза выше по сравнению с группой контроля ($p < 0,0001$). Экспрессия VEGF-A и C была обнаружена в цитоплазме железистых эпителиальных и стромальных клеток эндометриомы яичников. Эти результаты

показывают, что поверхностные очаги эндометриоза и в ткани капсулы эндометриомы имели более высокий уровень ангиогенной активности, вызванной VEGF-A у женщин с эндометриозом [155].

В другом исследовании выявлено значительное повышение уровня VEGF в тазовых смывах женщин с эндометриозом по сравнению с группой пациенток без эндометриоза (женщины с трубно-перитонеальным бесплодием) [155, 156].

Установлена высокая экспрессия VEGF в эу- и в эктопическом эндометрии пациентов с эндометриозом по сравнению с эндометрием женщин, не страдающих данным заболеванием [103, 157, 158]. Экспрессия VEGF-A в клетках стромы эндометрия изучалась в небольшом числе исследований. При этом в одном из них она не различалась в стромальных клетках патологического эндометрия по сравнению с эндометрием контрольной группы [159]. Другое исследование говорит об обратном, исследователи выявили повышенную экспрессию гена VEGF-A в клетках стромы эу- и эктопического эндометрия пациентов с эндометриозом по сравнению с контролем [40]. Расхождение в полученных результатах может быть связано с различием фаз менструального цикла. Так, в исследовании K. Danastas et al. (2018г.) установлен значительно более высокий уровень экспрессии гена VEGF-A во время менструации, чем в другие фазы цикла [160]. Кроме того, выполнены исследования, свидетельствующие о влиянии типа эндометриоидных поражений на экспрессию гена VEGF-A: более высокая экспрессия данного фактора роста наблюдалась в сильно васкуляризированных «красных» очагах по сравнению с «черными» [151].

При ГЭ по сравнению с другими типами эндометриоза выявлено усиление ангиогенеза, опосредованного VEGF-A [161].

G.Yerlikaya и соавторов (2016г) провели исследование ангиогенных факторов роста в различных очагах эндометриоза, сравнили ангиогенные факторы роста с контрольной группой. Исследователи выявили новые гены (EphB4 и NRP1), которые способствуют ангиогенезу в клетках эктопического эндометрия. Провели корреляционное исследование между известными ангиогенными факторами роста (VEGFA, VEGFR2, HIF1A, HGF и PDGFB) и рецептором EphB4 и нашли связь с

эндометриозом. Получили сверхэкспрессию VEGFR2, HIF1A, HGF, PDGFB, NRP1 и EphB4 в эндометриоидных инфильтратах по сравнению с эутопическим эндометрием. Сверхэкспрессия рецептора EphB4 выявлена в перитонеальных очагах. Самая сильная корреляция выявлена между VEGFR2, PDGFB и рецептором EphB4 (PDGFB и EphB4, $r = 0,842$, $p < 0,001$; PDGFB и VEGFR2: $r = 0,774$, при $p < 0,001$; VEGFR2 и EphB4, $r = 0,782$, при $p < 0,001$) [103].

Апоптоз представляет собой активный запрограммированный процесс гибели клеток, приводящий к устранению нефункциональных клеток без воспалительного ответа. В норме существует баланс между процессами пролиферации и апоптоза клеток ткани., при увеличении количества пролиферирующих клеток влечет за собой усиление процессов апоптоза. Механизмы апоптоза могут быть результатом активации трех основных путей: первый путь начинается со связывания рецепторов с лигандами смерти, что приводит к активации Caspase-8, второй путь включает внутренний митохондриальный цитохрома с, что приводит к активации Caspase-9. Третий путь происходит за счет индукции стресса эндоплазматического ретикулума (ER) и активирует развернутый белковый ответ (UPR). Все три пути активируют Caspase-3 (эффектор апоптоза) [162]. Caspase-3 имеет несколько функций не связанных с апоптозом, таких как участие в дифференцировке, регенерации и развитие нервной ткани. Подавление активации Caspase-3 может привести к неконтролируемому росту клеток. В то же время повышенные уровни Caspase-3 связаны с более агрессивным поведением опухоли и более короткой выживаемостью пациентов [13]. В одном из исследований выявлено высокий уровень Caspase-3 у женщин с эндометриозом и выявлена положительная корреляция уровня белка с тяжестью заболевания эндометриоза [14].

Белок bcl-2 является наиболее исследованной молекулой, связанной с апоптозом. Его основная функция – ингибирование апоптоза в функциональных клетках эндометрия. В одном из исследований выявлена экспрессия bcl-2 в железистых клетках эндометрия и имеет циклический характер в эктопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом, но циклические изменения не были

выявлены у этих же женщин в эктопическом эндометрии (эндометриоидных очагах брюшины и яичниках) [163]. В ряде исследований экспрессия bcl-2 наблюдалась в железистых эпителиальных клетках и стромальных клетках эндометриоидной ткани эктопического эндометрия с эндометриозом с пиком экспрессии в пролиферативной фазе [164, 165]. В исследовании Beliard и соавторов (2004г.) выявлен высокий уровень экспрессии Bcl-2 в очагах перинеального эндометриоза чем в эндометрии этой же группы и проведен сравнительный анализ с группой контроля [57]. Есть также сообщения о значительно более выраженной экспрессии белка в стромальных клетках из эктопического эндометрия [40]. В исследовании G. F. Meresman et al. повышенная экспрессия bcl-2 обнаружена в очагах эндометриоза в поздней пролиферативной фазе менструального цикла по сравнению с эндометрием контрольной группой [41].

Экспрессия Caspase-3 в эктопическом и эктопическом эндометрии пациенток с эндометриозом изучалась из-за его важной роли в апоптозе. Так, в исследовании Ali-Akbar Delbandi et al. (2020г.) экспрессия гена Caspase-3 была значительно ниже в клетках эктопического эндометрия (эндометрий женщин с различными формами эндометриоза) по сравнению с эктопическим эндометрием контрольной группы (пациентки без эндометриоза) [40]. Аналогичные результаты были получены и W. D. Wei et al. (2013г.): выявлена значительно более низкая экспрессия Caspase-3 в эктопическом и эктопическом эндометрии пациентов с эндометриозом по сравнению с группой женщин с трубно-перитонеальным бесплодием [166]. Авторы исследования пришли к выводу, что расхождение между результатами в разных исследованиях можно объяснить: 1) свойствами клеток, в которых изучалась экспрессия фактора (железистые и стромальные клетки); 2) изучением эндометриоидных очагов различной локализации (перитонеальный эндометриоз, эндометриоз яичников, ГЭ); 3) различными методиками проведения ПЦР; 4) различием условий культивирования клеток и тканей; 5) разницей в возрасте пациенток и фазе менструального цикла; 6) различием в стадии заболевания и количестве фрагментов исследования. Delbandi и соавторы (2020г.) пришли к выводам, при увеличении экспрессии генов Bcl-2 и Bcl-xL в качестве

антиапоптотических белков в очагах эндометриоза и снижение экспрессии генов Caspase-3 в очагах эндометриоза может препятствовать апоптозу и привести к аномальному росту клеток и развитию эндометриоза [166].

Таким образом в литературе недостаточно данных о клинических проявлениях, факторах риска, маркерах ранней диагностики и прогнозирования рецидива эндометриоза. В связи с вышеизложенным тема является актуальной и необходимо дальнейшее углубленное изучение в указанном направлении.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, профессор Г.Т. Сухих). Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по вопросам медицинской этики одобрено исследование диссертационной работы.

Для выполнения поставленных задач был проведен анализ результатов комплексного обследования и хирургического лечения пациенток на базе хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с 2020г по 2022 гг. Обследованы и пролечены 200 пациенток с ГЭ (основная группа исследования), которые были распределены на 2 группы. В первую группу (n=80) вошли пациентки с рецидивирующим течением ГЭ (рецидив ГЭ). У данной когорты женщин в анамнезе ранее было проведено хирургическое лечение по поводу различных форм эндометриоза. Вторую группу (n=120) составили пациентки с впервые выявленным ГЭ, поступившие на оперативное лечение. Для оценки молекулярно-биологических маркеров в исследование включена группа сравнения (n=40) женщин без эндометриоза, прооперированные по поводу трубно-перитонеального фактора бесплодия, обусловленного спаечным процессом в малом тазу, и у которых по данным гистологического заключения подтверждено отсутствие патологических изменений в эндометрии.

Критерии включения пациенток в группы:

- женщины раннего и позднего репродуктивного возраста;

- наличие подтвержденного диагноза глубокий эндометриоз по данным клинико-anamнестических данных и инструментальных методов обследования;
- отсутствие тяжелой декомпенсированной соматической патологии;
- наличие информационного согласия пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения пациенток в исследование:

- возраст пациенток моложе 18 лет или женщины в менопаузе
- наличие грубой декомпенсированной соматической патологии;

На догоспитальном этапе перед хирургическим вмешательством всем пациенткам выполнено УЗИ и/или МРТ ОМТ. Пациенткам с подозрением на наличие эндометриоза кишечника выполнена диагностическая колоноскопия. Проводился сравнительный анализ клиническо-anamнестических данных, лабораторных показателей и инструментальных методов обследования. Всем пациенткам выполнено плановое оперативное вмешательство в полном объеме в зависимости от распространенности и стадии заболевания. Весь эндометрический и эктопический эндометрий, полученный в ходе хирургического лечения, подвергся гистологическому исследованию (патоморфологическое исследование проводилось в 1-м патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» руководитель отделения д.м.н. А.В. Асатурова) (схема 1).

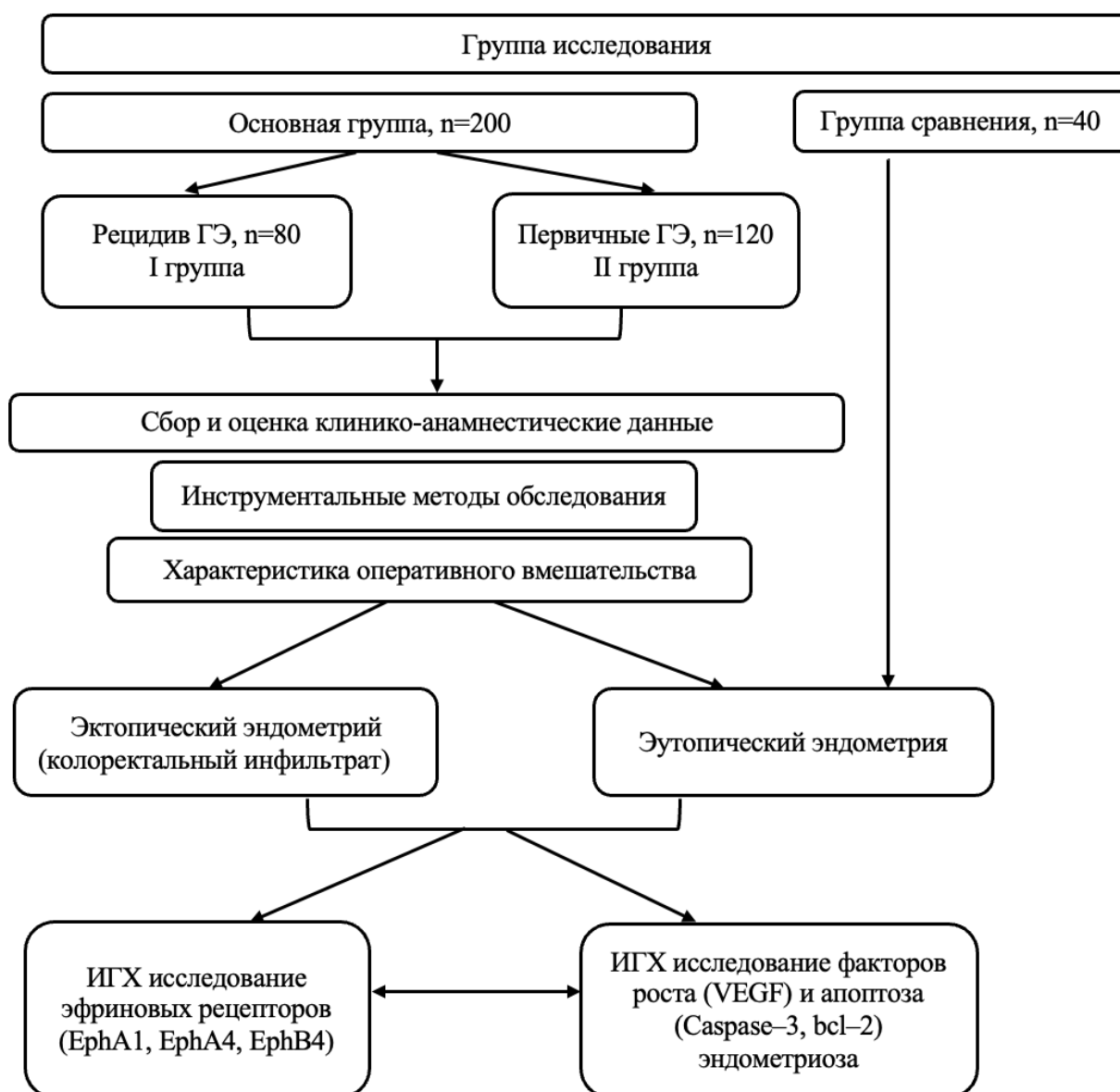


Схема 1 – Этапы выполнения исследования

Конечные точки исследования:

- ретроспективная часть исследования: анализ клинико-анамнестических (жалобы, длительность заболевания, объём оперативного вмешательства и тд.) и инструментальных (УЗИ/МРТ малого таза, колоноскопия) данных пациенток с впервые выявленным ГЭ и РГЭ;

- оценка экспрессии эфриновых рецепторов EphA1, EphA4, EphB4 в эу- и эктопическом эндометрии женщин с рецидивом и без рецидива глубокого эндометриоза;

- выполнить сравнительный анализ рецепторов роста эндометриоза (Caspase-3, VEGF, Bcl-2) в эу- и эктопическом эндометрии у женщин с рецидивом и без рецидива ГЭ, и с группой сравнения;

- Сравнительная оценка уровня экспрессии эфриновых рецепторов у женщин с впервые выявленным ГЭ и рецидивом ГЭ. В зависимости от тяжести заболевания, выявить наиболее значимый тип эфриновых рецепторов при рецидиве ГЭ.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы

На догоспитальном этапе проведен отбор пациенток с эндометриозом на основании жалоб пациенток и инструментальных методов обследования. Все женщины, вошедшие в группы сравнения, были госпитализированы в плановом порядке для проведения хирургического лечения в отделение общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Проведено тщательное изучение анамнеза пациенток, с учетом длительности болевого синдрома с момента первого оперативного лечения по поводу эндометриоза, цикличность боли и связи с менструальным циклом, наличия диспареунии, дизурических расстройств, дисменореи, дисхезии. Особое внимание уделено жалобам связанных с органами желудочно-кишечного тракта: изменение характера дефекации (учащение стула в первые дни менструального цикла, жидкий стул, кровь в кале), наличие диспепсических симптомов и их связь с менструальным циклом. Выполнен анализ менструальной функции, репродуктивного анамнеза, также гинекологической патологии женщин с и без рецидива ГЭ.

В группе с РГЭ особое внимание уделено ранее перенесенным хирургическим вмешательствам по поводу эндометриоза и объёму выполненного

оперативного вмешательства, проведен анализ межрецидивного интервала пациенток с РГЭ от момента первой операции до повторного вмешательства и/или появления болевого синдрома. Уточнен возраст пациенток на момент дебюта заболевания и на момент появления рецидива эндометриоза.

Гинекологический статус оценивался перед оперативным вмешательством. Был проведен осмотр наружных половых органов, слизистой влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное (наличие эндометриоидного инфильтрата в сводах влагалища, позади шейки матки) и ректо-вагинальное (с целью оценки уровня, степени распространения и прорастания инфильтрата в стенку кишки, оценки инвазии и фиксации очага в стенке кишки) исследование.

2.2.2. Лабораторные исследования

Лабораторные исследования проводились согласно стандартам оказания медицинской помощи больным с эндометриозом в соответствии со статьёй 37 Федерального закона от 21 ноября 2011г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724) и согласно клиническим рекомендациям «Эндометриоз» разработанные ООО «Российским обществом акушеров-гинекологов» (РОАГ) и одобренные Минздравом России. Лабораторные и диагностические методы включали в себя: клинический анализ крови, определение группы крови и резус-фактора пациента в учреждении, где проводилось лечение пациента, биохимический анализ крови, коагулограмма для оценки состояния свертывающей системы крови, тест на выявление иммунодефицита человека, выявление антигенов HBV и HCV инфекции, антител к бледной трепонеме, общий анализ мочи, микроскопическое исследование отделяемого из влагалища, кольпоскопия. При наличии тяжелой соматической патологии пациентка консультирована специалистами

соответствующего профиля, для оценки состояния пациентки и отсутствия противопоказаний для проведения оперативного лечения.

2.2.3. Инструментальные методы исследования

УЗИ и/или МРТ ОМТ, брюшной полости, забрюшинного пространства использовалось с целью определения тактики ведения пациенткам, предоперационной подготовки и определения возможности этапного лечения больного. Всем женщинам выполнена электрокардиография, обзорная рентгенография органов грудной клетки. С целью исключения прорастания эндометриоидного инфильтрата в стенку кишки при наличии жалоб, связанных с нарушением пищеварительной функции, выполнялась колоноскопия [214]. УЗИ проводилось в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики, руководитель отделения д.м.н. К.В. Костюков. Исследование проведено на приборе Volusion –E8 (General Electric, США) с использованием трансабдоминального (4-8 МГц) и трансвагинального (5-10 МГц) датчиков. УЗИ выполнялось по стандартной схеме с определением параметров матки [214], шейки матки и придатков матки, наличие объёмных образований в малом тазу. Особое внимание уделено эндометриоидным инфильтратам в ретровагинальной клетчатке и их размерам, наличие фиксации и прорастания эндометриоза в стенку толстой кишки, а также отмечались косвенные признаки спаечного процесса в малом тазу «frozen pelvis».

МРТ исследование проводилось в отделении лучевой диагностики, руководитель к.м.н. В.Г. Быченко на МР-томографе “Magnetom Harmony” (Siemens Medical Systems, Германия) с напряженностью магнитного 1 Тесла, резонансной частотой для протонов 42 МГц по стандартной методике. Данный вид исследования выполнялся пациенткам с подозрением на вовлечение в эндометриоидный инфильтрат смежных органов малого таза, для оценки распространенности эндометриоза в малом тазу и брюшной полости. В случае

выявления компрессии нижних отделов мочевыводящих путей эндометриоидным инфильтратом оценивалась паренхима почки на стороне поражения с целью исключения или подтверждения структурных изменений в почке на стороне поражения (каликпиелэктозия, гидронефротическая трансформация почки). С целью улучшения дифференциации тканей и органов использовалось контрастное усиление.

2.2.4. Эндоскопические методы

При наличии диспепсических расстройств, связанных с менструальным циклом, пациенткам выполнялась гастро- и колоноскопия на базе хирургического отделения с использованием видеокколоноскопа FUJION EC 590 WI A 010 (руководитель к.м.н. Чупрынин В.Д.).

Перед проведением исследования всем пациенткам проводилась специальная подготовка: за несколько дней до исследования назначалась диета богатая клетчаткой, за сутки назначались слабительные средства с осмотическими свойствами. Данная схема подготовки позволила тщательно подготовить все отделы желудочно-кишечного тракта перед процедурой. Перед врачом эндоскопистом ставились основные задачи, включающие: подтвердить или опровергнуть наличие инфильтративного эндометриоза кишки, определить уровень поражения инфильтратом, определить глубину инвазии в стенку кишки, размеры инфильтрата и, самое главное, проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями толстой кишки.

При выявлении эндометриоза мочевыводящих путей интраоперационно выполнялась цистоскопия и уретероскопия. Целью исследования была оценка слизистой мочевого пузыря, оценка прорастания эндометриоза в стенку пузыря, и расположение инфильтрата по отношению к устьям мочеточников и треугольника Лъето. При обнаружении компрессии нижних отделов мочевыводящих путей

эндометриоидным инфильтратом с целью исключения ятрогенного повреждения при иссечении эндометриоза во время операции выполнялось стентирование или временная катетеризация мочеочника на стороне поражения.

Гистероскопия проводилась рутинно всем пациентам для оценки состояния цервикального канала, полости матки, устьев маточных труб. Данную процедуру осуществляли с использованием жесткого гистероскопа фирмы «Karl Storz» (Германия) с наружным диаметром 5 мм [215]. Стерильный физиологический раствор использовался в качестве среды для проведения манипуляции. В случае выявления патологии эндометрия выполнялась гистероскопия/гистерорезектоскопия, биопсия эндометрия с последующим исследованием полученного биоптата. При выявлении субмукозных миоматозных узлов выполнялась гистерорезектоскопия.

Оперативное лечение выполнялось в эндоскопическом блоке (руководитель к.м.н. Карабач В.В.). При лапароскопическом доступе использовалась телевизионная система 4К «Karl Storz» (Германия), электрохирургические генераторы Autocon 200 и 350, моно- и биполярные инструменты, мягкие зажимы, иглодержатели фирмы «Karl Storz», ультразвуковую хирургическую установку Ultracision Harmonic Scalpel System (Ethicon Endosurgery Inc. (США), эндоскопический сшивающий аппарат (ECHELON FLEX) 60 мм (Германия), одноразовые циркулярные степлеры COVIDIEN EEA28 / EEA29 (Германия), линейные эндоскопические степлеры Ethicon Endo-Surgery 55mm/ 60 mm, эндоскопические сшивающие аппараты Covidien ENDO-GIA-30 (Германия). При подозрении на обширный спаечный процесс брюшной полости и/или несколько вхождении в брюшную полость лапаротомическим доступом выполнялась открытая лапароскопия по Хассону. Если пациентке ранее выполнялось оперативное вмешательство лапароскопическим доступом, то вход в брюшную полость осуществлялся при помощи иглы Вереша, создавалось давление 12–15 мм рт.ст., устанавливался центральный троакар с лапароскопом фирмы «KarlStorz» (Германия). После обзорной лапароскопии, с целью исключения повреждения магистральных сосудов и смежных органов в ходе вхождения в брюшную полость,

пациентка размещалась в положение Тренделенбурга (20-30°), под контролем лапароскопа устанавливались рабочие троакары Peter Surgical (Франция).

После установки рабочих троакаров выполнялась обзорная лапароскопия с целью оценки объёма оперативного вмешательства: осматривалась печень, диафрагма, пряди большого сальника, петли тонкой и толстой кишки, илеоцекальный угол с аппендиксом, органы малого таза (матка, маточные трубы, яичники, мочевой пузырь, дистальные отделы мочеточников), особое внимание уделялось нисходящему отделу толстой кишки ввиду наибольшей частоты встречаемости колоректального эндометриоза. Уделялось внимание распространённости эндометриоза в малом тазу и брюшной полости, также вовлечение в эндометриоидный инфильтрат смежных органов, не относящихся к репродуктивной системе.

Объём оперативного лечения на основании инструментальных методов исследования, осмотра женщины перед оперативным вмешательством планировался и обсуждался с пациенткой перед операцией. Основные задачи, стоящие перед хирургом, были: оптимизировать объём оперативного вмешательства в зависимости от распространённости процесса, восстановить анатомию органов малого таза сохранить репродуктивный потенциал женщины, снизить возможность рецидива заболевания, а также исключить ятрогенное повреждение смежных органов и предупредить серьезные послеоперационные осложнения.

Первым этапом оперативного лечения было восстановление анатомии малого таза. Ввиду спаечного процесса выполнялся адгезиолизис, разделялись спайки между органами малого таза. В случае выявления эндометриоза между яичниковой ямкой и яичником с формированием спаек, выполнялся сальпингоовариолизис. Поверхностные очаги эндометриоза при помощи L –образного монополярного коагулятора иссекались в пределах здоровых тканей с отступом от эндометриоидного импланта от 3–5 мм с целью предотвращения рецидива заболевания. В случае пассивного поражения брюшины малого таза выполнялась перитонеумэктомия.

При наличии эндометриом яичников выполнялось вскрытие кист, аспирация их содержимого, далее «вылушивание» капсулы с максимальным сохранением здоровой ткани яичника.

При выявлении эндометриоза с прорастанием в мочевого пузырь или влагалище выполнялось иссечение эндометриоидного инфильтрата в пределах здоровых тканей с восстановлением целостности органа.

При колоректальном эндометриозе объём оперативного вмешательства определялся в зависимости от степени прорастания эндометриоза, количества инфильтратов в стенке кишки.

