

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



Алиева Фарах Тарлан кызы

**Значение перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике
рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Брюнин Дмитрий Викторович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ФАКТОРЫ РИСКА, СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО И ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА (Обзор литературы)	15
1.1. Современные представления об этиопатогенезе, клинике, диагностике, методах коррекции наружного генитального эндометриоза	15
1.2. Клинико-диагностические особенности, факторы риска развития рецидивирующего наружного генитального эндометриоза	24
1.3. Диагностическая значимость определения онкомаркеров	27
1.4. Информативность, прогностическая и диагностическая значимость биомаркеров при наружном генитальном эндометриозе	29
1.5. Особенности гистологического и иммуногистохимического исследований при наружном гениальном эндометриозе	37
1.6. Значение Рамановской спектроскопии в диагностике патологии органов репродуктивной системы	42
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Клиническая характеристика пациенток	47
2.2. Методы исследования	52
2.3. Статистические методы	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	63
3.1. Особенности клинических проявлений рецидивирующего наружного генитального эндометриоза, факторы риска развития рецидивов	63
3.2. Особенности эхографических признаков рецидивирующего наружного генитального эндометриоза	65
3.3. Особенности локализаций эндометриоидных поражений по данным лапароскопии	71

3.4. Результаты определения онкомаркеров и С-реактивного белка в сыворотке крови при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе	74
3.5. Результаты определения трансформирующего фактора роста- β_1 , гликоделина А в перитонеальной жидкости и трансформирующего фактора роста- β_1 , фактора некроза опухоли- α в тканях эндометриоидных инфильтратов, биоптатах интактной тазовой брюшины у пациенток трех клинических групп	76
3.5.1. Содержание трансформирующего фактора роста- β_1 и гликоделина А в перитонеальной жидкости у пациенток трех клинических групп	77
3.5.2. Экспрессия генов трансформирующего фактора роста- β_1 и фактора некроза опухолей- α в тканях эндометриоидных инфильтратов и биоптатов интактной тазовой брюшины	78
3.6. Результаты гистологического исследования иссеченного эндометриоидного инфильтрата, капсул эндометриоидных кист яичников и биоптатов интактной тазовой брюшины при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе	80
3.7. Результаты иммуногистохимического исследования при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе	86
3.8. Результаты исследования поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости пациенток с наружным генитальным эндометриозом	92
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	96
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день эндометриоз занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии и является достаточно частым заболеванием как в России, так и за рубежом, занимая 3-е место после воспалительных процессов женских половых органов и миомы матки. Эндометриоз — это доброкачественное, хроническое, рецидивирующее гинекологическое заболевание, которое поражает 6-10% женщин репродуктивного возраста [28,63].

В результате многочисленных исследований, проведенных зарубежными и отечественными учеными, выяснено, что эндометриоз представляет собой патологический процесс, который развивается вследствие изменений гормонального и иммунного статуса женщины, и характеризуется распространением ткани, схожей по строению и функции с эндометрием вне слизистой оболочки тела матки. Эндометриоидные очаги разрастаются и внедряются в окружающие ткани и органы малого таза и за его пределы с последующим нарушением их структуры, распространяется в отдаленные ткани и системы организма. До настоящего времени нет единой точки зрения в отношении патогенеза эндометриоза [2,123,127,179,244].

Частота рецидивов после хирургического лечения высока и составляет 15-21% - через 1-2 года, 36-47%- через 5 лет и 50-55%- через 5-7лет. Чаще всего рецидивируют глубокие «инфильтративные формы» эндометриоза, а повторное формирование эндометриоидных кист яичников в течении 2-5 лет после операции варьирует от 12 до 30% [2].

Имеется несколько теорий возникновения и распространения эндометриоза: транспортная (имплантационная, трансплантационная, иммиграционная, лимфогенная, гематогенная и ятрогенная диссеминация), метапластическая, эмбриональная, гормональная, иммунологическая, генетическая. Но, ни одна из

предложенных теорий не в состоянии объяснить основные этапы развития заболевания: имплантацию и превращение клетки эндометрия в эндометриоидный очаг. Однако процесс превращения нормальной ткани в патологическую (эндометриоидную) невозможен без определенных изменений. Несомненно, клетки эндометрия имеют склонность к пролиферации, повышенной выживаемости, адгезии, адекватной имплантации, и все это происходит на фоне активного неоангиогенеза. При этом факторы иммунной системы организма не в состоянии остановить процесс распространения эктопических эндометриальных клеток [8,45,73].

Образование эндометриоидных очагов возможно при наличии совокупности различных факторов: это и дисбаланс местного и общего иммунитета, нарушения гормонального статуса, генетическая предрасположенность, нарушение функции клеток эндометрия, изменения процесса ангиогенеза, влияние экосистемы. Наибольшую роль играют структурно-воспалительные изменения, иммунная система и полиморфизм соответствующих генов [17,24,29,59,237].

Согласно данным литературы, формирование и развитие наружного генитального эндометриоза происходит в результате дисбаланса иммунной системы, активации В-лимфоцитарной системы на фоне развития Т-клеточного иммунодефицита, системной воспалительной реакции, раздражения париетальной брюшины продуктами ретроградных менструаций, влияния инфекций, использования гормональных препаратов, иммунодепрессантов, а также воздействия простагландинов и факторов внешней среды [33,140,239,243].

В результате изучения иммунных аспектов наружного генитального эндометриоза доказано, что в крови повышается абсолютное количество активированных Т-лимфоцитов, активированных Т-хелперов (CD4+DR+), NK-клеток CD16, В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов G и M. При этом количество зрелых Т-лимфоцитов, неактивированных Т-хелперов и больших гранулярных клеток (CD56+) снижается [86,221]. Ведущее значение в развитии наружного генитального эндометриоза имеют процессы апоптоза. Снижение интенсивности апоптоза способствует выживанию активных, биологически

ненужных клеток эндометрия, которые в норме удаляются во время менструального цикла. В процессе менструального цикла в фазе стадии пролиферации экспрессия ингибитора апоптоза протеина BCL-2 (протоонкоген, кодирует цитоплазматический и мембранный белок клеток, ингибирующий апоптоз) максимально снижается, что приводит к самостоятельному уничтожению эндометриальных клеток. В данной ситуации процесс апоптоза носит защитный характер. Увеличение экспрессии BCL-2 и прекращение апоптоза являются особым механизмом, ключевым в понимании патогенеза эндометриоза гетеротопий [12,134,156].

Ведущими клиническими проявлениями патологического процесса (эндометриоз) являются болевой синдром (хроническая тазовая боль) и бесплодие. Степень выраженности боли при эндометриозе зависит от пораженных органов эндометриозными гетеротопиями, степени или стадии распространения процесса и поражения эндометриозом смежных органов, а также от длительности заболевания и индивидуальных особенностей пациенток [18,40,54,244].

Эндометриозные очаги характеризуются локальной продукцией простагландинов, что повышает содержание последних в перитонеальной жидкости. При чем концентрация простагландинов находится в прямой зависимости от количества эндометриозных очагов. Так, например, у пациенток с распространенными формами эндометриоза имело место увеличение уровня простагландинов в 10 раз по сравнению с женщинами без эндометриоза [63,101].

В последние годы разработаны и внедрены в медицинскую практику экспресс-диагностические методы оптической спектроскопии, так называемая оптическая «биопсия». Рамановский метод основан на явлении неупругого рассеяния света. При взаимодействии лазерного излучения с веществом в спектре рассеянного света появляются спектральные компоненты, характерные для этого вещества частоты внутримолекулярных колебаний. Набор спектральных компонентов является уникальным для каждого отдельного вещества. Поэтому оптические методы диагностики высоко информативны и чувствительны [15,41,215,221].

Однако до настоящего времени не до конца изучена значимость перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике рецидивирующего эндометриоза, что свидетельствует о целесообразности углубленного комплексного исследования состояния тазовой брюшины, перитонеальной жидкости и очагов эндометриоза у пациенток с рецидивом заболевания.

Степень разработанности темы исследования

В современных условиях является важным применение высокоинформативных методов диагностики, позволяющих определить локализацию и степень распространения эндометриоидного процесса.

В настоящее время установлено, что «золотым стандартом» диагностики НГЭ является лапароскопия, при которой производится максимальное удаление тканей подозрительных на эндометриоз, с последующей морфологической верификацией.

Следует отметить, что данные об особенностях изменения уровней ФНО- α , ТФР- β_1 и ГДА в перитонеальной жидкости, интактной тазовой брюшине, эндометриоидных поражениях при рецидивирующем НГЭ отсутствуют.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является оптимизация качества диагностики и прогнозирования рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза.

Задачи исследования

1. Провести комплексное клиничко-лабораторное обследование пациенток с впервые выявленным и рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом, включающее иммуногистохимические, молекулярно-

биологические методы исследования, оптическую спектрометрию образцов поврежденных эндометриозом тканей, интактной брюшины и перитонеальной жидкости.

2. Определить содержание трансформирующего фактора роста β_1 и гликоделина А в перитонеальной жидкости у пациенток с впервые выявленным и рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом, а также оценить роль этих биологически активных веществ в диагностике и прогнозировании рецидивных форм эндометриоза.

3. Сравнить уровень экспрессии генов трансформирующего фактора роста β_1 и фактора некроза опухоли α в образцах эндометриоидных инфильтратов и интактной тазовой брюшины у пациенток с впервые выявленным и рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом.

4. Изучить особенности изменений интактной тазовой брюшины по данным патоморфологического исследования и уровни экспрессии эстрогеновых (ER- α), прогестероновых (PR-A) рецепторов в образцах эндометриоидных инфильтратов, капсул эндометриоидных кист методом иммуногистохимического исследования при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе.

5. Исследовать спектральную характеристику перитонеальной жидкости методом поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния, оценить диагностическую и прогностическую значимость полученных результатов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом.

Научная новизна

При рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе было выявлено повышение экспрессии гена трансформирующего фактора роста β_1 в интактной тазовой брюшине и достоверное снижение экспрессии гена фактора некроза опухоли α в тканях эндометриоидного инфильтрата по сравнению с впервые выявленным наружным генитальным эндометриозом.

Были установлены высокие показатели биомаркеров трансформирующего фактора роста β_1 в перитонеальной жидкости, трансформирующего фактора роста β_1 в эндометриоидном инфильтрате, а также фактора некроза опухоли α в интактной тазовой брюшине, как при рецидивирующем, так и при впервые выявленном наружном генитальном эндометриозе.

Установлено, что при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе в эпителии эндометриоидной кисты яичника отмечается существенное увеличение экспрессии стероидных гормонов, по сравнению с впервые выявленным наружным генитальным эндометриозом, что увеличивает вероятность рецидива и прогрессирования эндометриоза.

В результате проведенного исследования впервые определена информативность метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости в диагностике наружного генитального эндометриоза. Установлены характерные спектральные пики для наружного генитального эндометриоза: 588, 635, 721, 809, 883, 1001, 1052, 1133, 1207, 1325, 1442, 1571 см^{-1} . Точность дифференцировки эндометриоза достигает 97%, при этом точность разделения впервые выявленного относительно рецидивирующего наружного генитального эндометриоза достигает 75%. Чувствительность данного метода относительно диагностики эндометриоза составила 83%, специфичность 86%.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определение трансформирующего фактора роста β_1 в интактной тазовой брюшине позволяет оценить риск развития рецидива наружного генитального эндометриоза.

Определение степени выраженности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эпителии капсулы эндометриоидной кисты яичника, методом иммуногистохимического исследования, позволяет выявить вероятность развития рецидива наружного генитального эндометриоза.

В результате проведенного исследования определена высокая информативность и диагностическая значимость метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости, который обладает специфическими спектральными характеристиками, и, учитывая доступность, простоту выполнения, может являться методом экспресс-диагностики наружного генитального эндометриоза.

Как биомаркеры, так и метод поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния демонстрируют статистически достоверные, информативные результаты, которые позволяют использовать их у пациенток с впервые выявленным наружным генитальным эндометриозом для возможной оценки риска рецидива в последующем.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа была выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины.

Исходя из цели исследования, было обследовано 119 пациенток. В основную группу были включены 59 больных с рецидивирующим НГЭ. Первую группу сравнения составили 40 женщин с впервые выявленным НГЭ. Во вторую группу сравнения были определены 20 пациенток с отсутствием эндометриоза.

Всем больным, включенным в данное исследование, были проведены общеклинические, лабораторные, функциональные, эндоскопические и морфологические методы исследования, согласно стандартам оказания медицинской помощи.

Согласно поставленным задачам, пациенткам также были определены онкомаркеры в сыворотке крови, проведены молекулярно-биологические, гистологические и иммуногистохимические методы исследования, в качестве малоинвазивного экспресс-метода диагностики перитонеальной жидкости, впервые был использован метод спектроскопии поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния.

Положения, выносимые на защиту

1. Повышение трансформирующего фактора роста β_1 в перитонеальной жидкости свидетельствует о наличии эндометриоидного поражения. Повышение экспрессии гена трансформирующего фактора роста β_1 в интактной тазовой брюшине является прогностическим маркером рецидива наружного генитального эндометриоза. Снижение экспрессии гена фактора некроза опухоли α в тканях эндометриоидного инфильтрата при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе отражает хронический характер течения заболевания.
2. Увеличение экспрессии ER- α и PR-A в эпителии эндометриоидных кист яичников является диагностическим маркером рецидивных форм наружного генитального эндометриоза. Наличие воспалительной инфильтрации тазовой брюшины является одним из факторов прогрессирования заболевания.
3. Поверхностно-усиленное Рамановское рассеяние перитонеальной жидкости выявило свойственный для эндометриоидного поражения волновой спектр, в связи с чем является дополнительным высокочувствительным методом диагностики наружного генитального эндометриоза.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, отрасли наук: медицинские науки, а также области исследования согласно пункту 4 паспорта специальности.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность и обоснованность полученных результатов исследования, научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в научно-квалификационной работе, определяется достаточным объемом клинического

материала, с использованием современных методов диагностики и подтверждена статистическим анализом.

Клинические, лабораторные, функциональные исследования были проведены в клинике акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского Центра Материнства и Детства, являющейся клинической базой кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Молекулярно-биологическое исследование проводилось в лаборатории патологии репродукции Государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского». Морфологическое исследование проводилось в Институте клинической морфологии и цифровой патологии, в централизованном патологоанатомическом отделении ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Спектроскопическое исследование проводилось в Самарском национальном исследовательском университете имени академика С.П. Королева (Самарский университет).

Полученные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на научных конференциях: Научно-практической конференции посвященной 100-летию Тамерлана Алиева «Актуальные проблемы медицины» (Баку, 6-8 октября 2021); IX Международной конференции и молодёжной школы «Информационные технологии и нанотехнологии» (ИТНТ-2023) (Самара, 17-21 апреля 2023); Российской научно-практической конференции с международным участием и специализированной выставке «СНЕГИРЕВСКИЕ ЧТЕНИЯ» (Москва, 20-21 апреля 2023).

Апробация работы состоялась на научно-методической конференции кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 10 от 24 мая 2023 г.).

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебный процесс гинекологического отделения с операционными клиниками акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского Центра Материнства и Детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт внедрения №260 от 16.05.2023г.).

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) для студентов при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология», а также при подготовке кадров высшей квалификации (ординатура и аспирантура) по направлению «Акушерство и гинекология» (Акт внедрения №265 от 16.05.2023г.).

Личный вклад

Лично автором проводился отбор пациенток, сбор анамнеза, объективный осмотр, анализ лабораторных показателей и инструментальных методов для исследования, ведение пациенток в пред-, послеоперационном периоде. Принимала непосредственное участие при проведении всех оперативных вмешательств, включая эндоскопические. Интраоперационно автором производился забор перитонеальной жидкости, ткани интактной тазовой брюшины, эндометриоидных инфильтратов для проведения гистологического, иммуногистохимического, молекулярно-биологического исследования и поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния. На всех этапах исследования соблюдался контроль качества. Автором самостоятельно проведен поиск, анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертации, выполнен анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов исследования.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 13 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемые в международной базе Scopus, 1 из которых – клиническое наблюдение, 3 иные публикации по результатам исследования, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержит 18 таблиц, 17 рисунков. Список литературы состоит из 244 источника (63 на русском языке, 181 на английском языке).

ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ФАКТОРЫ РИСКА, СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО И ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА (Обзор литературы)

1.1. Современные представления об этиопатогенезе, клинике, диагностике, методах коррекции наружного генитального эндометриоза

Эндометриоз – это гинекологическое заболевание, диагностируемое у 10 - 15% женщин репродуктивного возраста. Около 176 миллионов женщин в мире страдают эндометриозом. У 5,5 миллионов женщин в США и около 16 миллионов в Европе был диагностирован эндометриоз. Показатель эндометриоза неуклонно растет и приобретает существенное значение в нарушении функциональной активности репродуктивной системы [89,129].

Заболевание характеризуется распространением подобной ткани эндометрию за пределы полости матки. Под воздействием половых стероидов в эктопических очагах эндометриоза происходят изменения по функциональным и морфологическим свойствам подобным изменениям, происходящим в эндометрии [16,139,223].

Установлено, что эндометриоз развивается на фоне молекулярно-генетических дефектов, предрасполагающих к инфильтративному росту, инвазии в окружающие ткани с последующим деструктивными изменениями [21,37,43,55].

В современных условиях в структуре гинекологических заболеваний эндометриоз занимает третье место после воспалительных заболеваний и миомы матки. Частота болевого синдрома при этом заболевании колеблется от 71 до 87%. В 21,47% случаев эндометриоз приводит к бесплодию [103,152,171].

За последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению частоты эндометриоза гениталий. По определению ВОЗ, эндометриоз является дисгормональным, иммунозависимым, генетически детерминированным патологическим процессом, при котором вне полости матки происходит

доброкачественное разрастание ткани морфологически и функционально схожей с эндометрием [26,49,96,186].

Различают генитальный и экстрагенитальный эндометриоз. Генитальный эндометриоз разделяют на внутренний – аденомиоз и наружный: эндометриоз шейки матки, влагалища, промежности, ретроцервикальной области, яичников, маточных труб, брюшины, прямокишечно-маточного углубления. Частота генитального эндометриоза составляет 92-93%, а экстрагенитального – 6-8%. Ежегодно прирост заболеваемости по эндометриозу составляет 0,1-0,3%. [23,43,139,198].

В настоящее время этиопатогенез эндометриоза не достаточно ясен. Существуют различные теории и гипотезы развития данного заболевания. К этим теориям относятся: трансплантационная (имплантационная), метапластическая (целомическая метаплазия), эмбриогенетическая, теория стволовых клеток, экзогенная (токсическая), гормональная, иммунологическая, генетическая. К наиболее распространенным теориям, пытающимся объяснить этиологию и патогенез относятся:

- трансплантационная теория, согласно которой эндометриоз является результатом ретроградного переноса клеток эндометрия через маточные трубы в брюшную полость вместе с менструальной кровью, либо перенос клеток эндометрия лимфогенным или гематогенным путями в различные органы и ткани;
- метапластическая теория, объясняет развитие эндометриоза вследствие метаплазии эмбриональной брюшины, либо целомического эпителия под влиянием гормональных нарушений, хронических воспалительных процессов и механических травм;
- эмбриогенетическая теория, согласно которой эндометриоз развивается из смешанных участков зародышевого материала, формирующих половые органы женщины в эмбриональном периоде;
- теория стволовых клеток, согласно которой стромальные стволовые клетки эндометрия при ретроградной менструации попадают за пределы матки [1, 214].

Однако, несмотря на многообразие теорий, объясняющих возникновение и развитие эндометриоза, этиология и патогенез данного заболевания до конца не ясен.

В настоящее время ведущая роль в развитии эндометриоза отводится локальному воспалению, способствующему развитию заболевания, клиническими проявлениями которого являются тазовая боль и бесплодие [72,175].

Следует отметить, что значение перитонеальных факторов в развитии эндометриоза и его рецидивных форм, окончательно не выяснены.

За последние годы разработаны и представлены более 50-ти классификаций эндометриоза. Наиболее широко в клинической практике применяется классификация американского общества фертильности (ASRM) – American Society for Reproductive Medicine, 2014) [233]. Данная классификация представлена в таблице 1.1.

Таблица 1.1 - Классификация эндометриоза по степени распространенности, представленная американским обществом по репродуктивной медицине (rASRM)

Эндометриоз			<1см	1-3 см	>3 см
Брюшина	Поверхностный		1	2	4
	Глубокий		2	4	6
Яичники	Правый	Поверхностный	1	2	4
	Левый	Глубокий	4	16	20
Облитерация позади маточного пространства			Частичная		Полная
			4		40
Спайки			<1/3 запаяно	1/3- 2/3запаяно	>2/3 запаяно
Яичники	Правый	Нежные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Нежные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Трубы	Правый	Нежные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Нежные	1	2	4
		Плотные	4	8	16

Используя эту классификацию, производят подсчет эндометриoidных гетеротопий в баллах определяя стадию патологического процесса:

- стадия I (минимальная) – 1-5 баллов;
- стадия II (легкая) – 6-15 баллов;
- стадия III (средняя) – 16-40 баллов;
- стадия IV (тяжелая) – 41 и более баллов [233].

Согласно классификации, эндометриoidные кисты яичников подразделяют на 4 стадии тяжести [242]:

Стадия 1 – наличие мелких гетеротопий на поверхности яичника без образования полостей;

Стадия 2 – киста одного яичника не более 5-6 см в диаметре, мелкие гетеротопии на брюшине малого таза, незначительный спаечный процесс без вовлечения в процесс кишечника;

Стадия 3 – эндометриoidные кисты обоих яичников, диаметром не более 6 см, наличие эндометриoidных гетеротопий на брюшине малого таза, спаечный процесс с вовлечением кишечника и придатков;

Стадия 4 – двусторонние кисты яичников диаметром более 6 см с наличием распространения спаечного процесса и вовлечение в патологический процесс соседних органов.

Ретроцервикальный эндометриоз также классифицируют по степени тяжести:

Стадия 1 – эндометриoidные гетеротопии в пределах ретроцервикальной клетчатки;

Стадия 2 – прорастание в шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких кист;

Стадия 3 – распространение на крестцово-маточные связки и серозный покров прямой кишки;

Стадия 4 – вовлечение в процесс прямой кишки, брюшины маточно-прямокишечного пространства, спаечный процесс с вовлечением придатков матки.

Некоторые авторы различают 3 клинические формы эндометриоза [97,169,171]:

- эндометриодные импланты на поверхности брюшины малого таза и яичников (перитонеальный эндометриоз);
- кисты яичников (эндометриомы);
- солидные образования сложной структуры, включающие эндометриодную, жировую и мышечно-фиброзную ткани (ректовагинальные эндометриодные узлы).

Частота ретроцервикального эндометриоза колеблется от 0,5 до 6,5%, уступая эндометриозу матки и яичников [10,166].

Ретроцервикальный эндометриоз характеризуется опухолевидным ростом, поражением смежных органов, включая кишечник, мочевой пузырь, что ухудшает качество жизни больных и приводит к инвалидизации [107,121,163].

Основными клиническими проявлениями НГЭ являются болевой синдром и бесплодие [178,188].

Установлено, что структурные и функциональные изменения гениталий, связанные с эндометриозом, являются одной из причин бесплодия. Частота бесплодия у женщин с эндометриозом достигает до 75% [33,62,145].

Наличие болей обусловлено сопутствующим воспалением, рубцово-спаечным процессом, нарушением структуры нервов при глубокой инвазии эндометриодных инфильтратов.

Интенсивность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале при различных формах НГЭ, по данным Ефименко Т.О. [18], представлены в таблице 1.2.

Интенсивность болевого синдрома оценивается по 10-бальной визуально-аналоговой шкале (ВАШ), согласно которой:

- 1-3 балла – легкая степень интенсивности болевого синдрома;
- 4-6 баллов – средняя степень;
- 7-10 баллов – выраженная степень.

Таблица 1.2 – Интенсивность болевого синдрома при различных формах НГЭ по шкале ВАШ [18]

Интенсивность болевого синдрома	Легкая степень, %	Средняя степень, %	Выраженная степень, %
Формы наружного генитального эндометриоза			
Поверхностный эндометриоз	92,11	7,89	0
Эндометриоидные кисты яичников	унилатеральные	30	66,67
	билатеральные	10,53	42,11
Инфильтративный эндометриоз	4,35	39,13	56,52
Сочетанные формы эндометриоза (яичники+инфильтративный эндометриоз)	0	42,86	57,14

Согласно данным литературы, средняя и выраженная степень болевого синдрома наблюдались у пациенток с сочетанными формами эндометриоза. При этом степень болевого синдрома не зависела от степени распространенности, а определялась локализацией патологического процесса [18].

В современных условиях является важным применение высокоинформативных методов диагностики, позволяющих определить локализацию и степень распространения эндометриоза.

Этапность диагностики эндометриоза включает:

- клиническое исследование: сбор жалоб и анамнеза, бимануальное влагалищное исследование (наличие образований, болезненности в области заднего свода, ретрофлексия матки, боли при пальпации и смещении матки и придатков);
- эхографическое исследование;
- магнитно-резонансная томография (высокоинформативно в диагностике аденомиоза и кист яичников);
- определение онкомаркера СА-125;
- лапароскопия с биопсией гистологическим исследованием тканей [26,39,57,153,154].

Одним из неинвазивных методов диагностики эндометриоза является ультразвуковое исследование с помощью вагинального мультисекторного датчика 6-8 мГц [53,136].

В связи с этим международная группа экспертов разработала алгоритм УЗ-обследования больных с эндометриозом:

- рутинное обследование матки и придатков;
- оценка «мягких симптомов» при трансвагинальной сонографии (наличие локальной болезненности и подвижности яичников);
- оценка состояния дугласова кармана на основании УЗ («скользящие симптомы»);
- оценка узлов глубокого инфильтративного эндометриоза (ГИЭ) в переднем и заднем отделах малого таза [223].

В эхографическом исследовании Барто Р.А. и соавт. [10] диаметр эндометриоидных кист варьировали от 5 до 14 см, толщина их стенок составляла 2-5 мм. Уровень эхогенности был различным: в 60% случаев отмечалась пониженная эхогенность, в 20% - повышенная, в 17% - средняя эхогенность.

К эхографическим признакам эндометриоидной кисты относят также наличие гомогенной мелкодисперсной взеси участков как пониженной, так и повышенной эхогенности, что придает яичнику вид двухкамерной кисты. Такую УЗ картину эндометриоидной кисты яичника назвали симптомом «кофейного зерна». Как правило, этот симптом определялся в кистах размером до 3 см [10].

Эхографическим признаком глубокого инфильтративного эндометриоза является визуализация за шейкой и перешейком матки образования неправильной формы, плотно прилегающего к задней поверхности матки, имеющее форму «перьев от головного убора индейца» (Indian Headdress Symptom) [10,183].

УЗ-картина ретроцервикального эндометриоза характеризуется наличием образования неоднородной структуры, с гипоэхогенными участками неправильной формы в сочетании с зонами повышенной эхогенности. При вовлечении в процесс стенок кишки и стенок кист яичников по заднему контуру образования визуализируется зазубренность и размытость контуров. При этом в большинстве случаев отмечается неподвижность лоцируемого образования [161,173,234].

Установлено, что ретроцервикальный эндометриоз обладает способностью к инфильтративному росту в направлении прямой кишки, сводов влагалища и влагалищно-прямокишечной перегородки [67,98,235].

Алгоритм диагностики ретроцервикального эндометриоза включает:

- УЗ сканирование органов малого таза;
- оценку степени поражения смежных органов, включая глубину прорастания параметрия, стенки кишки и мочеточника;
- обязательное исследование почек и мочеточников с целью исключения пиелэктазии [14,216].

Эхография является методом визуализации первой линии в диагностике тазового эндометриоза. Согласно данным Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR), при недостаточной информативности УЗИ, более чем в 90% случае осуществляется МРТ [147].

Согласно мнению ряда авторов, УЗ-исследование является ценным информативным методом в диагностике эндометриоза, коррелирующей с хирургическим диагнозом [10,135,216].

По данным других исследователей отсутствие УЗ-признаков эндометриоза не является основанием для исключения диагноза эндометриоз и при наличии клинических проявлений является показанием к проведению лапароскопии. [14,53,85,168,224].

В настоящее время установлено, что «золотым стандартом» диагностики НГЭ является лапароскопия, при которой производится максимальное удаление тканей подозрительных на эндометриоз, с последующей морфологической верификацией.

При этом терапия больных с НГЭ, зависит от возраста, характера репродуктивной функции, наличия клинических проявлений, включая выраженность болевого синдрома, особенности выполнения хирургического вмешательства, риск побочных эффектов, состояния внутренних органов, стоимости проведенной терапии и его длительности. Проблемами терапии НГЭ

являются: многообразие различных схем лечения, отсутствие единого подхода к лечению [62,89,113].

Основными методами лечения является: хирургическая, медикаментозная и сочетанная.

Основным принципом медикаментозной терапии является подавление секреции эстрадиола яичниками. Медикаментозное лечение эндометриоза включает проведение гормональной и негормональной терапии. Этапность проведения гормональной терапии в клиническую практику включает применение:

- с 1970 года прогестинов и прогестагенов;
- с 1980 года даназола и его аналогов;
- с 1989 года агонистов гонадолиберина (ГнРГ) [16,20,36,139].

Назначение агонистов гонадолиберина является высокоэффективным. Группа этих препаратов воздействует через гипоталамо-гипофизарную систему, уменьшая гонадотропную яичниковую функцию, не обладая андрогенным и анаболическим эффектами. Недостатками этих препаратов является неблагоприятное воздействие, на костный метаболизм, что обуславливает резорбцию костей, а также развитие постменопаузального синдрома [89].

Применение даназола вызывает медикаментозную аменорею, подавление секреции эстрогенов, что оказывает супрессивное воздействие на эндометриоидные гетеротопии. Недостатками даназола является его андрогенное, анаболическое действие, включая повышение массы тела, появление признаков гиперандрогении, уменьшение молочных желез, предрасположенность к депрессиям [30,155].

При использовании комбинированных оральных контрацептивов (КОК) появляется необходимость длительного лечения и отсутствует стойкий эффект [28,36,57,70].

Применение прогестинов ряд авторов рассматривают как оптимальный медикаментозный вариант лечения эндометриоза. Эти препараты блокируют гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему. В тоже время, недостатками

прогестинов называют маточные кровотечения «прорыва», интенсивность которых снижается по мере увеличения продолжительности терапии [9,16,32,112].

По данным Канадского общества акушеров-гинекологов, КОК в непрерывном режиме и монотерапия прогестинами, как при пероральном, так и внутримышечном и подкожном использовании является первой линией терапии [84,155].

Назначение агонистов ГнРГ в комбинации ЗГТ, либо с внутриматочной спиралью с левоноргестрелом является терапией второй линии [45].

В настоящее время актуален комбинированный подход в лечении эндометриоза, которая включает хирургическое и медикаментозное лечение. Показаниями к хирургическому лечению: являются удаление (эксцизия) или деструкция (абляция) эндометриоидной ткани и адгезиолизис, хроническая тазовая боль, эндометриома яичников, ректовагинальный эндометриоз и бесплодие. Вторым этапом лечения является проведение медикаментозной терапии, направленная на создание медикаментозной менопаузы, способствующей к подавлению эндометриоидных гетеротопий [25,52,60,122,182].

1.2. Клинико-диагностические особенности, факторы риска развития рецидивирующего наружного генитального эндометриоза

В настоящее время актуальной проблемой современной гинекологической науки является рецидивирующий НГЭ, частота которого колеблется от 6 до 60% [11,60,118].

Проведение оперативного вмешательства по поводу удаления очагов эндометриоза не исключает возможность рецидивирования эндометриоза в последующие годы. Каждый год частота рецидивирования увеличивается на 10% [128,151].

В современных условиях механизмы рецидивирования НГЭ не достаточно изучены. Полагают, что возобновление эндометриоза в послеоперационном

периоде происходит за счет пролиферации остаточных фрагментов гетеротопий, не удаленных во время операций. Также предполагают, что рецидивирование НГЭ может быть результатом ретроградного заброса менструальной крови из вновь образовавшихся гетеротопий [27,34,46,115].

Установлено, что каждая вторая женщина после хирургического лечения эндометриоза имеет высокую вероятность развития рецидива. Частота рецидива через 1-2 года достигает 21%, через 5 лет – 47%, более 5 лет частота рецидива отмечается у 55% больных [61,99,181].

Согласно проведенному исследованию в Великобритании 48% пациенток с эндометриозом получили хирургическое лечение, при этом пятая часть этих пациенток нуждалась в дальнейшем хирургическом лечении в течение трех лет после операции [138].

Основными клиническими проявлениями рецидивирующего НГЭ является наличие тазовых болей и диспареунии, с несколько меньшей частотой отмечаются боли при дефекации и наличие кровянистых выделений из половых путей [146,169].

Исследование, проведенное Rizk V., et al. [195] было установлено, что в США на 100 тысяч гистерэктомий по поводу эндометриоза только у 12% определялись клинические проявления рецидивирующего эндометриоза.

Исследование, проведенное Борисовой А.Б. [11] позволили установить, что 90,9% рецидивов отмечалось первые 2 года после операции, у 9,1% через 3 года. Средний возраст женщин с рецидивирующим НГЭ составил 31 ± 6 лет, при этом у 78% больных отмечалась хроническая тазовая боль, не связанная с менструацией. У 80% больных с рецидивом НГЭ отмечалось бесплодие, у 14% – невынашивание беременности. При этом частота первичного бесплодия составила 50%, вторичного – 40,9%, длительность бесплодия у 27,3% отмечалось более 7 лет.

По данным авторов при рецидивирующем НГЭ у всех больных отмечается ациклическая тазовая боль (100%), иррадиация болей в крестец/нижние конечности (72,7%), III-IV степень выраженности спаечного процесса в малом тазу (77,3%), наличие эндометриоидных очагов с глубоким инфильтративным

ростом (90,9%), большие размеры эндометриоидных кист яичников (59,1%), безуспешные попытки ЭКО (45,5%), наличие двусторонних эндометриоидных кист яичников (45,5%).

Исследование частоты рецидивов НГЭ по данным авторов позволило установить, что 72,8% больных не получали гормональную терапию в послеоперационном периоде, 22,7% больным назначенный низкодозированный КОК не был эффективным для профилактики рецидивов.

По данным исследования Zakhari A. и соавт. [111], авторы утверждают, что короткий курс гормональной противорецидивной терапии в послеоперационном периоде недостаточно эффективен, в связи с этим пациентки должны получать длительную гормональную терапию.

Учитывая высокую частоту рецидивирования НГЭ, авторами установлено, что после оперативного вмешательства по поводу удаления эндометриоидных образований яичников и влияние их на овариальный резерв является важным проведение программы ЭКО в качестве первой линии терапии бесплодия [62,124,155].

По данным современной литературы локализация очагов при глубоком инфильтративном эндометриозе при последующих операциях была в той же области таза, что и в предыдущих операциях. Было установлено, что большинство рецидивирующих эндометриом были в одном и том же яичнике, что может указывать на остаточные явления. В то же время отмечалось поражение другого яичника и образование эндометриоидных очагов в других областях, что указывает на возможность развитие новых поражений [165].

Патогенез развития рецидивирующего эндометриоза остается не до конца изученным.

Учитывая актуальность проблемы рецидивирующего НГЭ требуется проведения дальнейших научных исследований с целью определения прогностических и диагностических критерий данной патологии.

1.3. Диагностическая значимость определения онкомаркеров

В последние годы имеется достаточное количество научных исследований об информативности онкомаркеров при опухолевых процессах различного генеза.

Учитывая склонность к метастазам, наличие выраженного болевого синдрома позволяет относить эндометриоз к опухолевым процессам [114].

Несмотря на достаточное количество работ посвященной информативности онкомаркера СА-125, сведения диагностической значимости других онкомаркеров являются ограниченными и противоречивыми.

Установлено, что концентрация антигена СА-125 коррелирует с прогрессированием патологических процессов в яичниках [93].

По данным различных авторов СА-125 характеризуется низкой диагностической специфичностью и может увеличиваться при раке эндометрия, молочной железы, поджелудочной железы, легких. Отмечается высокое показание СА-125 при туберкулезе, циррозе печени, а также при различных физиологических состояниях, включая беременность, различные стадии менструального цикла. В тоже время информативностью СА-125 в дифференциальной диагностике эндометриоза и рака яичника ограничена [64,190,211].

Исследование, проведенное Anastasi E. et al. [231] позволили установить, что концентрация СА-125 у здоровых женщин репродуктивного возраста составляет $16,8 \pm 8,6$ МЕ/мл, у больных с доброкачественной опухолью яичников $19,9 \pm 13$ МЕ/мл, при овариальном эндометриозе $48,1 \pm 34$ МЕ/мл, при карциноме яичника $1976,3 \pm 480$ МЕ/мл.

По данным Mckinnon B. et al. [93] у больных с эндометриозом, получивших лечение комбинированными оральными контрацептивами (КОК) уровень СА-125 в перитонеальной жидкости составил 762 МЕ/мл, гестагенами - 865МЕ/мл, гонадотропин-рилизинг гормонами (ГнРГ) - 926МЕ/мл. У больных с эндометриозом, не получавших гормональную терапию, показатель СА-125 составляет 1114 МЕ/мл, в пролиферативной фазе – 1416 МЕ/мл, в лютеиновой

фазе – 818 МЕ/мл. При этом в контрольной группе у женщин без эндометриоза уровень СА-125 в перитонеальной жидкости составляет 806 МЕ/мл в пролиферативную фазу менструального цикла определяется в пределах 1064 МЕ/мл, лютеиновой фазе – 566 МЕ/мл.

Другим онкомаркером, применяемым в диагностике опухолей яичников, включая рак яичника, является эпидидимальный протеин человека (Human Epididymis protein, HE4). Установлено, что HE4 является высокоспецифичным и чувствительным в диагностике рака яичника [203,209,211,231].

Одновременное измерение HE4 и СА-125 увеличивает информативность в диагностике рака яичника. Отмечаются высокие показатели HE4 при карциноме яичника, составляющий $508,3 \pm 301,5$ пмоль/л. У здоровых женщин данный показатель составил 13,6 пмоль/л [157,231].

В последние годы на основании СА-125 и HE4 с учетом менопаузального статуса определяется интегрированный показатель индекс ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). Показатель индекса ROMA у практически здоровых женщин составляет 2,8% (1,96-4,36), при эндометриозе 3,87% (2,67-5,76) [210].

СА15-3 (carcinoma antigen 15-3) является высокомолекулярным гликопротеином муцинового типа, находящегося на поверхности эпителиальных клеток органов дыхания, молочных желез и матки. В больших количествах данный протеин выделяется клетками эпителиальных и неэпителиальных опухолей. Данный онкологический маркер является высокочувствительным при злокачественных процессах молочной железы.

Установлено, что показатель СА15-3 у практически здоровых женщин составляет $10,2 \pm 0,86$ Ед/мл, при мастопатии уровень данного онкомаркера находится в пределах $27,5 \pm 4,6$ Ед/мл [19].

По данным Chen T. et al [227] уровень СА15-3 у практически здоровых женщин репродуктивного возраста составляет 7,8 (6,05-11,55) МЕ/мл, при эндометриозе – 8,4 (63-11,20) МЕ/мл.

В клинической практике наиболее часто используется онкомаркер СА19-9, являющийся специфическим при раке поджелудочной железы, желудочно-

кишечного тракта. Данный онкомаркер продуцируется клетками поджелудочной железы, печени и желчных протоков. Уровень СА19-9 у практически здоровых женщин составляет 7,9 (4,08-14,19) МЕ/мл, при эндометриозе данный маркер был в пределах 22,14 (9,30-54,31) МЕ/мл [227].

В клинической медицине одним из часто используемых онкомаркеров является раковый эмбриональный антиген (РЭА), который синтезируется в эмбриональном периоде, является информативным при раке прямой кишки. Информативность данного онкомаркера при эндометриозе не изучена.

Следует отметить, что имеются ограниченные противоречивые сведения об информативности онкомаркеров при рецидивирующем НГЭ.

1.4. Информативность, прогностическая и диагностическая значимость биомаркеров при наружном генитальном эндометриозе

Этиология и патогенез эндометриоза по-прежнему остаются недостаточно изученными, что приводит к сложностям диагностики и недостаточно эффективному лечению этой патологии. Согласно теории ретроградного заброса, отслоившийся во время менструации эндометрий попадает в фаллопиевы трубы и брюшную полость во время сокращений матки. Однако показано, что ретроградная менструация наблюдается в 76-90% случаев в то время, как только у 6-10% женщин развивается эндометриоз [137,222]. На сегодняшний день считается, что пациентки с эндометриозом имеют генетические, биохимические или иммунологические нарушения, препятствующие удалению клеток эндометрия из брюшной полости и способствующие адгезии эндометрия к перитонеальным структурам [134,167,201]. Было показано, что у женщин с эндометриозом нарушены функции множества типов иммунных клеток, включая нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, естественные клетки-киллеры, Т-хелперы и В-клетки [100,144], цитокины и хемокины, участвующие в воспалительном ответе, ангиогенезе и росте тканей [134,144,151,157,226].

В настоящее время установлено, что развитие эндометриоза связано с изменениями функций иммунной системы, при которой происходит активация механизмов защиты, включая ретроградный заброс менструальной крови через маточные трубы в брюшную полость и контакт клеток эндометрия с фагоцитирующими клетками [82,114,180].

Одной из ведущих ролей в развитии эндометриоза отводят изменениям происходящим в иммунной системе, основная роль которой – распознавание и уничтожение чужеродной ткани. Изменения, происходящие при эндометриозе, вызывают активацию иммунных механизмов защиты [117,141].

Согласно мнению других авторов, одним из условий развития эндометриоза является дисфункция иммунной системы, приводящая к усилению экспрессии тех или иных цитокинов [239].

В последние годы установлено, что в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом содержится значительное количество макрофагов и иммунных клеток, которые секретируют цитокины, факторы роста и ангиогенные факторы [43,80].

Известно, что помимо макрофагов в перитонеальной жидкости содержится большое количество лимфоцитов, тучных и мезотелиальных клеток. При эндометриозе количество макрофагов увеличивается, что способствует выделению еще большего количества простагландинов, цитокинов, гидролитических ферментов и факторов роста, которые вносят основной вклад в патогенез данного заболевания [230].

Различают этапность изменений иммунной системы при эндометриозе приводящих к развитию бесплодия:

Клетки эндометрия → синтез IgE → усиление специфической дегрануляции базофилов в сочетании с ослаблением способности реагировать на неспецифические, физиологические стимулы → синдром неовулирующего фолликула, что снижает вероятность наступления беременности [91,133,176].

По данным некоторых авторов, мезотелиальные клетки, выстилающие брюшную полость, могут способствовать развитию и поддержанию

перитонеального эндометриоза [228,230]. Они способствуют формированию поверхности для прикрепления эктопических клеток эндометрия, облегчают их инвазию посредством ремоделирования ткани, а также секретируют широкий спектр провоспалительных цитокинов и факторов роста, которые могут способствовать усилению клеточной пролиферации и ангиогенеза [115,202].

По данным Червова В.О. и соавт. [29] у больных НГЭ отмечается существенное увеличение антител IgA и IgG к эстрадиолу, прогестерону и бензапирену, что является специфической иммунологической реакцией на воздействие гормоноподобных ксенобиотиков на организм женщины.

Одним из противовоспалительных цитокинов является трансформирующий фактор роста (ТФР)- β , это многофункциональный фактор роста, регулирующий различные функции клеток, включая адгезию, инвазию, ангиогенез, способствующие развитию эндометриоидных повреждений [66]. В тоже время значение его в патогенезе эндометриоидных очагов недостаточно изучено.

Согласно некоторым литературным источникам ТФР- β может играть важную роль в этиопатогенезе эндометриоза, так как уровень ТФР- β увеличивается в перитонеальной жидкости и в сыворотке крови [74,104,134,230].

Реакция брюшины на различные виды повреждений включает потерю перитонеальных мезотелиальных клеток, передачу сигналов опасности, эпителиально-мезенхимальный переход и мезотелиально-мезенхимальный переход. Брюшина и, в частности, мезотелий брюшины, является источником ТФР- $\beta 1$, и его концентрация усиливается вокруг очагов эндометриоза. Изменение экспрессии генов, регулируемых ТФР- β , в брюшине женщин с эндометриозом, могут способствовать созданию среды, благоприятной для прогрессирования патологического процесса [228].

Постоянно высокие уровни ТФР- $\beta 1$ и/или стимуляция воспалительными цитокинами индуцируют перитонеальный эпителиально-мезенхимальный переход, образование спаек и фиброз. ТФР- $\beta 1$ связан с изменениями метаболизма эктопических эндометриальных и перитонеальных клеток и инициацией

неоангиогенеза, что дополнительно подпитывает развитие очагов эндометриоза [228,229].

Эпителиально-мезенхимальный переход перитонеальных мезотелиальных клеток также способен привести к усилению инвазии и образованию фиброзной ткани внутри и вокруг очагов эндометриоза. У женщин с этой патологией, как известно, снижена перитонеальная иммунная очистительная функция в связи с чем наблюдается заметное увеличение продуктов секреции макрофагов, обусловленное увеличением клеточной пролиферации, клеточной адгезии и неоваскуляризации [230].

ТФР- β 1 усиливает экспрессию индуцируемого гипоксией фактора-1 α , который управляет ростом клеток, производством внеклеточного матрикса и миграцией клеток. Нарушение перитонеального гликокаликса и обнажение базальной мембраны высвобождают низкомолекулярный гиалуронан, который инициирует каскад провоспалительных медиаторов, включая перитонеальные цитокины (ФНО- α , интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, простагландины), факторы роста (ТФР- α , ТФР- β , тромбоцитарный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов, эпидермальный фактор роста) и каскад фибрина/коагуляции (тромбин, тканевой фактор, ингибитор активатора плазминогена [РАИ]-1/2) [241].

Hanada T. C и соавт. установили, что уровень ТФР- β в перитонеальной жидкости при эндометриозе в пролиферативную фазу менструального цикла был выше по сравнению с контрольными показателями. Авторы полагают, что одной из причин развития клеток эндометрия в полости малого таза является активация ТФР- β , что требует проведения дальнейших исследований [220]. На сегодняшний день неизвестно, предшествует ли повышенный уровень ТФР- β 1 в перитонеальной жидкости развитию эндометриоза или следует за ним. Однако, поскольку ретроградная менструация и наличие клеток эндометрия в брюшной полости могут вызывать воспаление, развитие эндометриоза и увеличение ТФР- β 1, вероятно, будут протекать параллельно.

Young V.J с соавт. [177,229] установили, что ТФР- $\beta 1$ повышен в перитонеальной жидкости, сыворотке крови, эктопированном эндометрии и брюшине у женщин с эндометриозом.

Воспаление брюшины с участием цитокинов, таких как ФНО- α , и избыточная экспрессия ароматазы могут играть роль в процессе инвазии эндометриоза. ФНО- α является секреторным фактором макрофагов, уровень которого, как известно, увеличивается в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом. Фактор некроза опухоли (ФНО)- α также влияет на рост гетеротопий [68].

Исследование, проведенное Demir M. C et al. [109], позволило установить, что показатель ФНО- α в смывах полости матки при эндометриозе был существенно выше аналогичного показателя у здоровых женщин.

Было установлено, что ФНО может стимулировать адгезию и пролиферацию клеток эндометрия и усиливать экспрессию металлопротеаз, облегчая, таким образом, инвазию клеток эндометрия. Он также стимулирует ангиогенез, регулируя экспрессию ИЛ-8. ФНО- α , также, цитотоксичен по отношению к гаметам [207,240]. На моделях мышей и павианов с индуцированным эндометриозом показали, что анти-ФНО- α (ФНО-связывающий белок -1) уменьшает размеры эндометриоидных очагов [109,132]. В то же время, в эпителиальных клетках эндометриоидной ткани, а также в ткани эутопического эндометрия выявлена выраженная цитоплазматическая иммунореактивность ФНО- α . Эти данные свидетельствуют о том, что ФНО- α может быть вовлечен как в нормальную биологию эндометрия, так и в патогенез эндометриоза [117].

Исследование, проведенное рядом авторов позволило установить, что течение наружного генитального эндометриоза сопровождается повышением иммунорегуляторных цитокинов: ИЛ4, ИЛ10, ФНО- α и ТФР- β на фоне снижения ИЛ2, ИЛ-12 β в сыворотке крови. В тоже время, при тяжелом течении генитального эндометриоза содержание ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α и ТФР- β в крови выше, чем при I-II стадии распространения [74,106,134].

Исследование концентрации цитокинов, включая ИЛ-10, ИЛ-17, ИЛ-23, ФНО- α , ИФН- γ , ТФР- β_1 , у больных с эндометриозом позволили установить значительное увеличение ФНО- α по сравнению с женщинами не страдающими эндометриозом. У больных с эндометриозом имело место также существенное снижение ИФН- γ . Прослеживалась положительная корреляция уровней ИЛ-17, ИЛ-23 и ФНО- α в сыворотке крови у больных с эндометриозом. Результаты исследования уровней цитокинов в сыворотке крови по Tarokh M. et al. [208] представлены в таблице 1.3.

Таблица 1.3 – Содержание цитокинов в сыворотке крови при эндометриозе по Tarokh M. et.al [208]

Содержание цитокинов в сыворотке крови, пг/мл	При эндометриозе	При отсутствии эндометриоза
ИЛ – 10	6,1 (2,8)	10,3 (3,9)
ИЛ – 17	7,2 (0,5)	6,5 (0,2)
ИЛ – 23	26,7 (1,2)	29,6 (1,7)
ФНО – α	37,7 (13,9)	12,9 (4,6)
ИФН – γ	43,2 (10,3)	48,1 (5,2)
ТФР – β_1	7881,8 (445,6)	6852,3 (648,1)

Содержание цитокинов в перитонеальной жидкости представлены в таблице 1.4.

Таблица 1.4 – Содержание цитокинов в перитонеальной жидкости при эндометриозе по Tarokh M. et al. [208]

Содержание цитокинов в перитонеальной жидкости, пг/мл	При эндометриозе	При отсутствии эндометриоза
ИЛ – 10	5,5 (0,9)	14,1 (3,5)
ИЛ – 17	4,5 (0,8)	2,6 (0,3)
ИЛ – 23	30,2 (7,1)	22,1 (3,7)
ФНО – α	29,1 (12,7)	14,2 (4,9)
ИФН – γ	7,1 (1,9)	6,9 (1,0)
ТФР – β_1	498,0 (8,1)	470,4 (9,3)

Авторами установлено, что независимо от стадии эндометриоза цитокины Т-клеток лимфоцитов играют специфическую роль. При этом отмечается увеличение воспалительных цитокинов, таких как ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-17 у больных с эндометриозом. Эти цитокины являются антагонистами противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, ТФР- β 1 [121,185,208,229].

В литературе также имеются данные об увеличении продукции провоспалительных цитокинов таких как ИЛ1, ИЛ8, ФНО- α (фактор некроза опухоли- α), сосудистый эндотелиальный фактор роста в перитонеальной жидкости [78].

Bedawy M.A. [78] в своем исследовании изучил концентрацию цитокинов в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриоидной кистой яичника, с эндометриозом без эндометриоидных кист и у практически здоровых женщин представлены в таблице 1.5.

Таблица 1.5 – Концентрация цитокинов в перитонеальной жидкости при различных формах эндометриоза по Bedawy M.A. [78]

Цитокины	Эндометриома яичников	Эндометриоз, без эндометриомы яичников	Практически здоровые женщины
ИЛ-1 β	2,53 (0-64,36)	3,71 (1,59-33,34)	0 (0,0-8,14)
ИЛ-6	38,74 (21,63-92,64)	31,01 (12,52-30,27)	21,94 (15,29-34,02)
ИЛ-8	28,8 (1,03-226,18)	14,59 (4,18-14,59)	1,04 (0-9,01)
ИЛ-13	1,2 (0-21,51)	0,60 (0,0-15,54)	0 (0-0)
ФНО- α	47,57 (24,36-62,50)	54,83 (43,75-64,42)	0 (0-0)

Автором было установлено, что концентрация ИЛ-8 и ФНО- α были значительно выше в группах с эндометриозом, по сравнению с контрольной группой. При этом концентрация цитокинов не зависела от формы заболевания [78].

По данным авторов концентрация ИЛ-8 и ФНО- α играет существенную роль в патогенезе эндометриоза и являются диагностическими маркерами при прогрессировании эндометриоза [230].

Гликоделин (Гд) А представляет собой разновидность гликопротеина, изначально экспрессируемого в секреторном эндометрии, децидуальной оболочке плода и амниотической жидкости, который жизненно важен для поддержания нормальной репродуктивной деятельности человека. ГдА способствует ангиогенезу, модулирует дифференцировку и функцию иммунных клеток, включая Т-клетки, дендритные клетки, моноциты, макрофаги, естественные клетки-киллеры и В-клетки, участвующие в канцерогенезе. Экспрессия ГдА может регулироваться стромальными клетками, лизофосфатидной кислотой, ингибиторами гистондеацетилазы и релаксином [90,125].

Установлено, что ГдА подавляет миграцию и инвазию клеток эндометрия, но усиливает прикрепление сфероидов (заменителей бластоцистов) [90,126].

Гликоделин А способствует клеточной пролиферации и неоваскуляризации. Mosbah A. и соавт., в своем исследовании изучили уровни молекулы межклеточной адгезии 2 (ICAM-2), ИЛ-6 и гликоделина А в образцах сыворотки крови и перитонеальной жидкости. Их результаты показали, что ИЛ-6 и гликоделин А демонстрировали более высокие уровни в сыворотке, а также перитонеальной жидкости у больных с эндометриозом по сравнению с контрольной группой. При этом в сыворотке крови чувствительность и специфичность гликоделина А составила 91,7% и 75,0%, для ИЛ-6 93,8% и 80,0%, для ICAM-2 58,3% и 60,0% соответственно [162].

По данным V.Kocbek et al. [170] также было установлено, что уровень гликоделина А был значительно выше как в сыворотке крови, так и в перитонеальной жидкости у больных с эндометриозом по сравнению с контрольной группой.

Установлено, что наличие цитокинов в перитонеальной жидкости имеет существенное значение в инициации и прогрессировании эндометриоза.

Следует отметить, что имеются ограниченные и противоречивые сведения относительно показателей цитокинов и ГдА при рецидивирующем НГЭ. Кроме того, недостаточно изучена сложная связь между воспалением и наблюдаемым

гормональным дисбалансом, в связи с чем необходимы дополнительные исследования.

1.5. Особенности гистологического и иммуногистохимического исследований при наружном генитальном эндометриозе

Исследования морфологических особенностей и морфогенеза эндометриоза, позволило установить наличие различных гистологических вариантов эндометриоза, включая железистый, кистозный, железисто-кистозный и стромальный и определить стадии роста и развития эндометриоза яичников:

- растущий (пролиферирующий);
- стабильный (фиброзный);
- регрессирующий (дистрофический);
- опухолевое превращение (малигнизированный) [37,38,84].

В свою очередь, Печеникова В.А. и соавт. [49] выделяют три морфологических варианта эндометриоза яичников: железистый, кистозный и железисто-кистозный.

Железистый вариант эндометриоза яичников, по данным авторов, характеризовался отсутствием кистозных формаций, наличием в ткани яичника мелких точечных темно-коричневых и/или темно-красных очагов, на светооптическом уровне представленных железисто-стромальными эндометриоидными гетеротопиями с локализацией в корковом слое, которые варьировались в размерах и количестве и имели разную функциональную активность, чаще соответствующую фазе пролиферации, реже – фазе секреции. Секреторная активность очагов эндометриоидных гетеротопий проявлялась, в том числе, наличием свежих кровоизлияний в строму и просвет желез. Наряду с проявлениями функциональной активности визуализировались начальные признаки ангиогенеза и фиброзирования цитогенной стромы.

Кистозный вариант эндометриоза яичников, встречался наиболее часто

(80,6%), макроскопически характеризовался наличием кист размерами от 3 до 15 см в диаметре. Кисты имели толстую, плотную фиброзную стенку с густым темно-коричневым содержимым и шероховатой внутренней поверхностью. Ткань яичника сохранялась на небольших участках, либо вовсе отсутствовала. При микроскопическом исследовании стенка кисты была представлена фиброзной тканью с большим количеством сосудов микроциркуляторного русла, очагами гиалиноза, наличием участков с цитогенной стромой с отложением гемосидерина и скоплениями гемосидерофагов. В большинстве случаев эпителиальная выстилка сохранялась лишь на отдельных участках, обнаруживалась при широком исследовании и визуализировалась в виде уплощенного эндометриального эпителия с морфологическими признаками атрофии и/или дистрофии, реже с признаками функциональной (пролиферативной) активности.

Железисто-кистозный вариант эндометриоза яичников характеризовался наличием одиночных или множественных кист разного диаметра с четко ограниченными тонкими фиброзными стенками с геморрагическим содержимым в сочетании с очагами эндометриоидных гетеротопий эпителиально-стромального строения в ткани яичника за пределами кист. Выстилка крупных кист (5 см и более) была представлена эпителием с явлениями атрофии и/или в сочетании с дистрофией, участками редукции. В стенке таких кист очень часто обнаруживалась цитогенная строма с различной степенью фиброза, ангиоматоза, гемосидероза, скоплениями гемосидерофагов, лимфо-макрофагальной инфильтрацией. Мелкие очаги эндометриоидных гетеротопий в яичниках были представлены железистым и стромальным компонентами с признаками функциональной активности в виде пролиферации эпителия желез и клеток стромы и/или с морфологическими проявлениями секреции с децидуализацией стромы, десквамацией эпителия желез, скоплением секрета, «свежими» и «старыми» кровоизлияниями, гемосидерофагами как в просвете кист, так и в строме. Также, основываясь на типовой характеристике морфологии эндометриоза, соответствующей принятым морфофункциональным формам: растущий (прогрессирующий), стабильный (стационарный) и регрессирующий,

авторы провели сравнительный анализ частоты встречаемости разных морфофункциональных форм при различных макро-микроскопических вариантах эндометриоза яичников. Анализ показал, что макро-микроскопические варианты и морфофункциональные формы ЭЯ представляют собой последовательные стадии заболевания, приводящие, в связи с хроническим течением процесса, к формированию «шоколадной» кисты как конечного этапа морфогенеза поражения яичников эндометриоидной природы.

Результаты проведенного исследования также позволили авторам считать, что железисто-кистозный вариант ЭЯ с характерными для него морфологическими особенностями, указывающими на «активность» эндометриоидного процесса, может сопровождаться высокой частотой рецидивов эндометриоидного поражения яичников.

Изучение морфофункционального состояния эндометриоидных гетеротопий позволило выявить наличие двух процессов: прогрессирующего и регрессирующего НГЭ [37,49].

Для прогрессирующего НГЭ характерна пролиферация эпителия желез различной степени выраженности, секреторные изменения, децидуализация цитогенной стромы.

При регрессирующем НГЭ характерно наличие кистозной трансформации желез, атрофии эпителия, фибропластической перестройки эпителия и ангиоматоза цитогенной стромы.

Авторами установлено, что морфологические изменения при НГЭ свидетельствуют о волнообразном течении данного процесса с сохранением функциональной активности эпителиальных и стромальных компонентов во всех эндометриоидных гетеротопиях [37,105,119,120].

Следует отметить, что имеются ограниченные и противоречивые сведения о морфологических особенностях различных форм рецидивирующего НГЭ. Практически отсутствуют научные данные о морфологических особенностях интактной тазовой брюшины, как вероятных факторов риска рецидива НГЭ.

Большое количество научных работ посвящено важной роли стероидных гормонов в возникновении, прогрессировании и рецидивировании эндометриоза. По данным литературы, важными звеньями патогенеза эндометриоза являются изменения экспрессии рецепторов эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) в эндометриоидной ткани [7,116,184].

Особый интерес представляет изучение экспрессии ER и PR в эндометриоидной ткани и эндометрии женщин, больных эндометриозом тем более, что накопленные к настоящему времени данные противоречивы и не позволяют в полной мере объяснить особенности патогенеза и клинического «поведения» этого заболевания.

Так, по данным В.А. Lessey и соавт. [116], уровень экспрессии ER- α в эндометриоидных гетеротопиях (ЭГ) повышается. В то же время в работах других исследователей отмечено, что экспрессия этих рецепторов в эндометриоидных гетеротопиях понижена [23,31,45].

Установлены два подтипа эстрогеновых рецепторов — ER- α и ER- β : ER- α является главным медиатором действия эстрогенов в эндометрии, а ER- β имеет существенное значение в процессе овуляции. По данным некоторых авторов, полиморфизм ER- β повышает риск развития эндометриоза [63,92,204]. Установлено, что в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия женщин, больных эндометриозом, повышается уровень экспрессии ER [31,47,184]. По данным Л.М. Михалевой и соавт. [38], у пациенток с эндометриозом яичников в эндометрии в фазе пролиферации менструального цикла отмечается повышение уровня экспрессии ER в эпителии желез, а PR — и в эпителии желез, и в клетках стромы [23,225].

Исследование Е.Ю. Пшеничнюк и соавт. [23], изучавших особенности экспрессии ER- α и PR- α в эпителиальном и стромальном компонентах эутопического и эктопического (капсула ЭКЯ) эндометрия у пациенток с рецидивирующим течением ЭКЯ, позволило установить существенное снижение экспрессии ER- α в эпителиальном компоненте капсулы ЭКЯ по сравнению с

эутопическим эндометрием. При этом уровни экспрессии ER- α не зависели от наличия либо отсутствия рецидива эндометриоза.

В то же время уровни экспрессии PR- α в эпителиальном компоненте как капсулы ЭКЯ, так и эутопического эндометрия были выше у пациенток с рецидивирующим течением ЭКЯ по сравнению с пациентками без рецидива ЭКЯ [23]. В.М. Денисова и соавт. провели морфометрический анализ с определением средней относительной площади экспрессии PR и ER- α в эндометриоидных гетеротопиях (ЭГ) и эутопическом эндометрии больных НГЭ, а также в биоптатах эндометрия женщин репродуктивного возраста без гинекологической патологии [45]. В работе показано, что средняя относительная площадь экспрессии PR и ER- α статистически значимо меньше у больных НГЭ как в эндометриоидных гетеротопиях, так и в эутопическом эндометрии по сравнению с площадью экспрессии PR и ER- α в эндометрии здоровых женщин.