При инфильтрации только серозного покрова кишки выполнялся «шейвинг» инфильтрата при помощи ножниц и/или L – образного монополярного термодессектора.

В случае прорастания глубже серозного покрова с деформацией и стенозированием просвета кишки или мультифокальным поражением, выполнялась резекция пораженного участка в пределах здоровых тканей с отступом от эндометриоидного инфильтрата на 3-5 см.

Полученные в ходе оперативного лечения макропрепараты (эндометрий полости матки, очаги и эндометриоидные инфильтраты, капсулы кист яичников, маточные трубы, резецированный участок кишки и др.) отправлялись на гистологическое исследование с ИГХ исследованием.

В послеоперационном периоде всем пациенткам проводилась антибактериальная, противовоспалительная, симптоматическая терапия, профилактика тромбоэмболических осложнений, анальгезирующая терапия (выбор группы препарата в зависимости от выраженности болевого синдрома) согласно клиническим рекомендациям. Ежедневно осуществлялся динамический контроль за состоянием пациенток: проводилась термометрия, пальпация живота, аускультация с целью исследования кишечных шумов и перистальтики, оценка степени болевого синдрома оценивалась по шкале ВАШ ежедневно.

На 1–2 сутки послеоперационного периода выполнялся забор крови с целью динамического контроля клинико-лабораторных показателей. В случае возникновения признаков воспаления или наличия перитонеальных симптомов в послеоперационном периоде по показаниям выполнялись УЗИ ОМТ и ОБП, почек, обзорная рентгенография брюшной полости (при подозрении на несостоятельность анастомоза/ кишечной непроходимости).

Ведение всех пациенток осуществлялось по программе ранней послеоперационной реабилитации, которая проводилась с первых суток после оперативного вмешательства и включала в комплекс реабилитационных мероприятий, направленных на раннюю активизацию, улучшение трофики тканей [125] на базе гинекологического отделения восстановительного лечения (руководитель отделения д.м.н. М.В. Ипатова).

В случае неосложнённого раннего послеоперационного периода пациентки были выписаны из хирургического стационара в среднем на 8–е сутки после операции в удовлетворительном состоянии на дальнейшее лечение и наблюдение врачом-гинекологом по месту жительства.

2.2.5. Патоморфологические методы исследования

Исследование проводилось в 1-м патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (руководитель отделения д.м.н. А.В. Асатурова).

В работе использовали гистологический и ИГХ методы исследования. Первым этапом проводилось гистологическое исследование. Проводилась оценка удаленного макропрепарата, который «консервировался» в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 часов, далее препарат разделялся на блоки и заливался расплавленным парафином. Из изготовленного парафинового блока

изготавливается 4–5 мкм срез при помощи микротомы. После проведенной процедуры срезы окрашивали гематоксилином и эозином [216].

Препараты исследовали на световом микроскопе при увеличении от 50 до 400. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование эндометрия и эндометриоидных очагов со стенки кишки проводилось при помощи набора Tissue-Tek Quick-Ray, что позволило изготавливать парафиновые блоки с большим количеством образцов тканей (Tissue microarray).

Tissue microarray - парафиновые блоки, в которых упорядоченно расположены фрагменты тканей, вырезанные из заранее определенных участков с эндометриоидными железами других парафиновых блоков. Парафиновые столбики с образцами ткани, извлеченные с помощью ручки-перфоратора, были помещены в готовые парафиновые матрицы, затем их заливали парафином и отправляли на микротомиию. Полученные после микротомиии срезы помещали на предметное стекло и окрашивали [216].

Количественная оценка уровня экспрессии эфринных рецепторов (EphA1, EphA4, EphB4) проводилась с использованием ИГХ реакции с мышинными поликлональными антителами к вышеописанным рецепторам в разведении 1:100 на парафиновых срезах эу- и эктопического эндометрия пациенток с глубоким эндометриозом. В исследовании использовались мышинные моноклональные антитела к рецепторам EphA1 (ab217363), EphA4 (ab262707), EphB4 (ab93902). Из вторичных антител использовались Goat Anti-Rat IgG H&L (HRP) (ab205720).

Для количественной оценки уровня экспрессии рецептора к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), факторам апоптоза (Caspase-3, Bcl-2) проводилась с использованием ИГХ реакции с кроличьими поликлональными антителами. Так ИГХ анализ Bcl-2 эу- и эктопического эндометрия проводился с использованием Bcl-2 Rabbit pAb (A0208) при разведении 1:100, Caspase-3 с кроличьими антителами Rabbit pAb (ab32351) при разведении 1:100 и VEGF антитело (VG1) [DyLight 755] в разведении 1:80.

Для правильной подготовки ИГХ реакции ставили положительный и отрицательные контроли, в качестве отрицательных контролей использовали

образцы срезов, которые подвергали стандартной процедуре ИГХ реакции, но без добавления первичных антител.

Для получения положительного контроля для каждого рецептора использовали определенный моноклональные антитела, которые выбирали в соответствии со спецификациями от фирмы производителя. После проведения ИГХ реакции срезы дополнительно контрастировали гематоксилином и заключали в синтетическую среду «Shandon mount ТМ». Готовые стекла оценивались под световым микроскопом. Экспрессия рецепторов оценивалась путем процента окрашенных клеток (Р), степень окрашивания клеток оценивалась в процентах от 0 до 100% и интенсивностью окрашивания (I) от 1 до 3 (где 1-слабое окрашивание, 2-умеренное окрашивание, 3-сильное окрашивание). Результаты оценивались путем умножения процента положительно окрашенных клеток на интенсивность окрашивания методом Q-score.

Q-score = доля позитивно окрашенных клеток в % (Р) x интенсивность окрашивания (I) ($Q = P \times I$, максимум=300 у.е.).

2.3. Статистические методы оценки данных

Статистическое исследование клинико-лабораторных данных было проведен на индивидуальном компьютере при помощи электронных таблиц, созданных в программе «Microsoft Excel», программа GraphPad Prism 9.0.0.121 (США). Обработка данных проводилась в соответствии с рекомендациями для медицинских и биологических исследований. С целью оценки нормальности распределения в вариационном ряде проводилась оценка с помощью критерия Когломорова – Смирнова. При параметрическом распределении в группах исследования значимые различия в группах исследования оценивались при помощи t-критерия Стьюдента. Значимость количественного и/или порядкового признаков при непараметрическом распределении в группах исследования

оценивались при помощи критерия Манна – Уитни, в случае оценки в 3-х и более группах подсчет проводился при помощи критерия Краскела – Уоллиса. Для оценки значимых различий качественных критериев использовался критерий χ^2 Пирсона, в случае малых частот анализ проводился с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса. В случае зависимых данных статистический анализ проводился с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Коэффициент корреляции проводился с использованием коэффициента коррекции Спирмена. Для оценки диагностической ценности количественных признаков применялся ROC-анализ, путем построения ROC кривых с оценкой площади под кривой и определением статистической значимости отличий данной площади от 0,5. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [168].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-anamнестическая характеристика пациенток исследуемых групп

В соответствии с поставленными целями и задачами, на первом этапе был проведен ретроспективный анализ 200 историй болезни пациенток с ГЭ. Из них 80 было с рецидивом эндометриоза (I группа), 120 – с впервые выявленным заболеванием (II группа).

Средний возраст пациенток первой группы составил $35,24 \pm 4,98$ лет (от 23 до 49 лет), второй группы – $35,83 \pm 4,81$ лет (от 23 лет до 49 лет) без значимых возрастных различий между и внутри групп ($p > 0,05$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Возраст женщин в исследуемых группах

Группы пациентов	ГЭ n=200	Рецидив ГЭ I группа n=80	Первичный ГЭ II группа n=120	P-value ¹
Параметры				
Средний возраст пациенток, лет	$35,6 \pm 5,6$	$35,2 \pm 4,98$	$35,8 \pm 4,8$	>0,05
Min	23	23	23	
Max	49	49	49	

¹данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение, U-тест Манна-Уитни.

При общем осмотре в основном все пациентки с ГЭ имели нормостенический тип телосложения. Средний рост женщин первой группы составил $164,63 \pm 6,19$ см, II группы – $164,78 \pm 5,29$ см, масса тела – $60,38 \pm 11,92$ кг (34 - 96 кг) и $59,91 \pm 10,98$ кг (38 - 95 кг) соответственно, без значимых отличий между группами ($p = 0,943$). Нами отмечен дефицит массы тела у 16,3% пациенток с рецидивом

эндометриоза в сравнении с женщинами с впервые выявленным ГЭ 3,3% ($p=0,0032$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Масса ростовая характеристика пациенток исследуемых групп

Параметры	ГЭ n=200	Рецидив ГЭ I группа n=80	Первичный ГЭ II группа n=120	P- value ⁴
	1	2	3	
Рост, см ¹	164,7 ±5,7	164,6 ± 6,2	164,78 ± 5,29	0,943
Вес, кг ²	60,1±11,4	60,4±11,9	59,91 ± 10,98	0,994
Дефицит массы тела, % ³	17/ 8,5	13/ 16,3	4/3,3	0,0032
ИМТ, кг/ м ² ²	21,9± 4,0	21,8± 4,2 (15–35)	22,02 ± 3,9 (15–34)	0,637

¹данные представлены как среднее значение± стандартное отклонение, t-тест Стьюдента; ²данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение, U-тест Манна-Уитни. ³данные представлены как абсолютное число пациенток/ %, ⁴ χ^2 тест.

Во время изучения анамнеза соматических заболеваний выявлено, что у пациенток с рецидивом ГЭ наиболее часто встречались заболевания ССС, ЖКТ и мочевыделительной систем в отличие от женщин второй группы (76,3% против 29,2% и 78,8% против 16,7%, 46,3% против 27,5% соответственно, при $p < 0,0001$ и $p=0,0038$). Реже были другие хронические заболевания (Таблица 3).

Таблица 3 – Экстрагенитальные заболевания пациенток исследуемых групп

Экстрагенитальная патология	ГЭ n=200		Рецидив ГЭ I группа n=80		Первичный ГЭ II группа n=120		P- value 1-2
	1		2		3		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Заболевания ССС:	96	48,0	61	76,25	35	29,2	<0,0001
Ретикулярный варикоз вен н/к	70	35,0	40	50	30	25	0,0003

Продолжение Таблицы 3

Экстрагенитальная патология	ГЭ n=200		Рецидив ГЭ I группа n=80		Первичный ГЭ II группа n=120		P- value 1-2
			1		2		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Гипертоническая болезнь	13	6,5	10	12,5	3	2,5	0,0049
Пролапс митрального клапана I ст.	10	5,0	9	11,25	1	0,83	<0,0001
Тромбоз вен нижних конечностей	3	1,5	2	2,5	1	0,83	>0,05
Заболевания органов дыхания:	4	2,0	3	3,75	1	0,83	>0,05
Бронхиальная астма	1	0,5	-	-	1	0,83	-
Хронический бронхит	3	1,5	3	3,75	-	-	-
Заболевания желудочно-кишечного тракта:	83	44,0	63	78,75	20	16,67	<0,0001
Хронический гастродуоденит	57	28,5	43	53,75	14	11,67	<0,0001
Дискинезия желчевыводящих путей	17	8,5	15	18,75	2	1,67	<0,0001
Калькулезный холецистит	6	3,0	3	3,75	3	2,5	>0,05
Синдром Жильбера	3	1,5	2	2,5	1	0,83	>0,05
Заболевания мочевыделительной системы:	71	35,5	38	46,25	33	27,5	0,0038
Хронический цистит	61	30,5	31	38,75	30	25	0,0385
Пиелонефрит	5	2,5	5	6,25	-	-	-
Мочекаменная болезнь	4	2,0	1	1,25	3	2,5	>0,05
Гидронефротическая трансформация почки	1	0,5	1	1,25	-	-	-
Заболевания молочных желез (фиброзно-кистозная мастопатия)	39	19,5	30	37,5	9	7,5	<0,0001

Продолжение Таблицы 3

Экстрагенитальная патология	ГЭ n=200		Рецидив ГЭ I группа n=80		Первичный ГЭ II группа n=120		P- value 1-2
			1		2		
	абс	%	абс	%	абс	%	
Заболевания эндокринной системы:							
Гипотиреоз	27	13,5	15	18,75	12	7,5	>0,05
Хронический аутоиммунный тиреоидит	11	5,5	7	8,75	4	3,33	>0,05
Ожирение	7	3,5	3	3,75	4	3,33	>0,05
Органы зрения	9	4,5	5	6,25	4	3,33	>0,05
Заболевания ЛОР-органов (хронический тонзиллит)	47	23,5	38	47,5	9	7,5	<0,0001
	39	19,5	30	37,5	9	7,5	>0,05

Данные представлены как абсолютное число пациенток, %, χ^2 тест

При изучении гинекологического анамнеза отмечено, что у пациенток с рецидивом ГЭ чаще диагностированы гиперпластические процессы, такие как миома матки по сравнению с пациентками с впервые выявленным ГЭ (32,5% против 12,5%, при $p < 0,0001$). Аналогичная ситуация наблюдалась и с частотой встречаемости аденомиоза (77,5% против 65,0% соответственно, при $p < 0,0001$). Других значимых отличий в группах нами не выявлено (Таблица 4).

Таблица 4 – Гинекологические заболевания в группах исследования

Заболевания \ Группы	ГЭ n=200		Рецидив ГЭ (n= 80)		Первичные ГЭ (n= 120)		P- value
	абс	%	абс	%	абс	%	
ВЗМОТ	20	10,0	11	13,8	9	7,5	0,23
ИППП	23	11,5	11	13,8	12	10,0	>0,05
Миома матки	41	20,5	26	32,5	15	12,5	0,0005
Аденомиоз	140	70,0	62	77,5	78	65,0	0,0001

Данные представлены как абсолютное число пациенток, %, χ^2 тест

При анализе менструального цикла женщин с глубоким эндометриозом средний возраст наступления менархе составил $12,6 \pm 1,06$ лет, а продолжительность менструального цикла – $27,75 \pm 3,72$ дней, длительность менструации – $5,18 \pm 1,15$ дней, без значимых различий в группах исследования. Нами отмечено, что у пациенток с рецидивом ГЭ чаще были обильные и болезненные менструации в отличие от пациенток второй группы (61,3% против 53,3% и 91,0% против 69,0% соответственно при $p < 0,05$). Других значимых отличий не было выявлено (Таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика менструального цикла

Параметры	ГЭ n=200	Рецидив ГЭ I группа n=80	Первичный ГЭ II группа n=120	P- value
Возраст менархе, лет ¹	$12,6 \pm 1,06$	$12,45 \pm 1,054$	$12,83 \pm 1,056$	$>0,05$
Продолжительность менструального цикла, дней ¹	$27,75 \pm 3,72$	$27,48 \pm 4,95$	$27,94 \pm 2,52$	$>0,05$
Длительность менструации, дней ¹	$5,18 \pm 1,15$	$5,15 \pm 1,068$	$5,19 \pm 1,21$	$>0,05$
Дисменорея, абс/% ²	156/ 78	73/ 91,0	83/ 69,0	0,0002
Умеренные менструации, абс/% ²	82/ 41	29/ 36,3	43/ 35,83	$>0,05$
Обильные менструации, абс/% ²	113/ 56,5	49/ 61,3	64/ 53,3	0,0092

¹данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение, U-тест Манна-Уитни; ²данные представлены как доли пациенток в % и абсолютное число пациенток, χ^2 -тест.

Паритет в группах исследования не был различен. Однако, нами отмечено, что бесплодие было более продолжительным у пациенток с рецидивом ГЭ по сравнению с пациентками с первичным ГЭ ($5,432 \pm 3,53$ против $2,953 \pm 1,29$ соответственно, при $p = 0,0001$) (Таблица 6).

Таблица 6 – Репродуктивный анамнез пациенток исследуемых групп

Параметры	Рецидив ГЭ Группа I n= 80		Первичные ГЭ Группа II n= 120		P-value
	абс	%	абс	%	
Бесплодие, n	37	46,23	70	58,3	>0,05
Длительность бесплодия, лет*	5,43±3,53		2,95±1,29		0,0001
Беременность в анамнезе, n	34	42,5	56	46,6	>0,05
Срочные роды, n	32	40,0	37	30,8	>0,05
Аборты, n	8	10,0	10	8,3	>0,05
Самопроизвольный выкидыш, n	5	5,0	8	6,6	>0,05
Неразвивающаяся беременность, n	7	8,75	10	8,3	>0,05
Внематочная беременность, n	2	2,5	-	-	-

Данные представлены как абсолютное число пациенток, %; χ^2 тест. Среднее значение± стандартное отклонение; Манна-Уитни тест*

Уделено особое внимание длительности течения заболевания и проявлению первых клинических симптомов. У большинства пациенток первым клиническим симптомом был болевой синдром. В I группе продолжительность заболевания составила 6 (4;10) лет, что значимо больше, чем во II группе (3 (2;5) лет, при $p < 0,05$). Группе рецидива ГЭ рецидив заболевания проявляется в среднем спустя $14,07 \pm 17,96$ месяцев после проведенного хирургического лечения (Таблица 7). Однако, мы выявили, что рецидив ГЭ никак не проявлялся – бессимптомное течение ГЭ у 10,0% (n=8) и диагностировался при ультразвуковом исследовании малого таза.

Таблица 7 – Период проявления клинических симптомов в группах с ГЭ

Период	Клинические группы	Рецидив ГЭ I группа n=80		Первичный ГЭ II группа n=120		P-value
		абс	%	Абс	%	
От 3 до 6 месяцев		2	2,5	16	13,3	>0,05
От 6 мес. до 11 мес.		20	25,0	15	12,5	>0,05
От 12 мес. до 2-х лет		11	13,8	47	39,2	<0,0001
От 3 лет до 5 лет		19	23,8	27	22,5	>0,05
Более 5 лет		20	25,0	15	12,5	0,04

Данные представлены как абсолютное число пациенток, %; χ^2 тест.

У 30,0% пациенток с глубоким эндометриозом в анамнезе имелись оперативные вмешательства не связанные с эндометриозом. Наиболее часто встретились аппендэктомия (9,5%), диагностическая лапароскопия (9,5%) и гистероскопия (7,0%) (Таблица 8).

Таблица 8 – Оперативные вмешательства в анамнезе не связанные с эндометриозом у пациенток исследуемых групп

Группы исследования	ГЭ		Рецидив ГЭ Группа I n= 80		Первичные ГЭ Группа II n= 120		P-value
			1		2		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Объем операции							
Аппендэктомия	19	9,5	10	12,5	9	7,5	0,24
Диагностическая лапароскопия	19	9,5	4	5	15	12,5	0,13
Холецистэктомия	2	1	-	-	2	1,6	-
Нефрэктомия	1	0,5	1	1,3	-	-	-
Герниопластика	3	1,5	2	2,5	1	0,8	0,72
Кесарево сечение	8	4	3	3,8	5	4,2	0,83
Ушивание перфорации кишки	2	1	1	1,3	1	0,8	0,66
Выведение протективной стомы	2	1	1	1,3	1	0,8	0,66
Сальпингэктомия	12	6	9	11,3	3	2,5	0,011

Продолжение Таблицы 8

Группы исследования	ГЭ		Рецидив ГЭ Группа I n= 80		Первичные ГЭ Группа II n= 120		P-value
			1		2		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Объём операции							
Коагуляция капсулы кисты яичника	5	2,5	-	-	5	4,2	-
Миомэктомия	10	5,0	8	10,0	2	1,6	0,09
Гистероскопия	18	9,0	11	13,8	7	5,8	>0,05
Биопсия эндометрия	14	7,6	9	11,3	5	4,2	0,1
Разрушение внутриматочных синехий	4	2	2	2,5	2	1,6	0,92

Данные представлены как абсолютное число, %; χ^2 тест.

У всех пациенток первой группы в анамнезе были операции по поводу эндометриоза. Установлено, что у 66,3% пациенток было одно оперативное вмешательство, у 26,2% – два, у 7,5% – три и более (Рисунок 3). Известно, что чем больше оперативных вмешательств в анамнезе, тем более агрессивное течение эндометриоза [217].

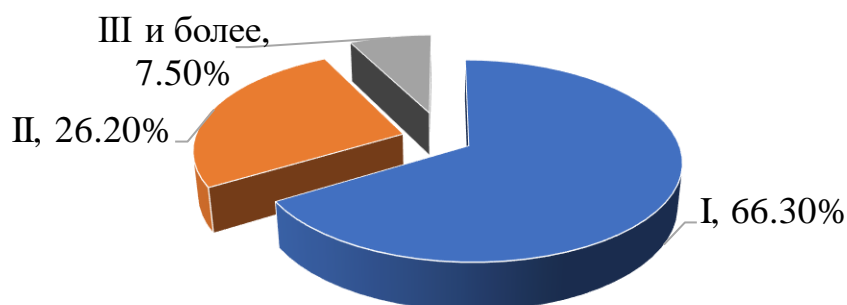


Рисунок 3 – Оперативные вмешательства по поводу эндометриоза в группе пациенток с РГЭ, %

Нами изучена структура оперативных вмешательств у данной когорты пациенток. Выявлено, что у всех женщин первой группы выполнены оперативные

вмешательства на яичниках (резекция) по поводу эндометриоидных кист и коагуляция очагов эндометриоза в связи с перитонеальным эндометриозом. У 71,2% из них проведено иссечение очагов эндометриоза брюшины малого таза. У трети пациенток (31,3%) исследуемой группы в связи с диагностированием РЦЭ было произведено иссечение последнего. Колоректальная хирургия выполнена у 28,8% пациенток («шейвинг» кишки у 16,3%, сегментарная резекция у 12,5%).

Из анамнеза мы уточнили возраст женщин на момент первого оперативного вмешательства в группе с рецидивом ГЭ. Основная доля данной когорты женщин (71,3%) находилась в возрастном диапазоне от 16 до 30 лет и 28,7% из них – от 31 до 39 лет. На момент поступления в стационар возраст пациенток составил $35,24 \pm 4,98$ лет (от 23 до 49 лет). Установлено, что пациенткам с рецидивом ГЭ было $29,22 \pm 5,3$ года (от 16 лет до 45) и они были значимо моложе женщин второй группы ($29,22 \pm 5,3$ против $35,8 \pm 4,8$ лет соответственно, $p < 0,0001$). Данный аспект, возможно, является важным фактором в развитии и агрессивности течения эндометриоза (Таблица 9).

Таблица 9 – Возраст пациенток с ГЭ на момент первого вмешательства по поводу эндометриоза

Параметры	Рецидив ГЭ I группа n=80	Первичные ГЭ II группа n=120	P-value
Средний возраст пациенток, лет	$29,22 \pm 5,3$	$35,8 \pm 4,8$	<0,0001
Min	16	23	
Max	45	49	

После предшествующего оперативного лечения в анамнезе 81,3% пациенток первой группы получали противорецидивную гормональную терапию различными группами препаратов (диеногест 2 мг (57,5%), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (17,5%), КОК (20,0%), внутриматочные системы с левоноргестрелом (2,5%)). Длительность противорецидивной терапии составила 9 (6; 12) месяцев.

Значимых различий в продолжительности безрецидивного промежутка в зависимости от групп получаемых гормональных препаратов не выявлено.

Пациентки второй группы также получали консервативное лечение до операции с целью снижения болевого синдрома, а также в качестве предоперационной подготовки (диеногест 2 мг (13,3%), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (4,2%), КОК (4,2%), внутриматочные системы с левоноргестрелом (2,5%)). Длительность противорецидивной терапии составила 6 (6;12) месяцев (Таблица 10).

Таблица 10 – Гормональная терапия у пациенток в исследуемых группах

Группа препаратов	Рецидив ГЭ I группа n=80		Первичные ГЭ II группа n=120	
	абс.	%	абс.	%
Диеногест, 2 мг	46	57,5	16	13,3
КОК	16	20,0	5	4,2
Дидрогестерон, 10 мг	3	3,75	5	4,2
аГнРГ	14	17,5	5	4,2
Ригивидон	-	-	1	0,83
Левоноргестрел	2	2,5	1	0,83
Новаринг	-	-	1	0,83
Длительность терапии	9 (6; 12)	6 (6;12)		

Данные представлены как абсолютное число пациенток, %; данные представлены как Me (Q1; Q3)

У пациенток исследуемых групп основными клиническими проявлениями КРЭ были боли внизу живота (80,8%), диспареуния (62,3%), дисменорея (57,5%), кишечные симптомы (слизь в кале (38,9%), кровь в кале (21,9%), тенезмы (50,2%), запоры (54,2%)) перед или в первые дни менструации. Время от момента появления клинической картины до оперативного вмешательства (продолжительность заболевания) составила 4 (2; 7) года и было значимо продолжительнее у пациенток с рецидивом заболевания (6 (4; 10) лет против 3 (2; 5) лет соответственно, при $p < 0,05$) (Рисунок 4).