Исследование, проведенное Н.Б. Парамоновой и соавт. [47], позволило установить, что экспрессия ER- α в эпителии эндометрия больных с ЭКЯ ($105,0 \pm 9,1\%$) и НГЭ I-II стадии ($102,9 \pm 9,2\%$) была существенно выше по сравнению с экспрессией ER- α в эпителиальных клетках эндометрия женщин контрольной группы ($62,4 \pm 5,9\%$). Авторами в контрольную группу включены женщины с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. В то же время в клетках стромы эндометрия экспрессия ER- α у женщин всех групп была низкой и не имела существенных различий. Изучение экспрессии PR-A в эпителии эндометрия позволило установить, что уровень экспрессии при ЭКЯ составил $128,3 \pm 12,0\%$, при НГЭ I-II стадии – $130,3 \pm 11,1\%$, а у женщин контрольной группы – $106,8 \pm 10,9\%$, что отражало тенденцию увеличения экспрессии PR-A в эпителии эндометрия женщин, больных эндометриозом. Авторами также установлено, что у больных с НГЭ I-II стадии и ЭКЯ отмечается нарушение рецептивности эндометрия, выраженность которого коррелировала со степенью тяжести основного заболевания.

Следует отметить, что имеются противоречивые и ограниченные сведения об особенностях экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов при впервые выявленном и рецидивирующем НГЭ.

1.6. Значение Рамановской спектроскопии в диагностике патологии органов репродуктивной системы

В настоящее время является актуальным проведение лазерной Раман-люминесцентной спектроскопии позволяющей определить:

- состояние клеточной пролиферативной активности эндометрия;
- интенсивность микроциркуляции;
- интенсивность аэробного и анаэробного метаболизма;
- оценить нормальные и измененные ткани при инфильтративных и неопластических процессах;
- на основании клеточных и тканевых изменений определить эффективность комплексной терапии [41,76,95,194,215,221].

Исследование Derciuch J. et al., [217] изучавшей особенности химических изменений структуры тканей при раке эндометрия позволило установить, что Рамановская спектроскопия является более информативным по сравнению с FTIR (Fouier Transfor infro Red) спектроскопией.

Для проведения лазерной Рамановской люминесцентной спектроскопии и оценки морфо-функционального состояния эндометрия применяется программноаппаратный комплекс, включающий лазерный излучатель с длиной волны 0,63 мкм и выходной мощностью 5-15 мВт, спектрометр для регистрации индикаций – лазерная конверсионная диагностика (ЛКД) характеристик тканей, держатель световолоконного датчика лазерного излучателя с блоком питания, компьютер со встроенным спектрометром. По данной методике определяются критерии состояния оксигенизации эндометрия – «индекс аэробности» - интегрированного показателя от отношения интенсивности флюоресценции на

длине волны лазерного излучения $670 \text{ нм} \pm 5 \text{ нм}$ к интенсивности флюоресценции на длине волны $700 \text{ нм} \pm 5 \text{ нм}$ [41,143,189].

Установлено, что индекс аэробности нормального эндометрия составляет $1,2 \pm 1,7$ отн. ЕД, при морфо-функциональной недостаточности эндометрия – $0,95 \pm 1,1$ отн. ЕД. Разработанный метод, Раман-люминесцентная спектроскопия, является высокоэффективным, неинвазивным методом диагностики морфофункционального состояния эндометрия, позволяющим одновременно оценивать аэробность, пролиферацию, метаболизм и микроциркуляцию патологического процесса [51,193].

Для изучения морфометрических, функциональных особенностей тканей применяется лазеро-флюоресцентная спектроскопия (Рамановская спектроскопия), обладающая высокой специфичностью и чувствительностью, позволяющая проводить экспресс диагностику патологических процессов, включая неоплазию [219].

Применение Рамановской спектроскопии является простым в эксплуатации, с высокой точностью измерений, быстрым получением результатов, отсутствие расходных реагентов, неинвазивность, позволяет применять Рамановскую спектроскопию для диагностики неопластических заболеваний эндометрия различной локализации, а также других патологических процессов органов репродуктивной системы [81,87,160,238].

В последние годы опубликованны работы об эффективности применения Рамановской спектроскопии в ранней диагностике неоплазии органов репродуктивной системы [71,164,191,192].

При этом была определена чувствительность и специфичность применения данного метода экспресс диагностики.

Чувствительность метода определялась по формуле (%):

$$\text{Чувствительность}(\%) = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛН}} \times 100, \text{ где}$$

ИП – истинноположительный результат,

ЛН – ложнонегативный результат.

Специфичность метода определялась по формуле (%):

$$\text{Специфичность (\%)} = \frac{\text{ИН}}{\text{ИН} + \text{ЛП}} \times 100, \text{ где}$$

ИН – истиннонегативный результат,

ЛП – ложнопозитивный результат.

Авторами установлено, что применение Рамановской спектроскопии в ранней диагностике рака яичников чувствительность составила 93%, специфичность – 97% [94,131,172,191].

Исследование, проведенное Зуевым В.М. и соавт. [51], позволило установить эффективность лазерной Рамановской спектроскопии в экспресс диагностике и оценке морфофункционального состояния эндометрия, а также дать оценку эффективности проведенной фотоиммунной терапии. Авторами установлено, что применение лазерной Раман-люминесцентной спектроскопии является высокоэффективным и информативным малоинвазивным методом оценки структурно-функционального состояния эндометрия.

Авторами разработана высокоэффективная технология с применением лазерной Раман-спектроскопии и проведение лечения заболеваний органов репродуктивной системы.

Применение Рамановской спектроскопии является «он-лайн» диагностическим методом при воспалительных и онкологических заболеваниях органов репродуктивной системы, позволяющей в течении короткого промежутка времени диагностировать состояние тканей [51,75,144].

Исследование, проведенное Barnas E. et al., [215] изучавших эффективность диагностики рака и гиперплазии эндометрия, позволило установить характер структурных изменений тканей при раке атипической гиперплазии эндометрия, и отметили необходимость проведения дальнейших исследований для относительной эффективности применения Рамановской спектроскопии в ранней диагностике карциногенеза.

В исследовании, проведенной Осиповой А.Д. [41], изучалась эффективность лазерной флуоресцентной спектроскопии в режиме экспресс диагностики для характеристики эндометрия в перименопаузе.

Автором определены индексы оксигенации, пролиферативной активности и структурированности. Установлено, что метод лазерной флуоресцентной спектроскопии является альтернативным, неинвазивным, высокоэффективным способом экспресс-диагностики функциональных и структурных изменений в перименопаузальном периоде.

Лазерная спектроскопия, как первичный метод диагностики различных типов патологии эндометрия в перименопаузе, позволила установить у 38,9% женщин гиперплазию эндометрия, у 16,7% - полип эндометрия, у 44,4% - наличие хронического эндометрита. Обнаружено, что патология эндометрия в перименопаузальном периоде проявлялась нерезким снижением (на 15-20% от репродуктивной нормы) оксигенации и пролиферации.

В ранней менопаузе патология эндометрия проявлялась выраженным снижением интенсивности оксигенации, пролиферативной активности и метаболических изменений: уровень оксигенации не превышал 1,2 у.е. (в норме 1,8-2,0), показатель пролиферативной активности составил 0,3 у.е. (при норме 0,8-1,0).

Таким образом, проведенное автором исследование позволило установить снижение показателей оксигенации, пролиферации и микроциркуляции в тканях эндометрия на 20-25% и повышение пролиферативной активности на 5-10%, что являлось основанием к применению дополнительных методов диагностики патологии эндометрия в перименопаузе [41].

Следует отметить, что роль лазерной Раман-люминесцентной спектроскопии в диагностике и прогнозировании наружного генитального эндометриоза и его рецидивов практически не изучена.

Несмотря на многообразие исследований о патогенезе, клинике, проблема прогнозирования и диагностики рецидивирующих форм НГЭ не решена.

Следует отметить, что, несмотря на многообразие клинических исследований течения рецидивирующего наружного генитального эндометриоза, и информативность современных методов диагностики, прогнозирование рецидивов недостаточно изучены, практически отсутствуют научные исследования о значении перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике рецидивирующих форм НГЭ, что определило актуальность настоящей исследования.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходя из цели исследования, было обследовано 119 пациенток. В основную группу были включены 59 больных с рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом (НГЭ). Первую группу сравнения составили 40 женщин с впервые выявленным НГЭ. Во вторую группу сравнения были включены 20 пациенток с отсутствием эндометриоза.

Исследование проведено в клинике акушерства и гинекологии имени В. Ф. Снегирева Сеченовского центра материнства и детства, в гинекологическом отделении с операционными, являющимся клинической базой кафедры акушерства и гинекологии №1 Института Клинической Медицины имени Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета (заведующий кафедрой, директор клиники – д.м.н., профессор Ищенко А.И.).

2.1. Клиническая характеристика пациенток

Основную группу с рецидивирующим НГЭ составили 59 больных, средний возраст которых составил $35,2 \pm 0,9$ (19-45) лет. Средний возраст 40 больных с впервые выявленным НГЭ, включенных в 1-ую группу сравнения, составил $33,56 \pm 1,16$ (18-42) года. Средний возраст пациенток ($n=20$) без НГЭ (2-ая группа сравнения) был в пределах $35,7 \pm 1,4$ (25-43) лет.

Показатели менструальной и репродуктивной функций обследуемых пациенток представлены в таблице 2.1.

Как видно из таблицы 2.1 возраст наступления менархе, продолжительность менструального цикла, длительность менструации, начало половой жизни в основной и сравнительных группах существенно не отличались друг от друга.

Исследование количества беременностей позволило установить, что 32 (54,2%) пациентки с рецидивирующим НГЭ на момент обращения предъявляли

жалобы на отсутствие желанной беременности, при этом общее количество беременностей у 27 пациенток основной группы составило $4,67 \pm 0,11$, а частота медицинских аборт и самопроизвольных выкидышей была практически идентичной.

Таблица 2.1 – Особенности менструальной и репродуктивной функций у обследуемых пациенток

Показатели	Группы исследования		
	Больные с рецидивирующим НГЭ (основная группа), n=59	Больные с впервые выявленным НГЭ (1-ая группа сравнения), n=40	Пациентки без эндометриоза (2-ая группа сравнения), n=20
Менархе, (лет)	13,1±0,2 (10-17)	12,6±0,86 (11-16)	13,1±0,3 (10-16)
Продолжительность менструального цикла, (дни)	28,6±0,5 (21-45)	28,21±0,38 (23-36)	35,6±4,8 (22-40)
Длительность менструаций, (дни)	5,6±0,2 (3-10)	5,26±0,16 (3-7)	5,7±0,2 (4-7)
Начало половой жизни, (лет)	18,8±0,3 (15-30)	18,95±0,29 (16-26)	18,3±0,7 (16-25)
Общее количество беременностей: - родов - медицинских аборт - самопроизвольных выкидышей	n=27 (45,8%)	n=31 (77,5%)	n=16 (80%)
	4,67±0,11 (0-5)	2,4±0,22 (0-4)	2,8±0,13 (0-3)
	1,33±0,3 (1-3)	1,4±0,08 (1-3)	1,6±0,11 (1-2)
	1,84±0,13 (0-2)	1,0±0,02 (0-2)	1,2±0,3 (0-2)
	1,5±0,12 (0-2)	-	-

В 1-ой группе сравнения на момент обращения 9 (22,5%) пациенток предъявляли жалобы на отсутствие желанной беременности. У 31 (77,5%) больной общее количество беременностей в анамнезе составило $2,4 \pm 0,22$, частота родов и медицинских аборт была практически одинакова. Самопроизвольные выкидыши отсутствовали.

Во 2-ой группе сравнения 4 (20%) пациенток из 20 имели жалобы на отсутствие беременности. У 16 (80%) пациенток общее количество беременностей составило $2,9 \pm 0,13$. Количество родов и медицинских аборт существенно не различались.

Таким образом, жалобы на отсутствие беременности отмечались у 54,2% больных с рецидивирующим НГЭ, у 22,5% с впервые выявленным НГЭ, при отсутствии НГЭ – у 20% пациентов.

Структура и частота перенесенных и сопутствующих соматических заболеваний у обследованных пациенток представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Структура и частота перенесенных и сопутствующих соматических заболеваний у пациенток всех групп

Перенесенные заболевания	Рецидивирующий НГЭ (n=59)		Впервые выявленный НГЭ (n=40)		Пациенты без НГЭ (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Детские инфекции	58	98,3	40	100	20	100
ОРВИ, грипп, ангина	56	94,9	34	85	18	90
Хронический гастрит	29	49,1	16	40	5	25
Анемия	18	30,5	15	37,5	3	15
Хронический пиелонефрит	8	13,5	4	10	1	5
Заболевание щитовидной железы	6	10,2	2	5	0	-
Варикозное расширение вен ног	5	8,5	1	2,5	1	5

В основной группе у 58 (98,4%) пациенток с рецидивирующим НГЭ в анамнезе имеются указания на оперативное лечение по поводу эндометриомы яичников, причем у 50 (84,8%) из них было одностороннее, а у 8 (13,6%) - двустороннее поражение яичников. Всем этим больным проводилась резекция яичников, из них у 29 (49,2%) была резекция правого яичника, у 21 (35,6%) - левого яичника и у 8 (13,6%) больных - резекция обоих яичников. А также из анамнеза известно, что у 14 (23,7%) пациенток с рецидивирующим НГЭ были диагностированы эндометриоидные инфильтраты различной локализации с последующим их иссечением, а у 10 (16,9%) больных была произведена деструкция эндометриоидных очагов.

Структура и частота ранее перенесенных оперативных вмешательств по группам представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Объем предшествующих оперативных вмешательств в исследуемых группах

Перенесенные оперативные вмешательства	Рецидивирующий НГЭ, (n=59)		Впервые выявленный НГЭ, (n=40)		Больные без НГЭ, (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Резекция яичников по поводу:	9	15,3	3	7,5	1	5
- апоплексии	6	10,2	3	7,5	1	5
- опухолей	3	5,1	-	-	-	-
Гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) эндоцервикса и эндометрия по поводу:	20	33,9	6	15	5	25
- полипа эндометрия	12	20,3	4	10	5	25
- гиперплазии эндометрия	3	5,1	2	5	-	-
- полипа+гиперплазии эндометрия	2	3,4	-	-	-	-
- полипа цервикального канала	3	5,1	-	-	-	-
Миомэктомия	4	6,8	1	2,5	-	-
Тубэктомия	3	5,1	-	-	2	10
Рассечение неполной продольной перегородки влагалища	1	1,7	1	2,5	1	5
Операции по поводу патологии шейки матки:	26	44	9	22,5	6	30
- криодеструкция	11	18,6	6	15	4	20
- диатермокоагуляция	8	13,5	3	7,5	-	-
- лазервапоризация	5	8,5	-	-	2	10
- конизация	2	3,4	-	-	-	-
Оперативные вмешательства по поводу бесплодия:	3	5,1	-	-	6	30
- хромогидротубация;						
- двусторонняя сальпингостомия,	2	3,4			3	15
фибропластика по Бруа, по поводу полной окклюзии дистального и фибриального отделов маточных труб	1	1,7			3	15
Демедуляция яичников	-		-		1	5
Удаление кисты бартолиновой железы	-		2	5	-	-
Тонзиллоэктомия	10	16,9	3	7,5	1	5
Аппендэктомия	7	11,9	2	5	3	15
Резекция молочной железы, по поводу фиброаденомы	1	1,7	-	-	-	-
Кесарево сечение	9	15,2	1	2,5	6	30

Изучение частоты оперативных вмешательств у пациенток основной группы позволило установить высокую частоту операций, связанных с эндометриозом, таких как резекция яичников (98,4%), иссечение эндометриоидных инфильтратов различной локализации (23,7%), деструкция очагов эндометриоза (16,9%). Кроме того, у 33,9% имело место гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием, у 18,6% криодеструкция шейки матки.

У 22,5% больных, с впервые выявленным НГЭ, были оперативные вмешательства по поводу патологии шейки матки, у 10% гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием, у 7,5% резекций яичников по поводу апоплексии.

У пациенток с отсутствием эндометриоза также имелись в анамнезе хирургические вмешательства, по поводу патологии шейки матки (30%), бесплодия (30%), кесарево сечение (30%), гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием (25%).

При формировании групп наблюдения были разработаны критерии включения и исключения пациенток в основную и группы сравнения.

Критериями включения в основную группу (n=59) исследования:

- репродуктивный возраст;
- наличие в анамнезе перенесенного оперативного вмешательства по поводу наружного генитального эндометриоза;
- наличие письменного информированного согласия пациенток на участие в исследовании.

Критерии включения больных в 1-ую группу сравнения (n=40):

- репродуктивный возраст;
- наличие впервые выявленного наружного генитального эндометриоза;
- наличие письменного информированного согласия пациенток на участие в исследовании.

Критериями включения во 2-ую группу сравнения (n=20):

- репродуктивный возраст;

- отсутствие в анамнезе и настоящее время указаний на эндометриоз;
- наличие письменного информированного согласия пациенток на участие в исследовании.

Критериями невключения были:

- пре- и постменопаузальный период;
- острые воспалительные заболевания органов малого таза;
- онкологические заболевания;
- беременность и лактация;
- отказ пациента от участия в исследовании;
- противопоказания к хирургическому лечению;

2.2. Методы исследования

Всем больным, включенным в данное исследование, были проведены общеклинические, лабораторные, функциональные, эндоскопические и морфологические методы исследования, согласно стандартам оказания медицинской помощи.

Согласно поставленным задачам, пациенткам также были определены онкомаркеры в сыворотке крови, проведены молекулярно-биологические, гистологические и иммуногистохимические методы исследования, в качестве малоинвазивного экспресс-метода диагностики перитонеальной жидкости, впервые был использован метод спектроскопии поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния.

Общеклиническое обследование всех пациенток включало:

- анализ анамнестических данных (жалобы, перенесенные и сопутствующие гинекологические и соматические заболевания, перенесенные оперативные вмешательства, особенности менструальной, половой и репродуктивной функций);
- объективное исследование;

- гинекологическое обследование, при котором проводился осмотр наружных и внутренних половых органов при помощи зеркал, бимануальное влагалищное исследование.

Лабораторные методы исследования включали: определение группы и резус принадлежности, анализ крови на основные инфекции (ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис), клинический анализ крови, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, общий анализ мочи, микроскопическое исследование отделяемого из цервикального канала и влагалища, цитологическое исследование соскобов экто/эндоцервикса.

Всем пациенткам было проведено как трансвагинальное, так и трансабдоминальное ультразвуковое исследование которое осуществляли на ультразвуковом аппарате “Voluson E8 General Electric” (США) с трансвагинальным конвексным датчиком частотой 5-9 МГц и трансабдоминальным датчиком частотой до 6 МГц. При этом измерялась длина, ширина, передне-задний размер матки, толщина эндометрия (М-Эхо), оценивалась однородность, неоднородность эндометрия, определялась длина, ширина обоих яичников.

При выявлении образований в области яичников оценивалась эхо-структура взвеси в жидкостном образовании, ее однородность, гомогенность, вовлечение в процесс обоих яичников. Определялись эхо-признаки эндометриоидных инфильтратов крестцово-маточных связок и ретроцервикальной области, наличие спаечного процесса.

Больным всех групп определяли онкомаркеры СА-125 (carcinoma antigen – 125), HE 4 (human epididymis protein), СА15-3 (carcinoma antigen 15-3), СА19-9 (carcinoma antigen 19-9), РЭА (раковый эмбриональный антиген), индекс ROMA (risk of Ovarian Malignancy Algorithm, интегрированный показатель – определялась на основании СА-125 и HE4) в сыворотке крови иммуноферментным методом.

Показаниям к оперативному вмешательству пациенток с НГЭ были клиничко-диагностические проявления эндометриоза.

Показаниям к оперативному вмешательству у больных без эндометриоза (2-ая группа сравнения) были: сактосальпинкс (n=11), истмоцеле (n=4), наличие параовариальной кисты (n=2), синдром поликистозных яичников (n=2), хирургическая стерилизация (n=1).

Всем пациенткам в пролиферативную фазу менструального цикла выполняли хирургическое вмешательство с использованием лапароскопического доступа после стандартной предоперационной подготовки (профилактика тромбоэмболических осложнений, подготовка кишечника).

Лапароскопию выполняли с использованием аппаратуры и инструментов фирмы «KARL STORZ» (Германия), под комбинированным эндотрахеальным наркозом, в положении Тренделенбурга. Накладывали пневмоперитонеум углекислым газом до уровня внутрибрюшного давления 12 мм.рт.ст., в объеме 4,5л, после чего вводили 12мм троакар в параумбиликальной области для лапароскопа. Под контролем визуализации вводили 2 боковых троакара, и при необходимости, третий троакар в надлобковой области по центру. После ревизии органов брюшной полости и малого таза тщательно осматривали органы репродуктивной системы: брюшину малого таза, матку, яичники и маточные трубы. Выявляли наличие миоматозных узлов, признаки аденомиоза, оценивали размеры эндометриоидных кист яичников, подвижность органов и вовлеченность в спаечный процесс. Тщательному осмотру подвергали пузырно-маточную складку брюшины, прямокишечно-маточное углубление и связочный аппарат матки с целью диагностики инфильтративных процессов и глубины инвазии эндометриоидных инфильтратов и очагов. Далее выполняли: иссечение/деструкцию эндометриоидных инфильтратов/гетеротопий, резекцию яичника(ов) (энуклеация эндометриоидных кист), разделение сращений в малом тазу и биопсию интактной тазовой брюшины, которую производили острым путем без предварительной коагуляции до начала основного этапа операции. Эндометриоидные инфильтраты иссекали также острым путем в пределах здоровых тканей с подлежащей инфильтрированной забрюшинной клетчаткой.

Пациенткам 2-ой группы сравнения выполняли тубэктомию (55%), метропластику (20%), удаление параовариальной кисты (10%), дреллинг яичников (10%), стерилизацию маточных труб (5%) лапароскопическим доступом. Пациенткам этой группы также производилась биопсия интактной тазовой брюшины.

Пациенткам всех групп производился также забор перитонеальной жидкости (ПЖ) в объеме 3-5 мл из позадиматочного пространства до начала хирургического вмешательства.

В последующем перитонеальная жидкость, с целью осаждения клеточных элементов, подвергалась центрифугированию при 2000 об/мин, в течение 10 минут. Полученная надосадочная жидкость собиралась в пробирку типа “эппендорф”, замораживали при - 70° С и хранили до момента исследования не более 2 месяцев.

Удаленные во время операции ткани (эндометриоидный инфильтрат, биоптат интактной тазовой брюшины) помещали в пробирки типа “эппендорф”, замораживали и хранили в низкотемпературной морозильной камере на- 70° С до момента выделения РНК не более 2 месяцев.

При проведении настоящего исследования для определения степени распространенности эндометриодного процесса применялась классификация Американского общества фертильности (revised American Fertility society classification of endometriosis, rAFS), представленная в таблице 1.1.

Степень поражения эндометриозом оценивалась в баллах, и были выделены 4 стадии: I стадия – 1-5 баллов; II стадия – 6-15 баллов; III стадия – 16-40 баллов; IV стадия более 40 баллов.

Определение содержания ТФР-β1 и ГДА в перитонеальной жидкости методом иммуноферментного анализа

В перитонеальной жидкости пациенток были исследованы показатели гликоделина А (ГДА) и трансформирующего фактора роста β1 (ТФР-β1) методом

иммуноферментного анализа (ИФА). ИФА ТФР- β 1 проводили с использованием набора Sea124Hu TGF- β 1 Cloud-CloneCorp., США(DB100B), а ИФА ГДА выполняли с помощью набора АМГФ-Фертитест М, Диатех-ЭМ, Россия в соответствии с инструкциями производителя. Планшеты ИФА считывали с помощью считывателя микропланшетов LabSystems Multiscan EX при 450 нм с коррекцией длины волны при 540 нм. Образцы количественно определяли с использованием анализа стандартной кривой в пределах линейного диапазона от 4000 пг/мл до 2 пг/мл для ТФР- β 1 и от 1000 до 2 нг/мл для ГДА, результаты считывания сохраняли в приборе.

Исследование проводилось в лаборатории патологии репродукции Государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Определение уровня экспрессии генов ТФР- β 1 и ФНО- α в образцах эндометриоидных инфильтратов и интактной тазовой брюшины методом полимеразной цепной реакции

Проводилось определение экспрессии генов ТФР- β 1 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в тканях эндометриоидных инфильтратов и биоптатах тазовой брюшины методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Замороженные образцы деградировали, гомогенизировали и выделяли общую РНК используя коммерческий набор Прота-НК (ДНК-Технология, Россия). Обратнотранскриптазную реакцию проводили с использованием коммерческого набора Реверта-L (ИнтерЛабСервис, Россия), согласно инструкции фирмы-производителя.

ПЦР в режиме реального времени выполняли с использованием прибора Амплификатор детектирующий ДТлайт (ДНК-Технология, Россия). Для приготовления реакционной смеси общим объемом 20 мкл на одну пробирку вносили 2 мкл ДНК, по 2 мкл прямого и обратного праймера, 4 мкл смеси qPCRmix-NS SYBR, 10 мкл стерильной воды. Амплификацию проводили в

следующем режиме: предварительная денатурация — 1 цикл 95 °С 5 мин, денатурация — 1 цикл 95 °С 15 сек; отжиг праймера 56 °С - 20 сек; элонгация при 72 °С - 30 сек. Количество циклов - 45. Дополнительным этапом после амплификации была добавлена кривая плавления от 55 до 95 градусов по 5 секунд сопровождающееся детекцией флуоресцентного сигнала. ПЦР проводили в режиме реального времени в детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ДНК-технология, Россия) с использованием готовой смеси для ПЦР qPCRmix-HSSYBR (Евроген, Россия) и со специфичными праймерами (Евроген, Россия) для выбранных генов-кандидатов:

ФНО α -forTCTTCTCGAACCCCGAGTGA

ФНО α -revCCTCTGATGGCACCCACAG

ТФР β -forCAGCAACAATTCCTGGCGATA

ТФР β -revAAGGCGAAAGCCCTCAATTT

Уровень экспрессии матричной РНК (мРНК) для каждого гена определяли по методике, предложенной J. Vandesompele и соавт. в 2002 г. [69]. При этом, меньшему показателю цикла амплификации (АЦ) соответствовал больший уровень экспрессии гена.

Исследование проводилось в лаборатории патологии репродукции Государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Гистологическое исследование

Удаленные во время операции ткани (иссеченный эндометриоидный инфильтрат, капсула эндометриоидной кисты, а также кусочки интактной тазовой брюшины) у пациенток всех групп подвергались гистологическому исследованию.

Материалы фиксировали в 10% забуференном формалине. Изучали серийные парафиновые срезы толщиной 4 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, проводили PAS-реакцию по общепринятым методикам.

Иммуногистохимическое исследование

Операционный материал больных с НГЭ подвергался иммуногистохимическому исследованию с целью определения уровня экспрессии ER- α и PR-A в клетках эпителия и стромы ЭИ и капсулах ЭКЯ. Иммуногистохимические (ИГХ) реакции проводили на серийных депарафинированных срезах толщиной 3 мкм. Использовали мышинные моноклональные антитела к ER- α в разведении 1:100 (тон 1D5 RTU; ДАКО, Дания), PR-A (1:100, тон 636 RTU; ДАКО, Дания). Для визуализации реакций применяли систему выявления REAL EnVision™ (ДАКО, Дания). Негативные контрольные реакции проводили с мышинной сывороткой (нормальный мышинный иммуноглобулин). Ядра докрасивали гематоксилином Майера.

При анализе результатов ИГХ-реакций учитывали количество окрашенных клеток и интенсивности их окраски, используя метод гистологического счета Histo-Score по формуле:

$$HS=1a+2b+3c,$$

где a — количество слабо окрашенных клеток, %; b — количество умеренно окрашенных клеток, %; c — число клеток с выраженным окрашиванием, %; 1, 2, 3 — интенсивность окрашивания, баллы.

Степень выраженности экспрессии ER- α и PR-A расценивали так:

HS 0—10% — отсутствие экспрессии;

HS 11—100% — слабая экспрессия;

HS 101—200% — умеренная экспрессия;

HS 201—300% — выраженная экспрессия.

Морфологическое исследование проводилось в Институте клинической морфологии и цифровой патологии, в централизованном патологоанатомическом отделении ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Спектроскопия перитонеальной жидкости методом поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния у пациенток с наружным генитальным эндометриозом

Методом поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния (SERS - surface-enhanced Raman spectroscopy) были исследованы 25 образцов перитонеальной жидкости. Из них 10 образцов были взяты от больных с рецидивирующим НГЭ, 9 - от больных с впервые выявленным НГЭ, 6 – у пациенток без эндометриоза. Методика забора перитонеальной жидкости представлена выше.

При проведении настоящего исследования осуществляли анализ большого количества спектральных данных с использованием метода проекции.

Метод Рамановской спектроскопии основан на взаимодействии лазерного излучения с веществом и детектировании оптического отклика от вещества в виде Рамановского рассеяния света с помощью матричных фотодетекторов. В результате взаимодействия лазерного излучения и вещества в спектре рассеянного света появляются спектральные компоненты, сдвинутые относительно частоты зондирующего лазерного излучения на частоты внутримолекулярных колебаний вещества. Эти сдвиги проявляются в спектре и определяют химическую структуру вещества.

Регистрацию и анализ результатов поверхностно-усиленного рамановского рассеяния перитонеальной жидкости осуществляли с использованием коллоидных серебряных наночастиц и микроскопической системы. Анализ спектральных характеристик анализируемой коллоидной среды проводили на

экспериментальном стенде, состоящем из спектрометрической системы (RamanLife RL785, ООО «ФОТОН-БИО», Россия) на основе ПЗС-детектора и микроскопа (ADF U300, ADF, Китай). Спектры возбуждались в ближнем ИК диапазоне с помощью лазерного модуля с центральной длиной волны 785 нм. Объектив LMP1an с увеличением 50x использовали для фокусировки излучения на образце и сбора рассеянного излучения. Диаметр лазерного пятна в фокусе составлял 5 мкм. Спектры регистрировали в диапазоне от 380 до 1800 см^{-1} со спектральным разрешением 6-8 см^{-1} . Предел допускаемого относительного среднего квадратического отклонения измерения волновых чисел не более 1%. Используемая спектрометрическая система характеризуется отсутствием внешнего охлаждения. Мощность лазера для метода поверхностно-усиленной рамановской спектроскопии составляла 20 мВт, время экспозиции - 2 секунды с 10-кратным усреднением. Регистрацию спектров осуществляли с помощью программы EnSpectr. Непосредственно перед регистрацией спектральных характеристик исследуемого образца перитонеальной жидкости производили предварительную запись окружающего фонового сигнала. После этого фоновая составляющая автоматически вычиталась из последующих регистрируемых спектров образца.

В качестве материала субстрата для достижения поверхностного усиления рамановского сигнала перитонеальной жидкости использовали серебряный субстрат на основе высушенного коллоида серебра, которое получали восстановлением из водного раствора нитрата серебра цитратом натрия при температуре 95°C в течение 20 минут. Спектр поглощения полученного коллоидного раствора серебра демонстрирует максимум поглощения при 410 нм с полной шириной на полувысоте 40 нм, что, согласно ряду экспериментальных исследований, свидетельствующего о зависимости спектра поглощения от геометрических характеристик наночастиц серебра, соответствует сферическим наночастицам диаметром 30-40 нм. Для формирования более сложных и крупных структур, полученный коллоидный раствор объемом 20 мл выливали на алюминиевую фольгу площадью 75 мм x 25 мм и сушили при комнатной

температуре до полного высыхания. В результате высыхания на фольге формируются агломераты серебряных частиц с кристаллами нитрата натрия объемной концентрации 0,02%. Кристаллы нитрата натрия обеспечивают возникновение капиллярного эффекта. Полученный субстрат представляет собой агломераты сферических частиц размером около 200 нм.

Полученные данные, будучи по своей сути многомерными и многопараметрными, анализировали с использованием метода дискриминантного анализа посредством проекции на латентные структуры (PLS-DA). Суть метода состояла в том, что дискриминационные правила для классов были заданы линейными регрессионными уравнениями. Каждому образцу перитонеальной жидкости соответствует априорная информация о принадлежности к определенной группе. Таким образом, спектральные данные были проанализированы посредством обучения с «учителем». Во избежание переобучения, оценка устойчивости метода анализа экспериментальных данных и выбор оптимальных параметров были реализованы на основе k -кратной кросс-валидации ($k=7$). Для каждого образца регистрировалось 3 спектра комбинационного рассеяния.

Во избежание переоценки какой-либо из исследуемых групп моделью необходимо обеспечить анализ равнообъемных выборок. На основе отобранных данных строилась классификационная модель. Процесс отбора равнообъемных выборок с последующим построением модели таким образом повторялся 5 раз. Итоговая характеристика классификации получена на основе усреднения результатов по 5 построенным моделям. Классификационную задачу также решали с использованием метода проекций на латентные структуры, что позволило в дальнейшем предсказывать появление и принадлежность новых образцов. Также PLS-DA позволил выявить спектральные особенности классов, связанных с наличием соединений и молекул, определяемых в качестве маркеров эндометриоза. Перед применением метода PLS-DA регистрируемые данные были избавлены от шума методом Савицкого-Голея [206], а от фонового излучения – коррекцией опорной и базовой линий с использованием метода асимметричных

наименьших квадратов Baseline Correction with Asymmetric Least Squares – baseline ALS [77]. Все методы предобработки и многомерный анализ были реализованы программном обеспечении R. Определение принадлежности Рамановских пиков к определенным классам веществ выполняли с помощью базы данных Рамановских спектров биологических тканей [193,205,215].

Спектроскопическое исследование проводилось в Самарском национальном исследовательском университете имени академика С.П. Королева (Самарский Университет).

2.3. Статистические методы

Все вычисления проводились на электронной таблице EXCEL. Для анализа полученных количественных цифровых данных применены методы вариационной статистики. Вычислены средние значения полученных выборок (M), их среднеквадратические отклонения (σ), стандартные ошибки (m), 95% доверительные интервалы (95% ДИ), минимальные (\min) и максимальные (\max) значения рядов.

Полученные результаты подвергались статистической обработке. При этом применялась компьютерная программа “Statgraph”, предназначенная для статистической обработки данных параметрическим и непараметрическим способом.

Результаты молекулярно-биологического исследования были проанализированы с помощью программы SigmaStat 3.5 (SystatSoftware, Inc.). Характер распределения анализируемых параметров в выборках оценивали с помощью критерия Колмогорова - Смирнова. В случае нормально распределенных показателей использовали t-тест, для распределений, отличных от нормального, использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Результаты представляли в виде медианы и квартилей, минимальных и максимальных значений. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Особенности клинических проявлений рецидивирующего наружного генитального эндометриоза, факторы риска развития рецидивов

При проведении настоящего исследования были обследованы 59 больных с рецидивирующим НГЭ. Было установлено, что длительность заболевания эндометриозом составила $4,5 \pm 0,5$ и колебалась в пределах от 1 до 15 лет. Длительность ремиссии эндометриоза, после проведенной комплексной терапии, включающей хирургическое вмешательство с последующей консервативной терапией до клинических проявлений рецидива НГЭ, составила в среднем $3,7 \pm 0,4$ (1-13) лет. Консервативная терапия включала применение у 21 (35,6%) аналогов ГнРГ, у 23 (39%) - гестагенов. 5 (8,5%) пациенткам был введен внутриматочный контрацептив, содержащий левоноргестрел. 10 (16,9%) больным консервативная терапия не проводилась.

Изучение частоты рецидивов НГЭ позволило установить, что однократный рецидив НГЭ наблюдался у 51 (86,4%) из 59 больных. У 6 пациенток (10,2%) отмечалось наличие 2-ух рецидивов, у 2 (3,4%) – 3 и более рецидива.

Клинические проявления у больных с рецидивирующим НГЭ (основная группа) сравнивали с аналогичными показателями при впервые выявленном НГЭ (1-ая группа сравнения). Результаты исследования представлены в таблице 3.1.

Как видно из таблицы 3.1, у 53 (89,8%) больных с рецидивирующим НГЭ отмечались тазовые боли различной локализации, у 21 (35,6%) – бесплодие, у 26 (44,1%) - альгодисменорея, у 10 (17%) - диспареуния, у 2 (3,4%) - полименорея, у 3 (5,1%) - меноррагия, у 1 (1,7%) - опсоменорея. У 1 (1,7%) больной клинические проявления отсутствовали. Следует отметить, что у пациенток имелось сочетание двух и более симптомов.

Таблица 3.1 - Структура клинических симптомов у пациенток с рецидивирующим, впервые выявленным НГЭ и с отсутствием эндометриоза

Клинические симптомы	Группы обследования пациенток					
	с рецидивирующим НГЭ (n=59)		с впервые выявленным НГЭ (n=40)		с отсутствием эндометриоза (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Тазовые боли различной локализации	53	89,8	30	75	9	45
Бесплодие:	21	35,6	9	22,5	4	20
-первичное;	13	22	5	12,5	4	
-вторичное	8	13,6	4	10	-	
Альгодисменорея	26	44,1	16	40	2	10
Диспареуния	10	17	8	20	-	-
Меноррагия	3	5,1	3	7,5	1	5
Полименорея	2	3,4	1	2,5	-	-
Опсоменорея	1	1,7	-	-	2	10
Отсутствие жалоб	1	1,7	-	-	2	10

Сравнительная характеристика частоты клинических проявлений у больных с рецидивирующим и впервые выявленным НГЭ представлены на рисунке 3.1.



Рисунок 3.1 - Сравнительная характеристика клинических проявлений у больных с рецидивирующим и впервые выявленным НГЭ, представленная в %

Сравнение частоты клинических проявлений у больных с рецидивирующим и впервые выявленным НГЭ позволило установить на 14,8% большее количество больных с тазовыми болями различной локализации. При рецидивирующем НГЭ чаще (на 13,1%) имели место жалобы на отсутствие беременности и (на 4,1%) альгодисменорей.

При изучении анамнеза было установлено, что у 58 (98,4%) больных с рецидивирующим НГЭ в прошлом имелись оперативные вмешательства по поводу эндометриомы яичников, причем у 50 (84,8%) из них отмечалось одностороннее поражение, а у остальных - двустороннее. По поводу чего была произведена цистэктомия. Кроме того, у 14 (23,7%) пациенток с рецидивирующим НГЭ были диагностированы эндометриоидные инфильтраты различной локализации с последующим их иссечением, и 10 (16,9%) больным была произведена деструкция эндометриоидных очагов.

Таким образом, наличие в анамнезе оперативных вмешательств по поводу различных форм эндометриоза является фактором риска рецидива заболевания.

Пациенткам основной группы выполнялись в прошлом и другие гинекологические оперативные вмешательства по поводу патологии шейки матки (44%), гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием (33,9%), резекция яичников (15,2%) по поводу апоплексии (10,2%) и опухолей яичников (5,1%).

3.2. Особенности эхографических признаков рецидивирующего наружного генитального эндометриоза

При проведении настоящего исследования всем больным с рецидивирующим НГЭ было проведено ультразвуковое исследование, на 5-7 день менструального цикла, абдоминальным и трансвагинальным датчиком. Были изучены эхографические показатели матки, обоих яичников. Полученные результаты сравнивались с аналогичными показателями больных с впервые

выявленным НГЭ (1-ая группа сравнения, n=40) и у пациенток с отсутствием эндометриоза (2-ая группа сравнения, n=20). Полученные результаты представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Эхографические показатели органов репродуктивной системы при рецидивирующем, впервые выявленном НГЭ и при отсутствии эндометриоза (M±Se)

Показатели УЗИ	При рецидивирующем НГЭ (n=59)		При впервые выявленном НГЭ (n=40)		При отсутствие эндометриоза (n=20)		P
	P ₁		P ₂		P ₃		
Матка:							
- длина, мм	55,2±0,6 (42-108)		54,6±0,5 (39-128)		52,8±0,03 (42-70)		P ₁₋₂ >0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05
- ширина, мм	47,9±0,7 (30-93)		44,0±0,6 (29-100)		43,4±0,05 (31-55)		P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ >0,05
- передне- задний размер, мм	56,7±0,8 (32-119)		56,3±0,5 (38-122)		53,7±0,02 (40-72)		P ₁₋₂ >0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05
М-эхо, мм	7,5±0,04 (1-15)		6,7±0,06 (2-14)		5,7±0,02 (2-14)		P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05
Правый яичник:							
-длина, мм	43,0±0,3 (28-100)		50,0±0,2 (28-100)		32,3±0,11 (20-45)		P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05
- ширина, мм	31,4±0,6 (10-96)		38,5±0,2 (18-96)		20,2±0,3 (17-32)		P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05
Левый яичник:							
- длина, мм	42,3±0,6 (28-120)		44,0±0,5 (26-120)		34,9±0,3 (29-43)		P ₁₋₂ >0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05
- ширина, мм	28,7±0,3 (10-100)		33,1±0,2 (16-100)		20,8±0,2 (12-32)		P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05
Миометрий:	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	-
- однородный	32	54,2	26	65	19	95	
- неоднородный	27	45,8	14	35	1	5	

Как видно из таблицы 3.2, эхографические размеры матки и обоих яичников при рецидивирующем НГЭ были существенно выше аналогичных показателей у пациенток с отсутствием эндометриоза ($P<0,05$).

Изучение эхографических показателей матки и яичников у больных с рецидивирующим НГЭ позволило установить увеличение ширины матки, толщины эндометрия (М-эхо) и уменьшение длины и ширины правого яичника, ширины левого яичника по сравнению с аналогичными показателями больных с впервые выявленным НГЭ, что по-видимому, является результатом ранее перенесенных оперативных вмешательств на яичниках ($P<0,05$).

УЗ-исследование состояния миометрия у 27 (45,8%) больных основной группы позволило установить неоднородность миометрия, что свидетельствует о наличии миомы матки у 11 (18,6%) и аденомиоза у 16 (27,1%) больных соответственно.

При впервые выявленном НГЭ неоднородность миометрия была установлена у 14 (35%) больных, что было существенно ниже (на 10,8%) по сравнению с аналогичным показателем при рецидивирующем НГЭ.

При проведении эхографического исследования была определена локализация НГЭ у больных как при рецидивирующем, так и при впервые выявленном НГЭ.

Частота локализаций эндометриоидных очагов выявленных у больных с рецидивирующим НГЭ по данным УЗ-исследования представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Локализация НГЭ у больных основной и 1-ой группы сравнения по данным УЗ исследования

Заключение УЗИ	Больные			
	с рецидивирующим НГЭ (n=59)		с впервые выявленным НГЭ (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Эндометриоидная киста яичников:	51	86,4	37	92,5
- односторонняя;	43	72,9	25	62,5
- двусторонняя	8	13,6	12	30
Ретроцервикальный эндометриоидный инфильтрат	10	16,9	3	7,5

Продолжение Таблицы 3.3

Заключение УЗИ	Больные			
	с рецидивирующим НГЭ (n=59)		с впервые выявленным НГЭ (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Эндометриоидный инфильтрат крестцово-маточных связок	1	1,7	1	2,5

Как видно из таблицы 3.3, у 86,4% больных с рецидивирующим НГЭ диагностированы эндометриоидные кисты яичников. При этом у 72,9% выявляется одностороннее поражение яичников, а у 13,6% - двустороннее. У 92,5% больных с впервые выявленном НГЭ диагностированы эндометриоидные кисты яичников с поражением одного (62,5%) или двух (30%) яичников. Размеры эндометриоидных кист варьировали в пределах от 11 до 96 мм.

Эхографическая характеристика эндометриоидных кист яичников, диагностированных у 51 (86,4%) больной с рецидивирующим НГЭ, проявлялась у 38 (64,4%) наличием жидкостного образования со взвесью, у 6 (10,2%) наличием жидкостного образования с неоднородной взвесью, у 2 (3,4%) жидкостное образования без взвеси, у 3 (5,1%) – анэхогенного образования с мелкодисперсной взвесью, у 1 (1,7%) наличием образования неоднородной структуры, у 1 (1,7%) - образованием гомогенной структуры.

Частота выявления ретроцервикального эндометриоидного инфильтрата у больных с рецидивирующим НГЭ по данным УЗИ составила 16,9%. При этом отмечалось неоднородность гипоехогенных образований различных размеров, расположенных позади матки, болезненных при надавливании датчиком.

В нашем исследовании у пациенток с НГЭ вовлечение в эдометриоидный процесс смежных полых органов выявлено не было.

Информативность ультразвукового исследования при диагностике эндометриоидных поражений у больных при рецидивирующем и впервые выявленным НГЭ представлена на рисунке 3.2.

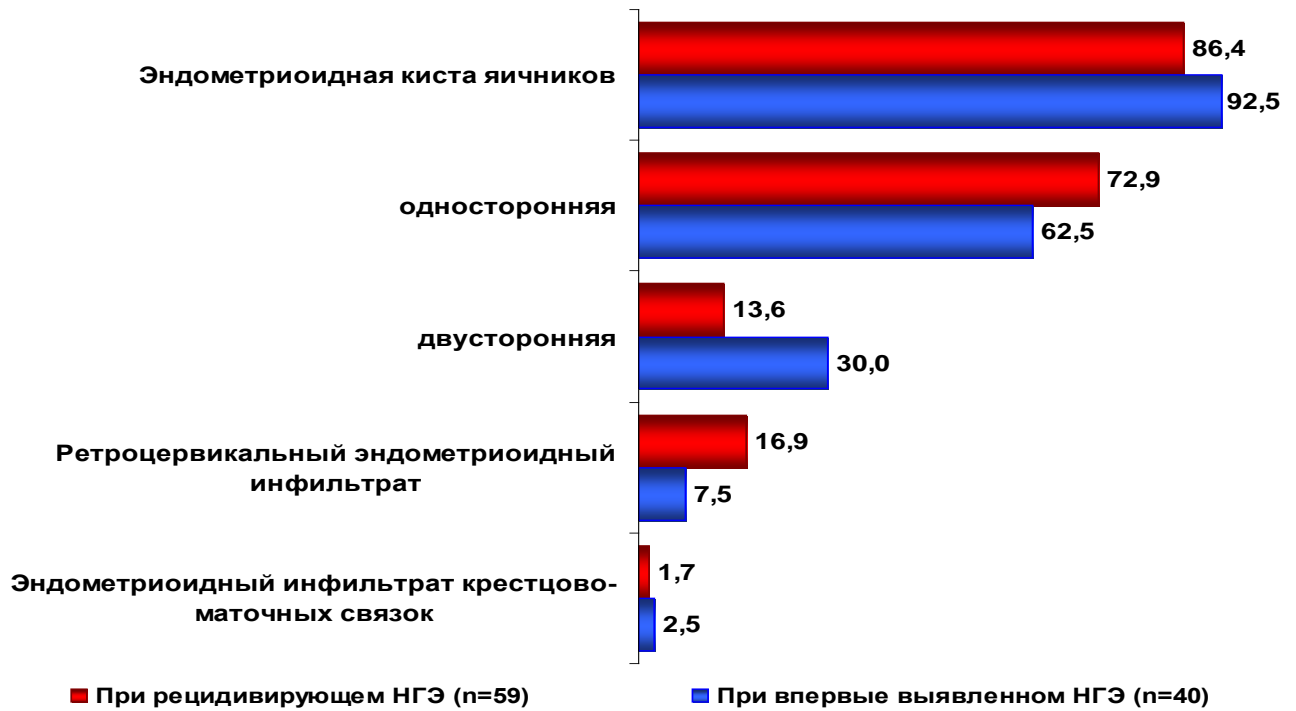


Рисунок 3.2 - Информативность ультразвукового исследования при диагностике эндометриоидных поражений у больных при рецидивирующем и впервые выявленным НГЭ

В процессе комплексных клинических и функциональных исследований была определена сопутствующая гинекологическая патология, частота и структура которой представлена в таблице 3.4.

Таблица 3.4 - Структура сопутствующих гинекологических заболеваний в исследуемых группах

Сопутствующие гинекологические заболевания	При рецидивирующем НГЭ (n=59)		При впервые выявленном НГЭ (n=40)		При отсутствии эндометриоза (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Аденомиоз	16	27,1	4	10	-	-
Миома матки	11	18,6	10	25	3	15
Гиперплазия эндометрия	2	3,4	0	-	1	5
Полип эндометрия	4	6,8	2	5	-	-
Полип цервикального канала	0	-	1	2,5	-	-
Гидро/сактосальпинксы:						
- Справа;	3	5,1	-	-	-	-
- Слева	-	-	1	2,5	-	-

Продолжение Таблицы 3.4

Сопутствующие гинекологические заболевания	При рецидивирующем НГЭ (n=59)		При впервые выявленном НГЭ (n=40)		При отсутствии эндометриоза (n=20)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Серозоцеле	2	3,4	-	-	-	-
Опухоль яичника	-	-	1	2,5	-	-
Спаечный процесс	7	11,9	5	12,5	-	-
Отсутствуют	-	-	-	-	16	80

Как видно из таблицы 3.4, установлено, что у 16 (27,1%) больных из 59 рецидивирующей НГЭ сочетался с аденомиозом, у 11 (18,6%) с миомой матки, у 7 (11,9%) со спаечным процессом в малом тазу, у 4 (6,8%) полипом эндометрия, у 3 (5,1%) с гидро/сактосальпинксом, у 2 (3,4%) с гиперплазией эндометрия, у 2 (3,4%) с серозоцелей.

Таким образом, в результате УЗ исследования больных с эндометриозом обеих групп, было установлено увеличение размеров матки и яичников по сравнению с аналогичными показателями группы пациенток без эндометриоза ($P < 0,05$).

При сравнении эхографических показателей матки и яичников больных с рецидивирующим и впервые выявленным НГЭ позволили установить увеличение ширины матки, толщины эндометрия и уменьшение длины и ширины правого яичника и ширины левого яичника при рецидивирующем НГЭ, что является результатом перенесенных оперативных вмешательств на яичниках ($P < 0,05$).

Установлено, что у 86,4% больных с рецидивирующим НГЭ имелась эндометриома яичника, с преимущественным поражением одного яичника (72,9%). Частота ретроцервикального эндометриоидного инфильтрата была определена у 16,9% больных.

Наличие ретроцервикального поражения более характерно для группы с перенесенными ранее вмешательствами по поводу эндометриоза.

Следует отметить затрудненность УЗ диагностики эндометриоидных инфильтратов пузырьно-маточной складки брюшины, широких маточных связок и

тазовой брюшины, что отражается на низкой частоте их диагностики и определяет необходимость проведения лапароскопического исследования.

3.3. Особенности локализаций эндометриоидных поражений по данным лапароскопии

При проведении УЗ-исследования эндометриоидные инфильтраты пузырно-маточной складки брюшины, широких маточных связок и тазовой брюшины не было установлено. Частота эндометриоидного инфильтрата крестцово-маточных связок составила 1,7%.

Для улучшения качества диагностики НГЭ, локализации и степени распространения заболевания в основной и 1-ой группе сравнения всем больным было проведено лапароскопическое исследование, результаты которого представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Локализация эндометриоидных очагов у больных с рецидивирующим и впервые выявленным НГЭ по данным лапароскопии

Локализация эндометриоидных поражений	Больные			
	с рецидивирующ им НГЭ (n=59)		с впервые выявленным НГЭ (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Эндометриоидная киста яичников:	53	89.8	37	92.5
- односторонняя;	42	71.2	23	57.5
-двусторонняя	11	18.6	14	35
Ретроцервикальный эндометриоидный инфильтрат	9	15.3	3	7.5
Эндометриоидный инфильтрат крестцово-маточных связок	36	61	28	70
Эндометриоидный инфильтрат пузырно-маточной складки брюшины	8	13.6	6	15
Эндометриоидный инфильтрат широкой маточной связки	4	6.8	2	5

Продолжение Таблицы 3.5

Локализация эндометриоидных поражений	Больные			
	с рецидивирующ им НГЭ (n=59)		с впервые выявленным НГЭ (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Эндометриодные гетеротопии тазовой брюшины	13	22	15	37.5
Эндометриодные гетеротопии крестцово-маточных связок	12	20.3	8	20
Эндометриодные гетеротопии яичников	8	13.6	7	17.5
Эндометриодные гетеротопии маточных труб	6	10.2	1	2.5
Эндометриодные гетеротопии пузырно-маточной складки брюшины	2	3.4	3	7.5
Эндометриодные гетеротопии ретроцервикальной области	1	1.7	0	0

Как видно из таблицы 3.5 по данным лапароскопии, у больных с рецидивирующим НГЭ, отмечается увеличение частоты односторонней эндометриоидной кисты (71,2%), ретроцервикального эндометриоидного инфильтрата (15,3%), эндометриоидного инфильтрата широкой маточной связки (6,8%) и эндометриодных гетеротопий маточных труб (10,2%) по сравнению с аналогичными данными больных с впервые выявленным НГЭ.

Результаты сравнения показателей эндометриоидных поражений при лапароскопии и УЗИ у больных с рецидивирующим НГЭ представлены в таблице 3.6.

Как видно из таблицы 3.6, лапароскопическое исследование у больных с рецидивирующим НГЭ позволило улучшить качество диагностики, многообразие и сочетанные эндометриоидные поражения по сравнению с эхографией.

Таблица 3.6 – Сравнения качества диагностики НГЭ у больных с рецидивирующим НГЭ по данным лапароскопии и УЗИ

Локализация эндометриoidных поражений	Результаты исследований			
	по данным лапароскопии (n=59)		по данным УЗИ (n=59)	
	Абс.	%	Абс.	%
Эндометриoidная киста яичников:	53	89.8	51	86,4
- односторонняя;	42	71.2	43	72,9
- двусторонняя	11	18.6	8	13,6
Ретроцервикальный эндометриoidный инфильтрат	9	15.3	10	16,9
Эндометриoidный инфильтрат крестцово-маточных связок	36	61	1	1,7
Эндометриoidный инфильтрат пузырно-маточной складки брюшины	8	13.6	-	-
Эндометриoidный инфильтрат широкой маточной связки	4	6.8	-	-
Эндометриoidные гетеротопии тазовой брюшины	13	22	-	-
Эндометриoidные гетеротопии крестцово-маточных связок	12	20.3	-	-
Эндометриoidные гетеротопии яичников	8	13.6	-	-
Эндометриoidные гетеротопии маточных труб	6	10.2	-	-
Эндометриoidные гетеротопии пузырно-маточной складки брюшины	2	3.4	-	-
Эндометриoidные гетеротопии ретроцервикальной области	1	1.7	-	-

Лапароскопическая визуализация позволила уточнить степень распространенности эндометриoidного поражения и достоверно подтвердить наличие эндометриoidных инфильтратов крестцово-маточных связок (61%), пузырно-маточной складки брюшины (13,6%), широкой маточной связки (6,8%), а также эндометриoidных гетеротопий тазовой брюшины (22%), крестцово-маточных связок (20,3%), яичников (13,6%), маточных труб (10,2%), пузырно-маточной складки брюшины (3,4%) и ретроцервикальной области (1,7%).

При проведении настоящего исследования была определена степень распространения эндометриоидного процесса по Американской классификации общества фертильности.

У 34 (57,6%) больных с рецидивирующим НГЭ была установлена III стадия распространения. Количество баллов по данной классификации варьировала от 21 до 40. У 25 (42,3%) пациенток была определена IV стадия распространения с варьабельностью от 41 до 70 баллов.

При впервые выявленном НГЭ II стадия определялась у 3 (7,5%) пациенток с оценкой от 7 до 12 баллов, III стадия - у 22 (55%) больных, с количеством баллов 21-40, и IV стадия распространения эндометриоидного процесса отмечалась у 15 (37,5%) пациенток с количеством 41-77 баллов.

Полученные результаты подтвердили высокую информативность лапароскопии в диагностике и уточнении степени распространения различных форм НГЭ, что лишней раз указывает на значимость лапароскопии как «золотого стандарта» в диагностике.

3.4. Результаты определения онкомаркеров и С-реактивного белка в сыворотке крови при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе

При проведении данного исследования всем больным с рецидивирующим НГЭ были определены онкомаркеры СА-125, HE4, СА 15-3, СА 19-9 и РЭА.

Полученные данные сравнивали с аналогичными показателями у пациенток с впервые выявленным НГЭ (1-ая группа сравнения, n=40) и у пациенток без НГЭ (2-ая группа сравнения, n=20). Результаты этих исследований представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Содержание онкомаркеров в сыворотке крови пациенток трех клинических групп ($M \pm Se$)

Онкомаркеры	Рецидивирующий НГЭ (основная группа, n=59)	Впервые выявленный НГЭ (1-ая группа сравнения, n=40)	С отсутствием НГЭ (2-ая группа сравнения, n=20)	P
	P ₁	P ₂	P ₃	
СА-125 МЕ/мл	30,6±2,9 (4,2-125,0)	43,42±1,2 (1-139)	14,1±1,6 (4,1-28,9)	P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05
HE-4, пмоль/л	39,8±1,9 (23,9-71,5)	39,92±2,13 (22,8-73,5)	18,3±2,5 (5,3-39,1)	P ₁₋₂ >0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05
СА 15-3, МЕ/мл	15,02±0,25 (3,5-27,5)	11,92±0,11 (2,6-20,8)	4,22±0,87 (1,3-12,4)	P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05
СА 19-9, МЕ,мл	15,87±0,69 (3,0-50,29)	21,31±0,36 (3,2-39)	4,81±0,55 (2,0-8,1)	P ₁₋₂ <0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05
РЭА, нг/мл	0,89±0,19 (0,49-1,82)	0,67±0,07 (0,5-1,1)	0,27±0,05 (0,05-0,5)	P ₁₋₂ >0,05; P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05

Как видно из таблицы 3.7, при рецидивирующем НГЭ уровень СА-125 и СА19-9 был ниже, а СА15-3 выше аналогичного показателя по сравнению с впервые выявленным НГЭ (1-ая группа сравнения) ($P < 0,05$).

Отмечается отсутствие существенной разницы показателей HE4, РЭА при рецидивирующем и впервые выявленном НГЭ.

Следует отметить, что полученные показатели онкомаркеров как при рецидивирующем, так и при впервые выявленном НГЭ были выше аналогичных показателей у пациенток без эндометриоза ($P < 0,05$).

При проведении настоящего исследования был определен показатель С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови.

В результате проведенного исследования было установлено, что показатель СРБ при рецидивирующем НГЭ составил $1,3 \pm 0,1$ (0,0-5,0) мг/л, при впервые выявленном НГЭ – $2,2 \pm 0,6$ (0,0-19,6) мг/л ($P > 0,05$).

Полученные результаты были выше аналогичного показателя у пациенток без эндометриоза $0,7 \pm 0,1$ ($0,0-2,0$) мг/л ($P < 0,05$). Данные показатели находились в пределах физиологических колебаний.

Таким образом, при рецидивирующем НГЭ отмечается увеличение СА15-3 ($15,02 \pm 0,25$ МЕ/мл), снижение СА-125 ($30,6 \pm 2,9$ МЕ/мл) и СА19-9 ($15,87 \pm 0,69$ МЕ/мл) по сравнению с показателями СА15-3 ($11,92 \pm 0,11$ МЕ/мл), СА-125 ($43,42 \pm 1,2$ МЕ/мл) и СА19-9 ($21,31 \pm 0,36$ МЕ/мл) полученные у пациенток с впервые выявленным НГЭ ($P < 0,05$).

Следует также отметить, что по сравнению с показателями онкомаркеров пациенток без НГЭ, у пациенток с НГЭ отмечается увеличение онкомаркеров СА-125, НЕ4, СА15-3, СА19-9, РЭА ($P < 0,05$).

Несмотря на увеличение С-реактивного белка ($1,3 \pm 0,1$ мг/л) при рецидивирующем НГЭ по сравнению с пациентками без эндометриоза ($0,7 \pm 0,1$ мг/л), данные показатели были в пределах физиологических колебаний ($P < 0,05$).

3.5. Результаты определения трансформирующего фактора роста- β_1 , гликоделина А в перитонеальной жидкости и трансформирующего фактора роста- β_1 , фактора некроза опухоли- α в тканях эндометриоидных инфильтратов, биоптатах интактной тазовой брюшины у пациенток трех клинических групп

При проведении данного исследования больным с рецидивирующим НГЭ были определены трансформирующий фактор роста β_1 (ТФР- β_1) и гликоделин А (ГДА) в перитонеальной жидкости методом иммуноферментного анализа (ИФА).

В данном исследовании были также определено содержание ТФР- β_1 и фактора некроза опухоли – α (ФНО- α) в тканях эндометриоидных инфильтратов и биоптатах интактной тазовой брюшины методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Методика забора перитонеальной жидкости, тканей эндометриоидных инфильтратов и биотатов тазовой брюшины представлены в главе 2.

3.5.1. Содержание трансформирующего фактора роста- β_1 и гликоделина А в перитонеальной жидкости у пациенток трех клинических групп

Результаты определения ТФР- β_1 и ГдА в перитонеальной жидкости при рецидивирующем НГЭ и в группах сравнения представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 - Показатели уровней ТФР- β_1 и ГдА в перитонеальной жидкости в основной и сравнительных группах, Me (Q1; Q3), (Min-Max)

Показатели	НГЭ		Отсутствие эндометриоза (2-ая группа сравнения)	Достоверность различий, P
	Рецидивирующий (основная группа)	Впервые выявленный (1-ая группа сравнения)		
ТФР- β_1 , пг/мл	1460,4 (1144,95; 1891,8), (431,41-5616,22)	1562 (1435,43; 19998,8), (630,6-5928,12)	1095,15 (962,4; 1227,9), (352,4-1524,22)	$P_{1-2}=0,651$ $P_{1-3}<0,037$ $P_{2-3}<0,011$
	1	2	3	
ГдА, нг/мл	30,4 (20,28; 88,75) (6,95-499,34)	32,7 (15,55; 86,0) (3,1-760,25)	37,75 (14,9; 60,6) (8,23-65,44)	$P_{4-5}>0,65$ $P_{4-6}<0,614$ $P_{5-6}<0,327$
	4	5	6	

Согласно полученным результатам выявили, что уровень ТФР- β_1 в перитонеальной жидкости при рецидивирующем и впервые выявленном НГЭ не имели значимых различий. В тоже время ТФР- β_1 был достоверно выше ($P<0,05$), чем у пациенток с отсутствием эндометриоза.