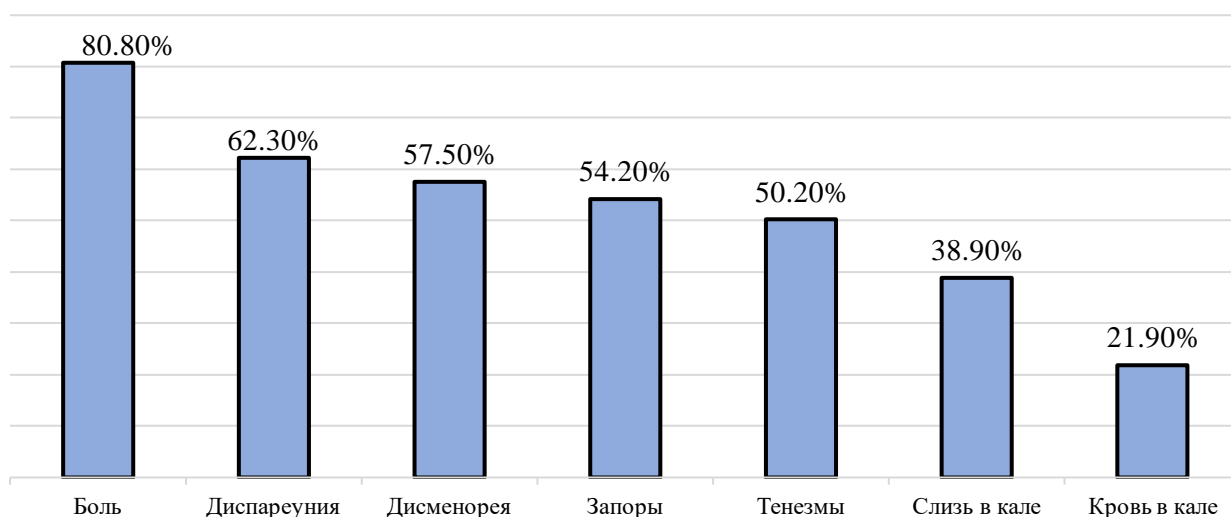


Рисунок 4 – Клинические проявления ГЭ, %

В группе пациенток с рецидивом ГЭ значимо чаще встречались такие жалобы как диспареуния (78,8% против 45,8%, при $p < 0,0001$), дисменорея (77,5% против 37,5%, при $p < 0,0001$), вздутие живота (63,8% против 24,2%, при $p < 0,0001$), тенезмы (68,8% против 31,6%, при $p < 0,0001$), запоры (70,0% против 38,3%, при $p < 0,0001$), гематохезия (28,8% против 15,0%, при $p = 0,03$), диарея (68,8% против 30,8%, при $p < 0,0001$) по сравнению с пациентками с впервые выявленным ГЭ. Другие клинические проявления были без значимых статистических различий (Таблица 11).

Таблица 11 – Основные симптомы пациентов исследуемых групп

Симптомы \ Группы пациенток	Рецидив ГЭ Группа I n=80		Первичные ГЭ Группа II n=120		P-value
	абс.	%	абс.	%	
Гастроинтестинальные симптомы:					
Диарея	55	68,8	37	30,8	<0,0001
Запоры	56	70,0	46	38,3	<0,0001
Ложные позывы к дефекации (тенезмы)	55	68,8	38	31,6	<0,0001
Гематохезия	23	28,8	18	15,0	0,03
Вздутие живота	51	63,8	29	24,2	<0,0001
Слизь в кале	37	46,3	38	31,6	0,0526

Продолжение Таблицы 11

Симптомы \ Группы пациенток	Рецидив ГЭ Группа I n=80		Первичные ГЭ Группа II n=120		P-value
	абс.	%	абс.	%	
Тошнота, рвота	3	3,8	2	1,6	0,6439
Дизурические расстройства	12	15,0	22	18,3	0,6725
Межменструальные кровянистые выделения	38	47,5	19	15,8	<0,0001
Болевой синдром:					
Диспареуния	63	78,8	55	45,8	<0,0001
Боли в прямой кишке	4	5,0	6	4,0	0,7405
Дисменорея	62	77,5	45	37,5	<0,0001
Затруднение отхождения газов	4	5,0	2	1,6	0,3520

Данные представлены как абсолютное число пациенток, %; χ^2 тест

При сборе анамнеза пациенток в группе с рецидивом ГЭ у 10,0% (n=8) клинически рецидив заболевания не проявлялся (подгруппа «бессимптомного» течения). Рецидив эндометриоза выявлен при планировании беременности, при УЗИ малого таза – диагностированы эндометриоидные кисты яичников. В группе рецидива ГЭ продолжительность безрецидивного течения в среднем составила $14,07 \pm 17,96$ месяцев после проведенного хирургического лечения.

3.2. Хирургическое лечение пациенток с глубоким эндометриозом

После проведенного дообследования всем пациенткам выполнено оперативное вмешательство. Практически всем женщинам (99,0%) оперативное вмешательство выполнено лапароскопическим доступом. У 1,0% из них выполнена конверсия на лапаротомию ввиду выраженного спаечного процесса в брюшной полости и малого таза и невозможности обеспечить безопасный оперативный

доступ и высокие риски ятрогении. У 2-х пациенток операция выполнена путем «открытой» лапароскопии по Хассону ввиду массивного спаечного процесса ввиду ранее перенесенных открытых вмешательств.

Всем женщин с ГЭ (n=200) проведен оптимальный объем операции с максимальным иссечением эндометриоидных инфильтратов, в том числе иссечение эндометриоидного инфильтрата толстой кишки. Из них сегментарная резекция кишки выполнена 64,5%, «шейвинг» кишки – 38,5%. Наиболее часто эндометриозом поражался ректосигмовидный отдел кишки (88,2%) реже, илеоцекальный угол (3,1%), подвздошная кишка (3,9%) и аппендикс (4,7%). Мультифокальные поражения встречались у 5,5% (ректосигмоидный отдел в сочетании с тонкой кишкой) (Таблица 12). При резекции кишки наиболее часто анастомоз был сформирован «конец в бок» (Рисунок 5).

Таблица 12 – Уровень резекции кишки и тип анастомоза

Отделы кишки, тип анастомоза	ГЭ n=127		Рецидив ГЭ Группа I n=67		Первичные ГЭ Группа II n=60	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ректосигмоидный отдел	112	88,2	60	75,0	52	43,3
Илеоцекальный угол	4	3,1	3	3,8	1	0,8
Подвздошная кишка	5	3,9	4	5,0	1	0,8
Аппендэктомия	6	3,0	-	-	6	5,0

Данные представлены как абсолютное число пациенток, %

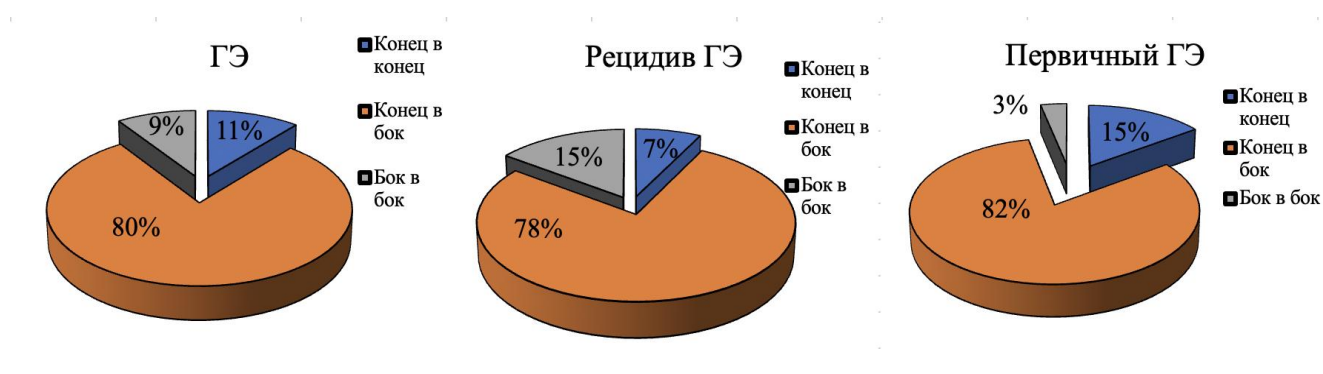


Рисунок 5 – Тип анастомоза при выполненной сегментарной резекции кишки

У 91,0% пациенток КРЭ сочетался с РЦЭ, в связи с чем выполнялось иссечение последнего. Из этого процента резекция влагалища была у 11,5% в связи с поражением слизистой. У пациенток, которым был выполнен «шейвинг» кишки РЦЭ встречался у 42,3%, с резекцией кишки – у 57,7%. Всем пациенткам с прорастанием РЦЭ во влагалище выполнена резекция влагалища и «шейвинг» кишки.

Больше, чем у половины пациенток эндометриоидный инфильтрат сочетался со спаечным процессом, что требовало выполнения адгезиолизиса в 62,5%. Резекции яичников была выполнена у 56,0% пациенток.

У 39,0% пациенток с КРЭ имело место поражение мочеточников и мочевого пузыря, в связи с чем им проведен уретеролиз (27,0%), иссечением эндометриоза пузырно-маточной складки (10,0%), уретероцистоанастомоз (1,0%), резекция мочевого пузыря (0,5%) и нефрэктомия (0,5%).

У каждой 10 (11,5%) пациентки с резекцией влагалища и с иссечением колоректального инфильтрата сочеталось с выведением колостомы у 7,5% с целью снижения рисков несостоятельности анастомоза в раннем послеоперационном периоде (Таблица 13).

Пациенткам с рецидивом ГЭ в 2 раза чаще выполнялся адгезиолизис с иссечением стенок серозоцеле (83,8% против 48,3% и 18,8% против 5,8% соответственно, при $p < 0,0001$ и $p = 0,008$), в 2,5 раза чаще – сальпингэктомия (22,5% против 9,2%, при $p = 0,016$), в 3 раза чаще – уретеролиз (43,8% против 15,8%, при $p < 0,0001$) по сравнению с группой женщин без операции по поводу эндометриоза (Таблица 13).

Таблица 13 – Объем оперативного вмешательства у пациенток с ГЭ

Группы исследования	ГЭ n=200		Рецидив ГЭ I группа n=80		Первичные ГЭ II группа n=120		P-value
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Объем операции							1-2
Лапароскопия	196	98	77	96,3	119	99,2	0,35
Открытая лапароскопия	2	1	1	1,3	1	0,8	0,66
Лапаротомия	2	1	2	2,5	-	-	-
Резекция яичников:	112	56,0	45	56,3	67	55,8	-
двухсторонняя	85	42,5	35	43,8	50	41,7	0,88
односторонняя	27	13,5	10	12,5	17	14,0	0,9
Иссечение РЦЭ	182	91,0	79	98,8	103	85,8	0,004
Сальпингоовариолизис	118	59,0	46	57,5	72	60,0	0,08
Сальпингэктомия	29	14,5	18	22,5	11	9,2	0,016
Адгезиолизис	125	62,5	67	83,8	58	48,3	<0,0001
Иссечение стенок серозоцеле	22	11,0	15	18,8	7	5,8	0,008
Миомэктомия	23	11,5	7	8,8	16	13,3	0,44
ХГТ	63	31,5	28	35,0	36	30,0	0,56
Резекция влагалища	23	11,5	7	8,8	16	16,3	0,44
Гистерэктомия	2	1,0	1	1,3	1	0,8	0,66
Колоректальная хирургия:	200	100					
Сегментарная резекция кишки	129	64,5	67	83,8	62	51,6	<0,0001
Дисковидная резекция	2	1,0	-	-	2	1,6	-
«Шейвинг» кишки	77	38,5	20	25,0	57	47,5	0,002
Выведение стомы	15	7,5	8	10	7	5,8	0,41
Операция на мочевыводящих путях:	78	39,0	47	58,8	31	25,8	<0,0001
Уретеролиз	54	27,0	35	43,8	19	15,8	<0,0001
Резекция мочеточника	2	1,0	1	1,3	1	0,8	0,66

Продолжение Таблицы 13

Объём операции	ГЭ n=200		Рецидив ГЭ I группа n=80		Первичные ГЭ II группа n=120		P-value
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Резекция мочевого пузыря	1	0,5	-	-	1	0,8	-
Иссечение пузырно-маточной складки	20	10,0	10	12,5	10	8,3	0,47
Нефрэктомия	1	0,5	1	1,3	-	-	-
Внутриматочная хирургия (гистероскопия):	197	98,5	79	98,8	118	98,0	-
Разрушение внутриматочных синехий	3	1,5	3	3,8	-	-	-
Полипэктомия	8	4,0	6	7,5	2	1,6	0,09
Бужирование цервикального канала	2	1,0	1	1,3	1	0,8	0,66
Биопсия эндометрия	197	98,5	79	98,8	118	98,0	0,72

Данные представлены как абсолютное число пациенток, %; χ^2 тест

В группе РГЭ отмечается значимо большая продолжительность операции с большей кровопотерей ($147,44 \pm 57,163$ минут против $122,58 \pm 35,34$ минут при $p < 0,0001$ и $201,3 \pm 122,21$ мл против $174,58 \pm 103,10$ мл, при $p < 0,0001$) по сравнению с пациентками с первичным ГЭ (Рисунок 6). Средняя продолжительность пребывания пациенток в стационаре в группе РГЭ была значимо продолжительней по сравнению с пациентками с первичным ГЭ ($7,98 \pm 6,27$ против $4,65 \pm 1,12$, при $p < 0,05$)

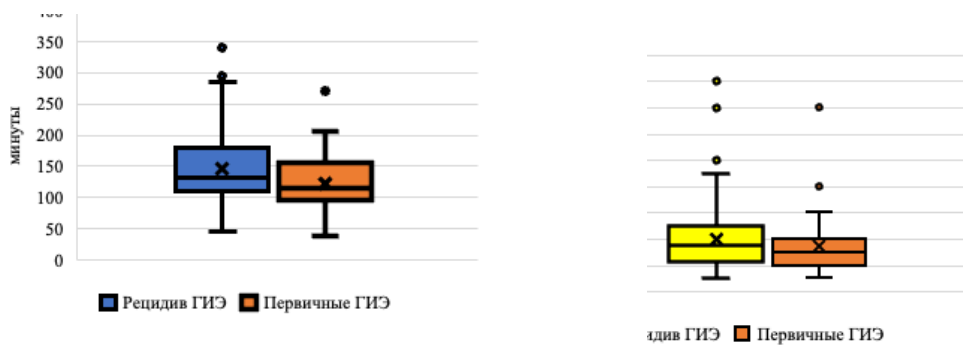


Рисунок 6 – Длительность оперативного вмешательства (в минутах) и объём интраоперационной кровопотери (мл)

Таким образом хирургическое лечение у пациенток с РГЭ отличается большей продолжительностью, большей кровопотерей и большей технической сложностью, обусловленной наличием выраженного рубцово-спаечного процесса в брюшной полости, инфильтрацией стенки кишки и дистальных отделов мочевыводящих путей, требующих более частого выполнения резекции кишки и уретеролиза, в отличие от группы с впервые выявленным ГЭ.

Ретроспективно с целью возможной ранней диагностики ГЭ толстой кишки нами детализированы клинические проявления ГЭ при выполненной резекции и «шейвинге» кишки. Установлено, что у пациенток с резекцией кишки практически в 2 раза чаще встречались гастроинтестинальные жалобы (диарея, запоры, тенезмы,

примесь крови в кале, вздутие живота, слизь в кале в период менструации) по сравнению с женщинами, которым был выполнен «шейвинг» кишки (Таблица 14).

Таблица 14 – Кишечные симптомы у пациенток исследуемых групп

Группы исследования	ГЭ n=200		«Шейвинг» кишки n=77		Резекция кишки n=123		P-value
	абс	%	абс	%	Абс	%	
Кишечные симптомы							
Диарея	92	46	26	33,7	66	53,7	0,007
Запоры	102	51	22	28,6	80	65,0	<0,001
Ложные позывы к дефекации (тенезмы)	93	46,5	21	27,2	72	58,5	<0,001
Кровь в кале	41	20,5	6	7,8	35	28,4	<0,001
Вздутие живота	80	40	14	18,2	66	53,6	<0,001
Слизь в кале	75	37,5	11	14,3	64	52,0	<0,001
Тошнота, рвота	5	2,5	1	1,3	4	3,2	0,4
Боли в прямой кишке	10	5	3	3,9	7	5,7	0,57
Затруднение отхождения газов	6	3	1	1,3	5	4,0	0,27

Данные представлены как абсолютное число пациенток, %; χ^2 тест

Проведен сравнительный анализ выполненных объёмов операции в анамнезе с объёмом операции на момент настоящего вмешательства. Мы отметили, что во время нашей операции был выраженный спаечный процесс, что потребовало более частого выполнения адгезиолизиса и более редкого выполнения резекции яичников по поводу эндометриом (83,0% против 30,0% и 100% против 43,8% соответственно, при $p < 0,05$). Также обнаружили, что в случае предыдущего «шейвинга» кишки аналогичная операция была выполнена повторно у 6,3% и в 10,0% случаев потребовалась сегментарная резекция. Однако, в группе пациентов с ранее выполненной резекцией кишки потребовался «шейвинг» – у 5,0%, а повторная резекция была необходима в 7,5% случаев. У 16,3% (n=13) пациенток в анамнезе был выполнен «шейвинг» кишки, на момент нашего вмешательства потребовалось выполнить повторный «шейвинг» – у 38,5% (n=5), резекцию кишки – у 61,5% (n=10).

Иссечение РЦЭ было выполнено у 31,3% (n=25) пациенток во время предшествующих операции. Каждой третьей из них (9;36) было в последующем проведено сочетанное иссечение РЦЭ и инфильтрата кишки. У пациенток с ранее иссеченным РЦЭ (n=25) в последующем каждой 8-й (19;76) требовалось выполнить резекцию кишки. Полученные данные свидетельствует либо о недостаточно полном объеме проведенного оперативного вмешательства и агрессивности эндометриоза и отсутствием и/или не продолжительной гормональной противорецидивной терапии (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительная характеристика объемов оперативных вмешательств в группе пациенток с рецидивом ГЭ

Рецидив ГЭ n=80	Операции в анамнезе		Операция на момент исследования		P-value	
	абс.	%	абс.	%		
Резекция яичников	80	100	35	43,8	<0,05	
Коагуляция очагов эндометриоза	80	100	-	-	-	
Иссечение очагов эндометриоза	57	71,2	80	100	<0,05	
Иссечение РЦЭ	25	31,3	79	98,8	<0,05	
Адгезиолизис	24	30	67	83,8	<0,05	
Сегментарная резекция кишки	10	12,5	Shaving	4	40	-
			Резекция	6	60	-
«Шейвинг» кишки	13	16,3	Shaving	5	38,5	-
			Резекция	8	61,5	-

Данные представлены как абсолютное число пациенток, %; χ^2 тест.

При анализе глубины инвазии, размеров и мультифокальности поражения колоректального инфильтрата не выявлено значимых различий между группами исследования в размерах инфильтрата. Однако, выявлены значимые различия между глубиной инвазии в группах исследования, значимо чаще встречалась глубокая инвазия колоректального инфильтрата в группе рецидива по сравнению с группой с первичным ГЭ (83,5% против 51,6%, при $p < 0,0001$) (Таблица 16).

Таблица 16 – Глубина и размеры колоректального инфильтрата у пациенток исследуемых групп

Группы исследования Параметры	ГЭ n=200		Рецидив ГЭ I группа n=80		Первичные ГЭ II группа n=120		P-value
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Глубина прорастания инфильтрата:							
Серозный слой	77	38,5	20	25,0	57	47,5	0,002
Глубже серозного слоя	129	64,5	67	83,5	62	51,6	<0,0001
Размеры инфильтрата, см	3,4 (4;6,4)		3,2 (4;6,8)		3,6 (4;6)		>0,05
Мультифокальность поражения	11	5,5	7	8,5	4	3,3	0,1

Данные представлены как абсолютное число пациенток, %; χ^2 тест; Me (Q1; Q3).

3.3. Результаты клинико-инструментальных методов обследования

После стандартного предоперационного обследования всем пациенткам с ГЭ проведен гинекологический осмотр с бимануальным и ректальным исследованием. При исследовании сводов влагалища и шейки матки в зеркалах, позади шейки в заднем своде у 11,5% визуализировались багрово-синюшные кисты «глазки». При бимануальном исследовании у 76,0% пальпировался на задней поверхности шейки матки плотное, бугристое, не смещаемое, болезненное при пальпации образование, в среднем размер инфильтрата составил $2,5 \pm 1,5$ см (от 1 см до 4,5 см) (Рисунок 6).

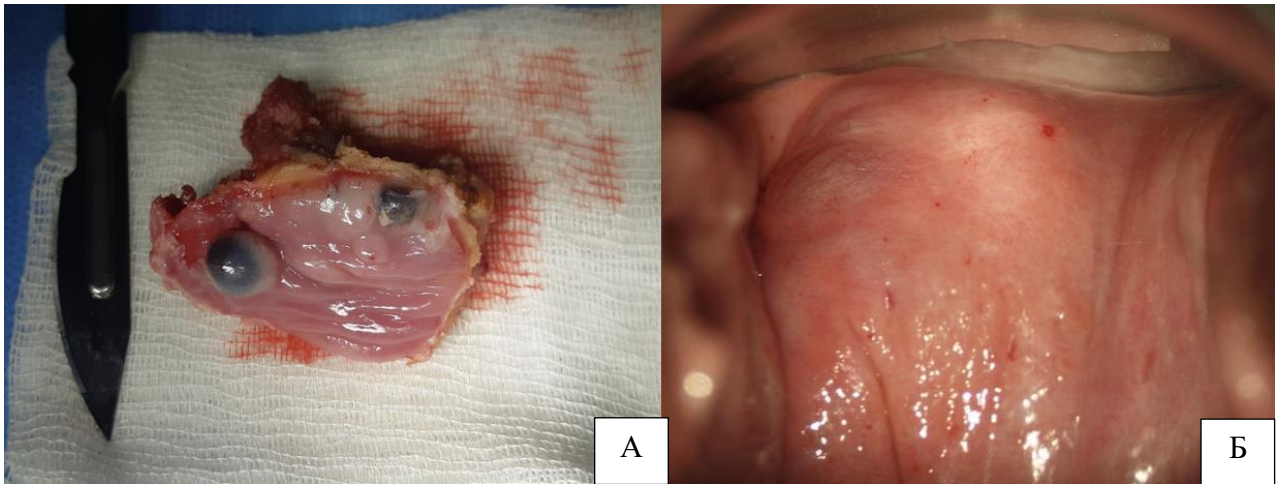


Рисунок 7 – А. Резецированный фрагмент заднего свода влагалища с эндометриоидным инфильтратом; Б. Эндометриоидные гетеротопии – в виде красного «глазка» на задней стенке влагалища

По результатам ректального осмотра у 4,0% пациенток пальпировалась отечная слизистая вокруг плотного бугристого образования, которое при пальпации было болезненное и не смещаемое.

По результатам трансвагинального УЗИ кисты яичников выявлены у 56,3% в группе с рецидивом ГЭ (двухсторонние кисты яичников – у 43,8%, односторонние – 2,5%), во второй группе – у 55,7% (двухсторонние – у 41,7%, односторонние – у 14,0%). Эндометриоз кишки диагностирован в группе с рецидивом ГЭ в 28,8% случаев, с впервые выявленным заболеванием у 11,7 % ($p=0,0003$). УЗИ признаки аденомиоза чаще диагностировались в группе рецидива ГЭ чем в группе с впервые выявленным ГЭ (77,5% против 65,0%, при $p<0,0001$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Данные УЗИ малого таза

Показатели \ Группы исследования	Рецидив ГЭ I группа n=80	Первичные ГЭ II группа n=120	P-value
Длина тела матки, см	5,4 (1,1-9,0)	5,3 (3,8-12,7)	0,121
Передне-задний размер матки, см	4,5 (2,8-9,9)	4,4 (2,8-12,6)	0,0045
Ширина матки, см	5,4 (1,1-8,8)	5,4 (3,3-9,6)	0,57
Правый яичник, P1, см	3,1 (1,2-8,5)	3,4 (1,7-8,9)	0,017
Правый яичник, P2, см	2,2 (0,6-7,8)	2,3 (1,0-11,8)	0,53
Правый яичник, P3, см	2,1 (0,6-8,5)	2,3 (1,2-7,4)	0,022

Продолжение Таблицы 17

Показатели	Группы исследования		Первичные ГЭ		P-value
	Рецидив ГЭ I группа n=80	Первичные ГЭ II группа n=120			
Объем правого яичника, см ³	7,6 (0,52-46,9)		8,8 (1,1-66,7)		0,165
Диаметр кисты справа, см ³ ²	2,5 (0,2-8,0)		5,3 (1,0-9,97)		0,005
Левый яичник, P1, см	3,1 (1,2-9,2)		3,5 (1,8-9,0)		0,049
Левый яичник, P2, см	2,1 (0,7-6,6)		2,3 (1,2-6,1)		0,068
Левый яичник, P3, см	2,3 (0,8-11,7)		2,5 (1,0-7,0)		0,093
Объем левого яичника, см ³	7,4 (0,7-52,8)		1,1 (2,0-7,9)		0,016
Диаметр кисты слева, см ³ ²	1,25 (0,5-4,5)		1,8 (1,0-6,2)		0,054
РЦЭ, абс./%	57	71,3	33	27,5	<0,0001
Колоректальный эндометриоз, абс./%	26	32,5	14	11,6	0,0003
Аденомиоз, абс./ %	62	77,5	78	65	<0,0001
Миома матки, абс./ %	26	2,5	15	12,5	0,0005

Данные представлены как медиана с min и max значениями; ¹абсолютное число пациенток, %; χ^2 тест. ²тест Манна-Уитни

При МРТ органов малого таза КРЭ описывали как инфильтрат неправильной формы, расположенный по задней стенке матки с фиксацией и инвазией инфильтрата в стенку кишки до мышечного слоя, сдавливающий и суживающий просвет кишки. Эндометриоз в правой половины ободочной кишки, определялся как инфильтрат без четких контуров, с мелкими кистозными включениями, с признаками прорастания петли подвздошной кишки, с деформацией и сужением, выше уровня инфильтрата отмечаются раздутые и расширенные петли кишечника до 5,0 см – косвенные признаки тонкокишечной непроходимости (Рисунок 8А).

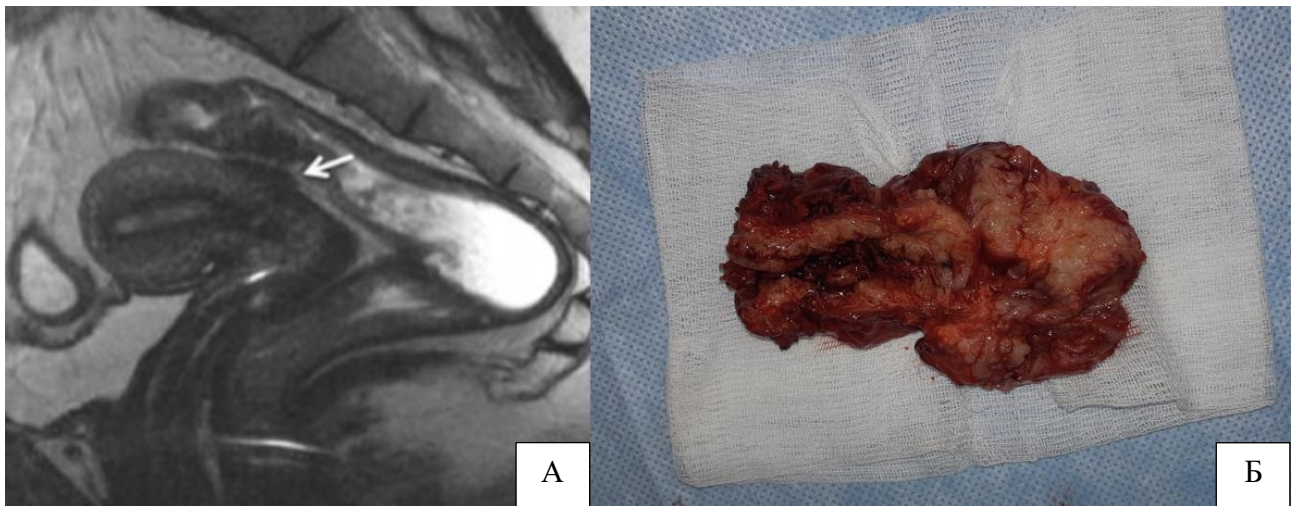


Рисунок 8 – А МРТ исследование. Стрелка указывает на прорастание эндометриоидного инфильтрата в стенку кишки; Б Резецированный фрагмент толстой кишки с эндометриоидным инфильтратом (размер 10,0 x 5,0 см)

Эндометриоз толстой кишки, описан как гипоинтенсивные включения неправильной формы, с фиксацией кишки к задней поверхности матки (11,0%), с сужением просвета кишки (12,0%). В среднем размер инфильтрата составил $2,92 \pm 1,12$ см (от 1 см до 6,5 см). У 27,5% описано инвазия эндометриоидного очага в стенку кишки: в серозный слой (15,3%), в мышечный слой (57,6%), во все слои (27,1%). Во второй и первой группах выявлен единственный случай (1,0% из 200 пациентов) компрессии дистального отдела мочеточника, с расширением проксимального отдела до 2,5 см в диаметре и чашечно-лоханочного комплекса с формированием гидронефроза правой почки.

По результатам колоноскопии КРЭ определялся как нависающее экзофитное образование полушаровидной формы, суживающее и деформирующее просвет кишки более чем на 1/3. У 66,0% пациенток в среднем размеры инфильтрата $5,7 \pm 3,2$ см (от 2 до 15 см). При инструментальной пальпации образование плотное, неподвижное, не смещаемое при контакте с аппаратом, не осадняется. У пациенток с КРЭ расстояние от ануса до инфильтрата в среднем составило $14,37 \pm 3,37$ см (от 7 до 16 см). У 6,3% пациенток были косвенные признаки прорастания серозного слоя кишки, у 18,0% – мышечного, у 27,0% – подслизистого, у 25,5% – слизистого слоя. Деформация просвета на 1/3 выявлена у 45,0% пациенток, деформация и сужение

просвета на 2/3 – у 21,0%. Мультифокальное поражение было у 4,5% женщин (эндометриоз толстой кишки в сочетании с тонкой кишки) (Рисунок 8).

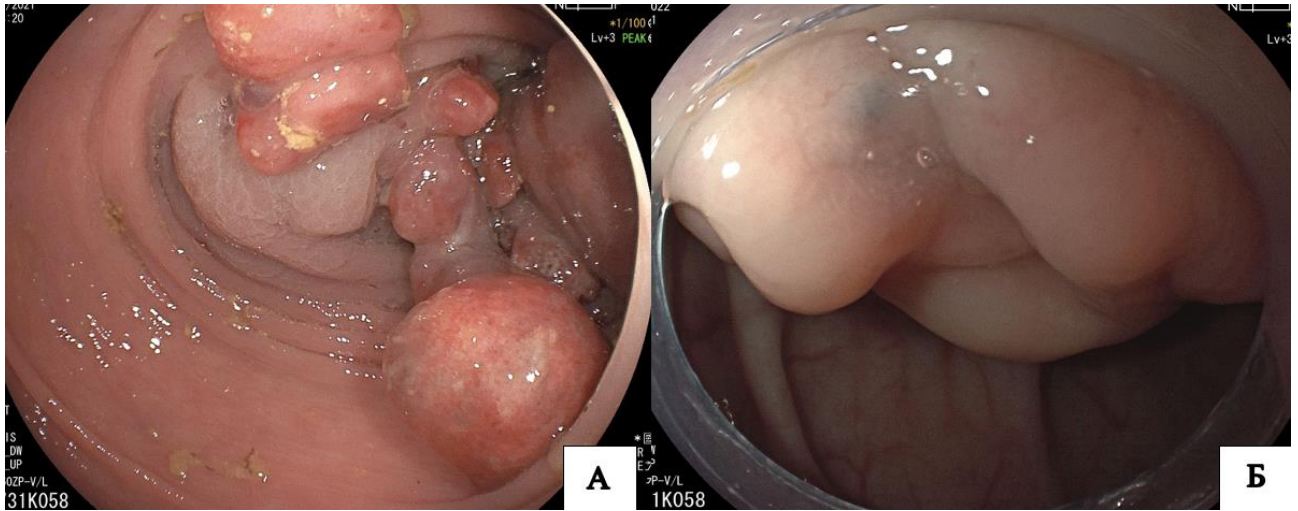


Рисунок 9 – Диагностическая колоноскопия. Эндометриоидный инфильтрат, прорастающий слизистый (А) и подслизистый (Б) слой толстой кишки

3.4. Послеоперационные осложнения

В группах с ГЭ у 8,0% пациенток послеоперационный период протекал с осложнениями. В соответствии с классификацией Clavien-Dindo [61] диагностированы осложнения III А и III В степени.

III А осложнения были диагностированы у 4 (2,0%) пациенток. Было выявлено нагноение послеоперационной раны, что потребовало хирургического вмешательства, снятия швов с последующей ежедневной санацией послеоперационной раны с одномоментной сменой антибактериальной терапии.

III В осложнения выявлены – у 4 (2,0%) пациенток. В раннем послеоперационном периоде на 4–7 сутки диагностирована несостоятельность анастомоза после операции. У 1 пациентки (0,5%) на 4 сутки выявлен посткоагуляционный некроз кишки в области выполненного «шейвинга», что потребовало выполнения лапароскопии с выведением стомы. У другой пациентки на 1-е сутки после

оперативного вмешательства выявлено внутрикишечное кровотечение в области сформированного анастомоза, что потребовало эндоскопического вмешательства и клипширование кровоточащего сосудов в области анастомоза. У 2-х пациенток (1,0%) на 4-е сутки послеоперационного периода по данным трансвагинального УЗИ выявлена гематома в малом тазу, что требовало релапароскопии с санацией и дренированием малого таза.

У 1 женщины 8-е сутки послеоперационного периода осложнились мочевым перитонитом в следствие перфорации мочеточника, что потребовало повторного оперативного вмешательства и выполнения ушивания перфоративного отверстия мочеточника с санацией и дренированием малого таза.

Также у 2-х пациенток в позднем послеоперационном периоде диагностирован влагалищно-кишечный свищ после одномоментной резекции влагалища и сегментарной резекции кишки.

Пациенты с ГЭ относятся к пациентам высокого риска послеоперационных осложнений, что требует дополнительного оснащения медицинского учреждения, высококласной хирургической и реанимационной бригады, корректного подбора антибактериальной терапии, возможной послеоперационной реабилитацией и психологической помощи.

ГЛАВА 4. МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЛУБОКОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования мы провели ИГХ исследование экспрессии рецепторов EphA1, EphA4, EphB4, а также маркеров роста (рецептор к белку VEGF) и апоптоза (Caspase3, bcl2) в эутопическом эндометрии и колоректальном инфильтрате (КРИ). Из всей когорты пациенток с ГЭ для ИГХ выбраны 23 образца с рецидивом заболевания; 29-образцов с впервые выявленным ГЭ. Группу сравнения составили пациентки без эндометриоза (с трубно-перитонеальным бесплодием, n=40).

4.1. Анализ экспрессии эфриновых рецепторов в железистых клетках эутопического эндометрия и колоректального инфильтрата пациенток с глубоким эндометриозом

В современной литературе имеются единичные исследования о рецепторах эфрина (EphA1, EphA4 и EphB4) при эндометриозе, но достаточно обширно представлены данные при злокачественных процессах. Рецептор EphA1 при злокачественных образованиях (ЗНО) играет важную роль в передаче сигнального пути, который обеспечивает механизмы пролиферации, инвазии и миграции клеток. Выявлена положительная корреляция между экспрессией рецептора EphA1 и худшим прогнозом развития рака печени и колоректального рака [56,57].

Рецептор EphA4 экспрессируется не только в злокачественных опухолях, но и в нервной ткани, где рецептор играет важную роль в формировании нервной ткани и регулирует синаптическую пластичность в головном мозге взрослого человека. Отмечено, что EphA4 участвует в развитие нейродегенеративных

заболевании (амиотрофический склероз, болезнь Альгеймера), злокачественных новообразованиях (раке молочной железы, предстательной железы, меланоме) [58].

В зарубежной литературе существуют данные об экспрессии рецептора EphB4 в различных очагах эндометриоза по сравнению с эндометрием пациенток без эндометриоза (с трубно-перитонеальным бесплодием) [103]. Учитывая, что рецептор EphB4 со своим лигандом ephrinB2 играют важную роль в развитии и ремоделировании эмбриональных сосудов, а также участвуют в формировании патологического ангиогенеза при ЗНО. В одном из исследований был разработан ингибитор киназы рецептора EphB4 – NVP-BHG712, данный ингибитор киназы регулирует активность рецептора EphB4. В исследовании *in vivo* ингибитор NVP-BHG712 ингибирует ангиогенез через рецептор VEGF [170]. В другом зарубежном исследовании провели анализ рецептора EphB4 и его ингибитора NVP-BHG712 при перитонеальном эндометриозе на модель *in vivo*. В результате исследования выявлено, что при ингибировании рецептора EphB4 подавляется васкуляризация и рост эндометриоидных имплантов. Следовательно рецептор EphB4 может представлять собой перспективную фармакологическую мишень для лечения различных форм эндометриоза [38].

Учитывая, что ГЭ имеет схожие патогенетические механизмы с ЗНО, однако недостаточно данных по исследованию эфринных рецепторов при ГЭ. Мы предположили, что рецепторы эфрина (EphA1, EphA4 и EphB4) могут быть высоко информативны при прогнозировании заболевания.

Выявлена высокая экспрессия рецептора EphA1 в железистых клетках эутопического эндометрия и колоректального инфильтрата по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$). Небезынтересным является факт высокой экспрессии рецептора EphA1 у пациенток с рецидивом ГЭ по сравнению с группой пациенток с впервые выявленным заболеванием в колоректальном инфильтрате (Таблица 18, рисунок 9).

Таблица 18 – Уровень экспрессии рецептора ErhA1 в железистых клетках эутопического эндометрия и колоректального инфильтрата

Группы	ГЭ n=52	РГЭ I группа n=23	ПГЭ II группа n=29	Группа сравнения III группа n=40	Р	Р
	1	2	3	4	1-4	2-3
Локализация						
Эутопический эндометрий	200 (200;200)	200 (200;200)	200 (200;200)	100 (50;200)	>0,05	0,06
КРИ	200 (200;200)	200 (200;200)	200 (100;200)		0,0009	0,01

Данные представлены как Me (Q1; Q3), U-тест Манна-Уитни

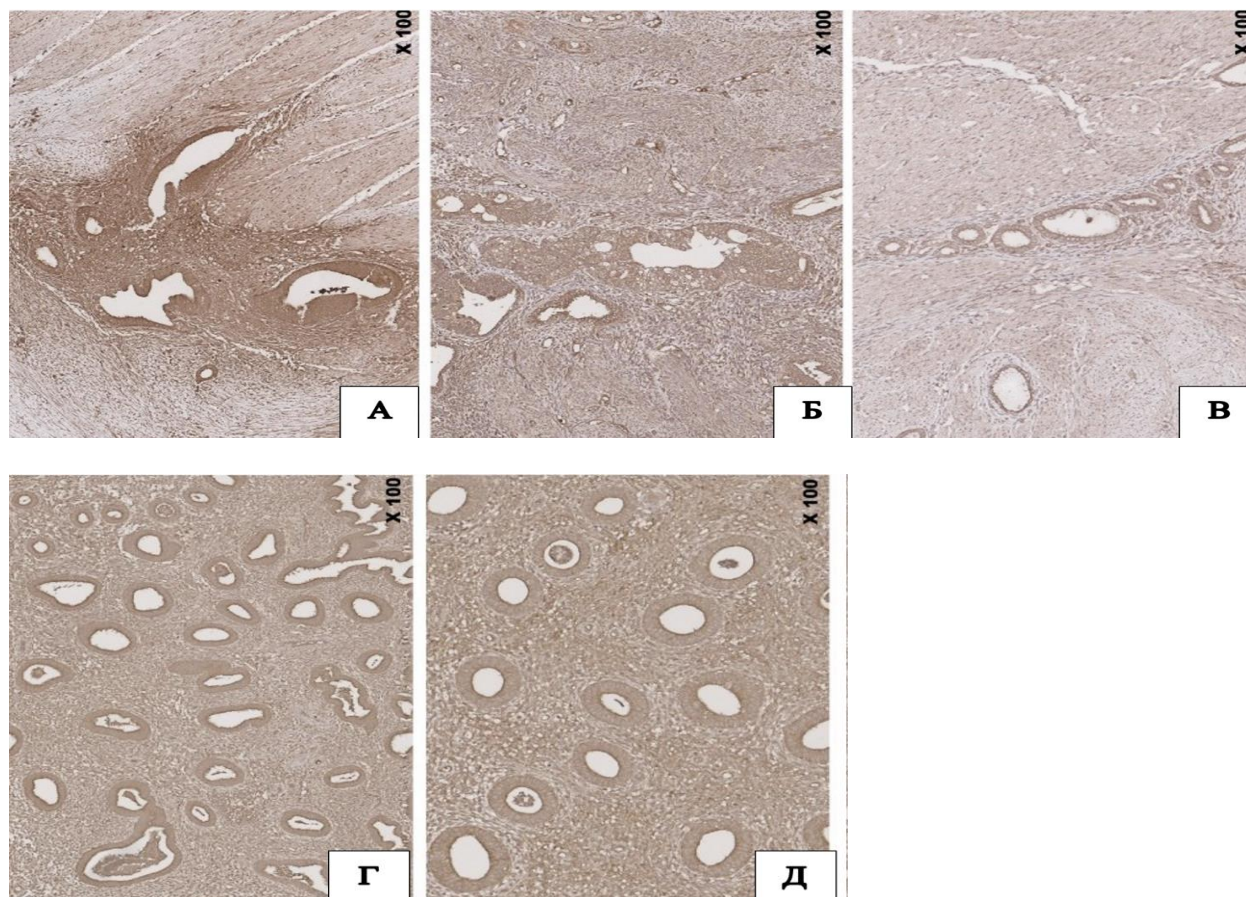


Рисунок 10 – А. Эутопический эндометрий пациенток с рецидивом ГЭ; Б. Эутопический эндометрии пациенток с первичным ГЭ. В. Эутопический эндометрии группы сравнения; Г. Эктопический эндометрии пациенток с рецидивом ГЭ; Д. Эктопический эндометрии пациенток с впервые выявленным ГЭ

При анализе экспрессии рецептора EphA4 в железистых клетках эу- и эктопического эндометрия обнаружены значимые статистические различия в группе глубокого эндометриоза по сравнению с эутопическим эндометрием контрольной группы. Установлена высокая экспрессия EphA4 в эутопическом эндометрии и КРИ у пациенток с ГЭ, в отличие от группы сравнения. Не выявлено значимых различий в рецепторе EphA4 между группой рецидива ГЭ и впервые выявленного ГЭ в эу- и эктопическом эндометрии (Таблица 19).

Таблица 19 – Уровень экспрессии рецептора EphA4 в железистых клетках эутопического эндометрия и колоректального инфильтрата

Группы	ГЭ n=52	РГЭ I группа n=23	ПГЭ II группа n=29	Группа сравнения III группа n=40	Р	Р
	1	2	3	4	1-4	2-3
Локализация						
Эутопический эндометрий	200 (180;200)	200 (180;270)	200 (180;200)	180 (90;200)	0,0005	0,91
КРИ	200 (200;258,8)	200 (200;255)	200 (195;240)		0,0002	0,76

Данные представлены как Me (Q1; Q3), U-тест Манна-Уитни

Учитывая значимые различия в экспрессии рецептора EphA4 нами проведен ROC– анализ уровня экспрессии рецептора эфрина EphA4 эутопического эндометрия женщин с ГЭ. Выявленная высокая экспрессия рецептора EphA4 связана с большей площадью под кривой (AUC= 0,7192, $p < 0,005$) по сравнению с экспрессией этого же рецептора группы контроля (AUC=0,6007, $p < 0,005$). Наилучшей точкой отсечения соответствовало значению 165 у.е. (чувствительность 88,89% ДИ 76,50 – 95,16%, специфичность 40,54% ДИ 26,35– 56,51%) (Рисунок 11).

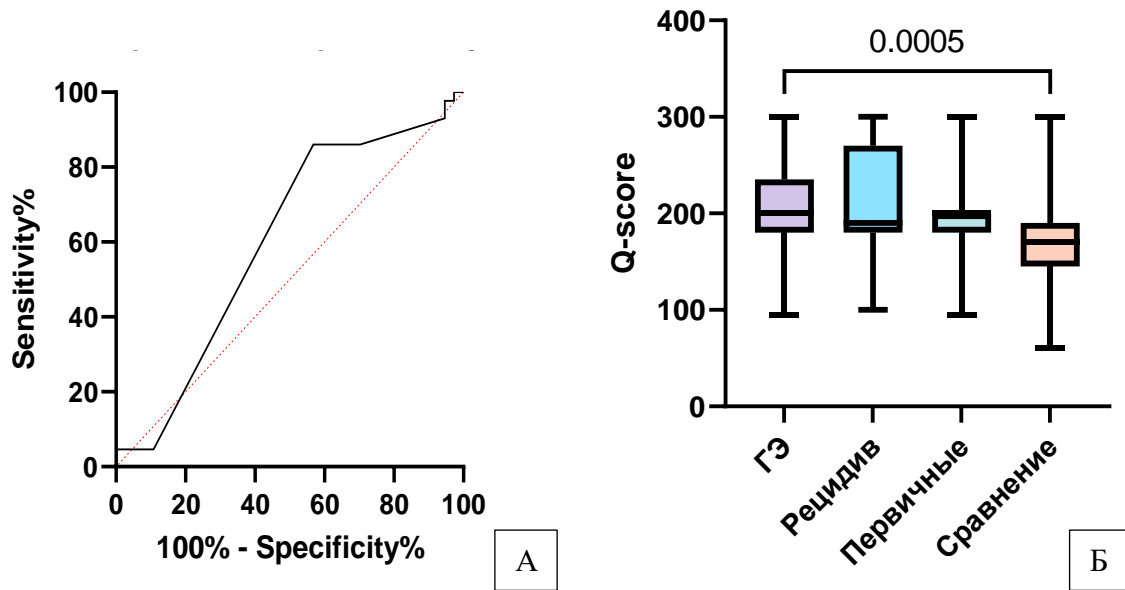


Рисунок 11 – А. ROC – анализ экспрессии рецептора EphA4 в эутопическом эндометрии пациенток с ГЭ. Б. Сравнительный анализ экспрессии рецептора EphA4 в железах эндометрия в группах исследования

Учитывая проведенный регрессионный анализ рецептор EphA4 можно рассматривать в качестве диагностического маркера ГЭ.

При ИГХ анализе выявлена высокая экспрессия рецептора EphB4 в эутопических образцах и в образцах КРИ по сравнению с эутопическим эндометрием женщин контрольной группы ($p < 0,005$). В группе женщин с впервые выявленным ГЭ выявлена высокая экспрессия рецептора EphB4 в эутопическом эндометрии по сравнению с пациентками в группе с рецидивом ГЭ (Таблица 20, рисунок 12).