ГдА в перитонеальной жидкости не показало значимых различий между исследуемыми группами. Однако у 30,1% пациенток из группы рецидивирующего и у 20% больных из группы впервые выявленного НГЭ отмечались чрезвычайно

высокие значения ГДА, превышающие максимальные показатели у пациенток без эндометриоза, что связано с более распространенными формами эндометриоидного процесса у этих больных.

3.5.2. Экспрессия генов трансформирующего фактора роста- β_1 и фактора некроза опухолей- α в образцах тканей эндометриоидных инфильтратов и биоптатов интактной тазовой брюшины

Экспрессия генов ТФР- β_1 и ФНО- α в образцах тканей эндометриоидных инфильтратов и интактной брюшины оценивали посредством анализа количества циклов амплификации ДНК ТФР- β_1 и ФНО- α , с учетом обратно пропорциональной зависимости между пороговым показателем амплификации и экспрессии генов.

Результаты определения пороговых значений цикла (Ct) амплификации ДНК ТФР- β_1 и ФНО- α в тканях эндометриоидного инфильтрата и тазовой брюшины у пациенток трех клинических групп представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Результаты определения средних значений пороговых циклов амплификации ТФР- β_1 и ФНО- α для исследованных образцов биопсийного материала у пациенток трех клинических групп, Me (Q1; Q3)

Клинические группы	Образцы тканей	Пороговое значение цикла (Ct) амплификации ТФР- β_1	Пороговое значение цикла (Ct) амплификации ФНО- α
Рецидивирующий НГЭ: (основная группа)	эндометриоидный инфильтрат	26,45 (25,60; 28,60) 1	29,30 (28,10; 31,25) 6
	интактная тазовая брюшина	28,55 (26,95; 29,70) 2	31,4 (29,98; 32,35) 7
Впервые выявленный НГЭ: (1-ая группа сравнения)	эндометриоидный инфильтрат	28,1 (24,6; 30,75) 3	27,1 (25,13; 30,25) 8
	интактная тазовая брюшина	30,85 (30,2; 32,5) 4	31,1 (29,15; 32,7) 9

Продолжение Таблицы 3.9

Клинические группы	Образцы тканей	Пороговое значение цикла (Ct) амплификации ТФР- β_1	Пороговое значение цикла (Ct) амплификации ФНО- α
Отсутствие эндометриоза (2-ая группа сравнения)	тазовая брюшина	35,4 (33,5; 36,5) 5	32,7 (31,05; 34,05) 10
Значимость различий		P ₁₋₃ =0,344 P ₂₋₄ <0,01 P ₂₋₅ =0,02 P ₄₋₅ >0,184	P ₆₋₈ =0,031 P ₇₋₉ =0,851 P ₇₋₁₀ =0,003 P ₉₋₁₀ =0,016

Примечание: меньшему показателю Ct соответствует больший уровень экспрессии гена

Как видно из таблицы 3.9, в интактной тазовой брюшине выявили повышенную экспрессию гена ТФР- β_1 при эндометриозе в сравнении с его отсутствием. При этом экспрессия гена ТФР- β_1 при рецидивирующем НГЭ выше в сравнении с впервые выявленным НГЭ ($P < 0,01$).

Уровень ТФР- β_1 в эндометриоидном инфильтрате при рецидивирующем НГЭ не отличался от показателя больных с впервые выявленным НГЭ. При этом наиболее высокий уровень ТФР- β_1 отмечался у пациенток основной группы ($P > 0,05$).

Изучение содержания ФНО- α в эндометриоидном инфильтрате позволило установить более низкий уровень его при рецидивирующем НГЭ по сравнению с впервые выявленным НГЭ ($P < 0,05$).

В интактной тазовой брюшине показатели ФНО- α как при рецидивирующем, так и при впервые выявленном НГЭ были выше, чем у пациенток без эндометриоза, в тоже время значимо не различались между собой.

Таким образом высокие показатели экспрессии гена ТФР- β_1 в интактной тазовой брюшине следует относить к прогностическим критериям риска развития рецидивирующего НГЭ. Низкое содержание ФНО- α при рецидивирующем НГЭ в эндометриоидном инфильтрате является отражением хронического характера течения эндометриоидного процесса.

3.6. Результаты гистологического исследования иссеченного эндометриоидного инфильтрата, капсул эндометриоидных кист яичников и биоптатов интактной тазовой брюшины при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе

Гистологическое исследование капсул эндометриоидных кист яичников (n=53), эндометриоидных инфильтратов (n=57), включая эндометриоидные инфильтраты крестцово-маточных связок (n=36), ретроцервикальной области (n=9), пузырно-маточной складки брюшины (n=8) и широких маточных связок (n=4), а также биоптаты интактной тазовой брюшины (n=59).

У 43 (81%) из 53 больных капсулы эндометриоидных кист были представлены фиброзной тканью, внутренняя поверхность которых выстлана одним слоем цилиндрического эпителия эндометриоидного типа с наличием цитогенной стромы в некоторых участках, имелось локальное отложение гемосидерина и скопления сидерофагов, а также определялась слабая, а местами умеренно выраженная очаговая инфильтрация лимфоцитами с примесью плазматических клеток и единичных полиморфно-ядерных лейкоцитов. В прилежащей сохранной ткани яичников выявлялись немногочисленные примордиальные, облитерационно- и кистозноатрезизирующиеся фолликулы, белые и желтые тела, очаговый фиброз стромы (Рисунок 3.3).

У 8 (15,1%) пациенток в стенке эндометриоидных кист яичника наряду с изменениями, аналогичными вышеописанным, определялись крупные участки с хорошо развитой эндометриоидной тканью, представленной цитогенной стромой и многочисленными железами с пролиферирующим, местами гиперплазированным эпителием с наличием гиперемированных сосудов и свежих кровоизлияний. Во всех наблюдениях выявлялась очаговая лимфоплазмочитарная инфильтрация с примесью полиморфноядерных лейкоцитов разной степени выраженности: в 6 случаях - умеренно выраженная, в 2 случаях - резко выраженная. (Рисунок 3.4).

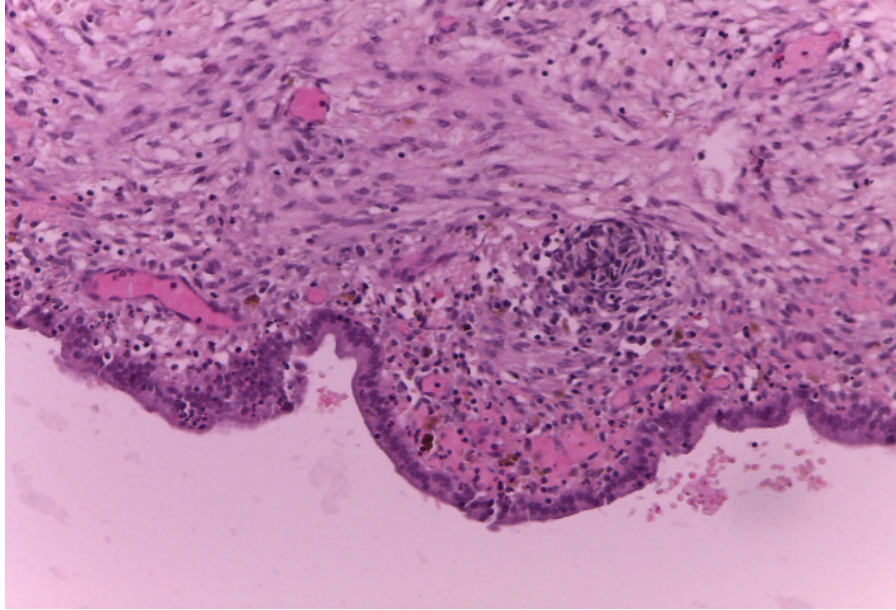


Рисунок 3.3 - Капсула эндометриоидной кисты яичника. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

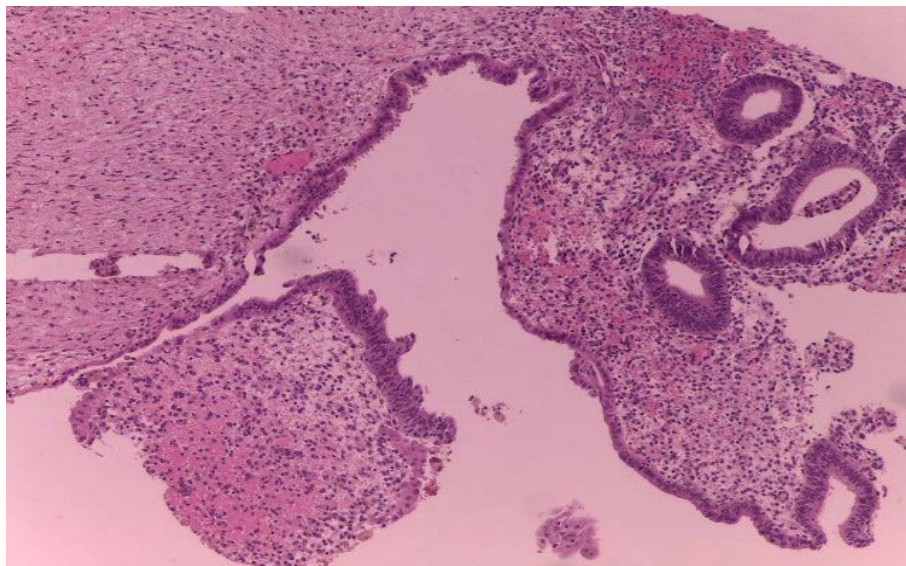


Рисунок 3.4 - Гиперплазия эпителия желез и кровоизлияния в стенке эндометриоидной кисты яичника. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

В двух наблюдениях (3,8%) в эндометриоидных кистах яичника эпителиальная выстилка определялась лишь на небольших участках и была представлена атрофичным кубическим, местами уплощенным однорядным эпителием; на большем протяжении внутренняя выстилка стенок кист была представлена слоем грануляционной ткани разной степени зрелости, либо

фиброзной тканью с участками геморрагического пропитывания, обильной инфильтрацией сидерофагами с примесью лимфоцитов, плазмоцитов и полиморфноядерных лейкоцитов; ткань яичника была практически полностью замещена соединительной тканью и визуализировалась в виде небольших участков атрофичной стромы с единичными атретическими телами.

При гистологическом исследовании эндометриоидных инфильтратов установлено, что в 28 (49,1%) случаях эндометриоидные инфильтраты представляли собой фиброзно-жировую или фиброзно-гладкомышечно-жировую ткань с эндометриоидными гетеротопиями, состоящими из дискретно расположенных железистых структур, выстланных эпителием эндометриального типа с небольшим количеством цитогенной стромы по периферии. Определялась очаговая слабая, местами умеренно выраженная лимфоидноклеточная инфильтрация с примесью макрофагов с гемосидерином в цитоплазме (сидерофагов), что отражает наличие «обычного» инфильтрата со слабыми признаками воспаления.

В 21 (36,9%) случае эндометриоидные инфильтраты представляли собой плотную фиброзную или фиброзно-гладкомышечную ткань с вкраплениями небольших групп зрелых липоцитов (жировой клетчатки), эндометриоидными гетеротопиями с кистозным расширением некоторых желез, наличием в просветах части желез геморрагического содержимого, наличием цитогенной стромы по периферии, очаговыми кровоизлияниями, очаговой умеренной, а местами значительно выраженной инфильтрацией лимфоцитами и сидерофагами. В 6 случаях среди клеток инфильтрата определялись группы полиморфноядерных лейкоцитов. Наряду с этим, на отдельных участках определялись сосуды с утолщенными стенками и нервные стволы с очаговой периваскулярной и периневральной лимфоидноклеточной инфильтрацией, что является проявлением наличия «активного» инфильтрата с выраженными признаками воспаления, вероятным болевым синдромом, учитывая наличие инфильтрата окружающие нервные стволы, сдавливание их, «раздражая» их выделяемыми цитокинами (Рисунок 3.5).

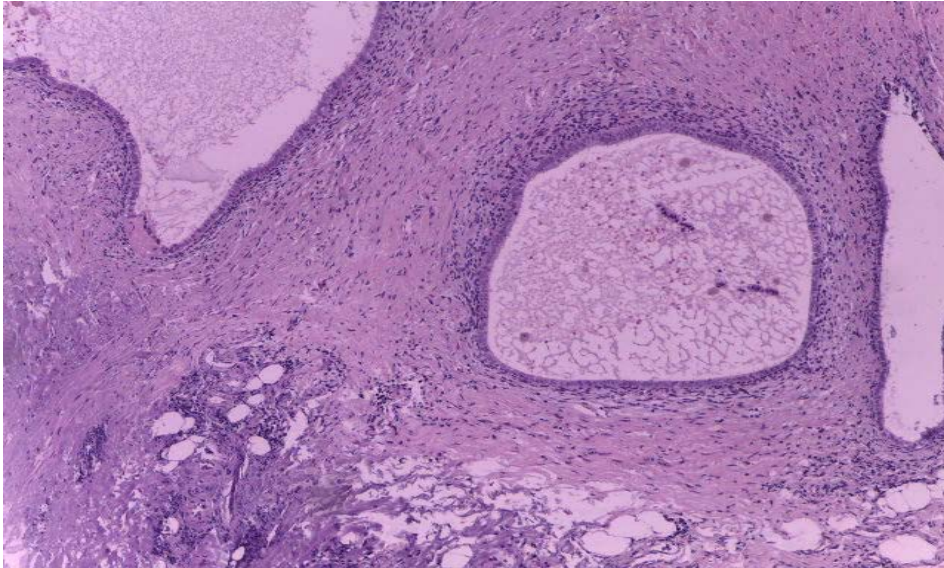


Рисунок 3.5 - Эндометриоидный инфильтрат с кистозно расширенными железами; очаговая лимфо-макрофагальная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

В 8 (14%) случаях эндометриоидные инфильтраты представляли собой плотную фиброзную или фиброзно-гладкомышечную ткань с небольшим количеством жировой ткани, сосудами с утолщенными стенками, единичными деформированными, в 2 случаях – расширенными, железистыми структурами с выстилкой из эпителия эндометриоидного типа с признаками атрофии, без прилежащей цитогенной стромы. Во всех случаях определялась умеренно выраженная перигландулярная и периваскулярная лимфоидноклеточная инфильтрация, что является результатом наличия «старого» инфильтрата с умеренными признаками воспаления.

Морфологическое исследование интактной тазовой брюшины, при рецидивирующем НГЭ, позволило установить в 45 (76,3%) случаях наличие фиброзной/фиброзно-гладкомышечной/фиброзно-жировой ткани с очаговой слабо выраженной, преимущественно периваскулярной лимфоидноклеточной инфильтрацией (Рисунок 3.6).

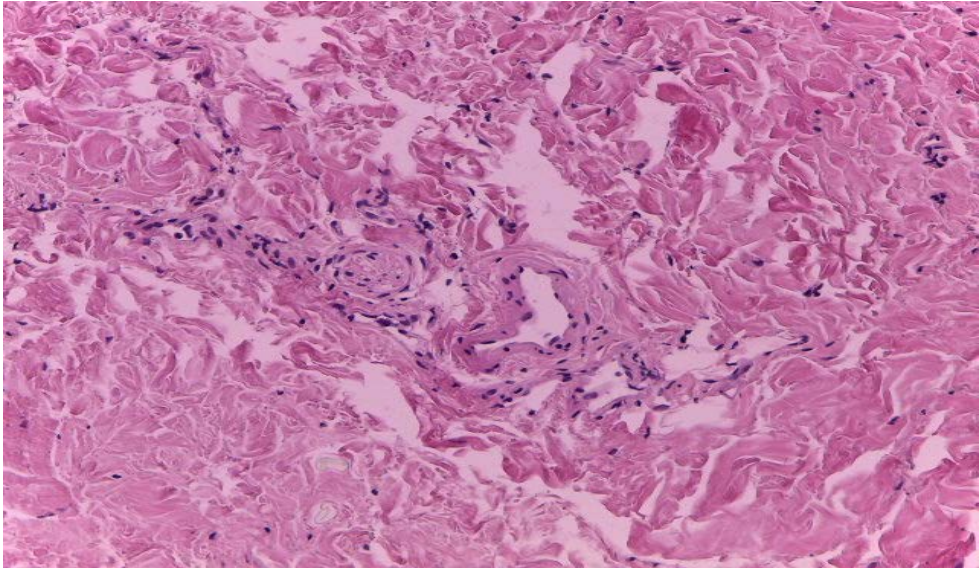


Рисунок 3.6 - Биоптат тазовой брюшины. Очаговая лимфоидноклеточная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

В 13 (22%) случаях определялась фиброзная/фиброзно-гладкомышечная/фиброзно-жировая ткань с рассеянной слабой, местами умеренно выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, очаговой гиперплазией эндотелия сосудов микроциркуляторного русла со скоплениями полиморфноядерных лейкоцитов в просветах, очаговой гиперплазией мезотелия (Рисунок 3.7).

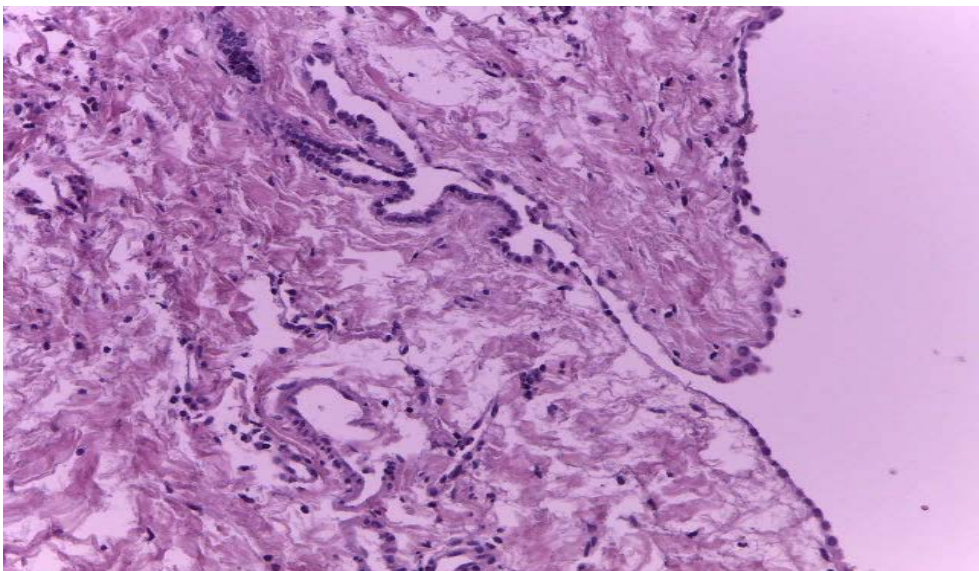


Рисунок.3.7 - Биоптат тазовой брюшины. Рассеянная лимфоидноклеточная инфильтрация, гиперплазия мезотелия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

В одном случае (1,7%) биоптат визуально интактной тазовой брюшины был представлен соединительной тканью с наличием нескольких желез эндометриального типа, окруженных цитогенной стромой, с очаговыми мелкими кровоизлияниями, очаговым слабым лимфо-макрофагальным инфильтратом.

У пациенток, с впервые выявленным НГЭ (n=20), биоптаты брюшины были представлены жировой клетчаткой с тонкими прослойками соединительной ткани, представленными тонкими пучками коллагеновых волокон с немногочисленными фибробластами, небольшим числом сосудов микроциркуляторного русла с очаговой гиперемией. В 9 случаях (45%) в отдельных периваскулярных пространствах обнаруживались единичные лимфоциты. В 7 (35%) наблюдениях клеточный инфильтрат отсутствовал. В 4 (20%) наблюдениях визуализировались очаговые мелкие кровоизлияния, очаговый отек.

Нами проведено морфологическое исследование биоптатов брюшины, полученных у 10 пациенток без эндометриоидной болезни, оперированных по поводу сактосальпинкса (n=6), истмоцеле (n=2), синдрома поликистозных яичников (n=1) и стерилизации маточных труб (n=1). Во всех наблюдениях биоптаты брюшины были представлены соединительной тканью с тонкими пучками коллагеновых волокон, единичными фибробластами, единичными сосудами микроциркуляторного русла без структурных изменений. Клеток иммуно-воспалительного ряда не обнаруживалось ни в одном случае.

Таким образом, морфологическое исследование капсул эндометриоидных кист яичников и эндометриоидных инфильтратов при рецидивирующим наружном генитальном эндометриозе позволило выявить у всех пациенток наличие признаков хронического воспалительного процесса разной степени выраженности. Следует отметить, что у больных с признаками «активности» эндометриоидной болезни (большое количество желез, кистозное расширение желез, пролиферация клеток эпителия и стромы, кровоизлияния) степень выраженности хронического воспаления была более высокой, при этом также

определялись признаки активности воспалительного процесса (умеренная и выраженная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами).

В интактной тазовой брюшине во всех наблюдениях при рецидивирующем НГЭ выявлены слабо выраженные признаки хронического воспаления (фиброз, лимфоидноклеточная инфильтрация, гиперплазия мезотелия), что может являться предрасполагающим фактором для рецидива НГЭ.

3.7. Результаты иммуногистохимического исследования при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе

Для проведения иммуногистохимического (ИГХ) исследования и определения экспрессии ER- α и PR-A в эпителии и строме эндометриоидных инфильтратов и капсулах эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ) были включены 48 больных с рецидивирующим НГЭ. Полученные результаты сравнивали с аналогичными показателями у 40 пациенток с впервые выявленным НГЭ.

Полученные результаты приведены в таблице 3.10 и на рисунках 3.8-3.13.

Согласно результатам исследования, экспрессия ER- α в эпителиальных клетках ЭИ пациенток с впервые выявленным НГЭ была высокая и составила $212,67 \pm 15,77\%$, а в эпителии ЭКЯ - умеренная ($122,0 \pm 11,93\%$), в то время как у больных с рецидивирующим НГЭ высокая экспрессия ER определялась в эпителии капсулы ЭКЯ - ($237,5 \pm 27,5\%$), а умеренная - в эпителиальных клетках ЭИ ($159,67 \pm 20,0\%$). Экспрессия ER- α в клетках стромы ЭИ и ЭКЯ у пациенток обеих групп исследования была умеренной и составила соответственно $183,0 \pm 23,52\%$ и $194,67 \pm 21,14\%$ у больных с впервые выявленным НГЭ, и $157,33 \pm 27,95\%$ и $181,0 \pm 31,0\%$ у пациенток с рецидивирующим НГЭ (рисунок 3.10, рисунок 3.12).

Таблица 3.10 - Результаты экспрессии эстрогеновых (ER- α) и прогестероновых (PR-A) рецепторов в эпителии и строме эндометриоидных инфильтратов и капсул эндометриоидных кист яичников у пациенток с рецидивирующим и впервые выявленным НГЭ (M \pm Se), (Min-Max)

Рецепторы половых стероидных гормонов	Впервые выявленный НГЭ		Рецидивирующий НГЭ		P
	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	
	ЭИ, %	Капсула ЭКЯ, %	ЭИ, %	Капсула ЭКЯ, %	
ER- α эпителий	212,67 \pm 15,77 (190-243)	122,0 \pm 11,93 (100-143)	159,67 \pm 20,0 (60-217)	237,5 \pm 27,5 (210-265)	P ₁₋₃ >0,05; P ₂₋₄ <0,05
ER- α строма	183,0 \pm 23,52 (145-226)	194,67 \pm 21,14 (154-225)	157,33 \pm 27,95 (113-209)	181,0 \pm 31 (120-242)	P ₁₋₃ >0,05; P ₂₋₄ >0,05
PR-A эпителий	252,75 \pm 16,4 (207-285)	142,0 \pm 22,0 (100-226)	240,0 \pm 14,0 (200-280)	240,0 \pm 25,3 (215-265)	P ₁₋₃ >0,05; P ₂₋₄ <0,05
PR-A строма	239,25 \pm 16,02 (230-256)	233,0 \pm 16,51 (226-246)	282,5 \pm 12,5 (280-285)	219,5 \pm 22,5 (197-242)	P ₁₋₃ >0,05; P ₂₋₄ >0,05

Таким образом, наиболее высокий уровень экспрессии ER- α определялся в эпителии ЭКЯ у пациенток с рецидивирующим НГЭ (P<0,05). При этом, в стромальных клетках капсулы ЭКЯ больных с рецидивирующим НГЭ экспрессия ER- α была несколько ниже (P>0,05), чем у больных с впервые выявленным НГЭ (рисунок 3.8, рисунок 3.9).

При анализе уровня экспрессии PR-A у пациенток с впервые выявленным НГЭ выявлена высокая экспрессия маркера в эпителиальных клетках ЭИ, которая составила 252,75 \pm 16,4%, и умеренная в эпителии ЭКЯ - 142,0 \pm 22,0%, в то время как у женщин с рецидивирующим НГЭ отмечалась высокая экспрессия PR-A в эпителиальных клетках как ЭИ, так и ЭКЯ (соответственно 240,0 \pm 14,0% и 240,0 \pm 25,3%). Экспрессия PR-A в клетках стромы ЭИ и ЭКЯ у пациенток обеих групп была высокой и составила соответственно 239,25 \pm 16,02% и 233,0 \pm 16,51% у

женщин с впервые выявленным НГЭ и $282,5 \pm 12,5\%$ и $219,5 \pm 22,5\%$ у пациенток с рецидивирующим НГЭ (рисунок 3.11, рисунок 3.13).

Таким образом, уровень экспрессии PR-A в эпителиальных клетках ЭИ был высокий как при впервые выявленном НГЭ, так и при рецидивирующем НГЭ ($P > 0,05$). В то же время обнаружены статистически достоверно более высокие показатели экспрессии PR-A в эпителиальных клетках капсулы ЭКЯ у пациенток с рецидивирующим НГЭ по сравнению с таковыми впервые выявленном НГЭ ($P < 0,05$). В стромальных клетках наиболее высокий уровень экспрессии PR-A отмечался в ЭИ у пациенток с рецидивирующим НГЭ ($P > 0,05$). (рисунок 3.8, рисунок 3.9).

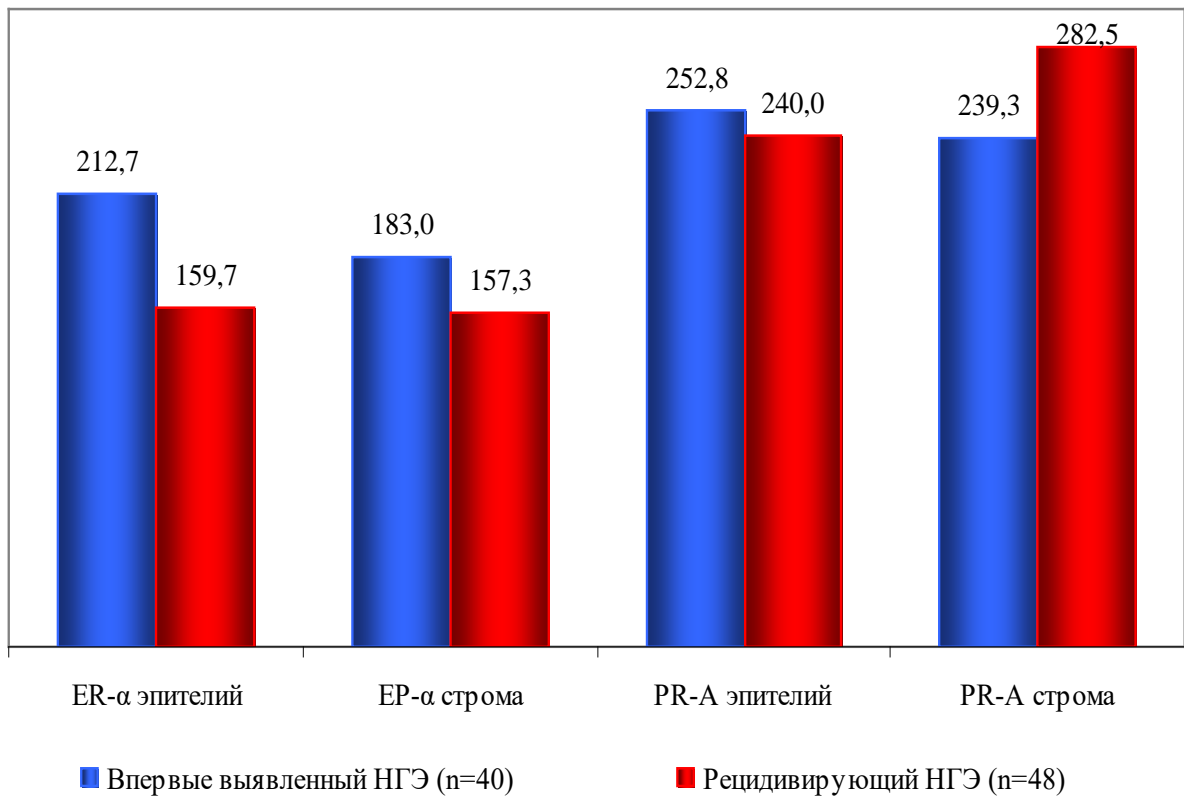


Рисунок 3.8 - Показатели экспрессии ER-α и PR-A рецепторов в эпителии и строме эндометриоидных инфильтратов при впервые выявленном и рецидивирующем НГЭ

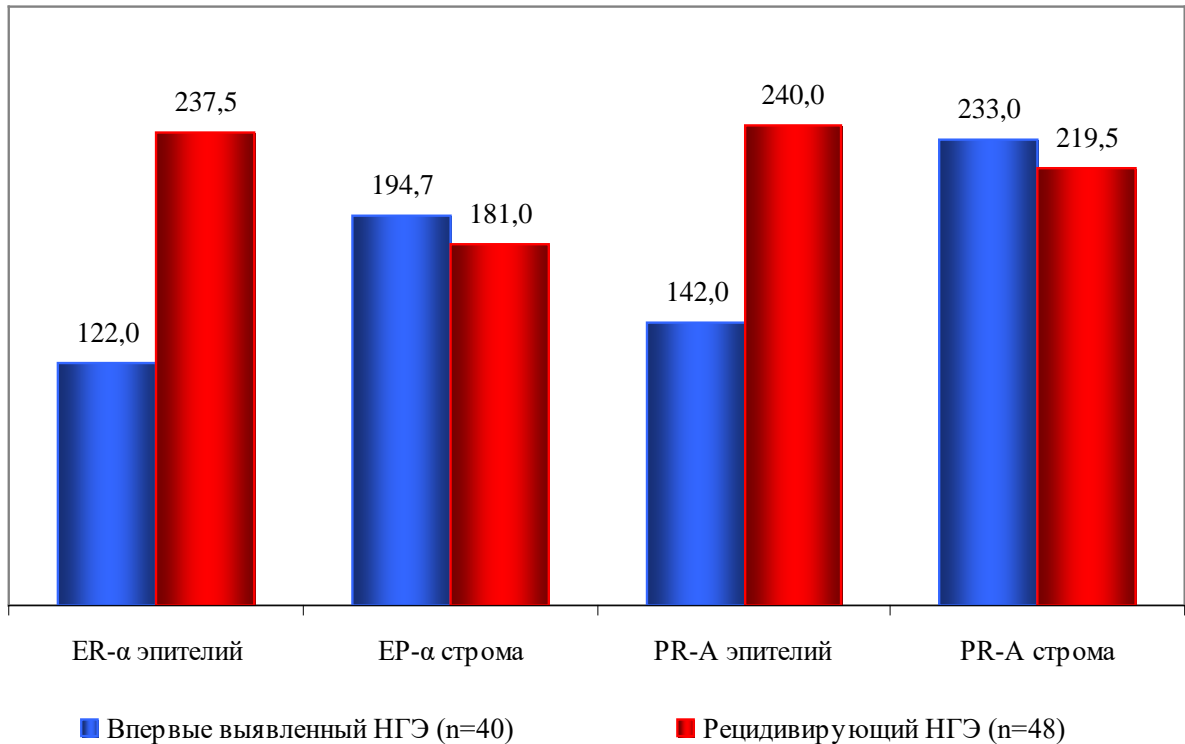


Рисунок 3.9 - Показатели экспрессии ER-α и PR-A рецепторов в эпителии и строме капсулы ЭКЯ при впервые выявленном и рецидивирующем НГЭ

При проведении настоящего исследования был сопоставлен средний уровень соотношения экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов (PR-A/ER-α) в строме и эпителии ЭИ и капсулах ЭКЯ при впервые выявленном и рецидивирующим НГЭ.

При впервые выявленном НГЭ в эпителии ЭИ показатель соотношения экспрессии PR-A/ER-α составил $1,19 \pm 0,6$, в строме – $1,3 \pm 0,7$. В эпителии капсулы ЭКЯ данный показатель составил $1,16 \pm 0,3$, в строме – $1,2 \pm 0,2$.

При рецидивирующем НГЭ в эпителии ЭИ показатель соотношения экспрессии PR-A/ER-α составил $1,5 \pm 0,5$, в строме – $1,8 \pm 0,4$. В капсуле ЭКЯ данный показатель был соответственно: в эпителии – $1,01 \pm 0,2$, в строме – $1,2 \pm 0,3$.

Таким образом, показатели соотношений уровней экспрессии PR-A и ER-α в эпителии и строме ЭИ и ЭКЯ у больных с впервые выявленным и рецидивирующим НГЭ в целом были невысокие и существенно не различались в обеих исследуемых группах ($P > 0,05$). При этом наибольший показатель уровня

соотношения экспрессии PR и ER рецепторов установлен у больных рецидивирующим НГЭ в стромальных клетках эндометриoidных инфильтратов.

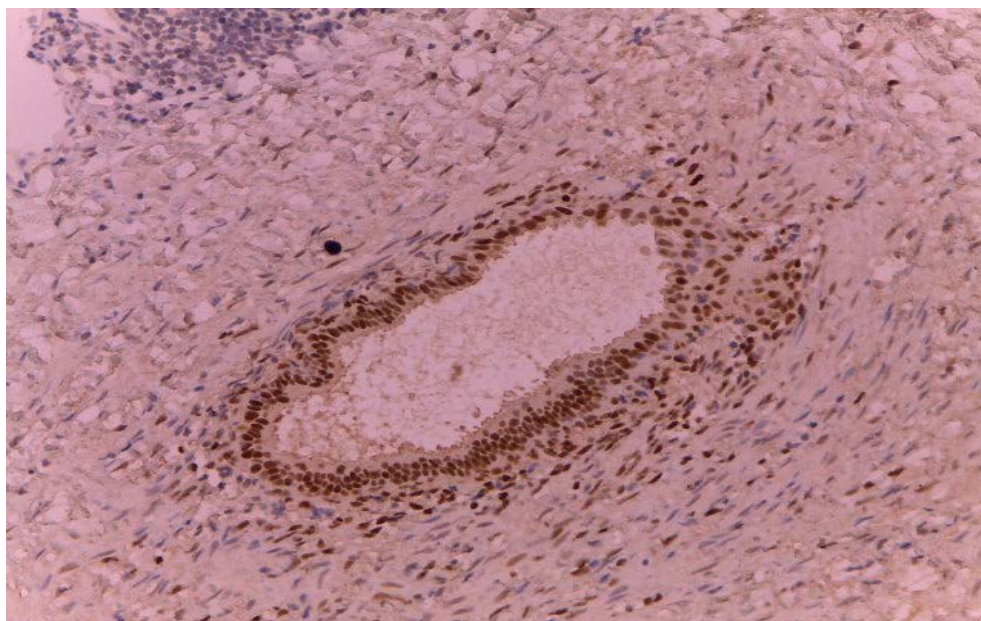


Рисунок 3.10 - Экспрессия ER- α в эндометриoidном инфильтрате пузырьно-маточной складки брюшины пациентки с впервые выявленным наружным генитальным эндометриозом, иммунопероксидазная реакция, $\times 400$

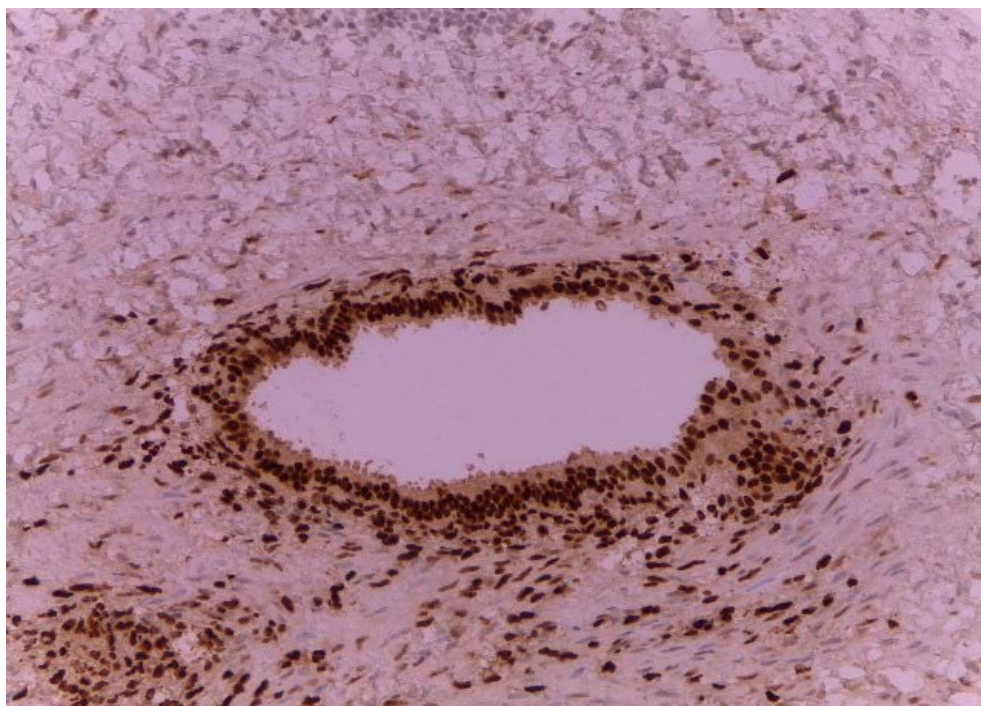


Рисунок 3.11 - Экспрессия PR-A в эндометриoidном инфильтрате пузырьно-маточной складки брюшины пациентки с впервые выявленным наружным генитальным эндометриозом, иммунопероксидазная реакция, $\times 400$

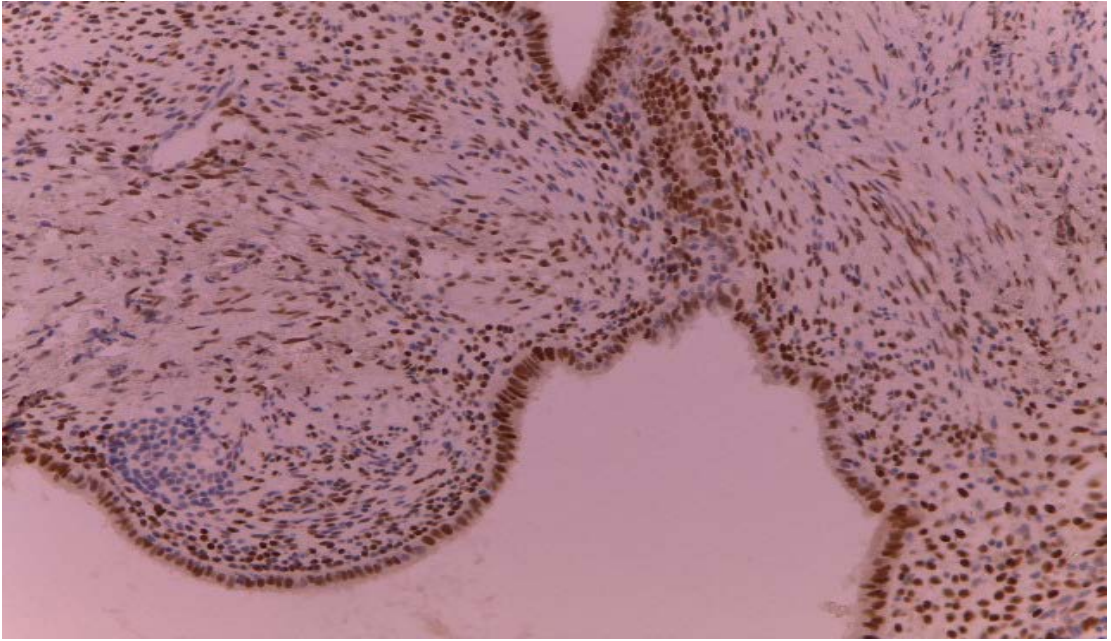


Рисунок 3.12 - Экспрессия ER- α в эндометриоидной кисте пациентки с рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом, иммунопероксидазная реакция, $\times 200$

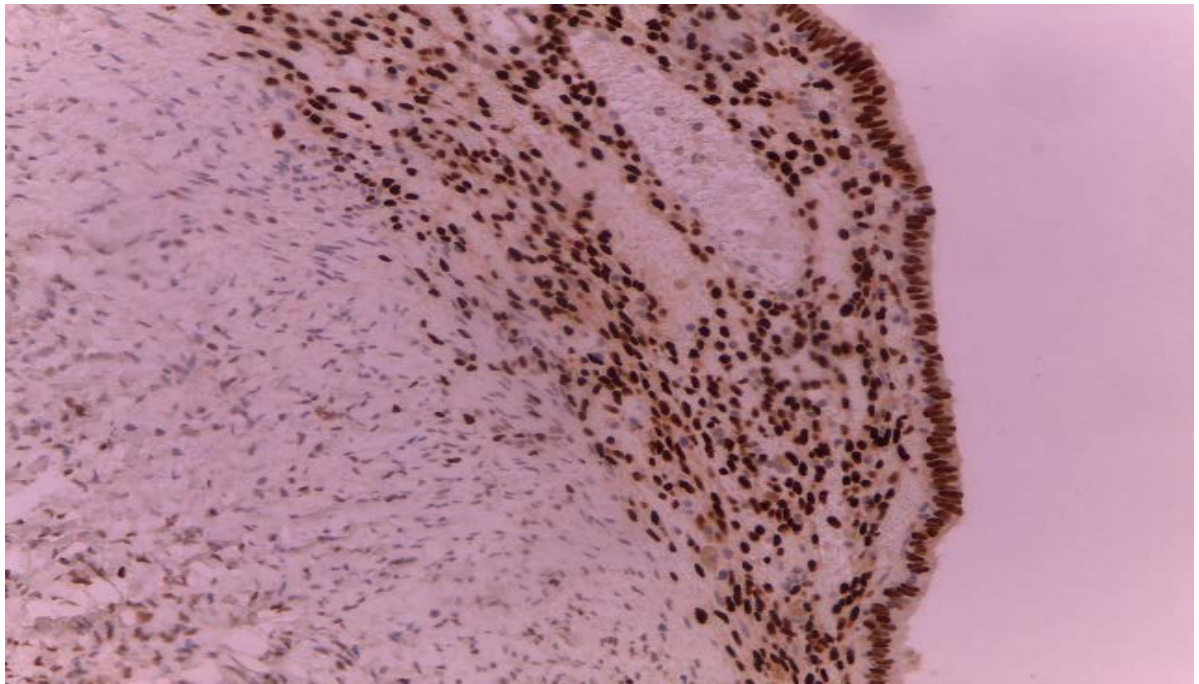


Рисунок 3.13 – Экспрессия PR-A в эндометриоидной кисте пациентки с рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом, иммунопероксидазная реакция, $\times 400$

3.8. Результаты исследования поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости пациенток с наружным генитальным эндометриозом

Впервые для экспресс диагностики эндометриоза был применен метод Рамановской спектроскопии – SERS (surface-enhanced Raman spectroscopy) – метод поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости.

В результате проведенного исследования были получены спектральные картины для контрольной группы и групп с эндометриозом. Полученные результаты представлены на рисунках 3.14, 3.15.

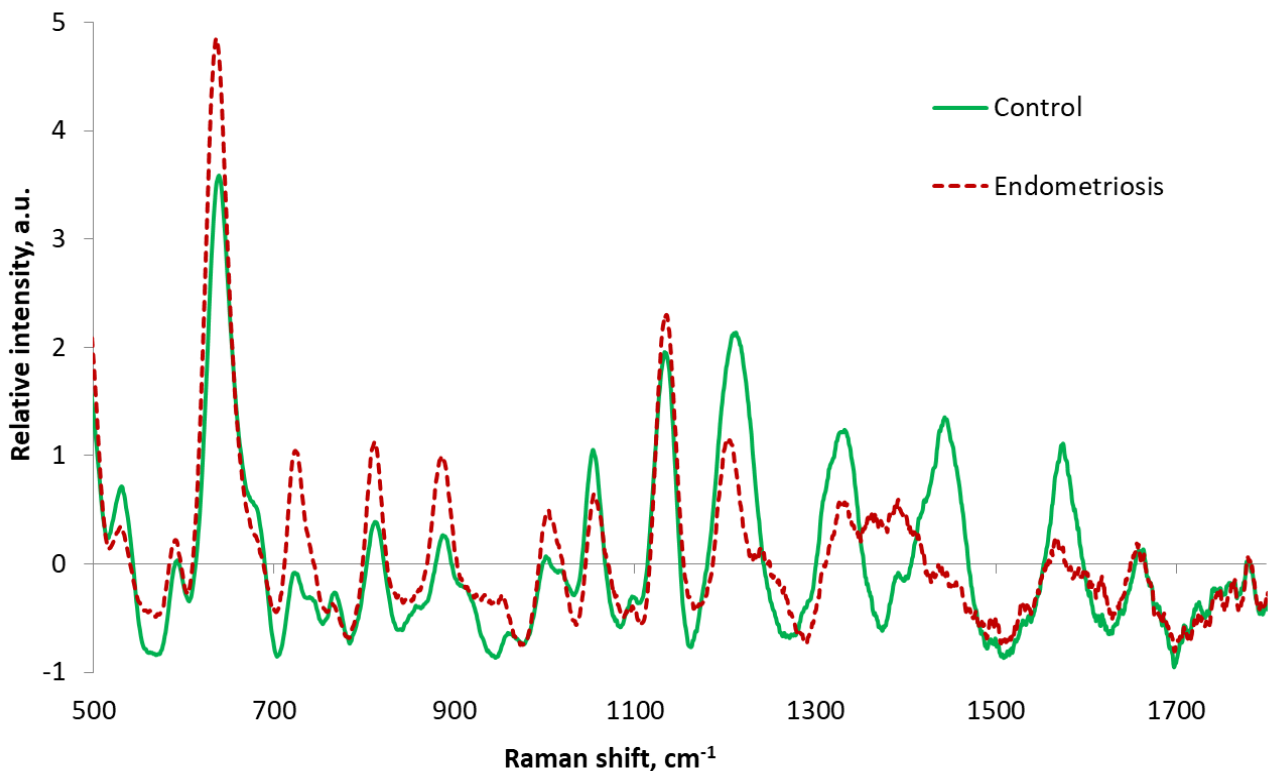


Рисунок 3.14 - Усредненные обработанные спектры поверхностно усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости от образцов с НГЭ по сравнению пациенток без эндометриоза (контрольная группа)

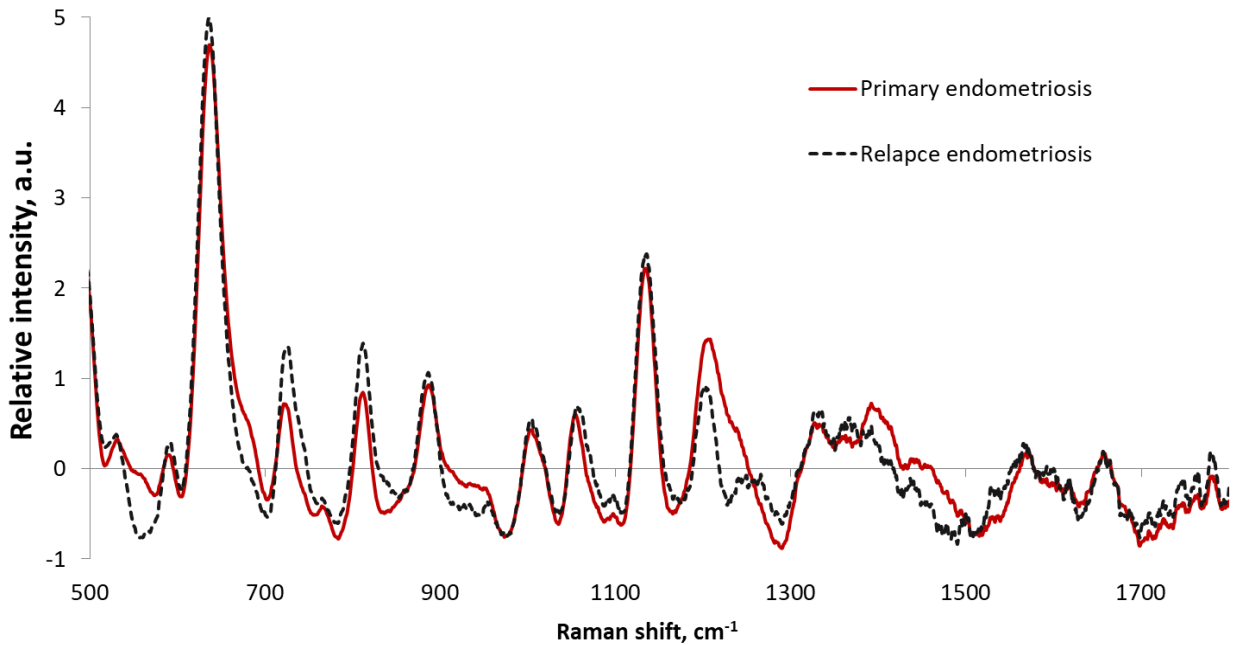


Рисунок 3.15 - Усредненные обработанные спектры поверхностно усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости от образцов с впервые выявленным и рецидивирующим НГЭ

В результате настоящего исследования, после построения модели данных PLS-DA, проведен анализ важности переменных. Полученные результаты представлены на рисунках 3.16, 3.17.

PLS-DA model (class plsda) summary

 Info: serum_sers(1-control,2-nge)
 Number of selected components: 3
 Cross-validation: random with 7 segments

Class #1 (a)

	X cumexpvar	Y cumexpvar	TP	FP	TN	FN	Spec.	Sens.	Accuracy
Cal	68.21	77.77	17	0	21	1	1.000	0.944	0.974
Cv	NA	NA	15	3	18	3	0.857	0.833	0.846

Class #2 (b)

	X cumexpvar	Y cumexpvar	TP	FP	TN	FN	Spec.	Sens.	Accuracy
Cal	68.21	77.77	21	1	17	0	0.944	1.000	0.974
Cv	NA	NA	18	3	15	3	0.833	0.857	0.846

Рисунок 3.16 - Результаты исследования поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости пациенток с НГЭ и отсутствием эндометриоза по данным PLS-DA

PLS-DA model (class plsda) summary

Info: serum_sers(1-per,2-rec)

Number of selected components: 2

Cross-validation: random with 10 segments

Class #1 (a)

	X cumexpvar	Y cumexpvar	TP	FP	TN	FN	Spec.	Sens.	Accuracy
Cal	53.64	28.41	17	4	26	10	0.867	0.630	0.754
Cv	NA	NA	12	8	22	15	0.733	0.444	0.596

Class #2 (b)

	X cumexpvar	Y cumexpvar	TP	FP	TN	FN	Spec.	Sens.	Accuracy
Cal	53.64	28.41	26	10	17	4	0.630	0.867	0.754
Cv	NA	NA	22	15	12	8	0.444	0.733	0.596

Рисунок 3.17 - Результаты исследования поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости пациенток с рецидивирующим и впервые выявленным НГЭ по данным PLS-DA

Установлено, что в исследуемых группах с НГЭ полосы с одинаковым положением пиков, соответствуют: 588, 635, 721, 809, 883, 1001, 1052, 1133, 1207, 1325, 1442, 1571 cm^{-1} . При этом, условно, 721 - гипоксатин, 809 - пролиновое кольцо, глюкоза, молочная кислота, 883 - гидроксиапатит, каротиноиды, холестерин, 1001 - фенилаланин, 1052 - каротин, 1133 - эритроциты, 1207 - амид III, аденин, цитозин, CH_3 , CH_2 (в белках и жирах), пальмитиновая кислота, 1325 - CH_3 , 1442 - жирные кислоты, CH_2 (в липидах), 1571 - эритроциты и амид II или тирозин. Эти пики ответственны за выделение групп эндометриоза.

Данный метод позволяет использовать его для определения характерных изменений компонентного состава перитонеальной жидкости при эндометриозе. В тоже время различие данных в изменениях компонентного состава перитонеальной жидкости при впервые выявленном и рецидивирующем НГЭ не существенные.

В проведенном нами исследовании точность дифференцировки эндометриоза относительно контрольной группы для калибровочного и

проверочного набора составила 97% и 85%, соответственно. Точность разделения первичных случаев относительно рецидивов эндометриоза составили 75% и 60%. Чувствительность данного метода относительно диагностики эндометриоза составляет 83%, специфичность - 86%.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эндометриоз – одно из самых распространенных гинекологических заболеваний занимающее третье место после воспалительных процессов органов репродуктивной системы и миомы матки, и составляет 10% в структуре заболеваемости женских половых органов [48,56,62].

Являясь «эпидемией» XX века, эндометриоз негативно влияет на качество жизни женщин и является одной из причин бесплодия.

Установлено, что каждая третья больная с бесплодием, обращающаяся в центры вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), страдает НГЭ. У женщин с бесплодием частота ЭКЯ составляет 20-30%, ретроцервикального эндометриоза – 1-5% [33,142].

Частота эндометриоза варьирует от 10 до 15% и с каждым годом увеличивается на 10% [13,69].

Несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению эндометриоза, этиология, патогенетические механизмы заболевания изучены недостаточно.

Установлено, что НГЭ диагностируют с большим опозданием. Наличие первых симптомов заболевания, таких, как хроническая тазовая боль и дисменорея отмечается у 38% больных и возрасте до 20 лет [11,61,218].

По данным Word Endometriosis Society НГЭ диагностируют через 6 - 7 лет после манифестации первых симптомов, а в России - через 7-12 лет [61].

Авторы утверждают, что единственным достоверным методом диагностики является хирургическое вмешательство.

Возникла необходимость в разработке новых неинвазивных методов диагностики, позволяющих своевременно выявить эту патологию и осуществить оперативное вмешательство.

Согласно данным литературы частота рецидивов эндометриоза варьирует от 6 до 67%. Рецидив заболевания через 1-2 года лечения отмечается у 21% больных,

через 5 лет - у 47%, от 5 лет и более – у 55% больных. У 41% пациенток с рецидивом НГЭ в позднем послеоперационном периоде отмечается бесплодие [11,60,128].

Следует отметить, что отсутствует единая теория о причинах возникновения рецидивов НГЭ, что определяет актуальность настоящего исследования.

Проведено комплексное обследование 119 пациенток, включающее клинические, лабораторные, инструментальные, эндоскопические, молекулярно-биологические, гистологические и иммуногистохимические методы исследования.

Впервые в нашем исследовании, с целью диагностики эндометриоза, был применен малоинвазивный экспресс-метод диагностики - поверхностно-усиленное Рамановское рассеяние перитонеальной жидкости.

Основную группу составили 59 больных с рецидивирующим НГЭ. В 1-ую группу сравнения вошли 40 женщин с впервые выявленным НГЭ. Во 2-ую группу сравнения включены 20 женщин с отсутствием клинико-диагностических проявлений эндометриоза.

По данным ряда исследований к факторам риска рецидивов НГЭ относят предшествующие оперативные вмешательства по поводу НГЭ, бесплодие, стимуляцию суперовуляции в процессе подготовки к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО), спаечный процесс в малом тазу, инфильтративные формы эндометриоза, ЭКЯ больших размеров [11,83,196,200].

В результате проведенного нами исследования, при изучении анамнеза больных с рецидивирующим НГЭ установлено, что пациенткам основной группы ранее выполнялись такие оперативные вмешательства, как резекция яичников, по поводу эндометриом яичников (98,4%), при этом в 84,8% наблюдений кисты были односторонними, иссечение эндометриоидных инфильтратов (23,7%), деструкция поверхностных очагов эндометриоза (16,9%), оперативные вмешательства по поводу доброкачественной патологии шейки матки (44%), гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием (33,9%) [5].

Таким образом, наличие в анамнезе оперативных вмешательств по поводу различных форм эндометриоза, и других видов гинекологической патологии, служит фактором риска рецидива заболевания.

Следует отметить, что профессионализм, совершенствование хирургических навыков, длительность, объем и техника проведения оперативных вмешательств также влияют на развитие рецидива НГЭ.

В результате проведенного нами исследования была изучена частота рецидивов у обследованных больных, в среднем колебалась в пределах $3,7 \pm 0,4$ лет, при этом у 86,4% больных отмечался однократный рецидив, у 10,2% (n=6) отмечалось 2 рецидива, у 3,4% (n=2) – 3 рецидива.

Аналогичные результаты представлены Борисовой А.В. и соавт. которыми установлено, что частота рецидива НГЭ в течение 3-х лет после оперативного вмешательства, составляет 22% [11].

По данным проведенного нами исследования клинические проявления рецидивирующего НГЭ выявило у 89,8% больных наличие синдрома тазовой боли, у 44,1% - альгодисменорея, у 35,6% - бесплодие, у 17% - диспареуния.

Сравнение частоты клинических проявлений у больных с рецидивирующим и впервые выявленным НГЭ позволили установить, на 14,8% большее количество больных с тазовыми болями различной локализации, с жалобами на отсутствие беременности - на 13,1%, альгодисменореей - на 4,1% при рецидивирующем НГЭ [5].

Аналогичные результаты были представлены в исследовании М.В. Medvedev и соавт. [159], которые установили, что лидирующими симптомами эндометриоза являются дисменорея, хроническая тазовая боль, бесплодие, диспареуния, нарушение дефекации, утомляемость.

Частота болевого синдрома у пациенток с рецидивирующим НГЭ через 1 год после операции составляет 20-40%, через 2 года после лапароскопии - 72,4%, через 5 лет – 53,3%, через 7 лет – 44,6% [79].

У женщин с эндометриозом по сравнению с пациентками без эндометриоза в 10 раз чаще определяется дисменорея, в 2 раза чаще дизурия, в 7 раз чаще отмечается сексуальные расстройства, в 13 раз чаще - боли в малом тазу [88,187].

По данным современных научных исследований факторами риска развития рецидива наружного генитального эндометриоза является наличие хирургического вмешательства в анамнезе по поводу НГЭ, бесплодие, стимуляция овуляции по программе вспомогательных репродуктивных технологий, III – IV степень распространения эндометриоза, выраженный спаечный процесс в малом тазу, большие размеры эндометриоидных кист яичников, двустороннее поражение яичников, инфильтративная форма эндометриоза [11,60].

Исследование проведенное Червовым В.О. и соавт. [29] изучавших факторы риска развития НГЭ в Кемеровской области Российской Федерации позволили установить, что раннее наступление менархе (менее 11 лет), укороченный менструальный цикл, длительные менструации, наличие высокой частоты гинекологических заболеваний существенно увеличивают вероятность развития эндометриоза.

У больных с жалобами на тазовую боль и бесплодие является первостепенным проведение трансвагинальной ультрасонографии. Низкая стоимость, высокая чувствительность и специфичность данного эхографического метода исследования позволяет широко применять его в диагностике эндометриоза.

В результате настоящего исследования установлено, что, по данным УЗИ, у больных с рецидивирующим НГЭ отмечается высокие показатели матки и яичников, проявляющиеся увеличением ширины матки ($47,9 \pm 0,07$ мм), толщины эндометрия ($7,5 \pm 0,04$ мм) и уменьшением длины ($43,0 \pm 0,3$ мм), ширины ($31,4 \pm 0,6$ мм) правого яичника и ширины ($28,7 \pm 0,3$ мм) левого яичника по сравнению с впервые выявленным НГЭ. Уменьшение размеров яичников, по-видимому, является результатом перенесенных оперативных вмешательств на яичниках. По данным УЗ-исследования при рецидивирующем НГЭ у 86,4% отмечается наличие

эндометриоидных кист яичников, с преимущественным односторонним поражением (72,9% больных). Частота диагностики ретроцервикального эндометриоза, по данным эхографического исследования, составляет 16,9%, эндометриоидных инфильтратов крестцово-маточных связок диагностируют у 1,7% [4], что совпадает с данными приведенными других исследований.

Установлено, что частота ректовагинального эндометриоза согласно данным трансвагинальной ультрасонографии составляет 4% [213].

Эхографическая диагностика эндометриоидных поражений связок колеблется от 4,3% до 13,8% [102,161].

По данным литературы чувствительность трансвагинальной УЗ диагностики ретроцервикального эндометриоза составляет 16,7%, специфичность - 33% [236].

При проведении настоящего исследования у больных с рецидивирующим НГЭ, по данным УЗ исследования, определена высокая частота сопутствующих гинекологических заболеваний включая аденомиоз (27,1%), миому матки (18,6%), полип эндометрия (6,8%).

Эхографическая диагностика эндометриоидных инфильтратов пузырно-маточной складки брюшины, широких маточных связок и тазовой брюшины была затруднена, что определило необходимость выполнения лапароскопического исследования.

При проведении лапароскопии, нами было установлено существенное увеличение больных с эндометриоидными инфильтратами крестцово-маточных связок у 61%, наличием эндометриоидных инфильтратов пузырно-маточной складки брюшины у 13,6%, широких маточных связок - у 6,8%, эндометриоидными гетеротопиями тазовой брюшины - у 22%, крестцово-маточных связок - у 20,3%, яичников - у 13,6%, маточных труб - у 10,2%, пузырно-маточной складки брюшины - у 3,4% и ретроцервикальной области - у 1,7% по сравнению с показателями УЗИ, что свидетельствует о высокой информативности данного эндоскопического метода исследования [6].

Согласно мнению других авторов, частота диагностики эндометриоза при лапароскопии составляет 75% [149,150].