Таблица 20 – Уровень экспрессии рецептора EphB4 в железистых клетках эутопического эндометрия и колоректального инфильтрата

Группы	ГЭ n=52		РГЭ I группа n=23		ПГЭ II группа n=29		Группа сравнения III группа n=40		P	P
	1	2	3	4	1-4	2-3				
Локализация	90 (50;100)	50 (10;80)	100 (50;100)	20 (0;100)	0,04	<0,00 01				
Эутопический эндометрий	95 (55;160)	75 (12,5;100)	95 (90;180)		0,04	0,2				

Данные представлены как Me (Q1; Q3), U-тест Манна-Уитни

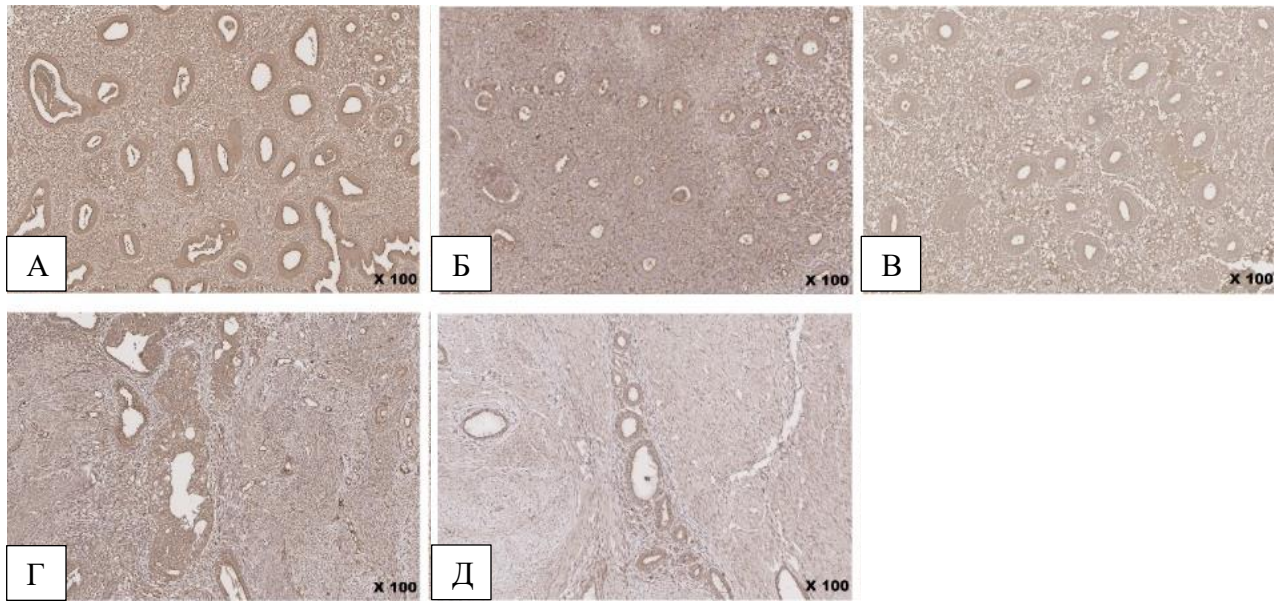


Рисунок 12 – А. Эутопический эндометрии пациенток с рецидивом ГЭ; Б. Эутопический эндометрии пациенток с первичным ГЭ; В. Эутопический эндометрии группы сравнения; Г. Эктопический эндометрии пациенток с рецидивом ГЭ; Д. Эктопический эндометрии пациенток с впервые выявленным ГЭ

Учитывая значимые различия в экспрессии рецептора EphB4 нами проведен ROC– анализ уровня экспрессии рецептора EphB4 в эутопического эндометрия пациенток с ГЭ. Было обнаружено, что экспрессия рецептора EphB4 была связана с более высокой площадью под кривой ($AUC= 0,74$, $p<0,005$) по сравнению с экспрессией рецептора EphB4 группы сравнения ($AUC=0,5$, $p<0,005$) (рисунок 12). На основании проведенного регрессионного анализа рецептора EphB4 в эутопическом эндометрии пациенток с ГЭ установлена наилучшая диагностическая экспрессии рецептора EphB4, значение соответствует 77 у.е. и более (с чувствительностью 68,57% и специфичностью 64,52%). При пороговом значении 77 у.е. и более может быть выставлен диагноз ГЭ.

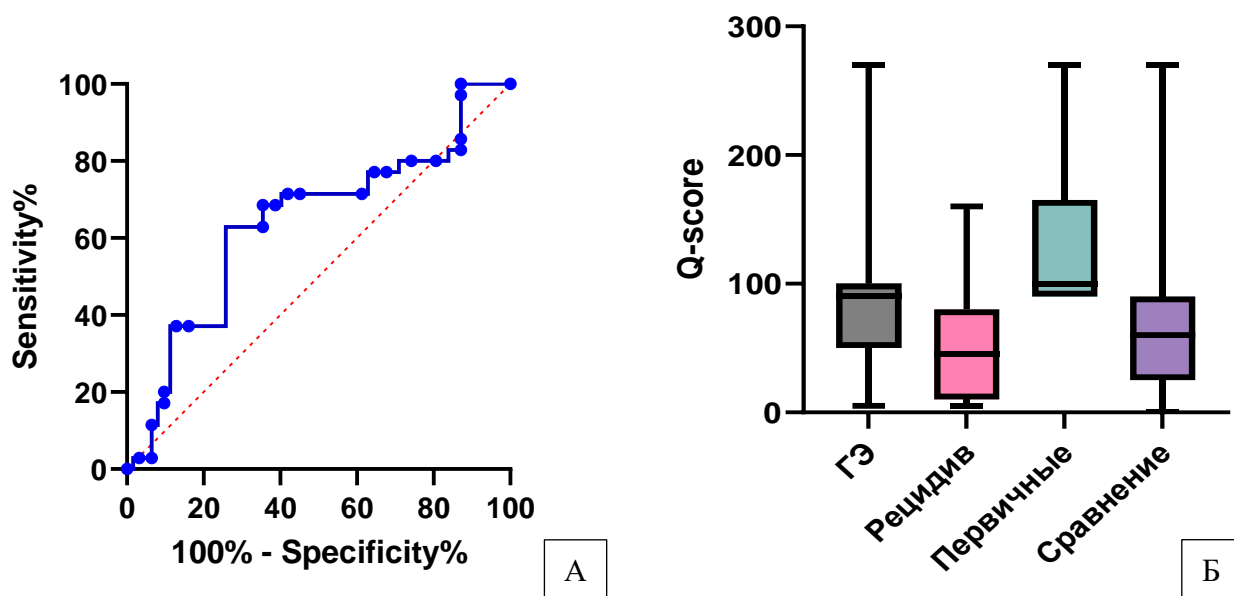


Рисунок 13 – А. ROC – анализ экспрессии рецептора EphB4 в атипичном эндометрии пациенток с ГЭ (AUC= 0,74, $p < 0,005$ с чувствительностью 68,57% и специфичностью 64,52%). Б. Сравнительный анализ уровня экспрессии рецептора EphB4 в железах эндометрия в группах исследования

Таким образом высокая экспрессия рецептора EphB4 выявлена в атипичном эндометрии пациенток в группе с первичным ГЭ, что возможно можно использовать на этапе диагностики и выявления начальных форм ГЭ. У пациенток с выявленной экспрессией рецептора EphB4 можно провести дополнительное дообследование (МРТ малого таза, колоноскопия) с целью определения дальнейшей тактики лечения без явных проявлений гастроинтестинальных симптомов.

4.2. Анализ экспрессии фактора роста эндотелия сосудов у пациенток с глубоким эндометриозом

Неоангиогенез лежит в основе формирования эндометриоза, в котором непосредственно участвует фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Исследования

показали, что женщины с эндометриозом имеют более высокий уровень VEGF в перитонеальной жидкости по сравнению с группой женщин без эндометриоза.

Нами был проведен сравнительный анализ уровня экспрессии рецептора к белку VEGF в железистых клетках эу- и эктопического эндометрия пациенток с ГЭ по сравнению с эутопическим эндометрием женщин без эндометриоза.

Выявлено, что в железистых клетках эу- и эктопического эндометрия пациенток с ГЭ экспрессия рецептора к белку VEGF значимо ниже у пациенток без эндометриоза. Кроме того экспрессия рецептора к белку VEGF выше у пациенток группы рецидива ГЭ в эутопическом эндометрии по сравнению с впервые выявленным ГЭ ($p < 0,005$). Обнаружено, что в группе рецидива заболевания выше экспрессия чем в группе первичного ГЭ (Таблица 21).

Таблица 21 – Уровень экспрессии VEGF в железистых клетках эутопического эндометрия и колоректального инфильтрата

Группы	ГЭ n=52	РГЭ I группа n=23	ПГЭ II группа n=29	Группа сравнения III группа n=40	P	P
Локализация	1	2	3	4	1-4	2-3
Эутопический эндометрий	100 (90;100)	100 (100;200)	90 (73,8;100)	95 (90;140)	0,004	0,0003
КРИ	100 (100;200)	180 (100;200)	100 (80;170)			

Данные представлены как Me (Q1; Q3), U-тест Манна-Уитни

Таким образом экспрессия рецептора к белку VEGF при исследовании эндометрия может быть маркером эндометриоза и рецидива ГЭ.

Сравнительный анализ экспрессии к рецептору белка VEGF в эу- и эктопическом эндометрии в группе рецидива ГЭ по сравнению с группой контроля может свидетельствовать об активности ангиогенеза в железистых клетках эндометрия. Учитывая, что в эндометрии выявлена экспрессия VEGF в первой группе по сравнению со второй группой, что может свидетельствовать о

неоваскуляризации в группе с рецидивом и при дальнейшем исследовании может служить маркером рецидива ГЭ.

4.3. Анализ экспрессии факторов апоптоза у пациенток с глубоким эндометриозом

Апоптоз является главным механизмом в поддержании клеточного гомеостаза путем гибели старых нормально не функционирующих клеток. Апоптоз клеток эу- и эктопического эндометрия регулируется различными факторами, к одним из них относят Bcl-2 и Caspase-3. В зарубежной литературе есть данные, что у пациенток с эндометриозом клетки эутопического эндометрия менее чувствительны к апоптозу по сравнению с эутопическим эндометрием пациенток без эндометриоза [172, 173, 218]. Кроме устойчивости к апоптозу существуют данные, что эктопический эндометрий пациенток с эндометриозом сильно васкуляризирован, что необходимо для лучшей имплантации клеток эктопического эндометрия [174].

Исходя из вышесказанного, нами принято решение оценить экспрессию рецепторов апоптоза (Bcl – 2 и Caspase – 3) в эу- и эктопическом эндометрии пациенток с ГЭ и выполнить сравнительный анализ с эутопическим эндометрием пациенток группы сравнения.

При ИГХ ткани эу- и эктопического эндометрия выявлена высокая экспрессия рецептора Bcl – 2 в группе пациентов с ГЭ по сравнению с контрольной группой ($p=0,04$). Других значимых различий в экспрессии рецептора Bcl – 2 в группах не выявлено (Таблица 22).

Таблица 22 – Уровень экспрессии Vcl – 2 в железистых клетках эутопического эндометрия и колоректального инфильтрата

Группы исследования	ГЭ n=52	РГЭ I группа n=23	ПГЭ II группа n=29	Группа сравнения III группа n=40	Р	Р
	1	2	3	4	1-4	2-3
Локализация						
Эутопический эндометрий	100 (100;200)	100 (40;200)	130 (100;200)	80 (0;100)	0,04	0,13
Колоректальный инфильтрат	100 (65;175)	100 (60;200)	95 (80;100)		0,13	0,68

Примечание: данные представлены как Me (Q1; Q3), U-тест Манна-Уитни

Caspase – 3 играет важную роль в активации апоптоза. Мы изучили экспрессию Caspase – 3 в исследуемых группах, анализ показал высокую экспрессию рецептора Caspase – 3 в группе пациенток с ГЭ по сравнению с контрольной группой ($p=0,03$), других значимых различий в экспрессии рецептора Caspase – 3 в группах не было выявлено (Таблица 23).

Таблица 23 – Уровень экспрессии Caspase – 3 в железистых клетках эутопического эндометрия и колоректального инфильтрата

Группы исследования	ГЭ n=52	РГЭ I группа n=23	ПГЭ II группа n=29	Группа сравнения III группа n=40	Р	Р
	1	2	3	4	1-4	2-3
Локализация						
Эутопический эндометрий	200 (100;300)	200 (100;300)	200 (195;300)	180 (100;200)	0,03	0,4
Колоректальный инфильтрат	145 (100;200)	100 (100;200)	200 (100;235)		0,26	0,25

Данные представлены как Me (Q1; Q3), U-тест Манна-Уитни

Таким образом снижение экспрессии Bcl – 2 и Caspase – 3 могут препятствовать апоптозу и привести к аномальному росту клеток эндометрия и формированию эндометриоидных имплантов.

На следующем этапе исследования проведен корреляционный анализ маркеров исследования, в ходе анализа выявлена взаимосвязь между экспрессией рецептора EphA4, EphB4 и Bcl – 2 в железистых клетках эутопического эндометрия пациенток с глубоким эндометриозом. Выявлена умеренно прямая корреляция между рецептором EphB4 и рецептором Bcl – 2 в железистых клетках эутопического эндометрия ($r=0,38$, $p<0,005$). В тоже время, между экспрессией рецептора EphA4 и Bcl – 2 в железистых клетках эутопического эндометрия наблюдается обратная умеренная корреляция ($r= 0,4$, $p<0,005$) (Рисунок 12). При корреляционном анализе обнаружена статистически значимая связь между экспрессией рецепторов EphA4, EphB4 и bcl–2 в эутопическом эндометрии пациенток с ГЭ, что может свидетельствовать о влиянии сигналов рецепторов EphA4 и EphA4 на механизмы апоптоза.

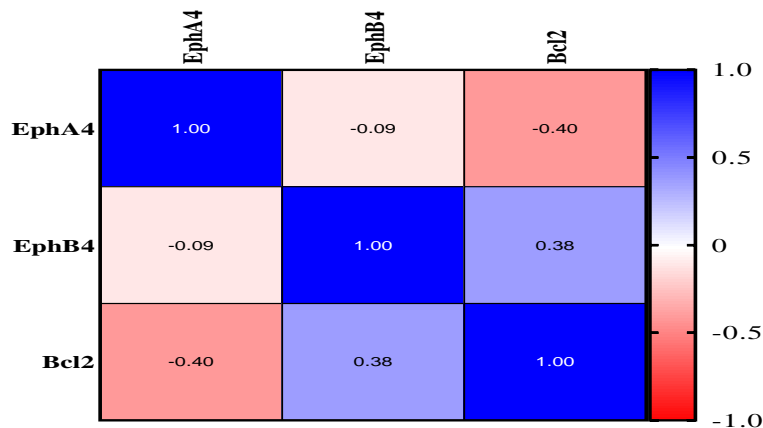


Рисунок 14 – Корреляционная матрица относительного содержания рецепторов EphA4, EphB4, bcl–2 в эутопическом эндометрии пациенток с ГЭ (коэффициент корреляции $\pm 0,3 < r > \pm 0,69$ – средней корреляционной связи)

В результате исследования мы выявили высокую экспрессию рецепторов эфрина (EphA1, EphA4 и EphB4) и ангиогенного фактора роста эндотелия сосудов (рецептора к белку VEGF) в эу- и эктопическом эндометрии пациенток с ГЭ по

сравнению с эу- и эктопическим эндометрием пациенток без эндометриозом. Однако, выявлена высокая экспрессия рецептора EphB4 в эутопическом эндометрии пациенток с впервые выявленным эндометриозом по сравнению с эутопическим эндометрием женщин с рецидивом заболевания ($p < 0,0001$). Также выявлено высокая экспрессия рецептора EphA1 в колоректальном инфильтрате пациенток с рецидивом ГЭ по сравнению с эктопическим эндометрием пациенток с впервые выявленным ГЭ ($p < 0,005$). При ИГХ анализе выявлена высокая экспрессия рецептора в белку VEGF в эу- и эктопическом эндометрии пациенток с рецидивом ГЭ по сравнению с группой с впервые выявленным ГЭ ($p < 0,005$). Таким образом в качестве возможных диагностических маркеров ГЭ можно рассмотреть рецепторы эфрина (EphA1, EphA4 и EphB4), а в качестве маркера рецидива ГЭ можно использовать рецептор EphA4 в эктопическом эндометрии.

Для возможного прогнозирования рецидива глубокого эндометриоза нами разработана математическая модель на основании изучаемых клинических, морфологических и ИГХ данных пациенток с ГЭ при помощи многофакторного логистического регрессионного анализа, который позволил построить модель прогноза развития рецидива ГЭ с вычислением его вероятности в соответствии с математическим выражением (1) [219].

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (1)$$

где p – вероятность наступления рецидива ГЭ;

$z = b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_i \cdot x_i + \dots + b_n \cdot x_n + a$ – линейная комбинация предикторов модели [219]

e – математическая константа равная 2,72 [219]

При выполнении многофакторного логистического регрессионного анализа в пошаговом режиме из совокупности всех клинических параметров изложенных в работе и ИГХ данных выделены 5 предикторов – факторов риска рецидива ГЭ (возраст пациентки на момент первой операции, продолжительность заболевания,

экспрессию рецептора EphA1 в эктопическом эндометрии, экспрессия рецептора к белку VEGF в эу- и эктопическом эндометрии) значимые в соответствии с критерием Вальда, совокупность которых обеспечивает наибольший вклад в математическую модель. Результаты моделирования представлены списком переменных, включенных в модель, коэффициенты уравнения логистической регрессии (В), их статистическая значимость (р) [219], оцененной при помощи критерия Вальда (Таблице 24).

В соответствии с полученными результатами наибольший вклад в математическую модель рецидива ГЭ оказывает возраст пациенток, продолжительность заболевания, экспрессия EphA1 в эктопическом эндометрии, экспрессия рецептора к белку VEGF в эу- и эктопическом эндометрии. Соответствует этим показателям значения Exp (В), которые в вычислительном плане являются значениями отношения шансов для каждого фактора риска, включенного в модель [219] (Таблица 24).

Таблица 24 – Основные результаты бинарной логистической регрессии

Факторы риска рецидива ГЭ	X	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	ст.с в.	p	Exp (B)
Возраст на момент операции	X1	-0,121	0,063	3,726	1	0,04	0,886
Период заболевания, лет	X2	0,396	0,143	7,691	1	0,006	1,486
EphA1, эктопический эндометрий	X3	0,026	0,010	6,943	1	0,008	1,027
VEGF, эутопический эндометрий	X4	0,026	0,009	8,307	1	0,004	1,027
VEGF, эктопический эндометрии	X5	0,021	0,008	7,184	1	0,007	1,022
Константа		-7,813	3,784	4,264	1	0,039	0,000

При подстановке полученных значений коэффициента В и математической константы ($e=2,72$) из таблицы 24 в уравнение (1) получим выражение для прогноза вероятности развития [219] рецидива ГЭ (2).

$$P = \frac{1}{1+2,72^{-(7,81+(0,121)*x_1+0,396*x_2+0,026*x_3+0,026*x_4+0,021*x_5)}} * 100\% \quad (2)$$

где p – вероятность возникновения рецидива ГЭ;
 e – математическая константа 2,72;
 x_1 - x_5 значения переменных

В результате проведенного исследования математическая модель риска рецидива ГЭ обладает чувствительностью 97,3% и специфичностью 85,7%, точность математической модели составляет 93,1% (Таблица 25).

Таблица 25 – Чувствительность, специфичность и точность математической модели факторов риска ГЭ

Наблюдаемые			Предсказанные		
			Рецидив		Процент правильных прогнозов
			0	1	
Группа	Рецидив ГЭ	0	36	6	85,7
		1	2	72	97,3
	Общая процентная доля				93,1

В разработанной математической модели рисков рецидива ГЭ полученные результаты были подвергнуты ROC–анализу, на основании которого построена ROC–кривая (Рисунок 15).

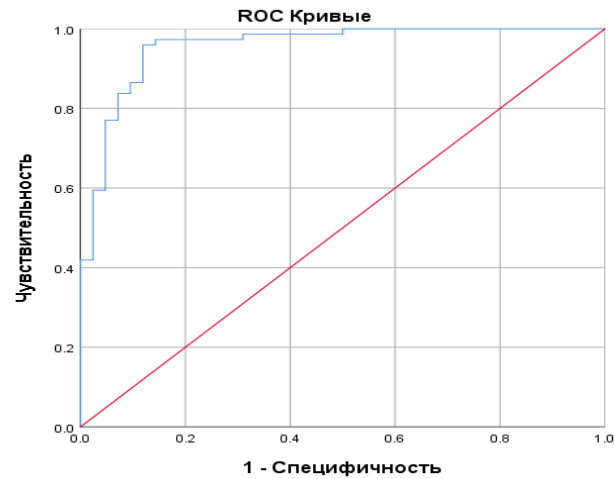


Рисунок 15 – ROC–кривая в разработанной математической модели рисков рецидива ГЭ

В разработанной прогностической модели рецидива ГЭ площадь под ROC-кривой составила (AUC) 0,956 (95% CI: 0,918–0,994), что свидетельствует о высокой прогностической способности разработанной модели.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

ГЭ – тяжелая форма эндометриоза, который многие годы протекает бессимптомно [55, 175]. У данного заболевания отсутствует специфическая симптоматика, а само заболевание диагностируется на более поздних стадиях, когда патогенетическая терапия недостаточно эффективна [176]. Единственным эффективным методом лечения ГЭ является хирургическое лечение с иссечением всех эндометриоидных инфильтратов [177]. При тяжелых формах ГЭ с вовлечением в эндометриоидный инфильтрат мочеточников, стенку кишки, мочевого пузыря и других органов с целью снижения рисков рецидива заболевания необходимо выполнять иссечение инфильтрата с частью пораженного органа. Однако, радикальные мероприятия могут приводить к тяжелым послеоперационным осложнениям вплоть до летального исхода пациентки. Даже после хирургического лечения с последующей патогенетической гормональной терапией возникает рецидив эндометриоза [178, 179, 180].

К сожалению, в отечественной и зарубежной литературе нет единого определения рецидива глубокого эндометриоза, каждый автор формулирует рецидива заболевания по-своему [181, 182]. По нашим данным под рецидивом глубокого эндометриоза следует понимать наличие одного или нескольких эндометриоидных инфильтратов, расположенных в полости малого таза и/или в брюшной полости с клиническими проявлениями в зависимости от локализации очага (гастроинтестинальные симптомы, дизурические расстройства, диспареуния, хронические тазовые боли) [183].

Неотъемлемой частью исследования является детальный анализ клинико-анамнестических данных пациенток с глубоким эндометриозом, включающий тщательный анализ жалоб женщин с ГЭ, анализ лабораторных и инструментальных данных пациенток с эндометриозом для выявления возможных рисков рецидива эндометриоза.

Л.Н. Лее и соавторы (2019г.) провели исследование, в котором определили взаимосвязь между эндометриозом и доброкачественными заболеваниями. В группу заболеваний вошли ФКМ, цистит, нетоксический зуб, железодефицитная анемия. В нашем исследовании мы не выявили взаимосвязи между доброкачественными заболеваниями и эндометриозом, однако в группе рецидива ГЭ значимо чаще встречались такие заболевания как ФКМ (37,5% против 7,5%, при $p < 0,0001$), хронический цистит (38,75% против 25,0%, при $p = 0,0385$) и миома матки (32,5% против 12,5%, при $p = 0,0005$) по сравнению с группой женщин с впервые выявленным ГЭ [183]. Также в эндометриоз-ассоциированным заболеваниям относятся такие заболевания как: лейомиома матки (частота встречаемости от 12,0 до 87,1%) [184, 185, 186], гиперплазия эндометрия (достигает 66,0%) [187], доброкачественные заболевания молочных желез (ФКМ) от 60,0% до 92,0% [188, 183].

В зарубежных исследованиях сообщается, что женщины с низкой массой тела значимо чаще страдают эндометриозом по сравнению с группой женщин с нормальной и/или избыточной массой тела [189, 190, 191]. Однако, мы не нашли в литературе данных о связи низкой массы тела и рисках рецидива ГЭ. В нашем исследовании в группе рецидива ГЭ значимо чаще встречался дефицит массы тела по сравнению с группой с впервые выявленным ГЭ (16,3% против 3,3%, при $p = 0,0032$).

При исследовании репродуктивного анамнеза, в группах исследования выявлено значимо более продолжительное бесплодие в группе рецидива ГЭ по сравнению с группой с впервые выявленным ГЭ ($5,432 \pm 3,53$ лет против $2,953 \pm 1,29$ года, при $p = 0,001$). Длительное бесплодие может быть фактором риска рецидива заболевания [91, 192]. Возможно длительное бесплодие в группе РГЭ связано не только с агрессивной формой эндометриоза, но и со сниженным овариальным резервом в связи с ранее перенесенными оперативными вмешательствами на яичниках.

Основными клиническими проявлениями ГЭ являются хроническая тазовая боль, включающая дисменорею и диспареунию, а другие клинические проявления

зависят от местоположения пораженного органа глубоким эндометриозом [193]. По результатам зарубежной литературы 85,0% пациенток с ГЭ предъявляют жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта [194]. Так в нашем исследовании хроническая тазовая боли встречалась у 80,8%, диспареуния у 62,3%, дисменорея у 57,7% пациенток с ГЭ. Помимо болевого синдрома у пациенток с ГЭ выявлены неспецифические гастроинтестинальные симптомы: диарея в первые дни менструального цикла у 68,8%, запоры у 70,0%, тенезмы у 68,8%, гематохезия у 28,8%, вздутие живота у 63,8%, слизь в кале у 46,3%, тошнота и рвота в первые дни менструального цикла у 3,8%. Данные, полученные в результате нашего исследования, не противоречили данным зарубежных авторов.

При сборе анамнеза пациенток в группе с рецидивом ГЭ у 10,0% клинически рецидив заболевания никак не проявлялся, эта подгруппа «бессимптомного» течения пациенток выявлен РГЭ, рецидив заболевания обнаруживался при УЗИ ОМТ. Однако, при тщательном и детальном сборе анамнеза регистрируются гастроинтестинальные симптомы у пациенток в группе рецидива. В зарубежной литературе мы не нашли данных о бессимптомном течение РГЭ, однако по данным различных авторов бессимптомное течение эндометриоза в популяции женщин достигает 25,0% [195, 196].

В группе рецидива ГЭ особое внимание уделено оперативному анамнезу по поводу эндометриоза. Мы обнаружили, что с каждым последующим вмешательством у женщин репродуктивного возраста прогрессирует заболевание. Так при первом оперативном вмешательстве выполняется коагуляция очагов эндометриоза, а при последующих вмешательствах требуется иссечение очагов эндометриоза и/или более радикальные меры с удалением части органа. При анализе полученных данных по оперативному анамнезу с данными зарубежной литературы мы выявили схожие данные в статье Sibide и соавторов (2014г), авторы утверждают, что количество операции коррелирует с тяжестью заболевания [169].

По данным M. Nisolle et al. (2019г.) частота РГЭ зависит от выполненного объёма оперативного вмешательства и напрямую коррелирует с длительностью

межрецидивного интервала. Так авторы отмечают высокую частоту рецидива и менее продолжительный межрецидивный интервал при «шейвинге» кишки чем при выполненной дисковидной и/или сегментарной резекции кишки [21]. Авторы расценивают рецидив заболевания, как образование новых эндометриодных имплантов или как следствие резидуального роста эндометриодных очагов в результате которого клинически проявляется эндометриоз. Рецидив эндометриоза может возникать не только в результате резидуального роста остановленных эндометриодных очагов, но и в результате ретроградных менструаций [77]. В нашем исследовании мы не можем оценить в результате какого механизма возник рецидив заболевания. Однако, отмечено, что в среднем после ранее проведенного комплексного лечения, включающего хирургическое лечение с последующей гормональной терапией, болевой синдром возобновлялся в среднем через $14,07 \pm 17,96$ месяцев. Клинически проявления РГЭ разнообразны, однако, основные клинические проявления рецидива эндометриоза – это болевой синдром. По данным другого зарубежного автора при сегментарной резекции кишки не было выявлено рецидива ГЭ за время наблюдения, однако, высокая частота рецидива ГЭ выявлена при «шейвинг» кишки – у 8,3% и дисковидной резекции – у 9,1%. Авторы отмечают, что при более радикальном хирургическом лечении возрастают риски послеоперационных осложнений [198]. В результате нашего исследования также выявлен РГЭ при ранее выполненном «шейвинге» кишки потребовалась сегментарная резекция у 10,0%, а повторный «шейвинг» кишки 6,3% пациенток. А пациенткам, которым в предыдущую операцию выполнена сегментарная резекция кишки «шейвинг» потребовался – 38,5%, повторная сегментарная резекция – 61,5%. Таким образом при ранее выполненной сегментарной резекции кишки существуют риски рецидива заболевания, но при повторной операции требуется менее радикальное оперативное вмешательство.

По данным литературы выявлена зависимость между возрастом пациенток и риском рецидива заболевания: молодой возраст способствует уменьшению продолжительности ремиссии заболевания после комплексного лечения, что скорее всего связано с более агрессивной формой эндометриоза у пациенток

раннего репродуктивного возраста и высокой концентрацией эстрогенов в крови [26]. В результате нашего исследования мы выявили, что пациентки группы рецидива ГЭ на момент первой операции были значимо моложе пациенток с впервые выявленным ГЭ ($29,22 \pm 5,3$ лет против $35,8 \pm 4,8$, при $p < 0,0001$). Исходя из вышеизложенного можно прийти к выводу, что чем моложе женщина на момент первой операции, тем выше риски рецидива ГЭ [199].

После проведенного хирургического лечения в группе РГЭ, только 81,3% получали гормональную терапию, продолжительность гормональной терапии составила 9 (6; 12) месяцев, продолжительность терапии статистически значимо не отличала в группах исследования и не зависела от группы препарата [199]. Проведенная комплексная терапия в сочетании с гормональным лечением недостаточно эффективна в предотвращении РГЭ из-за непродолжительности терапии. Таким образом гормональное лечение должно быть более длительным и соответствовать репродуктивным планам женщины [199, 200].

Хирургическое лечение пациенток с ГЭ сопровождается большим объемом операции и осложняется нарушением анатомии малого таза в связи со сформированным рубцово-спаечным процессом. Вышесказанное при восстановлении анатомии таза может осложниться ятрогенным повреждением смежных органов малого таза и/или брюшной полости. Так для более безопасного, но при этом более полного иссечения эндометриоза до операции необходимо определить степень вовлечения соседних органов в эндометриоидный инфильтрат [200, 201, 202, 203]. В результате ретроспективного анализа данных пациенток групп исследования в 100% была выполнена колоректальная хирургия, однако в группе рецидива ГЭ значимо чаще встречалась сегментарная резекция кишки по сравнению с группой с впервые выявленным ГЭ и наоборот значимо реже встречался «шейвинг» кишки (83,8% против 51,6%, при $p < 0,0001$ и 25,0% против 47,5%, при $p = 0,002$). Также выявлено что в группе с РГЭ в 2 раза чаще выполнялся адгезиолизис с иссечением стенок серозоцеле (83,8% против 48,3% и 18,8% против 5,8% соответственно, при $p < 0,0001$ и $p = 0,008$), в 2,5 раза чаще – сальпингэктомия (22,5% против 9,2%, при $p = 0,016$), в 3 раза чаще – уретеролиз (43,8% против 15,8%,

при $p < 0,0001$) по сравнению с группой женщин без операции по поводу эндометриоза. В проведенном исследовании оперативное вмешательство в группе с рецидивом ГЭ было более продолжительней по времени с большей кровопотерей ($147,44 \pm 57,163$ минут против $122,58 \pm 35,34$ минут при $p < 0,0001$ и $201,3 \pm 122,21$ мл против $174,58 \pm 103,10$ мл, при $p < 0,0001$) по сравнению с группой с первичным ГЭ. Также выявлены тяжелые послеоперационные осложнения в группах исследования, но значимых различий между группами не было выявлено. Частота встречаемости послеоперационных осложнений составила 8,0% пациенток с ГЭ и значимо не отличалась от данных зарубежных авторов и составляла 6,0% [178, 204, 220].

По данным Yongjiang Du et. al (2022г.) определили возможные факторы риска рецидива эндометриоза, так авторы отмечают, что эндометриомы яичников, ретрофлексия матки и длительность заболеванием эндометриоза является фактором риска рецидива эндометриоза и развитие ГЭ. Авторы не отмечают влияние возраста пациенток, ИМТ, паритета пациенток, уровня СА–125, однако выявили влияния длительности заболевания (более 5 лет), ретрофлексии матки и рецидив эндометриом яичников на развитие рецидива заболевания [206]. Из клиничко-anamнестических данных пациенток с РГЭ в нашем исследовании мы выявили основные факторы риска рецидива ГЭ – это молодой возраст пациенток на момент первой операции и продолжительность течения заболевания (более длительное течение заболевания является фактором риска РГЭ). Так, пациентки моложе $29,22 \pm 5,3$ лет относятся к группе высокого риска РГЭ [199, 220].

Возникновения рецидива эндометриоза и необходимость повторной операции может быть вызвано неполным иссечением очагов эндометриоза [79]. Возможно, что в группе рецидива ГЭ при первом оперативном вмешательстве выполнено неполное иссечение очагов эндометриоза, что привело к рецидиву ГЭ и более тяжелому течению заболевания с вовлечением соседних органов, что требует более радикального лечения. Однако, ранний дебют заболевания является фактором рецидивирующего течения эндометриоза, а частота рецидива растет с течением времени даже при более радикальной операции [207]. Busacca M (2006г)

обнаружили что молодой возраст является фактором риска рецидива эндометриоза (<34 лет). Авторы также отмечают, что вид эндометриоза влияет на рецидивирующее течение заболевания, так ГЭ чаще рецидивировал по сравнению с другими формами заболевания, т. е. по мнению автора ГЭ является фактором риска рецидива эндометриоза [81]. В нашем исследовании мы обнаружили в группе рецидива.

По данным различных авторов возрастает частота рецидива заболевания с увеличением сроков наблюдения пациенток с эндометриозом. Частота рецидива эндометриоза варьирует от 2,0 до 43,5% при этом к рецидиву заболевания относят не хирургически подтвержденный ГЭ, а возвращения клинических проявлений – симптомов боли. Наше исследование не противоречит данным зарубежных авторов, так в 90,0% рецидив эндометриоза проявляется хронической тазовой болью и гастроинтестинальными симптомами и только у 10,0% женщин РГЭ протекал бессимптомно.

Иссечение РЦЭ было выполнено у 31,3% (n=25) пациенток во время предшествующих операции. Каждой третьей из них (9;36) было в последующем проведено сочетанное иссечение РЦЭ и инфильтрата кишки. У пациенток с ранее иссеченным РЦЭ (n=25) в последующем каждой 8-й (19;76) требовалось выполнить резекцию кишки. Полученные данные свидетельствуют либо о недостаточно полном объеме проведенного оперативного вмешательства и агрессивности эндометриоза и отсутствием и/или не продолжительной гормональной противорецидивной терапии (Таблица 15).

Belghiti J (2013г) в своей работе отметили, что ректо-вагинальный свищ в послеоперационном периоде формировался у 4,5% женщин с низкой резекцией кишки с одномоментной резекцией влагалища без выведения протективной колостомы и у 3,0% несостоятельность анастомоза в случае низкой резекции кишки. Таким образом авторы пришли к выводу, с целью снижения послеоперационных осложнений необходимо формирование временной протективной стомы [211]. В нашем исследовании каждой 10 (11,5%) пациентки с резекцией влагалища и с иссечением колоректального инфильтрата сочеталось с

выведением колостомы – 7,5%. Колостома была сформирована с целью снижения рисков несостоятельности анастомоза в раннем послеоперационном периоде и формирования ректо-вагинального свища. Послеоперационный период у пациенток с сформированной колостомой протекал без осложнений, таким образом временная протективная стома может быть оправдана с целью снижения тяжелых послеоперационных осложнений.

Учитывая полученные результаты ИГХ исследования рецептор EphA1 может быть диагностическим маркером агрессивности эндометриоза и предиктором рецидива заболевания при исследовании КРЭ. Таким образом при хирургическом исследовании все отправляемые образцы должны быть подвергнуты ИГХ на рецептор EphA1, для отнесения в группу риска по рецидиву заболевания и выбора дальнейшей тактики ведения пациентки [209].

При исследовании маркера EphA4 достоверна повышена как в эндометрии, так и в стенке КРИ ($p < 0,05$). Исследование данного маркера может иметь важное диагностическое значение на этапе обследования женщины с жалобами на бесплодие, хронические тазовые боли, диспареунию, дисменорею, гематохезии для дифференциальной диагностики КРЭ с другими заболеваниями толстой кишки.

В нашем исследовании выявлена высокая экспрессия рецептора EphB4 в группе пациенток с ГЭ, однако экспрессия рецептора EphB4 выше в группе впервые выявленным ГЭ по сравнению с группой пациенток рецидива ГЭ. Таким рецептор EphB4 можно использовать в качестве маркера эндометриоза и в качестве маркера рецидива заболевания. Более низкая экспрессия рецептора EphB4 может говорить о более агрессивном процессе глубокого эндометриоза. Так в одном зарубежном исследовании выполнен анализ различных рецепторов эфрина группы В (EphB2, EphB3, EphB4, EphB6) при помощи мРНК при раке молочной железы. Авторы выявили высокий уровень экспрессии мРНК EphB2, EphB4 и EphB6 и лучший прогноз выживаемости в то время, как высокий уровень экспрессии мРНК EphB3 был связан с худшей выживаемостью пациенток с раком молочной железы. Результаты исследования свидетельствуют, что рецепторы эфрина В могут быть использованы в качестве прогностических маркеров рака молочной железы

[211,212]. В другом зарубежном исследовании оценили экспрессию рецепторов EphB (B2, B3 и B4) при помощи ИГХ анализа пациентов с раком мочевого пузыря. Авторы отмечают, что низкая экспрессия рецепторов эфрина (EphB2, EphB3 и EphB4) может быть прогностическим маркером инвазии опухолевых клеток в мышечный слой мочевого пузыря, что говорит об агрессивности опухоли [213, 210]. Таким образом данные зарубежных авторов не противоречат данным, полученным в нашем исследовании и рецептор EphB4 можно использовать в качестве маркера рецидива ГЭ.

Также в нашем исследовании мы провели анализ маркера в VEGF как в эндометрии, так и в очагах ГЭ и выполнили сравнительный анализ с группой сравнения. Выявлена высокая экспрессия рецептора VEGF в эу- и эктопическом эндометрии пациенток с рецидивом ГЭ, что может свидетельствовать об агрессивности заболевания и как следствие использовать рецептор VEGF в качестве маркера неинвазивной диагностики РГЭ путем получения пайпель-биопсии эндометрия. Сравнительный анализ экспрессии рецептора VEGF в эу- и эктопическом эндометрий пациенток с ГЭ по сравнению с группой сравнения может свидетельствовать об усилении ангиогенеза и отражать тяжесть заболевания.

Проведено исследование маркеров апоптоза Bcl – 2 и Caspase – 3 и проведен корреляционный анализ с рецепторами EphA1, EphA4 и EphB4 в эутопическом эндометрий. Выявлена слабая отрицательная корреляционная связь между рецептором EphA4 и Bcl – 2, тем самым при усилении экспрессии рецептора EphA4 снижается апоптотические действия Bcl – 2 в ткани эндометрия. Однако, выявлена умеренная корреляционная связь между рецептором EphB4 и Bcl – 2, при повышении активности передачи сигнального пути рецептором EphB4 повышается активность рецептора Bcl – 2, который активирует механизмы апоптоза. В результате полученных данных можно прийти к выводу, что рецепторы эфрина регулируют механизмы инвазии, миграции и апоптоза клеток эндометрия, что приводит к аномальному росту и инвазии вне полости матки, формируя глубокий эндометриоз.

ВЫВОДЫ

1. Глубокий эндометриоз рецидивирует в среднем спустя $14,07 \pm 17,96$ месяцев после проведенного хирургического лечения и клинически проявляется у 90,0% пациенток болевым синдромом (диспареуния 78,8%, дисменорея 77,5%), кишечными расстройствами (запоры 70%, тенезмы 68,8%, гематохезия 28,8%, вздутие живота 63,8%, диарея 68,8%). У 10,0% рецидив эндометриоза протекает бессимптомно и диагностируется при УЗИ органов малого таза.

2. У пациенток с рецидивом ГЭ глубокая инвазия колоректального инфильтрата в стенку кишки зарегистрирована у 83,5%, мультифокальное поражение кишки – у 8,5%, что в 1,5 и 2,5 раза чаще по сравнению с группой пациенток с впервые выявленным ГЭ.

3. Объем оперативного лечения пациенток с рецидивом ГЭ отличается большей сложностью, объемом кровопотери ($201,3 \pm 122,21$ мл против $174,58 \pm 103,10$ мл, при $p < 0,0001$) и продолжительностью ($147,44 \pm 57,163$ минут и $122,58 \pm 35,34$ минут) операции.

4. У пациенток с рецидивом ГЭ сегментарная резекция кишки выполнялась в 1,5 раза чаще, адгезиолизис с иссечением стенок серозоцеле - в 2 раза чаще, сальпингэктомия – в 2,5 раза чаще, уретеролиз – в 3 раза чаще по сравнению с группой женщин без операции по поводу эндометриоза.

5. Выявлен высокий уровень экспрессии рецепторов EphA1, EphA4 и EphB4 в железистых клетках эутопического эндометрия у пациенток с ГЭ по сравнению с группой пациенток без эндометриоза. Высокий уровень экспрессии рецептора EphB4 в эутопическом эндометрии отрицательно коррелирует с рецептором апоптоза bcl-2, что свидетельствует взаимосвязи рецепторов и более агрессивном течении заболевания.

6. Проведен ROC– анализ результатов количественного измерения экспрессии рецептора EphB4 в эндометрии женщин с ГЭ, наилучшей точкой

отсчета 77 у.е. с чувствительность 68,57% и специфичность 64,52%, таким образом рецептор EphB4 можно рассматривать в качестве маркера диагностики ГЭ.

7. У 33,7% пациенток с рецидивом ГЭ зарегистрировано два и более оперативных вмешательства. Обнаружена взаимосвязь между молодым возрастом пациентки на момент первого оперативного вмешательства и более агрессивной формой эндометриоза. Группой риска рецидива эндометриоза имеют пациентки перенесшие оперативные вмешательства в анамнезе по поводу эндометриоза в раннем репродуктивном возрасте ($29,22 \pm 5,3$ лет).

8. У пациенток с рецидивом ГЭ наблюдается высокий уровень экспрессии рецептора EphA1 в колоректальном инфильтрате и низкий уровень EphB4 в эутопическом эндометрии по сравнению с группой с впервые выявленным ГЭ. При анализе рецептора эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) выявлен высокий уровень экспрессии в эу- и эктопическом эндометрии в группе рецидива ГЭ по сравнению с впервые выявленным ГЭ, что может свидетельствовать о высокой ангиогенной активности в группе рецидива ГЭ, что говорит о более тяжелом течении заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показаниями к хирургическому лечению рецидива глубокого эндометриоза является наличие одного или нескольких эндометриоидных инфильтратов, расположенных в полости малого таза и/или в брюшной полости (брюшина малого таза и брюшной полости, забрюшинное пространство, ректовагинальное пространство, кишка, мочевой пузырь, мочеточники) с клиническими проявлениями в зависимости от локализации очага (гастроинтестинальные симптомы, дизурические расстройства, диспареуния, хронические тазовые боли).

2. Пациенткам раннего репродуктивного возраста (моложе 30 лет), ранее оперированным по поводу эндометриоза необходимо динамическое наблюдение гинекологом с кратностью посещения 6 и 12 месяцев с тщательным сбором анамнеза и жалоб, и при подозрении на рецидив заболевания необходимо выполнить на амбулаторном этапе УЗИ/МРТ органов малого таза.

3. При планировании оперативного лечения пациенткам с РГЭ существует необходимость лечения в специализированных центрах IV уровня и с мультидисциплинарной хирургической бригадой.

4. Пациентам с глубоким эндометриозом необходимо выполнить оптимальный объём хирургического лечения: иссечение очагов эндометриоза, адгезиолизис с целью восстановления анатомии малого таза, максимальное сохранение овариального резерва, при глубокой инвазии эндометриоидного инфильтрата стенки кишки необходимо выполнять сегментарную резекцию кишки с целью снижения рецидива заболевания.

5. Пациенткам с подозрением на ГЭ рекомендовано выполнять ИГХ исследование рецепторов EphA1, EphA4, EphB4 в эндометрии. Уровень экспрессии EphA4 выше клинического порога 165 у.е. свидетельствует о ГЭ. Уровень экспрессии, маркера рецептора EphB4 выше 77,5 у.е. у пациенток с подозрением на эндометриоз свидетельствует о наличие данной патологии.

6. При выявлении высокой экспрессии рецепторов EphA1 в КРИ и в эутопическом эндометрии рецептора EphB4 у пациенток с эндометриозом пациентки имеют более высокий риск рецидива заболевания по сравнению с пациентками без высокой экспрессии в вышеизложенных рецепторах.

7. Пациентки, которые ранее проходили хирургическое лечение по поводу эндометриоза, но не предъявляющие жалобы на хроническую тазовую боль, но имеющие жалобы на дисменорею и бесплодие должны быть подвергнуты ИГХ исследованию рецептора EphB4 в железистых клетках эутопического эндометрия с целью диагностики рецидива заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

ГИЭ – глубокий инфильтративный эндометриоз

ГЭ – глубокий инфильтративный эндометриоз

ЖКТ – желудочно-кишечного тракта

ИГХ – иммуногистохимия

КРЭ – колоректальный эндометриоз

КРИ – колоректальный инфильтрат

МРТ ОМТ– магнитно-резонансная томография органов малого таза

ПЭ – Перитонеальный эндометриоз

РГЭ – рецидив глубокого эндометриоза

РЦЭ – ретроцервикальный эндометриоз

ТЭ – торакальный эндометриоз

УЗИ ОМТ– ультразвуковое исследование органов малого таза

ЭЯ – эндометриома яичников

Bcl – 2 (B-cell lymphoma 2) – регулятор апоптоза

ENZIAN – классификация глубокого эндометриоза

Eph – erythropoietin-producing human hepatocellular receptors

FGF – фактор роста фибробластов

VEGF (vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Diagnosis and treatment of bladder endometriosis: state of the art./ C. Maccagnano, F. Pellucchi, L. Rocchini [et al.] // Urol Int. – 2012. – Vol. 89(3). – P. 249-58.
2. Mapping of bowel occult microscopic endometriosis implants surrounding deep endometriosis nodules infiltrating the bowel/ A.Badescu, H.Roman, M.Aziz [et al.]// Fertil Steril. – 2016 – Vol. 105(2). – P. 430–434
3. Thoracic Endometriosis Syndrome: A Review of Diagnosis and Management / C. Nezhat, S.R. Lindheim, L. Backhus [et al.] // JSLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons – 2019 – Vol. 23(3): e2019.00029.
4. Хирургическое лечение больных с колоректальным эндометриозом: анатомические особенности, показания, техника операций, осложнения. / А.А. Попов, К.В. Пучков, А.А. Федоров [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020 – Т. 110 – №20 (2) – С. 95-104.
5. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения. Эндометриоз // РФ. –2020. – С14.
6. Wang, K. Endometriosis and Chronic Pelvic Pain Training Center of Shandong Medical Doctor Association WANG Guoyun / K. Wang, M. Yuan, Z. Chen // Multidimensional management system for endometriosis (The Program for Shandong Province). Journal of Shandong University (Health Sciences) – 2021– Vol. 59 (10). – P. 1-17.
7. An international terminology for endometriosis / C. Tomassetti, N.P. Johnson, J. Petrozza [et al.] // International Working Group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES. – 2021 – Vol. 13. № 4 – P. 295–304.
8. Алгоритмы ведения пациенток с эндометриозом: согласованная позиция экспертов Российского общества акушеров-гинекологов. / Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, Л.В. Адамян, И.И. Баранов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023– Т. №5 – С. 159–176.

9. ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis / C.M. Becker, A. Bokor, O. Heikinheimo [et al.] // Human reproduction open Oxford, England). – 2014. – Vol. 29 – № 3. – P. 400–412.
10. Меньшикова, Н. С. Функциональный полиморфизм генов иммуносупрессорных цитокинов при наружном генитальном эндометриозе / Н. С. Меньшикова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2013. – Т. 52. – № 1. – С. 24–26.
11. Surgical outcome of deep infiltrating colorectal endometriosis in a multidisciplinary setting / R. Bachmann, C. Bachmann, J. Lange [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2014– Vol. 1024 – № 290 (5). – P. 919-924
12. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. / C. De Cicco, R. Corona, R. Schonman [et al.] // BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology – 2011– Vol. 324 – № 118 (2). – P. 285–291.
13. Ianieri, M.M. Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A Systematic Review of the Literature / M.M. Ianieri, D. Mautone, M. Ceccaroni, // Journal of minimally invasive gynecology. – 2012 – Vol. 895. № 1 – P. 786-793.
14. Risk factors for recurrence of deep infiltrating endometriosis after surgical treatment / D.A. Yela, S.G. Vitale, M.P. Vizotto, [et al.] // Obstet Gynaecol Res. – 2021 – № 47(8) – P. 2713-2719
15. Zondervan, K.T. Endometriosis / K.T. Zondervan, C.M. Becker, S.A. Missmer, // The New England journal of medicine – 2020 – Vol. 382. № 3 – P. 1244–1256.
16. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study / M.G. Porpora, D. Pallante, A. Ferro, [et al.] // Fertility and sterility. – 2010 – Vol. 93. – № 5. – P. 716–721
17. Tumour markers and histopathologic features of ovarian endometriotic cysts / S. Selcuk, M. Kucukbas, N. Koc, [et al.] // Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology – 2021 – Vol. 41,5. № 5 – P. 763-768. doi: 10.1080/01443615.2020.1791060.
18. Recurrent endometriosis: a battle against an unknown enemy / M. Ceccaroni, V.E. Bounous, R. Clarizia, [et al.] // The European journal of contraception &

reproductive health care: the official journal of the European Society of Contraception – 2019 – Vol. 24,6 № 6 – P. 464-474. doi: 10.1080/13625187.2019.1662391.