В настоящее время, по данным современных научных исследований, отмечается увеличение частоты инфильтративных форм эндометриоза, при котором патологический процесс распространяется на брюшину малого таза, связочный аппарат, ректовагинальную перегородку, ректосигмоидный отдел кишки, во влагалище, мочеточники, мочевой пузырь, что создает необходимость разработки новых методов хирургической коррекции основанной на патофизиологических механизмах формирования эндометриоидных инфильтратов [2].

В нашем исследовании, по данным лапароскопии, частота инфильтративных форм при рецидивирующем НГЭ составила 96,7%. Данный показатель существенно не отличался от аналогичного показателя при впервые выявленном НГЭ (97,5%).

По данным мета-анализа 5 рандомизированных Кохрейневских исследований лапароскопическая коррекция эндометриоза по сравнению с диагностической лапароскопией, существенно уменьшают частоту болевого синдрома при эндометриозе [233].

Проведенное нами исследование позволяет считать лапароскопию как эффективный метод диагностики и коррекции НГЭ.

По данным Gupta D. et al. [108] при эндометриомах яичников важно полное удаление капсулы эндометриоидной кисты, тогда как дренаж эндометриомы увеличивает риск развития рецидива кисты на 80-100% в первые 6 месяцев после операции.

При проведении настоящего исследования больным с рецидивирующим НГЭ были определены онкомаркеры СА-125, НЕ4, СА 15-3, СА 19-9 и РЭА. Полученные результаты сравнивались с аналогичными показателями у пациенток с впервые выявленным НГЭ и в контрольной группе.

В результате проведенного исследования было установлено, что при рецидивирующем НГЭ отмечается увеличение СА 15-3 ($15,02 \pm 0,25$ МЕ/мл) и снижение СА 125 ($30,6 \pm 2,9$ МЕ/мл), СА19-9 ($15,87 \pm 0,69$ МЕ/мл) по сравнению с аналогичными показателями пациенток с впервые выявленным НГЭ: СА 15-3

(11,92±0,11 МЕ/мл), СА 125 (43,42±1,2 МЕ/мл) и СА 19-9 (21,31±0,36 МЕ/мл). В тоже время полученные показатели, преимущественно, были в пределах физиологических колебаний.

Сравнение показателей онкомаркеров при рецидивирующем НГЭ с аналогичными показателями у пациенток без эндометриоза, позволило установить увеличение СА 125, НЕ4, СА 15-3, СА 19-9, РЭА у больных с рецидивирующим НГЭ ($p < 0,05$) [3].

Исследование, проведенное Chen T. [227] позволили установить, что уровень СА 125 при эндометриозе составляет 47,6 МЕ/мл (30,5-75,0), уровень СА 19-9 был в пределах 22,14 МЕ/мл (9,3-54,31), СА 15-3 – 8,40 МЕ/мл (6,3-11,2), НЕ 4 – 36,1 пмоль/л (31,2-42,8), индекс ROMA – 3,87% (2,67-5,76). По данным авторов уровень этих онкомаркеров был выше контрольной группы.

В нашем исследовании уровень данных онкомаркеров при впервые выявленном НГЭ практически не отличались от данных представленных в литературе.

Таким образом, при рецидивирующем и впервые выявленном НГЭ показатели СА 125, НЕ4, СА 15-3, СА 19-9, РЭА были статистически достоверно выше показателей больных с отсутствием эндометриоза.

Обращает на себя внимание, что при рецидивных формах имеется низкие показатели СА 125, СА 19-9 по сравнению с впервые выявленным НГЭ, и по-видимому, это является результатом ранее леченного эндометриоидного процесса.

По данным литературы, эндометриоз характеризуется высокой вероятностью рецидива и поздней диагностикой. Авторами обнаружено корреляционная связь между степенью распространения эндометриоза и уровнем определения онкомаркеров, что позволяет отнести определение уровней онкомаркеров СА 125, СА 19-9, НЕ4, СА 15-3 к ранним неинвазивным методам диагностики эндометриоза [65,110,174,197,199].

В проведенном нами исследовании уровень СРБ в сыворотке крови больных с рецидивирующим НГЭ составил 1,3±0,1 мг/л, при впервые выявленном НГЭ

был в пределах $2,2 \pm 0,6$ мг/л. Уровень СРБ у пациенток с отсутствием эндометриоза составил $0,7 \pm 0,1$ мг/л, что было существенно ниже представленных в литературе данных [53], согласно которым уровень СРБ в сыворотке крови у пациенток без эндометриоза составил $2,12 \pm 1,35$ мг/л, а у больных с НГЭ – $5,61 \pm 3,2$ мг/л. Авторы полагают, что высокий уровень СРБ в крови является результатом выраженности воспалительного процесса в брюшной полости у больных с тяжелыми формами эндометриоза.

По данным нашего исследования высокий уровень СРБ как при впервые выявленном, так и при рецидивирующем НГЭ, по сравнению с пациентками без эндометриоза, также отражает наличие хронического воспалительного процесса, определяющее развитие и прогрессирование НГЭ.

При проведении настоящего исследования были определены показатели ТФР- β_1 и ГДА в перитонеальной жидкости и ТФР- β_1 и ФНО- α в тканях эндометриоидных инфильтратов и биоптатах интактной тазовой брюшины.

Нами установлено, что показатели ТФР- β_1 в перитонеальной жидкости при рецидиве ($1460,4$ пг/мл) существенно не отличались от аналогичного показателя при впервые выявленном (1562 пг/мл) НГЭ. В тоже время уровень ТФР- β_1 у больных с рецидивирующим и впервые выявленным НГЭ был существенно выше по сравнению с пациентками, не страдающими эндометриозом ($1095,15$ пг/мл).

Исследование, проведенное Young V.J., et al. позволило установить высокую концентрацию ТФР- β_1 в перитонеальной жидкости у больных с эндометриозом, которая составила более 1500 пг/мл, что было существенно выше аналогичного показателя пациенток без эндометриоза (менее 1000 пг/мл) [228].

Представленные данные совпадают с полученными нами показателями, отражающими высокий уровень ТФР- β_1 как при рецидивирующем, так и при впервые выявленном НГЭ.

Изучение ГДА в перитонеальной жидкости не выявило диагностической значимости в исследуемых группах. Тем не менее стоит отметить, что у $30,1\%$ больных при рецидивирующем и у 20% при впервые выявленном НГЭ

отмечались чрезвычайно высокие показатели ГДА по сравнению с данными пациенток без эндометриоза, что связано с более распространенными формами эндометриоидного процесса [42].

Аналогичные данные были приведены Young V.J., et al. [232].

Исследование, проведенное Посисеевой Л.В. и соавт. [50] позволило установить, что уровень ГДА в перитонеальной жидкости превышает аналогичный показатель в периферической крови, что авторы связывают поступлением белка в перитонеальную жидкость из эндотелия маточных сосудов.

В литературе имеются также данные об увеличении уровня ГДА, как в перитонеальной жидкости, так и в периферической крови при тяжелых формах НГЭ [35,130].

По данным современной литературы установлено, что ТФР- β_1 играет важную роль в этиологии эндометриоза. Авторами установлено, что брюшина, в частности перитонеальный мезотелий, является источником ТФР- β_1 . Экспрессия генов связана с онкогенезом (MAPK8, CDC6), эпителиально- мезенхимальным переходом (NOTCH1), ангиогенезом (ID1, ID3) и нейрогенезом (CREB1) в брюшине женщины с эндометриозом. Экспрессия генов создает условие для образования новых эндометриоидных поражений [58,158,212].

Экспериментальное исследование, проведенное Zhang J., et al. позволили установить участие ТФР- β_1 в регуляции, пролиферации, миграции и инвазии эндометриоидных клеток, что предполагает вовлечение в развитие эндометриоза ТФР- β_1 [148].

При проведении настоящего исследования были определены особенности изменения экспрессии генов ТФР- β_1 и ФНО- α в тканях эндометриоидных инфильтратов и биоптатах интактной тазовой брюшины.

Следует отметить, что согласно методике меньшему показателю пороговых значений цикла (Ct) амплификации соответствует больший уровень экспрессии гена.

В результате проведенного исследования был установлен высокий уровень экспрессии гена ТФР- β_1 в интактной тазовой брюшине как при рецидивирующем

- 28,55 (26,95;29,70), так и при впервые выявленном - 30,85 (30,2;32,5) НГЭ, по сравнению с пациентками с отсутствием эндометриоза - 35,4 (33,5;36,5). При этом данный показатель был достоверно выше у пациенток с рецидивирующим НГЭ.

В эндометриоидном инфильтрате уровень экспрессии гена ТФР- β_1 при рецидивирующем НГЭ - 26,45 (25,60;28,60) не отличался от показателя пациенток с впервые выявленным НГЭ - 28,1 (24,6;30,75), при этом наиболее высокий уровень ТФР- β_1 отмечался у пациенток основной группы.

Исследование уровня ФНО- α позволило установить высокий его уровень в эндометриоидном инфильтрате при впервые выявленном НГЭ - 27,1 (25,13;30,25) по сравнению с рецидивирующим НГЭ - 29,30 (28,10;31,25). В интактной тазовой брюшине показатели ФНО- α при рецидивирующем НГЭ – 31,4 (29,98;32,35) и впервые выявленном НГЭ - 31,1 (29,15;32,7) был выше по сравнению с аналогичными показателями пациенток без эндометриоза – 32,7 (31,05;34,05). В тоже время статистически значимых различий между полученными показателями не было установлено [42].

Установлено, что брюшина, прилегающая к очагам эндометриоза, играет существенную роль в формировании новых очагов эндометриоза. Учитывая высокий уровень экспрессии ТФР- β_1 в брюшине прилегающее к очагам эндометриоза, можно предположить, что изменение экспрессии в брюшине является результатом воспалительных процессов вызванных эндометриозом [228].

Полученные данные указывают на то, что брюшина может способствовать развитию эндометриоза вызывая рост эндометриоидных клеток за счет процессов онкогенеза и клеточной инвазии.

Аналогичные данные были представлены Demir M. et al. [109]. Авторы утверждают наличие изменений цитокинов у больных с бесплодием на фоне эндометриоза.

Увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов и факторов роста как в перитонеальной жидкости, так и в тазовой брюшине способствует развитию эндометриоидных очагов.

В настоящем исследовании было проведено морфологическое исследование эндометриоидных поражений и биоптата интактной тазовой брюшины.

По данным гистологического исследования капсул эндометриоидных кист яичников и эндометриоидных инфильтратов при рецидивирующем НГЭ было установлено наличие признаков хронического воспалительного процесса разной степени выраженности. При этом признаками «активности» эндометриоидной болезни были наличие большого количество желез, их кистозное расширение, а также пролиферация клеток эпителия и стромы, кровоизлияния, что отражало более высокую степень выраженности хронического воспалительного процесса. Следует отметить, что признаками активности воспалительного процесса было также наличие умеренной и выраженной инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами. Аналогичные данные были отмечены В.А. Печениковой и соавт. [49].

Нами было выявлено, что в интактной тазовой брюшине отмечалось слабо выраженные признаки хронического воспалительного процесса, проявляющиеся наличием фиброза, лимфоидноклеточной инфильтрацией и гиперплазии мезотелия. Наличие этих проявлений в интактной тазовой брюшине следует относить к факторам риска развития рецидива НГЭ.

В проведенном нами ИГХ исследовании были определены экспрессия ER- α и PR-A в эпителии и строме эндометриоидных инфильтратов и капсулах ЭКЯ.

Было установлено, что наиболее высокий уровни экспрессии ER- α определялся в эпителии ЭКЯ у пациенток с рецидивирующим НГЭ ($237,5 \pm 27,5\%$) ($p < 0,05$). При этом, в стромальных клетках капсул ЭКЯ больных с рецидивирующим НГЭ ($181,0 \pm 31\%$) экспрессия ER- α была ниже, чем у больных с впервые выявленным НГЭ ($194,67 \pm 21,14\%$). Следует отметить отсутствие статистически достоверной разницы в полученных показателях ($p > 0,05$).

Нами установлено, что уровень экспрессии PR-A в эпителиальных клетках эндометриоидных инфильтратов был высокий, как при впервые выявленном ($252,75 \pm 16,4\%$), так и при рецидивирующем НГЭ ($240,0 \pm 14\%$), ($p > 0,05$). В тоже время обнаружены статистически достоверно более высокие показатели

экспрессии PR-A в эпителиальных клетках капсул ЭКЯ у пациенток с рецидивирующим НГЭ ($240,0 \pm 25,3\%$) по сравнению с впервые выявленным ($142,0 \pm 22,0\%$), ($p < 0,05$). В стромальных клетках наиболее высокий уровень экспрессии PR-A отмечался в эндометриоидных инфильтратах у пациенток с рецидивирующим НГЭ ($282,5 \pm 12,5\%$) ($p > 0,05$) [44]. Полученные нами данные о достоверном повышении экспрессии PR-A в эпителии капсулы ЭКЯ у женщин с рецидивирующим НГЭ совпадают с данными литературы [61,204].

Результаты клинического и иммуногистохимического исследований, сопоставимые с данными литературы, показали, что у больных с впервые выявленным и рецидивирующим НГЭ имеется разница в экспрессии рецепторов стероидных гормонов как в эпителии, так и в строме эндометриоидных гетеротопий [22].

Характер изменения экспрессии рецепторов стероидных гормонов у больных с впервые выявленным и рецидивирующим НГЭ различен в разных формах НГЭ.

У больных с рецидивирующим НГЭ в эпителии эндометриоидных инфильтратов выявляется уменьшение экспрессии ER- α ($159,67 \pm 20\%$) и PR-A ($240,0 \pm 14,0\%$), а в строме - уменьшение экспрессии ER- α ($157,33 \pm 27,95\%$) и усиление экспрессии PR-A ($282,5 \pm 12,5\%$), по сравнению с больными с впервые выявленным НГЭ (ER- α эпителий – $212,67 \pm 15,77\%$, PR-A эпителий – $252,75 \pm 16,4\%$, ER- α строма – $183,0 \pm 23,52\%$, PR-A строма – $239,25 \pm 16,02\%$).

У больных рецидивирующим НГЭ в эпителии ЭКЯ выявляется статистически значимое увеличение экспрессии ER- α и PR-A, по сравнению с больными с впервые выявленным НГЭ, а в строме - уменьшение экспрессии ER- α и PR-A ($p > 0,05$) [44].

Увеличение экспрессии ER эпителиальными клетками, а также дисбаланс между экспрессией ER- α и PR-A в эпителиальных и стромальных клетках эндометриоидных кист яичника могут быть одними из важнейших причин прогрессирования и рецидивирования эндометриоза.

Применение различных морфологических методов исследования, включая гистологические и иммуногистохимические методы исследования биопсийного материала, является золотым стандартом диагностики различных патологий. Эти методы чувствительны при развившихся патологических процессах. В тоже время данные методы инвазивны, требуют большого количества времени для их проведения. Чувствительность этих методов зависит от интерпретации патоморфолога, поэтому при диагностике патологических процессов отмечается высокая частота ложноотрицательных и ложноположительных результатов.

Применяемые биомаркеры для проведения иммуногистохимических исследований являются дорогими, что создало необходимость изыскание новых неинвазивных, экономически эффективных методов диагностики. Было важным разработка междисциплинарных методов исследования для диагностики патологических процессов, которым относится поверхностно-усиленное Рамановское рассеяние.

В последние годы применение Рамановской спектроскопии, как нового неинвазивного метода диагностики, позволяет получить информацию о молекулярных структурах и биохимическом составе различных биологических образцов тканей, сыворотки крови.

Этот метод диагностики используется для выявления химических изменений при заболеваниях легких, костно - суставной системы, щитовидной и молочной желез, а также для диагностики неоплазии эндометрия [71,75,76,191,193].

В литературе имеются данные о спектральном анализе тканей атрофического эндометрия, атипической гиперплазии, полипа эндометрия и эндометриоидной аденокарциномы.

Проведенные исследования установили колебания спектра комбинированного рассеяния нуклеиновой кислоты: 812 см^{-1} , 1065 см^{-1} , 1293 см^{-1} ;

— пролина и гидроксипролина: 890 см^{-1} ;

— триптофана: 1351 см^{-1} ;

— белка: 1553 см^{-1} , 1598 см^{-1} ;

- амида 1: 1695 см^{-1} ;
- белки и липиды: 1447 см^{-1} ;
- липиды: 1776 см^{-1} , 2798 см^{-1} , 2872 см^{-1} ;
- вода: 3087 см^{-1} .

Определение этих пиков или их исчезновение позволяло диагностировать наличие атрофического эндометрия, атипической гиперплазии эндометрия, полипа эндометрия и эндометриоидной аденокарциномы [81,87,194,215,217].

В тоже время в литературе отсутствуют результаты применения поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости для диагностики НГЭ.

В результате проведенного нами исследования для диагностики наружного генитального эндометриоза впервые был применен метод поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния образцов перитонеальной жидкости. Было установлено, что для НГЭ характерны пики: 588 , 635 , 721 , 809 , 883 , 1001 , 1052 , 1133 , 1207 , 1325 , 1442 и 1571 см^{-1} , которые позволяют предположить наличие изменений компонентного состава жидкости при НГЭ.

При этом, условно, 721 - гипоксатин, 809 - пролиновое кольцо, глюкоза, молочная кислота, 883 - гидроксипатит, каротиноиды, холестерин, 1001 - фенилаланин, 1052 - каротин, 1133 - эритроциты, 1207 - амид III, аденин, цитозин, CH_3 , CH_2 (в белках и жирах), пальмитиновая кислота, 1325 - CH_3 , 1442 - жирные кислоты, CH_2 (в липидах), 1571 - эритроциты и амид II или тирозин.

Исследование проведенное Parlattan U. и соавт. [193], изучавших сыворотку крови больных эндометриозом, методом Рамановской спектроскопии, позволило выявить наличие пиков в диапазоне 1005 см^{-1} , который соответствовал содержанию фенилаланина, 1156 и 1520 см^{-1} – бета-каротина, 1239 см^{-1} – амида III, наличие пика 1450 см^{-1} – липидов, фосфолипидов и некоторых аминокислот. Авторы полагают, что наличие пиков 1239 см^{-1} , 1650 см^{-1} может быть связано со вторичными изменениями структуры белков.

Результаты настоящего исследования совпадают с данными полученными в сыворотке крови больных эндометриозом [193].

Чувствительность метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости диагностики эндометриоза составило 83%, специфичность - 86%. Точность дифференцировки эндометриоза достигает 97%. Точность разделения впервые выявленного относительно рецидивирующего наружного генитального эндометриоза составляет 75%.

Применение спектроскопии является простым, доступным, экспресс-методом диагностики эндометриоза, на основе которого будут проведены дальнейшие диагностические методы исследования.

ВЫВОДЫ

1. Комплексное обследование пациенток с наружным генитальным эндометриозом, включающее иммуногистохимические, молекулярно-биологические методы, а также оптическую спектрометрию образцов поврежденных эндометриозом тканей, интактной брюшины и перитонеальной жидкости содействует улучшению качества диагностики, уточнению степени тяжести патологического процесса, что обуславливает возможность персонализированного подхода к каждой пациентке, выбора оптимальной тактики лечения и улучшения прогнозирования наружного генитального эндометриоза.

2. Показатели трансформирующего фактора роста β_1 и гликоделина А в перитонеальной жидкости при рецидивирующем и впервые выявленном наружном генитальном эндометриозе существенно не отличаются, в то же время уровень трансформирующего фактора роста β_1 достоверно выше пациенток с отсутствием эндометриоза ($p < 0,05$). Высокие показатели гликоделина А у 30,1% пациенток при рецидивирующем и у 20% пациенток при впервые выявленном наружном генитальном эндометриозе связано, преимущественно, с более распространенными формами эндометриоидного процесса.

3. Высокий уровень экспрессии гена трансформирующего фактора роста β_1 в интактной тазовой брюшине является одним из прогностических критериев риска развития рецидивирующего НГЭ.

Определение уровней экспрессии гена трансформирующего фактора роста β_1 в тканях эндометриоидного инфильтрата выявило повышенную экспрессию гена при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе ($p > 0,05$).

4. Экспрессия гена фактора некроза опухоли- α в тканях эндометриоидного инфильтрата при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе достоверно ниже, чем при впервые выявленном, что является отражением хронического характера течения эндометриоидного процесса ($p < 0,05$).

В тканях интактной тазовой брюшины показатель экспрессии гена фактора

некроза опухоли α при любых формах эндометриоза значимо выше, чем у пациенток без эндометриоза.

5. При рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе в эпителии эндометриоидных кист яичника отмечается статистически достоверное увеличение экспрессии ER- α ($237,5 \pm 27,5\%$) и PR-A ($240,0 \pm 25,3\%$) по сравнению с показателями при впервые выявленном наружном генитальном эндометриозе: ER- α ($122,0 \pm 11,93\%$), PR-A ($142,0 \pm 22,0\%$), что является диагностическим маркером и дополнительным критерием оценки риска развития рецидива. Наличие признаков воспалительных изменений: фиброза, лимфоидноклеточной инфильтрации и гиперплазии мезотелия в интактной тазовой брюшине, выявленных по данным патоморфологического исследования, характерно у пациенток с рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом.

6. Поверхностно-усиленное Рамановское рассеяния перитонеальной жидкости является информативным экспресс-методом диагностики эндометриоза, для которого характерны полосы с одинаковым положением пиков: 588, 635, 721, 809, 883, 1001, 1052, 1133, 1207, 1325, 1442, 1571 cm^{-1} . Чувствительность данного метода относительно диагностики эндометриоза составило 83%, специфичность - 86%. Точность дифференцировки эндометриоза достигает 97%. Точность разделения впервые выявленного и рецидивирующего наружного генитального эндометриоза достигает 75%, что позволяет использовать этот метод при диагностике как впервые выявленного наружного генитального эндометриоза, так и его рецидива.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования развития рецидива наружного генитального эндометриоза больным с эндометриозом следует проводить интраоперационно забор интактной тазовой брюшины для определения значений трансформирующего фактора роста β_1 .
2. Рекомендовано проведение иммуногистохимического исследования для определения степени выраженности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эпителии капсулы эндометриоидной кисты яичника с целью прогнозирования рецидива наружного генитального эндометриоза.
3. В качестве дополнительного экспресс-метода диагностики рекомендовано проведение поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости, которая позволяет с высокой степенью достоверности диагностировать наружный генитальный эндометриоз и его рецидивы.
4. Пациентки перенесшие оперативные вмешательства связанные с эндометриозом следует относить к группе высокого риска по формированию рецидива наружного генитального эндометриоза, что предполагает проведение этим пациенткам диагностического мониторинга, включающего УЗ-скрининг органов малого таза, определение онкомаркеров СА 125, СА 19-9 и СА 15-3 не менее 1 раза в год.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

ГДА - гликоделин А

ГнРГ - гонадотропин-релизинг гормон

ГИЭ - глубокий инфильтративный эндометриоз

ЗГТ - заместительная гормональная терапия

ИГХ - иммуногистохимия

ИЛ - интерлейкин

Индекс ROMA - Risk of ovarian Malignancy Algorithm

ИП - истиннопозитивный результат

ИФА - иммуноферментный анализ

ИФН - интерферон

ИФР - инсулиноподобный фактор роста

КОК - комбинированные оральные контрацептивы

ЛКД - лазерная конверсионная диагностика

ЛН - ложнонегативный результат

ЛФ - лактоферрин

МРТ - магнитно-резонансная томография

НГЭ - наружный генитальный эндометриоз

ПЖ - перитонеальная жидкость

ПУРР - поверхностно усиленное Рамановское рассеяние

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РДВ - раздельное диагностическое выскабливание

РЭА - раковый эмбриональный антиген

СРБ - С-реактивный белок

ТФР - трансформирующий фактор роста

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФНО - фактор некроза опухоли

ЭГ - эндометриоидные гетеротопии

ЭИ - эндометриоидный инфильтрат

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

ЭКЯ - эндометриоидная киста яичника

ЭЯ - эндометриоз яичника

ASRM - American Society for Reproductive Medicine

BCL-2 - B-cell lymphoma 2

СА - carcinoma antigen

Ct - пороговое значение циклов

ER - эстрогеновый рецептор

FTIR - Fourier Transform Intra Red

HE4 - Human Epididymis protein

HS - Histo-Score

PLS-DA - Partial Least-Squares Discriminant Analysis

PR - прогестероновый рецептор

SERS - Surface-Enhanced Raman Scattering

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авраменко, Н.В. Эндометриоз: патогенез, классификация, диагностика, современные аспекты терапии / Н.В. Авраменко // Патологія. - 2014. - Т. 31. - № 2. - С. 4-11.
2. Адамян, Л.В. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы) / Л.В. Адамян, К.Н. Фархат, З.Н. Макиян // Проблемы репродукции. - 2015. - № 5. - С. 8-15.
3. Алиева, Ф.Т. Информативность опухолевых онкомаркеров СА-125, HE4, СА19-9, СА15-3 и РЭА в диагностике рецидивирующего наружного генитального эндометриоза / Ф.Т. Алиева, Д.В. Брюнин, Ф.Т. Алиева // Актуальные вопросы современной гинекологии и перинатологии. - 2021. - № 3. - С. 30-34.
4. Алиева, Ф.Т. Информативность ультразвукового исследования органов малого таза при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе / Ф.Т. Алиева, Д.В. Брюнин, Ф.Т. Алиева // Вестник современной клинической медицины. - 2021. - Т. 14. - № 5. - С. 14-17.
5. Алиева, Ф.Т. Особенности клинических проявлений после перенесенных оперативных вмешательств при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе / Ф.Т. Алиева, Д.В. Брюнин, Ф.Т. Алиева // Медицинские новости. - 2021. - № 12. - С. 81-83.
6. Алиева, Ф.Т. Особенности локализации, частоты встречаемости и сочетанности эндометриоидных поражений при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе / Ф.Т. Алиева, Д.В. Брюнин // Лечащий врач. - 2022. - Т. 25. - № 12. - С. 32-35.
7. Алтанец, Е.Н. Возможности доклинической диагностики генитального эндометриоза у женщин с бесплодием с использованием иммуногистохимической оценки морфотипа эутопического эндометрия и математического моделирования / Е.Н. Алтанец, М.В. Медведев // Медицинские новости. - 2018. - № 12. - С. 67-70.
8. Ахкубекова, Н.К. Динамика показателей цитокинового статуса у больных наружным генитальным эндометриозом в раннем послеоперационном периоде

- под воздействием радонотерапии и агонистов гонадолиберина / Н.К. Ахкубекова, А.Б. Овсиенко, А.Т. Терешин // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2018. - Т. 13. - №1. - С. 32-35.
9. Баранов, В.С. Эндометриоз как проблема системной генетики / В.С. Баранов // Акушерства и женских болезней. - 2013. - Т. 62. - № 1. - С. 71-78.
10. Барто, Р.А. Ультразвуковая диагностика ретроцервикального эндометриоза / Р.А. Барто, М.А. Чечнева // Альманах клинической медицины. - 2015. - № 37. - С. 93-99.
11. Борисова, А.Б. Факторы риска развития рецидива наружного генитального эндометриоза / А.Б. Борисова, А.В. Козаченко // Медицинский совет. - 2018. - № 7. - С. 32-38.
12. Гормональные и иммунологические нарушения в формировании патологии эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Е.А. Михнина, Н.И. Давыдова, Н.М. Калинина [и др.] // Журнал Акушерства и женских болезней. - 2016. - № 4. - С. 87-100.
13. Громова, Т.А. Прогнозирование развития рецидива эндометриоза яичников / Т.А. Громова, С.А. Леваков // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. - 2019. - № 1. - С. 33-39.
14. Демидов, В.Н. Экстрагенитальный эндометриоз и его ультразвуковая диагностика / В.Н. Демидов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2010. - № 3. - С. 102-111.
15. Диагностика наружного генитального эндометриоза с помощью методов масс-спектрометрии / А.Б. Борисова, А.В. Козаченко, Н.Л. Стародубцева [и др.] // Проблемы репродукции. - 2015. - № 6. - С. 59-68.
16. Евсюкова, Л.В. Наружный генитальный эндометриоз / Л.В. Евсюкова, Е.Л. Рязанцев, М.Е. Рязанцева // Земский врач. - 2015. - Т. 28. - № 4. - С. 45-47.
17. Елисеенко, Л.Н. Реконструктивная эндоскопическая хирургия и комбинированный подход к нормализации цитокинового баланса в лечении эндометриоза яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Елисеенко

Людмила Николаевна ; Белорусский государственный медицинский университет.
- Минск, 2015. - 19 с.

18. Ефименко, Т.О. Структура, характер и интенсивность болевого синдрома при различных формах наружного генитального эндометриоза / Т.О.Ефименко // Акушерства и женских болезней. - 2016. - Т. 65. - № 2. - С. 24-30.

19. Зурочка, А.В. Актуальные вопросы диагностики заболеваний молочных желез в крупном промышленном городе Челябинской области / А.В. Зурочка, Т.А. Тиунова // Медицинская иммунология. - 2015. - Т. 17. - № 3. - С. 281-286.

20. Ибрагимова, А.Р. Оценка содержания факторов роста и альфа-2-микроглобулина фертильности в диагностике и лечении эндометриозной болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Ибрагимова Алина Ришатовна ; Самарский государственный медицинский университет. - Самара, 2015. - 23 с.

21. Игенбаева, Е.В. Оптимизация ранней диагностики наружного генитального эндометриоза (клинико-морфологическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Игенбаева Елена Валерьевна ; Южно-Уральский государственный медицинский университет. – Челябинск, 2019. - 22 с.

22. Иммуногистохимическая характеристика пролиферативной активности клеток при эндометриозе яичников / А.Г. Быков, Л.В. Адамян, М.Н. Наговицина [и др.] // В кн.: Материалы XI Международного конгресса по репродуктивной медицине. - 2017. - С. 95-96.

23. Иммуногистохимические особенности эндометриоза 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.

24. Иммунологические аспекты эндометриозной болезни / Б.А. Слобаденюк, А.А. Попов, Т.З. Чантурия [и др.] // Альманах клинической медицины. - 2015. - № 37. - С. 123-128.

25. Интерфероны: патогенетическое обоснование при лечении наружного генитального эндометриоза и клиническая эффективность / Е.И. Дурнева,

- Д.И. Соколов, М.И. Ярмолинская [и др.] // Акушерства и женских болезней. - 2019. - Т. 68. - № 1. - С. 48-58.
26. Ищенко, А.И. Эндометриоз. Диагностика и лечение: Руководство для врачей / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина. - М.: 2002. - 104 с.
27. Качалина, Т.С. Комплексная оценка факторов риска развития рецидива эндометриозных кист яичников / Т.С. Качалина, А.Н. Зиновьева, М.Е. Богатова // Медицинский альманах. - 2017. - №1. - С. 107-110.
28. Клиника и диагностика генитального эндометриоза / М.И. Ярмолинская, Е.И. Русина, А.Р. Хачатурян [и др.] // Акушерства и женских болезней. - 2016. - Т. 65. - № 5. - С. 4-21.
29. Клинико-anamnestические факторы риска и иммунологические маркеры наружного генитального эндометриоза / В.О. Червов, Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова [и др.] // Гинекология. - 2019. - Т. 159. - № 4. - С. 28-30.
30. Клинические рекомендации. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация / Министерство здравоохранения Российской Федерации. - 2013. с. 1-70.
31. Коган, Е.А. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений / Е.А. Коган, Е.О. Аكوпова, А.Л. Унанян // Пространство и Время. - 2017. - № 1. - Вып. 27. - С. 251-259.
32. Комплексная оценка репродуктивного здоровья пациенток с наружным генитальным эндометриозом после хирургического лечения / Я.Р. Закирова, Э.И. Бабаева, М.Р. Оразов [и др.] // Человек. Спорт. Медицина. - 2016. - Т. 16. - № 4. - С. 32-42.
33. Краснопольская, К.В. Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия (обзор литературы) / К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко, И.Ю. Ершова // Проблемы репродукции. - 2016. - Т. 22. - № 5. - С. 61-69.
34. Леваков, С.А. Прогнозирование рецидива эндометриоза яичников и его неопластической трансформации / С.А. Леваков, Т.А. Громова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2019. - Т.19. - № 4. - С. 17-21.