19. The use of serum CA-125 as a marker for endometriosis in patients with dysmenorrhea for monitoring therapy and for recurrence of endometriosis / F.P. Chen, Y.K. Soong, N. Lee, [et al.] // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* – 1998 – Vol. 77,6 № 6 – P. 665-670.

20. Laparoscopic management of rectal endometriosis / A.K. Jatan, M.J. Solomon, J. Young, [et al.] // *Diseases of the colon and rectum* – 2006 – Vol. 49,2 № 2 – P. 169–174.

21. Nisolle, M. Choosing the right technique for deep endometriosis / M. Nisolle, G. Brichant, L. Tebache // *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* – 2019 – Vol. 59 №8 – P. 56-65.

22. Laparoscopic management of bowel endometriosis: resection margins as a predictor of recurrence / K. Nirgianakis, B. McKinnon, S. Imboden, [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2014 – Vol. 93. № 12. – P. 1262–1267.

23. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement / C. Meuleman, C. Tomassetti, A. D'Hoore, [et al.] // *Hum Reprod Update* – 2011 – Vol. 17. № 3. – P. 311–326.

24. Laparoscopic management of ureteral endometriosis: a systematic review / J. Cavaco-Gomes, M. Martinho, J. Gilabert-Aguilar, [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* – 2017 – Vol. 210 № 3. – P. 94–101.

25. Long-term follow-up after conservative surgery for bladder endometriosis / L. Fedele, S. Bianchi, G. Zanconato, [et al.] // *Fertil Steril.* – 2005 – Vol. 83 № 6. – P. 1729–1733.

26. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons / C.P. Biacchiardi, L.D. Piane, M. Camanni, [et al.] // *Reprod Biomed Online* – 2011– Vol. 23. № 6 – P. 740–746.

27. Inside the Endometrial Cell Signaling Subway: Mind the Gap(s) / Makieva S., Giacomini E., Ottolina J., [et al.] // *International journal of molecular sciences* – 2018. – Vol. 19(9). № 9 – P 2477. doi: 10.3390/ijms19092477.

28. Endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer (EAOC) / T. Pejovic, S. Thisted, M. White, [et al.] // *Advances in experimental medicine and biology* – 2020. – Vol. 1242. № 5 – P. 73-87
29. Endometriosis and cancer / H. Kajiyama, S. Suzuki, M. Yoshihara, [et al.] // *Free radical biology & medicine* – 2019. – Vol. 133. – P. 186–92.
30. Pathogenetic mechanisms of deep infiltrating endometriosis / C. Tosti, S. Pinzauti, P. Santulli, [et al.] // *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)* – 2015. – Vol. 22,9. – P. 1053–1059.
31. A novel putative tyrosine kinase receptor encoded by the eph gene / H. Hirai, Y. Maru, K. Hagiwara, [et al.] // *Science (New York, N.Y.)* – 1987. – Vol. 38,4834. № 9 – P. 1717 – 1720.
32. Ephrin-A1 mRNA is associated with poor prognosis of colorectal cancer / H. Yamamoto, M. Tei, M. Uemura, [et al.] // *Int J Oncol.* – 2013. – Vol. 42. – P. 549 – 555.
33. Association between ephrin-A1 mRNA expression and poor prognosis after hepatectomy to treat hepatocellular carcinoma / H. Wada, H. Yamamoto, C. Kim, [et al.] // *Int J Oncol.* – 2014. – Vol. 45. – P. 1051 – 1058.
34. EphA4 is a prognostic factor in gastric cancer / K. Miyazaki, M. Inokuchi, Y. Takagi, [et al.] // *BMC Clin Pathol.* – 2013. – Vol. 13,1 19. – №5.
35. Expression of EphA1 in gastric carcinomas is associated with metastasis and survival / J. Wang, Y. Dong, X. Wang, [et al.] // *Oncology reports* – 2010. – Vol. 24,6. №12. – P. 1577–1584.
36. Ieguchi, K. Roles of EphA1/A2 and ephrin-A1 in cancer / K. Ieguchi, Y. Maru // *Cancer science.* – 2019. – Vol 110,3. – № 3. – P. 841–848.
37. Targeting EphA2 in cancer / T. Xiao, Y. Xiao, W. Wang, [et al.] // *Hematol Oncol.* – 2020. – Vol. 13,1. №8. – P. 114.
38. Inhibition of erythropoietin-producing hepatoma receptor B4 (EphB4) signalling suppresses the vascularisation and growth of endometriotic lesions / J. Rudzitis-Auth, S.A. Fuß, V. Becker, [et al.] // — 2020. — Vol. 177(14). — P 3225- 3239.

39. Uterine sliding sign: a simple sonographic predictor for presence of deep infiltrating endometriosis of the rectum / G. Hudelist, N. Fritzer, S. Staettner, [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol* – 2013. – Vol. 41,6. – P 692– 695.

40. Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls / A. A. Delbandi, M. Mahmoudi, A. Shervin, [et al.] // *BMC Womens Health*. – 2020. – Vol. 20,1. № 1. – P. 3.

41. 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 Steril*. – 2000. – Vol. 74,4. – P. 760–766.

42. Jones, R.K. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis / R.K. Jones, R. F. Searle, J. N. Bulmer // *Hum Reprod*. – 1998. – Vol. 13,12. – P. 3496-3502.

43. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution / S. Jenkins, D. L. Olive, A.F. Haney // *Obstet Gynecol*. – 1986. – Vol. 67,3. – P. 335-358.

44. 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.

45. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis. / M. Bazot, I. Thomassin, R. Hourani, [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol* – 2004. – Vol. 24. – P. 180– 185.

46. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis./ V. Nisenblat, P.M. Bossuyt, C. Farquhar, [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2016. – Vol. 2,2. № 2.

47. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. / M. Bazot, E. Darai, R. Hourani, [et al.] // *Radiology* – 2004. – Vol. 232. – P. 379-389.

48. Comparison of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in diagnosing bladder endometriosis. / C. Balleyguier, C. Chapron, J.B. Dubuisson, [et al.] // *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists* – 2002. – Vol. 9,1. – P. 15-23.

49. Fusion imaging for evaluation of deep infiltrating endometriosis: feasibility and preliminary results / A.E. Millischer, L.J. Salomon, P. Santulli, [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 46. – P. 109-117.

50. Diagnostic and treatment guidelines for gastrointestinal and genitourinary endometriosis / S. Young, M. K. Burns, L. Difrancesco, [et al.] // *Journal of the Turkish German Gynecological Association.* – 2017. – Vol. 18,4. – P. 200–209.

51. Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician? / N. Berlanda, E. Somigliana, M.P. Frattaruolo, [et al.] // *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive biology.* – 2017. – Vol. 209. – P. 67-71.

52. Laparoscopic appendectomy in patients with endometriosis / B. Berker, N. LaShay, R. Davarpanah, [et al.] // *Journal of minimally invasive gynecology.* –2005. – Vol. 12,3. – P. 206-209.

53. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution / C. Chapron, N. Chopin, B. Borghese, [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)* – 2006. – Vol. 21,7. №3. – P. 1839–1845.

54. Баскаков, В.П. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. 452 с. – ISBN 5–94869-001-6. –25.

55. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. / J. Keckstein, E. Saridogan, U.A. Ulrich [et al.] // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* – 2021. – Vol. 100,7. №3. – P. 1165-1175.

56. Линде, В. А. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение/ В. А. Линде, Н.А Татарова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с. – ISBN 978-5-9704-1502-3. – 35.

57. Fibromuscular differentiation in deeply infiltrating endometriosis is a reaction of resident fibroblasts to the presence of ectopic endometrium / K.J. Kaam, J.P. Schouten, A.W. Nap, [et al.] // Human reproduction (Oxford, England). – 2008. – Vol. 23,12. – P. 2692–2700.

58. Extragenital Endometriosis in the Differential Diagnosis of Non-Gynecological Diseases. / S. Lukac, M. Schmid, K. Pfister, [et al.] // Deutsches Arzteblatt international. – 2022. – Vol. 119,20. – P. 361–367.

59. Timing, delays and pathways to diagnosis of endometriosis: a scoping review protocol. / M. G. Cromeens, E.T. Carey, W.R. Robinson, [et al.] // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11,6. №6.

60. Atypical sites of deeply infiltrative endometriosis: clinical characteristics and imaging findings / L.P. Chamié, D.M. Ribeiro, D. A. Tiferes, [et al.] // Radiological Society of North America. – 2018. – Vol. 38,1. – P. 309–328.

61. Markham, S. M. Extrapelvic endometriosis / S. M. Markham, S.E. Carpenter, J. A. Rock // Obstetrics and gynecology clinics of North America. – 1989. – Vol. 16,1. – P. 193 – 219.

62. Endometriosis in patients with irritable bowel syndrome: specific symptomatic and demographic profile, and response to the low FODMAP diet. / J.S. Moore, P.R. Gibson, R.E. Perry, [et al.] // Aust N Z J Obstet Gynaecol. –2017. – Vol. 57. – P. 201 – 205

63. Complete loss of unilateral renal function secondary to endometriosis: a report of three cases. / S. Arrieta Bretón, A. López Carrasco, A. Hernández Gutiérrez, [et al.] // European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. – 2013. – Vol. 171 (1). – P. 132 – 137

64. Maggiore, U. Leone Roberti Urinary incontinence and bladder endometriosis: conservative management / U. Leone Roberti Maggiore, S. Ferrero, S. Salvatore // International urogynecology journal. – 2015. – Vol. 26 (1). – P. 159 – 162

65. Gastrointestinal and urinary tract endometriosis: a review on the commonest locations of extrapelvic endometriosis / D. Charatsi, O. Koukoura, I. G. Ntavela, [et al.] // Advances in medicine. – 2018. – Vol. №9

66. Extrapelvic endometriosis: a systematic review / M.P. Andres, F.V. Arcoverde, C.C. Souza, [et al.] // Journal of minimally invasive gynecology. – 2019. – Vol. 27 (2). – P. 373 – 389.

67. Gil, Y. Diagnosis and treatment of catamenial pneumothorax: a systematic review/ Y. Gil, T. Tulandi // Journal of minimally invasive gynecology. – 2020. – Vol. 27. – P. 48 – 53.

68. Long-term follow-up after conservative surgery for rectovaginal endometriosis / L. Fedele, S. Bianchi, G. Zanconato, [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2004. – Vol. 190 (4). – P. 1020 – 1024.

69. Biomarkers of endometriosis /A. Fassbender, A. Vodolazkaia, P. Saunders, [et al.] // Fertil Steril. — 2013. — Vol. 99. — P. 1135–1145.

70. Zhang, X. Comparison of physical examination, ultrasound techniques and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep infiltrating endometriosis: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy studies / X. Zhang, T. He, W. Shen // Exp Ther Med. – 2020. – Vol. 20(4). № 10. — P. 3208–3220.

71. Ultrasonographic soft markers for detection of rectosigmoid deep endometriosis/ S. Guerriero, S. Ajossa, M.A. Pascual, [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2020. — Vol. 55(2). № 2. — P. 269–273.

72. Imaging of gastrointestinal endometriosis: What the radiologist should know / A. Jaramillo-Cardoso, A.S. Shenoy-Bhangle, W.M. VanBuren, [et al.] // Abdominal radiology (New York). – 2020. — Vol. 45. — P. 1694 – 1710.

73. MRI of intestinal endometriosis/ M. Bazot, E. Kermarrec, S. Bendifallah, [et al.] // Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology. – 2021. — Vol. 71. — P. 51 – 63.

74. Colonoscopic findings and histologic diagnostic yield of colorectal endometriosis / K.J. Kim, S.S. Jung, S.K. Yang, [et al.] // J Clin Gastroenterol. – 2011. — Vol. 45. — P. 536–541.

75. Эндоскопическая диагностика колоректального эндометриоза / Р. Б. Матроницкий, М. В. Мельников, В. Д. Чупрынин, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8 – 2. – С. 49 – 52.

76. Risk factors for non-response and discontinuation of Dienogest in endometriosis patients: A cohort study. / K. Nirgianakis, C. Vaineau, L. Agliati, [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2021. — Vol. 100(1). — P. 30 – 40.

77. Guo, S.V. Recurrence of endometriosis and its control / S.V. Guo // *Human reproduction update.* – 2009. — Vol. 15. — P. 441 – 461.

78. Long-term functional outcomes following colorectal resection versus shaving for rectal endometriosis / H. Roman, M. Milles, M. Vassilieff, [et al] // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2016. — Vol. 215,6. — P. 762 – 769.

79. How complete is full thickness disc resection of bowel endometriotic lesions? A prospective surgical and histological study / V. Remorgida, N. Ragni, S. Ferrero, [et al] // *Hum Reprod.* – 2005.— Vol. 20(8). – № 8. — P. 2317–2320.

80. Donnez, J. Conservative Management of Rectovaginal Deep Endometriosis: Shaving Should Be Considered as the Primary Surgical Approach in a High Majority of Cases / J. Donnez, D. C. Martin // *Journal of clinical medicine.* – 2021. — Vol. 10 (21). – № 11. — P. 5183.

81. Determinants of long-term clinically detected recurrence rates of deep, ovarian, and pelvic endometriosis / M. Busacca, F. Chiaffarino, M. Candiani, [et al] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. — Vol. 195. — P. 426 – 432.

82. Pelvic endometriosis in women under 25: a specific Clinical outcome after radical excision of management? / S. Hanssens, C. Rubod, O. Kerdraon, [et al] // *Minerva Med.* – 2015. — Vol. 106. — P. 123 – 131.

83. Mapping of bowel occult microscopic endometriosis implants surrounding deep endometriosis nodules infiltrating the bowel / A. Badescu, H. Roman, M. Aziz, [et al] // *Fertility and sterility.* – 2016. — Vol. 105,2. — P. 430 – 434.

84. Severe ureteral endometriosis: the intrinsic type is not so rare after complete surgical exeresis of deep endometriotic lesions / C. Chapron, I. Chiodo, M. Leconte [et al] // *Fertility and sterility.* – 2010. — Vol. 93,7. — P. 2115 – 2120.

85. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis / A. Zakhari, E. Delpero, S. McKeown, [et al] // *Human Reproduction Update.* – 2021. — Vol. 27,1. — P. 96 – 107.

86. Diagnosis and Treatment of Vulvo-Perineal Endometriosis: A Systematic Review / C. Maillard, A.Z. Cherif, J.L. Squifflet, [et al] // *Frontiers in surgery*. – 2021. — Vol. 8 637180. № 5.

87. Determinants of short term recurrence rate of endometriosis / F. Parazzini, C. Bertulesi, A. Pasini, [et al] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2005. — Vol. 121. — P. 216–219.

88. SOGC. Endometriosis: Diagnosis and management / N. Leyland, R. Casper, P. Laberge, [et al] // *J Obstet Gynaecol Can*. – 2010. — Vol. 32 (7). — P. 1–32.

89. ESHRE guideline: management of women with endometriosis / G.A. Dunselman, N. Vermeulen, C. Becker, [et al] // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 2014. — Vol. 29(3). — P. 400 – 412.

90. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve / G. Uncu, I. Kasapoglu, K. Ozerkan, [et al] // *Hum Reprod*. – 2013. — Vol. 28 (8). — P. 2140 – 2145.

91. Состояние овариального резерва у пациенток с бесплодием после операций по поводу двусторонних эндометриоидных кист яичников / А. А. Попов, И. Ю. Ершова, К. В. Краснопольская, [и др.] // *Проблемы репродукции*. – 2021. – Т. 27. – № 4. – С. 56-63. – DOI 10.17116/repro20212704156. – EDN XGRRNU.

92. Saleh, A. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and by fenestration / A. Saleh, T. Tulandi // *Fertil Steril*. – 1999. — Vol. 72(2). — P. 322 – 324.

93. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas / X. Liu, L. Yuan, F. Shen, [et al] // *Obstetrics and gynecology*. – 2007. — Vol. 109(6). — P. 1411 – 1420.

94. Distribution of endometriotic lesions in endometriosis stage IV supports the menstrual reflux theory and requires specific preoperative assessment and therapy / M. Scioscia, F. Bruni, M. Ceccaroni, [et al] // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. – 2011. — Vol. 90 (2). — P. 136–139.

95. Nezhat, C. Laparoscopic management of bowel endometriosis: predictors of severe disease and recurrence / C. Nezhat, B. Hajhosseini, L.P. King // JSLS. – 2011. — Vol. 15. — P. 431–438.

96. Correlative factors analysis of recurrence of endometriosis after conservative surgery / H.J. Li, J.H. Leng, J.H. Lang, [et al] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. –2005. — Vol. 40(1). — P. 13–16.

97. Donnez, J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules / J. Donnez, J. Squifflet // Hum Reprod. – 2010. — Vol. 25. — P. 1949 –1958.

98. Predictive factors for recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision / M. S. Carvalho, A.M. Pereira, J.A. Martins, [et al] // Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia. – 2015. — Vol. 37,2. — P. 77 – 81.

99. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина, [и др.] // Российское общество акушеров-гинекологов. – 2020.

100. Bowel occult microscopic endometriosis in resection margins in deep colorectal endometriosis specimens has no impact on short-term postoperative outcomes / H. Roman, C. Hennetier, B. Darwish, [et al] // Fertility and sterility. –2016. — Vol. 105,2. — P. 423 – 429.

101. Mapping of bowel occult microscopic endometriosis implants surrounding deep endometriosis nodules infiltrating the bowel / A. Badescu, H. Roman, M. Aziz, [et al] // Fertility and sterility. – 2016. — Vol. 105,2. — P. 430 – 434.

102. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence / P. Vercellini, E. Somigliana, P. Viganò, [et al] // Reprod Biomed Online. – 2010. — Vol. 21(2). — P. 259 – 265.

103. Comprehensive study of angiogenic factors in women with endometriosis compared to women without endometriosis / G. Yerlikaya, S. Balendran, K Pröstling, [et al.] // European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. — 2016. —Vol. 204. — P. 88 – 98.

104. The Role of Eph Receptors and Ephrins in Corneal Physiology and Diseases / R. Kaczmarek, K. Zimmer, P. Gajdzis, [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2021. — Vol. 22(9). — P. 4567.

105. Kullander, K. Mechanisms and functions of Eph and ephrin signalling / K. Kullander, R. Klein // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. — 2002. — Vol. 3(7). — P. 475-486.

106. Eph-ephrin A system regulates murine blastocyst attachment and spreading / H. Fujiiwara, K. Tatsumi, K. Kosaka, [et al.] // Hum Reprod. — 2011. — Vol. 26(2). — P. 299 – 306.

107. Unified nomenclature for Eph family receptors and their ligands, the ephrins. Eph Nomenclature Committee (letter). — 1997. — Vol 90. — P 403 – 404.

108. Ligands for EPH-related receptor tyrosinekinases that require membrane or clustering for activity / S. Davis, N. W. Gale, T. H. Aldrich, [et al.] // Aldrich Science. — 1994. — Vol. 266. — P. 816-819.

109. Architecture of Eph receptor clusters / J.P.Himanen, L.Yermekbayeva, P.W. Janes, [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 2010. — Vol. 107. — P. 10860-5.

110. Eph/Ephrin signaling in injury and inflammation/ M.G. Coulthard, M. Morgan, T.M. Woodruff, [et al.] // The American journal of pathology. — 2012. — Vol. 181,5. — P. 1493 – 1503.

111. Singh, A. Eph/ephrin signaling in cell-cell and cell-substrate adhesion / A. Singh, E. Winterbottom, I.O. Daar // Frontiers in bioscience (Landmark edition) – 2012. — Vol. 17,2. — P. 473 – 497.

112. Gucciardo, E. Eph- and ephrin-dependent mechanisms in tumor and stem cell dynamics / E. Gucciardo, N. Sugiyama, K. Lehti // Cellular and molecular life sciences: CMLS. – 2014. — Vol. 71,19. — P. 3685 – 3710.

113. Lin, S. Eph/ephrin signaling in epidermal differentiation and disease / S. Lin, B. Wang, S. Getsios // Seminars in cell & developmental biology. – 2012. — Vol. 23,1. — P. 92 – 101.

114. Genander, M. Ephrins and Eph receptors in stem cells and cancer / M. Genander, J. Frisen // Curr Opin Cell Biol. – 2010. — Vol. 22. — P. 611 – 616.

115. Eph receptor signalling: from catalytic to non-catalytic functions / L.Y. Liang, O. Patel, P. W. Janes, [et al.] // *Oncogene*. —2019. — Vol. 38(39). — P. 6567 – 6584.
116. Chen, J. Regulation of tumor initiation and metastatic progression by Eph receptor tyrosine kinases / J. Chen // *Adv. Canc. Res.* – 2012 –Vol. 114. – P. 1 –20.
117. Up-regulation of ephrin-A1 during melanoma progression / D. J. Easty, S. P. Hill, M. Y. Hsu, [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 1999. – Vol. 84. – P. 494 – 501.
118. Overexpression of the EphA2 tyrosine kinase in prostate cancer / J. Walker-Daniels, K. Coffman, M. Azimi, [et al.] // *The Prostate*. – 1999. – Vol. 41,4. – P. 275–280.
119. Y772 phosphorylation of EphA2 is responsible for EphA2-dependent NPC nasopharyngeal carcinoma growth by Shp2/Erk-1/2 signaling pathway / Y.P. Xiang, T. Xiao, Q. G. Li, [et al.] // *Cell death & disease*. – 2020. – Vol. 11,8. – P. 709.
120. Clinical significance of EphA2 expression in squamous-cell carcinoma of the head and neck / Y. Liu, X. Zhang, Y. Qiu, [et al.] // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 137,5. – P. 761 – 769.
121. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers / R. Govindan, L. Ding, M. Griffith, [et al.] // *Cell*. –2012. – Vol. 150,6. – P. 1121–1134.
122. The Eph-receptor A7 is a soluble tumor suppressor for follicular lymphoma/ E. Oricchio, G. Nanjangud, A. L. Wolfe, [et al.] // *Cell*. – 2011. – Vol. 147,3. – P. 554–564.
123. Association Between EphA1 and Tumor Microenvironment in Gastric Carcinoma and its Clinical Significance / Y. C. Wang, Y. Dai, G. L. Xu, [et al.] // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. – 2020. – Vol. 26.
124. Decreased tumorigenic potential of EphA2-overexpressing breast cancer cells following treatment with adenoviral vectors that express EphrinA1 / L. W. Noblitt, D. S. Bangari, S. Shukla, [et al.] // *Cancer Gene Therapy*. – 2004. – Vol. 11,11. – P. 757 – 766.

125. The Functions of EphA1 Receptor Tyrosine Kinase in Several Tumors / Y. Wu, Z. Du, J. Mou, [et al.] // *Current medicinal chemistry*. – 2023. – Vol. 30(20). – P. 2340 – 2353.

126. Estrogen and Myc negatively regulate expression of the EphA2 tyrosine kinase / D.P. Zelinski, N.D. Zantek, J. Walker-Daniels, [et al.] // *Journal of cellular biochemistry* – 2002. – Vol. 85,4. – P. 714 – 720.

127. Dual targeting of EphA2 and ER restores tamoxifen sensitivity in EREphA2-positive breast cancer/ Y. Gokmen-Polar, R.A. Toroni, B.A. Hocevar, [et al.] // *Breast cancer research and treatment*. – 2011. – Vol. 127,2. – P. 375-384.

128. Ephrephrin profiling in human breast cancer reveals significant associations between expression level and clinical outcome / D.M. Brantley-Sieders, A.Jiang, K. Sarma, [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6 (9). e24426.

129. Ephrin-A3/EphA2 axis regulates cellular metabolic plasticity to enhance cancer stemness in hypoxic hepatocellular carcinoma / A. Husain, Y.T. Chiu, K.M. Sze, [et al.] // *J Hepatol*. – 2022. – Vol. 77(2). – P. 383 – 396.

130. Ephrin (Eph) receptor A1, A4, A5 and A7 expression in human non-small cell lung carcinoma: Associations with clinicopathological parameters, tumor proliferative capacity and patients' survival / C. Giaginis, N. Tsoukalas, E. Bournakis, [et al.] // *BMC Clin. Pathol*. – 2014. – Vol. 14 (1). – P. 8.

131. Prognostic Significance of High EphA1-4 Expression Levels in Locally Advanced Gastric Cancer / M. Inokuchi, M. Nakagawa, N. Baogok, [et al.] // *Anticancer Res*. – 2018. – Vol. 38 (3). – P. 1685-1693.

132. The expressions of EphB4 and ephrinB2 in lung adenocarcinomas: A high level of the EphB4 protein is associated with lymph node metastasis / J. Li, Y. Sun, X. Wang, [et al.] // *International journal of clinical and experimental pathology*. – 2019. – Vol. 12 (9). – P. 3447 – 3452.

133. EphB4 promotes the proliferation, invasion, and angiogenesis of human colorectal cancer / J. Lv, Q. Xia, J. Wang, [et al.] // *Experimental and molecular pathology*. – 2016. – Vol. 100 (3). – P. 402 – 408.

134. Overexpression of ephrinB2 and EphB4 in tumor advancement of uterine endometrial cancers / S. Alam, J. Fujimoto, I. Jahan, [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2006. – Vol. 18. – P. 485–490.

135. Overexpression of erythropoietin-producing hepatocyte receptor B4 and ephrin-B2 is associated with estrogen receptor expression in endometrial adenocarcinoma / L.D. Dong, X.L. Cheng, L. Zhou, [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2017. – Vol. 13. – P. 2109–2114.

136. EphA8 acts as an oncogene and contributes to poor prognosis in gastric cancer via regulation of ADAM10 / Y. Wang, N. Zhou, P. Li, [et al.] // *Journal of cellular physiology.* – 2019. – Vol. 234 (11). – P. 20408–20419.

137. Overexpression of the receptor tyrosine kinase EphA4 in human gastric cancers / M.Oki, H.Yamamoto, H.Taniguchi, [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 5650–5656.

138. EphA2, vascular endothelial growth factor, and vascular endothelial growth factor correlate with adverse outcomes and poor survival in patients with glioma / L.Shen, R.Sun, S.Kan, [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2021. – Vol. 100 (3). – P. 23985.

139. The association between ephrin receptor-A1 expression and survival in patients with cancer: a meta-analysis / H.M. Koh, B.G. Jang, D.H. Lee, [et al.] // *Transl Cancer Res.* – 2022. – Vol. 11(6). – P. 1587-1594.

140. A cancer mutation promotes EphA4 oligomerization and signaling by altering the conformation of the SAM domain / T.P. Light, M. Gomez-Soler, Z. Wang, [et al.] // *The Journal of biological chemistry.* – 2021. – Vol. 297 (1). – P. 100876

141. Global evaluation of Eph receptors and ephrins in lung adenocarcinomas identifies EphA4 as an inhibitor of cell migration and invasion / P. Saintigny, S. Peng, L. Zhang, [et al.] // *Mol. Cancer Ther.* — 2012. — Vol. 11. — P. 2021 –2032.

142. EphA4 regulates central nervous system vascular formation / Y. Goldshmit, M.P. Galea, P.F. Bartlett, [et al.] // *J Comp Neurol.* – 2006. — Vol. 497. — P. 864 – 875.

143. Overexpression of EphA4 gene and reduced expression of EphB2 gene correlates with liver metastasis in colorectal cancer / T. Oshima, M. Akaike, K. Yoshihara, [et al.] // *Int J Oncol.* – 2008. – Vol. 33. – P. 573 – 577.

144. Lower and reduced expression of EphA4 is associated with advanced TNM stage, lymph node metastasis, and poor survival in breast carcinoma / Y. Sun, J. Qian, M. Lu, [et al.] // *Pathol Int.* – 2016. – Vol. 66. – P. 506 – 510.

145. The cytoplasmic domain of the ligand ephrinB2 is required for vascular morphogenesis but not cranial neural crest migration / R.H. Adams, F. Diella, S. Hennig, [et al.] // *Cell.* – 2001. – Vol. 104(1). – P. 57 – 69.

146. The Smurf ubiquitin ligases regulate tissue separation via antagonistic interactions with ephrinB1 / Y.S. Hwang, H.S. Lee, T. Kamata, [et al.] // *Genes & development.* – Vol. 27(5). – P. 491 – 503.

147. The differential expression of EphB2 and EphB4 receptor kinases in normal bladder and in transitional cell carcinoma of the bladder / X. Li, W.W. Choi, R. Yan, [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (8).

148. Экспрессия рецептора тирозинкиназы (EphA2) в эндометрии у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом / Ш. К. Муфтайдинова, В. Д. Чупрынин, Н. М. Файзуллина, [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2020. – № 3. – С. 110-114.

149. Муфтайдинова, Ш. К. Клинико – диагностические подходы к ведению пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов: специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Муфтайдинова Шахноза Киёмиддиновна ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» – Москва, 2022. – 143 с.

150. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility / L.C. Kao, A. Germeyer, S. Tulac, [et al.] // *Endocrinology.* – 2003. – Vol. 144(7). – P. 2870 – 2881.

151. Vascularendothelial growth factor (VEGF) in endometriosis J. Donnez, P. Smoes, S. Gillerot, [et al.] // *Hum Reprod.* – 1998. – Vol. 13(6). – P. 1686–1712

152. Higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) and metalloproteinase-9 (MMP-9) in a rat model of peritoneal

endometriosis is similar to cancer diseases / D.E. Machado, P.T. Berardo, C.Y. Palmero, [et al.] // *J Exp Clin Cancer Res.* – 2010. – Vol. 29(1). – P. 4.

153. Smith, S.K. Vascular endothelial growth factor and the endometrium / S.K. Smith // *Human reproduction* (Oxford, England). – 1996. – Vol. 11(2). – P. 56–61.

154. Extracellular vesicle-associated VEGF-C promotes lymphangiogenesis and immune cells infiltration in endometriosis / W.N. Li, K.Y. Hsiao, C.A. Wang, [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2020. – Vol. 117(41). – P. 25859-25868.

155. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor-1 in endometriosis / S. Cho, Y.S. Choi, Y.E. Jeon, [et al.] // *Microvasc Res.* – 2012. – Vol. 83(2). – P. 237–242;

156. Rizner, T.L. Diagnostic potential of peritoneal fluid biomarkers of endometriosis / T.L. Rizner // *Expert review of molecular diagnostics.* –2015. – Vol. 15(4). – P. 557–580.

157. Association of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms and expression with the risk of endometriosis: a casecontrol study / B. H. Rashidi, N. Sarhangi, S. Aminimoghaddam, [et al.] // *Mol Biol Rep.* – 2019. – Vol. 46(3). – P. 3445–3450.

158. Metalloproteinases, vascular endothelial growth factor, and angiopoietin 1 and 2 in eutopic and ectopic endometrium / C. Di Carlo, M. Bonifacio, G.A. Tommaselli, [et al.] // *Fertil Steril.* – 2009. – Vol. 91(6). – P. 2315 – 2323.

159. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-a and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions / V. Bourlev, N. Volkov, S. Pavlovitch, [et al.] // *Reproduction.* – 2006. – Vol. 132(3). – P. 501 – 509.

160. Expression of vascular endothelial growth factor a isoforms is dysregulated in women with endometriosis / K. Danastas, E. J. Miller, A. J. Hey-Cunningham, [et al.] // *Reprod Fertil.* – 2018. – Vol. 30(4). – P. 651–657.

161. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms contribute to the risk of endometriosis: an updated systematic review and meta-analysis of 14 case-control

studies / Y.Z. Li, L.J. Wang, X. Li, [et al.] // *Genet Mol Res.* – 2013. – Vol. 12(2). – P. 1035 – 1044.

162. Down-regulation of caspase 3 in breast cancer: a possible mechanism for chemoresistance / E. Devarajan, A.A. Sahin, J.S. Chen, [et al.] // *Oncogene.* –2002. – Vol. 21(57). – P. 8843 – 8851.

163. Bcl-2 and Fas expression in eutopic and ectopic human endometrium during the menstrual cycle in relation to endometrial cell apoptosis / H. Watanabe, H. Kanzaki, S. Narukawa, [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology.* –1997. – Vol. 176(2). – P. 360 – 368.

164. Apoptosis in human endometrium and endometriosis / T. Harada, A. Kaponis, T. Iwabe, [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2004. – Vol. 10(1). – P. 29–38.

165. Apoptosis in normal ovaries of women with and without endometriosis / R. Depalo, A. Cavallini, F. Lorusso, [et al.] // *Reprod BioMed Online.* –2009. – Vol. 19(6). – P. 808–815.

166. Expression of suppressor of cytokine signaling-3 and caspase-3 in endometriosis and their correlation / W.D. Wei, F. Ruan, F.X. Tu, [et al.] // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* – 2013. – Vol. 42(8). – P. 515 – 518.

167. Immunophenotypic analysis of inflammatory breast cancers: identification of an 'inflammatory signature' / E. Charafe-Jauffret, C. Tarpin, V.J. Bardou, [et al.] // *J Pathol.* – 2004. – Vol. 202(3). – P. 265 – 273.

168. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. М. Сесик. – Москва : Практическая Медицина, 2011. – 480 с. – ISBN 978-5-98811-173-3. – 56.

169. Association of history of surgery for endometriosis with severity of deeply infiltrating endometriosis / J. Sibiude, P. Santulli, L. Marcellin, [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 124(4). – P. 709-717.

170. The small molecule specific EphB4 kinase inhibitor NVP-BHG712 inhibits VEGF driven angiogenesis / G. Martiny-Baron, P. Holzer, E. Billy, [et al.] // *Angiogenesis.* – 2010. – Vol. 13(3). – P. 259-267.

171. Vascular Endothelial Growth Factor Is Produced by Peritoneal Fluid Macrophages in Endometriosis and Is Regulated by Ovarian Steroids / J. McLaren, A. Prentice, D.S. Charnock-Jones, [et al.] // *J. Clin. Investig.* – 1996. – Vol. 98. – P. 482–489.

172. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis / W.P. Dmowski, J. Ding, J. Shen, [et al.] // *Hum Reprod.* – 2001. – Vol. 16(9). – P. 1802 – 1808.

173. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis / H.M. Gebel, D.P. Braun, A. Tambur, [et al.] // *Fertil Steril.* – 1998. – Vol. 69(6). – P. 1042 – 1047.

174. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis J. Donnez, P. Smoes, S. Gillerot, [et al.] // *Hum Reprod.* – 1998. – Vol. 13(6). – P. 1686-1690.

175. 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.

176. Kiesel, L. Diagnosis of endometriosis in the 21st century / L.Kiesel, M.Sourouni // *Climacteric.* – 2019. – Vol. 22(3). – P. 296-302.

177. Laparoscopic surgery for endometriosis / C. Bafort, Y. Beebeejaun, C. Tomassetti, [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – Vol. 23.

178. Postoperative complications after bowel endometriosis surgery by shaving, disc excision, or segmental resection: a three-arm comparative analysis of 364 consecutive cases / C. Abo, S. Moatassim, N. Marty, [et al.] // *Fertil Steril.* – 2018. – Vol. 109(1). – P. 172 – 178.

179. Identification of a group with high risk of postoperative complications after deep bowel endometriosis surgery: a retrospective study on 164 patients / H. Gornes, C. Vaysse, P. Leguevaque, [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2020. – Vol. 302(2). – P. 383 – 391.

180. Full-Thickness Excision versus Shaving by Laparoscopy for Intestinal Deep Infiltrating Endometriosis: Rationale and Potential Treatment Options / A.S. Laganà, S.G. Vitale, M.A. Trovato, [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2016.

181. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment / P.R. Koninckx, A. Ussia, L. Adamyan, [et al.] // *Fertil Steril.* – 2012. – Vol. 98(3). – P. 564-571.
182. Ovarian stimulation and endometriosis progression or recurrence: a systematic review / E. Somigliana, P. Viganò, L. Benaglia, [et al.] // *Reprod Biomed Online.* – 2019. – Vol. 38(2). – P. 185-194.
183. Основные критерии и факторы риска развития рецидива эндометриоза / Д. Н. Сенина, В. Д. Чупрынин, Н. А. Буралкина, [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2022. – № 10. – С. 22-26. – DOI 10.18565/aig.2022.10.22-26. – EDN TYEBTD.
184. Learning Approach to find the relation between Endometriosis, benign breast disease, cystitis and non-toxic goiter / J. H. Lee, S.Y. Kwon, J. Chang, [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9(1). – P. 5410.
185. Co-existence of leiomyomas, adenomyosis and endometriosis in women with endometrial cancer / S.E. Johnatty, C.J. Stewart, D. Smith, [et al.] // *Scientific Reports.* – 2020. – Vol. 10(1) – P. 3621.
186. Strong Association Between Endometriosis and Symptomatic Leiomyomas / C. Nezhat, A. Li, S. Abed, [et al.] // *JSLs.* – 2016. – Vol 20(3). pmid:27647977
187. Co-existence of uterine myomas and endometriosis in women undergoing laparoscopic myomectomy: risk factors and surgical implications / K. Maclaran, N. Agarwal, F. Odejinmi, [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* – 2014. – Vol. 21(6). – P. 1086-1090.
188. Coexistence of adenomyosis, adenocarcinoma, endometrial and myometrial lesions in resected uterine specimens / S. Tetikkurt, E. Çelik, H. Taş, [et al.] // *Mol Clin Oncol.* – 2018. – Vol. 9(2). – P. 231-237.
189. Uterine leiomyoma is associated with the risk of developing endometriosis: A nationwide cohort study involving 156,195 women / K.Y. Lin, C.Y. Yang, A. Lam, [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16(8). e0256772.
190. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis / L.V. Farland, S.A. Missmer, A. Bijon, [et al.] // *Hum Reprod.* – 2017. – Vol. 32. – P. 1732–1742.

191. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort / D.K. Shah, K.F. Correia, A.F. Vitonis, [et al.] // *Hum Reprod.* – 2013. – Vol. 28(7). – P. 1783 – 1792.
192. Body mass index in endometriosis / S. Ferrero, P. Anserini, V. Remorgida, [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2005. – Vol. 121(1). – P. 94 – 98.
193. Дамиров, М.М. Аденомиоз. /М.М. Дамиров ; – Москва : ООО «Бионом–Пресс», 2004. – 320 с. ISBN 5-9518-0083-8.
194. Simko, S. The future of diagnostic laparoscopy - Cons. / S. Simko, K.N.Wright // *Reproduction & fertility.* – 2022. – Vol. 3(2). – P. 91 – 95.
195. Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients—A case-cohort study / M. Ek, B. Roth, P. Ekström, [et al.] // *BMC Women's Health.* – 2015. – Vol. 1. – P. 59.
196. Endometriosis and infertility / C. Bulletti, M.E. Coccia, S. Battistoni, [et al.] // *J Assist Reprod Genet.* – 2010. – Vol. 27(8). – P. 441–447.
197. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women / Y. Moradi, M. Shams-Beyranvand, S. Khateri, [et al.] // *Indian J Med Res.* – 2021. – Vol. 154(3). – P. 446 – 454.
198. Guo, S.W. Recurrence of endometriosis and its control / S.W. Guo // *Hum. Reprod. Update.* – 2009. – Vol. 15(4). – P. 441–461.
199. Возможные предикторы риска рецидива глубокого эндометриоза / Д. Н. Сенина, В. Д. Чупрынин, А. В. Асатурова, [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2023. – № 7. – С. 81-89. – DOI 10.18565/aig.2023.122. – EDN KVOKNM.
200. Factors Affecting the Postoperative Bowel Function and Recurrence of Surgery for Intestinal Deep Endometriosis / P. Xu, J. Wang, Y. Zhang, [et al.] // *Frontiers in surgery.* – 2022. – Vol. 9. – P. 914661.
201. From pathogenesis to clinical practice: emerging medical treatments for endometriosis / S. Clemenza, F. Sorbi, I. Noci, [et al.] // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2018. – Vol. 51. – P. 92–101.

202. Anatomical landmarks in deep endometriosis surgery in: Minimally Invasive Gynecology / M. Ceccaroni, G. Roviglione, D. Mautone, [et al.] // Springer. — 2018. — P. 45–59.

203. Discrepancies between classic anatomy and modern gynecologic surgery on pelvic connective tissue structure: harmonization of those concepts by collaborative cadaver dissection / Y. Yabuki, H. Sasaki, N. Hatakeyama, [et al.] // Am J Obstet Gynecol. — 2005. — Vol. 193,1. — P. 7–15.

204. Pain and fertility outcomes of nerve-sparing, full-thickness disk or segmental bowel resection for deep infiltrating endometriosis-A prospective cohort study / G. Hudelist, M.K. Aas-Eng, T. Birsan, [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. — 2018. — Vol. 97,12. — P. 1438–446.

205. Puntambekar, S. Surgical pelvic anatomy in gynecologic oncology / S. Puntambekar, R. Manchanda // Int J Gyn. Obstet. — 2018. — Vol. 143. — P. 86–92.

206. Bowel anastomosis leakage following endometriosis surgery: an evidence based analysis of risk factors and prevention techniques / S.A. Vigueras, R. Sumak, R. Cabrera, [et al.] // Facts Views Vis Obgyn. — 2020. — Vol. 12(3). — P. 207 – 225.

207. Risk factors for coexisting deep endometriosis for patients with recurrent ovarian endometrioma / Y. Du, C. Hu, C. Ye, [et al.] // Front Surg. — 2022. — Vol.9.

208. High rate of endometriosis recurrence in young women / I. Tandoi, E. Somigliana, J. Riparini, [et al.] // J Pediatr Adolesc Gynecol. — 2011. — Vol. 24(6). — P. 376 – 379.

209. Экспрессия эфринового рецептора A1 на мембране эпителиоцитов желез слизистой тела матки у пациенток с раком эндометрия и эндометриозом / Ш. К. Муфтайдинова, Д. Н. Сенина, В. В. Литвинова, [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2023. — № 7. — С. 74-80. — DOI 10.18565/aig.2023.82. — EDN SIWLSR.

210. Экспрессия эфринового рецептора A3 на мембране эпителиоцитов желез слизистой тела матки у пациенток с эндометриозом и раком эндометрия / В. Д. Чупрынин, Ш. К. Муфтайдинова, Д. Н. Сенина, [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2022. — № 6. — С. 98-104. — DOI 10.18565/aig.2022.6.98-104. — EDN SWPQIW.

211. Role of protective defunctioning stoma in colorectal resection for endometriosis / J. Belghiti, M. Ballester, S. Zilberman, [et al.] // J Minim Invasive Gynecol. – 2014. – Vol. 21(3). — P. 472 – 479.

212. Prognostic value of ephrin B receptors in breast cancer: An online survival analysis using the microarray data of 3,554 patients / X. Mu, O. Huang, M. Jiang, [et al.] // Oncol Lett. – 2019. – Vol. 18(1). — P. 742 – 750.

213. Low Expression of EphB2, EphB3, and EphB4 in Bladder Cancer: Novel Potential Indicators of Muscular Invasion / T. H. Lee, J. H. Heo, J. Y. Jeong, [et al.] // Yonsei Med.

214. Трансвагинальная эхография в диагностике локализации очагов глубокого инфильтративного эндометриоза / Д. Ш. Саид, В. Д. Чупрынин, А. И. Гус, [и др.] // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 52-55.

215. Сафронова, А.С. Влияние хирургического лечения на репродуктивный потенциал пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сафронова Анастасия Сергеевна ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» – Москва, 2021. – 120 с.

216. Иммуногистохимические особенности эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с рецидивирующим течением эндометриозных кист яичников / Е. Ю. Пшеничнюк, А. В. Асатурова, Л. В. Адамян, [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 3. – С. 84–95.

217. Прогнозирование раннего рецидивирования эндометриозных кист яичников после оперативного лечения: факторы риска и профилактики / Е. Ю. Пшеничнюк, А. В. Асатурова, Л. В. Адамян, [и др.]// Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 97–107.

218. Пшеничнюк, Е.Ю. Повышение эффективности малоинвазивной диагностики и прогнозирования течения наружного генитального эндометриоза: специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук / Пшеничнюк Екатерина Юрьевна ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова». – Москва, 2019. – 143 с.

219. Петровская, Н.Н. Особенности клинического течения и показателей клеточной регуляции иммунитета у больных с рецидивом эндометриоза яичников: специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Петровская Николь Николаевна; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова». – Санкт-Петербург, 2023. –161 с.

220. Клинико-anamнестические особенности пациенток с рецидивом глубокого эндометриоза / Д.Н. Сенина, С.А. Пашаева, Ю.А. Кулакова, [и др.] // Гинекология. – 2024. – Т. 26, – № 1. – С. 45-51. – DOI 10.26442/20795696.2024.1.202615.

135
ПРИЛОЖЕНИЕ А

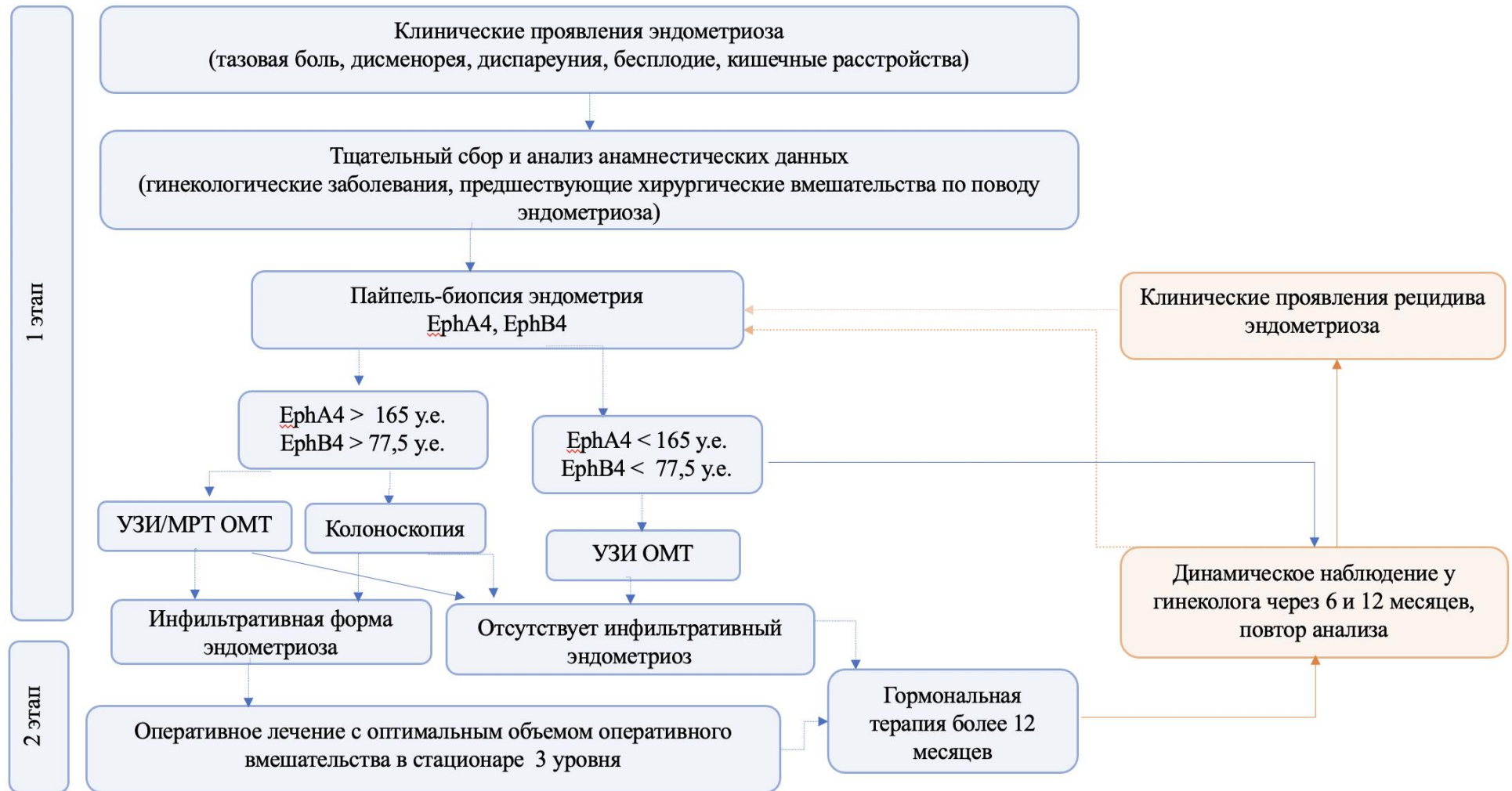


Рисунок А.1 – Алгоритм послеоперационного ведения пациенток с глубоким эндометриозом