35. Лызикова, Ю.А. Оценка уровня Альфа-2 микроглобулина фертильности на системном и тканевом уровнях как показатель функционального состояния эндометрия / Ю.А. Лызикова, Н.М. Голубых, А.Е. Козлов // Проблемы здоровья и экологии. - 2018. - № 3. - С. 26-30.
36. Манухин, И.Б. Эффективность лечения хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом в зависимости от уровня метаболитов эстрогенов / И.Б. Манухин // Гинекология. - 2013. - Т. 15. - №4. - С. 16-18.
37. Морфологическое обоснование патогенетической терапии наружного генитального эндометриоза / И.В. Маркарьян, Н.В. Ермолова, Н.А. Друккер [и др.] // Акушерства и женских болезней. - 2016. - Т. 65. - № 6. - С. 100-103.
38. Морфофункциональное состояние и рецептивность эндометрия у пациенток с эндометриозом яичников / Л.М. Михалева, А.А. Соломатина, Т.Н. Хованская [и др.] // Проблемы репродукции. - 2020. - Т. 26. - № 3. - С. 68-75.
39. Наружный генитальный эндометриоз: вопросы лечения и реабилитации / А.Г. Солопова, Е.Е. Ачкасова, В.С. Москвичева [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. - 2021. - Т. 15. - № 1. - С. 70-79.
40. Оразов, М.Р. Купирование хронической тазовой боли, обусловленной аденомиозом, прогестагенами нового поколения / М.Р. Оразов, А.В. Чайка, Е.Н. Носенко // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2014. - № 3. - С. 6-10.
41. Осипова, А.Д. Клиническое значение лазерной флуоресцентной спектроскопии в экспресс-диагностике патологических состояний эндометрия у женщин в перименопаузе: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Осипова Анна Данииловна ; Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). - Москва, 2020. - 18 с.
42. Особенности изменения трансформирующего фактора роста- β , фактора некроза опухоли- α и гликоделина А при впервые выявленном и рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе / Ф.Т. Алиева, Д.В. Брюнин, А.П. Александрин [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2022. - № 5. - С. 28-34.

43. Особенности перитонеальных факторов при наружном генитальном эндометриозе / С.В. Баринов, Е.И. Новикова, Д.Г. Новиков [и др.] // Акушерство, Гинекология, Репродуктология. - 2015. - Т. 9. - № 4. - С. 18-24.
44. Особенности экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов при впервые выявленном и рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе / Ф.Т. Алиева, Н.Б. Парамонова, Д.В. Брюнин [и др.] // Проблемы репродукции. - 2022. - Т. 28. - №2. - С. 39-45.
45. Особенности экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов при наружном генитальном эндометриозе / В.М. Денисова, М.И. Ярмолинская, В.О. Полякова [и др.] // Молекулярная медицина. - 2014. - № 5. - С. 29-32.
46. Павлов, Р.В. Прогнозирование рецидивов наружного генитального эндометриоза / Р.В. Павлов, М.С. Кундохова // Клиническая медицина. - 2011. - № 3. - С. 119-122.
47. Парамонова, Н.Б. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом / Н.Б. Парамонова, Е.А. Коган, А.В. Колотовкина // Архив патологии. - 2018. - Т. 3. - № 80. - С. 11-18.
48. Патогенетическое обоснование рецидивирующих эндометриозидных образований яичников / В.А. Старыгина, Л.С. Булатова, Е.А. Садовникова [и др.] // Акушерства и женских болезней. - 2016. - № спецвыпуск. - С. 47-53.
49. Печеникова, В.А. Клинико-морфологические и морфофункциональные особенности эндометриоза яичников / В.А. Печеникова, Д.Ф. Костючек, Е.Н. Дурасова // Акушерства и женских болезней. - 2010. - № 5. - С. 110-117.
50. Посисеева, Л.В. Гликоделин в акушерско-гинекологической практике: прошлое, настоящее, будущее / Л.В. Посисеева, А.М. Герасимов, У.Л. Петрова // Проблемы репродукции. - 2020. - № 3. - С. 21-22.
51. Прегравидарная подготовка: современные аспекты и новые технологии диагностики и лечения на основе лазерной рамановской спектроскопии и фотоиммунной терапии / В.М. Зуев, М.Т. Александров, Е.А. Калинина [и др.] // Гинекология. - 2014. - Т. 16. - № 5. - С. 67-72.

52. Прогнозирование рецидивов эндометриоидных кист яичников во время первичного оперативного вмешательства / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, Л.В. Красильникова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. - 2018. - Т. 21, № 2. - С. 26-30.
53. Русина, Е.И. Современные подходы при лучевой диагностике эндометриоза / Е.И. Русина, М.И. Ярмолинская, А.О. Иванова // Акушерства и женских болезней. - 2020. - Т. 69. - № 2. - С. 59-72.
54. Сидорова, И.С. Рецидивирующий и нерецидивирующий эндометриоз яичников: клинико-патогенетические механизмы / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.А. Коган // Акушерства и гинекологии. - 2011. - № 2. - С. 38-106.
55. Современные аспекты эндометриоза / И.Л. Фролова, С.Г. Цахилова, Л.Е. Смирнова [и др.] // Проблемы репродукции. - 2019. - Т. 25. - № 5. - С. 30-35.
56. Солопова, А.Г. Эндометриоз: новый подход к патогенезу / А.Г. Солопова, А.Д. Макацария, Е.М. Чуканова // Georgian Med. News. - 2017. - № 12. - С. 7-11.
57. Татарчук, Т.Ф. Новые подходы к проблемным вопросам лечения генитального эндометриоза / Т.Ф. Татарчук, Н.Ф. Захаренко, Т.Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. - 2013. - № 3. - С. 36-45.
58. Тихончук, Е.Ю. Молекулярно-биологические изменения эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Е.Ю. Тихончук, А.В. Асатурова, Л.В. Адамян // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 11. - С. 42-48.
59. Чантурия, Т.З. Роль иммунологических факторов при развитии различных форм эндометриоза / Т.З. Чантурия // Актуальные проблемы медицины и биологии. - 2018. - № 3(3). - С. 25-30.
60. Чернуха, Г.Е. Глубокий инфильтративный эндометриоз: послеоперационные рецидивы и возможные пути их профилактики / Г.Е. Чернуха, Л.М. Ильина, Л.В. Адамян // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 8. - С. 39-46.
61. Шестакова, И.Г. Эндометриоз: новый консенсус - новые решения. Глобальный консенсус по ведению больных эндометриозом как первый шаг к

- созданию отраслевых стандартов. Информационный бюллетень / И.Г. Шестакова, И.Д. Ипастова // Status Praesens. - 2014. - С. 1-16.
62. Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина [и др.] // Гинекология. - 2019. - Т. 21. - № 1. - С. 38-43.
63. Ярмолинская, М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: автореф. дис. ... док. мед. наук : 14.00.01 / Ярмолинская Мария Игоревна ; Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта. - Санкт-Петербург, 2009. - 40 с.
64. A comparison of the cyclic variation in serum levels of CA-125 across the menstrual cycle using two commercial assays / M.R. McLemore, B.E. Aouizerat, K.A. Lee [et al.] // Biological research for nursing. - 2012. - Vol. 14. - № 3. - P. 250-256.
65. A convenience sampling questionnaire survey of the current status of diagnosis and treatment of endometriosis in China in 2018 / Y. Dai, J.J. Zhang, J.H. Lang [et al.] // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. - 2020. - № 55. - P. 402-407.
66. A high level of TGF- β 1 promotes endometriosis development via cell migration, adhesiveness, colonization, and invasiveness / U.K. Soni, S.B. Chadchan, V. Kumar [et al.] // Biology of reproduction. - 2019. - Vol. 100. - № 4. - P. 917-938.
67. A severe case of recurrent external endometriosis in an ovariectomized young woman / V.M. Mykhailo, Y.E. Marina, P.K. Ioannis [et al.] // Journal of clinical case reports. - 2017. - Vol. 7. - № 8. - P. 1-3.
68. A tumor necrosis factor- α inhibitor reduces the embryotoxic effects of endometriotic peritoneal fluid / Y.J. Chen, H.H. Wu, W.T. Liao [et al.] // Fertility and sterility. - 2013. - № 100. - P. 1476-1485.
69. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes / J. Vandesompele, K. De Preter, F. Pattyn [et al.] // Genome Biology. - 2002. - Vol. 3. - № 7. - P. 0034.1-0034.11.

70. Adamson, G.O. Endometriosis Fertility index: is it better than the present staging systems? / G.O. Adamson // Current opinion in obstetrics gynecology. - 2013. - Vol. 25. - №3. - P. 186-192.
71. Advances in the in Vivo Raman Spectroscopy of Malignant Skin Tumors Using Portable Instrumentation / N. Kourkoumelis, I. Balatsoukas, V. Moulia [et al.] // International journal of molecular sciences. - 2015. - № 16. - P. 14554-14570.
72. An evidence-based approach to assessing surgical versus clinical diagnosis of symptomatic endometriosis / H.S. Taylor, G.D. Adamson, M.P. Diamond [et al.] // International journal of gynaecology and obstetrics. - 2018. - Vol. 142. - № 2. - P. 131-142.
73. An asymptomatic anterior vaginal wall endometrioma, a rare manifestation of endometriosis: A case report / E.A. Dilday, M.S. Lewis, V. Kiarash [et al.] // Case reports in women's health. - 2020. - № 27. - P. 1-4.
74. Analysis of cytokines in the peritoneal fluid of endometriosis patients as a function of the menstrual cycle stage using the Bio-Plex platform / N.A. Bersinger, H. Dechaud, B. McKinnon [et al.] // Archives of physiology and biochemistry. - 2012. - № 118. - P. 210-218.
75. Application of Linear Discriminant Analysis and Attenuated Total Reflectance Fourier Transform Infrared Microspectroscopy for Diagnosis of Colon Cancer / M. Khanmohammadi, A.B. Garmarudi, S. Samani [et al.] // Pathology oncology research. - 2011. - № 17. - P. 435-441.
76. ATR-FTIR spectroscopy coupled with chemometric analysis discriminates normal, borderline and malignant ovarian tissue: classifying subtypes of human cancer / G. Theophilou, K.M.G. Lima, P.L. Martin-Hirsch [et al.] // Analyst. - 2016. - Vol. 141. - № 2. - P. 585-594.
77. Baseline correction using asymmetrically reweighted penalized least squares smoothing / S-J. Baek, A. Park, Y-J. Ahn [et al.] // Analyst. - 2015. - Vol. 140. - № 1. - P. 250 – 257.

78. Bedawy, M.A. Effect of ovarian involvement on peritoneal fluid cytokine concentrations in endometriosis patients / M.A. Bedawy // *Reproductive BioMedicine online*. - 2007. - Vol. 14. - № 5. - P. 620-625.
79. Berlanda, N. The outcomes of repeat surgery for recurrent symptomatic endometriosis / N. Berlanda, P. Vercellini, L. Fedele // *Current opinion in obstetrics and gynecology*. - 2010. - № 22. - P. 320-325.
80. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives / C.V. Anastasiu, M.A. Moga, A. Elena Neculau [et al.] // *International journal of molecular sciences*. - 2020. - Vol. 21. - № 5. - P. 1750.
81. Blood plasma surface-enhanced Raman spectroscopy for non-invasive optical detection of cervical cancer / S. Feng, D. Lin, J. Lin [et al.] // *Analyst*. - 2013. - Vol. 138. - № 14. - P. 3967-3974.
82. 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.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. - 2013. - Vol. 28. - № 7. - P. 1783-1792.
83. Bozdag, G. Recurrence of endometriosis: risk factors, mechanisms and biomarkers / G. Bozdag // *Women's Health*. - 2015. - Vol. 11. - № 5. - P. 693-699.
84. Burney, R.O. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis / R.O. Burney, L.C. Giudice // *Fertility and sterility*. - 2012. - Vol. 98. - № 3. - P. 511-519.
85. Can anyone screen for deep infiltrating endometriosis with transvaginal ultrasound? / S. Plesens, M. Healey, P. Maher [et al.] // *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. - 2014. - Vol. 54. - № 5. - P. 462-468.
86. CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ regulatory T cells in peripheral blood and peritoneal fluid of patients with endometriosis / J. Olkowska-Truchanowicz, K. Bocian, R.B. Maksym [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. - 2013. - Vol. 28. - № 1. - P. 119-124.
87. Cervical cancer detection based on serum sample Raman spectroscopy / J.L. González-Solis, J.C. Martínez-Espinosa, L.A. Torres-González [et al.] // *Lasers in medical science*. - 2014. - Vol. 29. - № 3. - P. 979-985.

88. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action / S.K. Agarwal, C. Chapron, L.C. Giudice [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. - 2019. - Vol. 220. - №4. - P.354-360.
89. Clinical diagnosis of pelvic endometriosis a scoping review / H. Riazi, N. Tehranian, S. Ziaei [et al.] // BMC Women's health. - 2015. - Vol. 39. - №15. - P. 1-12.
90. Glycodelin suppresses endometrial cell migration and invasion but stimulates spheroid attachment / K.H. So, C.L. Lee, W.S. Yeung [et al.] // Reproductive biomedicine online. - 2012. - Vol. 24. - № 6. - P. 639-645.
91. Cockerham, A.Z. Adenomyosis: a challenge in clinical gynecology / A.Z. Cockerham // Midwifery womens health. - 2012. - Vol. 57. - № 3. - P. 212-220.
92. Combination of polymorphisms in luteinizing hormone- β , estrogen receptor β and progesterone receptor and susceptibility to infertility and endometriosis / G.M. Christofolini, B. Blanco, C.P. Barbosa [et al.] // European journal of obstetrics, gynecology and reproductive biology. - 2011. - Vol. 158. - № 2. - P. 260-264.
93. Comparison of ovarian cancer markers in endometriosis favours HE4 over CA-125 / B. McKinnon, M. Muller, K. Nirgianakis [et al.] // Molecular medicine reports. - 2015. - Vol. 12. - № 4. - P. 5179-5184.
94. Computer assisted optical screening of human ovarian cancer using Raman spectroscopy / I. Ullah, I. Ahmad, H. Nisar [et al.] // Photodiagnosis and photodynamic therapy. - 2016. - № 15. - P. 94-99.
95. Conventional Raman and surface-enhanced Raman spectroscopy of ascitic fluid / L.A. Bratchenko, I.A. Bratchenko, D.N. Artemyev [et al.] // Journal of physics: conference series. - 2019. - Vol. 1368. - P. 22-32.
96. Decreased Notch pathway signaling in the endometrium of women with endometriosis impairs decidualization / R.W. Su, M.R. Strug, N.R. Joshi [et al.] // Journal of clinical endocrinology and metabolism. - 2015. - Vol. 100. - № 3. - P. 433-442.
97. Deep endometriosis definition, diagnosis, and treatment / P.R. Koninckx, A. Ussia, L. Adamyan [et al.] // Fertility and sterility. - 2012. - № 98. - P. 564-571.

98. Deep infiltrating endometriosis: Should rectal and vaginal opacification be systematically used in MR imaging? / F. Uyttenhove, C. Langlois, P. Collinet [et al.] // *Gynécologie, obstétrique & fertilité*. - 2016. - Vol. 44. - № 6. - P. 322-328.
99. Deep rectovaginal endometriotic modules: perioperative complications from a series of 3,298 patients operated on by the shaving technique / J. Donnez, P. Jadoul, S. Colette [et al.] // *Journal of gynecologic surgery*. - 2013. - № 10. - P. 31-40.
100. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis / L. Schulke, M. Berbic, F. Manconi [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. - 2009. - Vol. 24. - № 7. - P. 1695-1703.
101. Dexamethasone attenuates the embryotoxic effect of endometriotic peritoneal fluid in a murine model / R.J. Heitmann, J. Tobler, L. Gillette [et al.] // *Assisted reproduction and genetics*. - 2015. - № 32. - P. 1317-1323.
102. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, transvaginal, and transrectal ultrasonography in deep infiltrating endometriosis / S. Alborzi, A. Rasekhi, Z. Shomali [et al.] // *The American journal of medicine*. - 2018. - Vol. 97. - № 8. - P. 1-8.
103. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: Causes and possible consequences / G. Hudelist, N. Fritzer, A. Thomas [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. - 2012. - № 27. - P. 3412-3416.
104. Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis / S. Irungu, D. Mavrelou, J. Worthington [et al.] // *Clinical proteomics*. - 2019. - Vol. 16. - № 14. - P. 1-16.
105. Distinct types of uterine adenomyosis based on laparoscopic and histopathologic criteria / G. Pistofidis, E. Markakis, O. Koukoura [et al.] // *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. - 2014. - Vol. 41. - № 2. - P. 113-118.
106. Drosdzol-Cop, A. Selected cytokines and glycodelin A levels in serum and peritoneal fluid in girls with endometriosis / A. Drosdzol-Cop, V. Skrzypulec-Plinta // *Journal of obstetrics and gynecology research*. - 2012. - Vol. 3. - № 10. - P. 1245-1253.
107. Dysregulated sphingolipid metabolism in endometriosis / Y.H. Lee, C.W. Tan, A. Venkatratnam [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. - 2014. - Vol. 99. - № 10. - P. 1913-1921.

108. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis / D. Gupta, M.L. Hull, I. Fraser [et al.] // Cochrane Database of systematic reviews. - 2016. - № 4. - P. 27-29.
109. Endometrial Flushing Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin 2 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome, Leiomyoma and Endometrioma: Comparison with Healthy Controls / M. Demir, S. Kalyoncu, O. Ince [et al.] // Geburtsh Frauenhelik. - 2019. - № 79. - P. 17-23.
110. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis / M. Kvaskoff, Y. Mhamat-Saleh, L.V. Farland [et al.] // Human reproduction update. - 2021. - № 27 (1). - P. 393-420.
111. 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.
112. Endometriosis: alternative methods of medical treatment / L. Munoz-Hernando, J.L. Munoz-Gonzalez, L. Marqueta-Marques [et al.] // International journal of women's health. - 2015. - № 7. - P. 595-603.
113. Endometriosis: Pathogenesis and treatment / P. Vercellini, P. Vigano, E. Somigliana [et al.] // Nature reviews. Endocrinology. - 2014. - Vol. 10. - № 5. - P. 261-275.
114. Epidemiological and Clinical Risk Factors for Endometriosis / L.V. Farland, D.K. Shah, M. Kvaskoff [et al.] // Biomarkers for endometriosis. Springer Science. - 2017. - P. 95-121.
115. 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.
116. Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and defects in uterine receptivity women / B.A. Lessey, W.A. Palomino, K.B. Apparao [et al.] // Reproductive biology and endocrinology. - 2006. - № 4. - P. 1-9.
117. Expression of monocyte chemotactic protein 2 and tumor necrosis factor alpha in human normal endometrium and endometriotic tissues / T. Aksak, D. Gümürdülü,

- M.T. Çetin [et al.] // Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. - 2021. - Vol. 50. - № 5. - P. 101971.
118. Factors associated with the laterality of recurrent endometriomas after conservative surgery / D.Y. Lee, H.J. Kim, B.K. Yoon [et al.] // Gynecological endocrinology. - 2013. - № 29. - P. 978-981.
119. Ferrero, S. Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis / S. Ferrero, F. Barra, O.R. Maggiore // Drugs. - 2018. - № 78. - P. 995-1012.
120. Ferrero, S. Pathophysiology of pain in patients with peritoneal endometriosis / S. Ferrero, V.G. Vellone, F. Barra // Annals of translational medicine. - 2019. - Vol. 7. - № 1. - P. 1-4.
121. Foxp3 expression in deep rectosigmoid endometriosis lesions and its association with chronic pelvic pain / S. Podgaec, D.F. Barbeiro, B.Y. Gueuvoghlanian-Silva [et al.] // Journal of reproductive immunology. - 2014. - № 104-105. - P. 96-99.
122. Fuldeore, M.J. Prevalence and symptomatic burden of diagnosed endometriosis in the united states: national estimates from a cross-sectional survey of 59,411 women / M.J. Fuldeore, A.M. Soliman // Gynecologic and obstetric investigation. - 2017. - № 82. - P. 453-461.
123. Gargett, C.E. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years / C.E. Gargett, K.E. Schwab, J.A. Deane // Human reproduction update. - 2016. - Vol. 22. - № 2. - P. 137-163.
124. Gel-free proteomics reveals neoplastic potential in endometrium of infertile patients with stage IV ovarian endometriosis / D. Ghosh, S. Nagpal, M.A. Bhat [et al.] // Journal of reproductive healthcare and medicine. - 2015. - № 1. - P. 83-95.
125. Glycodelin as a Serum and Tissue Biomarker for Metastatic and Advanced NSCLC / M.A. Sehneider, T. Muley, R. Weber [et al.] // Cancers. - 2018. - Vol. 10. - № 12. - P. 486-498.
126. Glycodelin is a potential novel follow-up biomarker for malignant pleural mesothelioma / M.A. Sehneider, T. Muley, N.C. Kahn [et al.] // Oncotarget. - 2016. - Vol. 7. - № 44. - P. 71285-71297.

127. Guidice, L.C. Endometriosis / L.C. Guidice, L.C. Kao // Lancet. - 2004. - Vol. 9447. - № 364. - P. 1789-1799.
128. Guo, S.W. Recurrence of endometriosis and its control / S.W. Guo // Journal of human reproductive sciences. - 2009. - Vol. 15. - № 4. - P. 441-461.
129. Hickey, M. Endometriosis / M. Hickey // British Medical Journal. - 2014. - Vol. 348. - P. 1752.
130. Higher follicular fluid glycodelin levels are negatively correlated with embryonic development in assisted reproduction / S. Bulgurcuoglu-Kuran, B. Ozsait-Selcuk, F. Gungor-Ugurlucan [et al.] // JBRA assisted reproduction. - 2013. - Vol. 12. - №4. - P. 346-351.
131. Highly robust, uniform and ultra-sensitive surface-enhanced Raman scattering substrates for microRNA detection fabricated by using silver nanostructures grown in gold nanobowls / T. Lee, J.S. Wi, A. Oh [et al.] // Nanoscale. - 2018. - № 10. - P. 3680-3687.
132. Hooghe, T. Multi-disciplinary centres/networks of excellence for endometriosis management and research: a proposal / T. Hooghe, L. Hummel Shoj // Human reproduction (Oxford, England). - 2006. - № 21. - P. 2743-2748.
133. Identification of biomarkers for endometriosis using clinical proteomics / Y. Zhao, Y.N. Liu, Y. Li [et al.] // Chinese medical journal. - 2015. - Vol. 128. - № 4. - P. 520-527.
134. IL-17A Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis by Triggering Proinflammatory Cytokines and Angiogenic Growth Factors / S.H. Ahn, A.K. Edwards, S.S. Singh [et al.] // American journal of immunology. - 2015. - № 195. - P. 591-600.
135. Imaging modalities for diagnosis of deep pelvic endometriosis: comparison between trans-vaginal sonography, rectal endoscopy sonography and magnetic resonance imaging. A head-to-head meta-analysis / M. Noventa, M. Scioscia, M. Schincariol [et al.] // Diagnostics (Basel, Switzerland). - 2019. - Vol. 9. - № 4. - P. 225 (1-17).

136. Imaging of Endometriosis: The role of ultrasound and magnetic resonance / V. Testini, L. Eusebi, G. Grechi [et al.] // *Current Radiology Reports*. - 2022. - Vol. 10. - № 7. - P. 21-39.
137. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility / J.E. Miller, S.H. Ahn, S.P. Monsanto [et al.] // *Oncotarget*. - 2017. - Vol. 8. - № 4. - P. 7138-7147.
138. Incidence, treatment and recurrence of endometriosis in a UK-based population analysis using data from The Health Improvement Network and the Hospital Episode Statistics database / L. Cea Soriano, E. López-Garcia, R. Schulze-Rath [et al.] // *European journal of contraception and reproductive health care*. - 2017. - № 22. - P. 334–343.
139. Inflammation influences steroid hormone receptors targeted by progestins in endometrial stromal cells from women with endometriosis / G. Grandi, M.D. Mueller, A. Papadia [et al.] // *Journal of reproductive immunology*. - 2016. - № 117. - P. 30-38.
140. Innovative approach in assessing the role of neurogenesis, angiogenesis, and lymphangiogenesis in the pathogenesis of external genital endometriosis / T. Sheveleva, V. Bejenar, E. Komlichenko [et al.] // *Gynecological endocrinology*. - 2016. - Vol. 32. - № 2. - P. 75-79.
141. Interleukin-1 β Signaling Pathways as Therapeutic Targets for Endometriosis / T. Kato, K. Yasuda, K. Matsushita [et al.] // *Frontiers in immunology*. - 2019. - Vol. 10. - P. 1-17
142. Investigation of diagnostic potentials of nine different biomarkers in endometriosis / E. Ozhan, A. Kokcu, K. Yanik [et al.] // *European Journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. - 2014. - Vol. 178. - P. 128-133.
143. Investigation of the potential of Raman spectroscopy for oral cancer detection in surgical margins / F.L. Cals, T.C. Bakker Schut, J.A. Hardillo [et al.] // *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. - 2015. - Vol. 95. - № 10. - P. 1186-1196.

144. Jeung, I. Decreased cytotoxicity of peripheral and peritoneal natural killer cell in endometriosis / I. Jeung, K. Cheonk, M.R. Kim // *BioMed research international*. - 2016. - P. 1-6.
145. Khine, Y.M. Clinical management of endometriosis associated infertility / Y.M. Khine, F. Taniguchi, T. Harada // *Reproductive medicine and biology*. - 2016. - Vol. 1. - № 4. - P. 217-225.
146. Kho, R.M. Ovarian remnant syndrome: etiology, diagnosis, treatment and impact of endometriosis / R.M. Kho, M.S. Abrao // *Current opinion in obstetrics & gynecology*. - 2012. - № 24. - P. 210-214.
147. Kido, A. MRI in the Diagnosis of Endometriosis and Related Diseases / A. Kido, Y. Himoto, Y. Moribata [et al.] // *Korean journal of radiology*. - 2022. - Vol. 23. - № 4. - P. 426-445.
148. Knockdown of vascular cell adhesion molecule 1 impedes transforming growth factor beta 1-mediated proliferation, migration, and invasion of endometriotic cyst stroma cells / J. Zhang, H. Li, D. Yi [et al.] // *Reproductive biology and endocrinology*. - 2019. - Vol. 17. - № 69. - P. 1-9.
149. Laparoscopic hysterectomy versus abdominal hysterectomy for severe pelvic endometriosis / A. Chalermgockchareonkit, P. Tekasakul, P. Chaisilwattana [et al.] // *International journal of gynaecology and obstetrics*. - 2012. - № 116. - P. 109-111.
150. Laparoscopically assisted vaginal management of deep endometriosis infiltrating the rectovaginal septum / C. Chapron, S. Jacob, J. Dubuisson [et al.] // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. - 2001. - № 80. - P. 349-354.
151. Local and systemic factors and implantation what is the evidence? / C. Fox, S. Morin, J.W. Jeong [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2016. - № 105. - P. 873-884.
152. Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence: a systematic review and meta-analysis / P. Vercellini, S. De Matteis, E. Somigliana [et al.] // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. - 2013. - Vol. 92. - № 1. - P. 8-16.
153. Magnetic resonance enema versus rectal water contrast transvaginal ultrasonography in the diagnosis of rectosigmoid endometriosis / R.M.U. Leone,

- E. Biscaldi, G.V. Vellone [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. - 2016. - Vol. 49. - № 4. - P. 524-532.
154. Magnetic resonance imaging correlation to intraoperative findings of deeply infiltrative endometriosis / T.E. Ito, E.D. Abi Khalil, M. Taffel [et al.] // *Fertility and sterility*. - 2017. - № 107. - P. 11-12.
155. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines – Short version / P. Collinet, X. Fritel, C. Revel-Delhom [et al.] // *Gynecology obstetrics and human reproduction*. - 2018. - Vol. 47. - № 7. - P. 265-274.
156. MAP kinases and the inflammatory signaling cascade as targets for the treatment of endometriosis? / P. Santulli, L. Marcellin, C. Tosti [et al.] // *Expert opinion on therapeutic targets*. - 2015. - Vol. 19. - № 11. - P. 1465-1483.
157. McKinnon, B. Progesterone resistance in endometriosis an acquired property? / B. McKinnon, M. Mueller, G. Montgomery // *Trends in endocrinology and metabolism*. - 2018. - Vol. 29. - № 8. - P. 535-548.
158. Mechanism of pain generation for endometriosis-associated pelvic pain / H. Kobayashi, Y. Yamada, S. Morioka [et al.] // *Archives of gynecology and obstetrics*. - 2013. - № 289. - P. 13-21.
159. Medvedev, M.V. Modern view on the etiology, pathogenesis and possibilities of diagnostics of external genital endometriosis / M.V. Medvedev, D.A. Pokrovenko // *Medicni Perspektivi*. - 2019. - Vol. 24. - № 1. - P. 21-30.
160. Melanoma Diagnosis by Raman Spectroscopy and Neural Networks: Structure Alterations in Proteines and Lipids in Intact Cancer Tissue / M. Gniadecka, P.A. Philipsen, S. Sigurdsson [et al.] // *Journal of investigative dermatology*. - 2004. - Vol. 122. - № 2. - P. 443-449.
161. Moro, F. Ultrasound Imaging in Endometriosis / F. Moro, M. Leombroni, A.C. Testa // *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. - 2019. - Vol. 46. - № 4. - P. 643-659.
162. Mosbah, A. Interleukin-6, intracellular adhesion molecule-1, and glycodelin A levels in serum and peritoneal fluid as biomarkers for endometriosis / A. Mosbah,

- Y. Nabel, E. Khashaba // International journal of gynaecology and obstetrics. - 2016. - Vol. 134. - № 33. - P. 247–251.
163. MRI and “tenderness guided” transvaginal ultrasonography in the diagnosis of recto-sigmoid endometriosis / L. Saba, S. Guerriero, R. Sulcis [et al.] // Journal of magnetic resonance imaging. - 2012. - Vol. 35. - № 22. - P. 352-360.
164. Multiplexed detection of MicroRNA biomarkers using SERS-based inverse molecular sentinel (iMS) Nanoprobes / H.N. Wang, B.M. Crawford, A.M. Fales [et al.] // Journal of physical chemistry. C, Nanomaterials and interfaces. - 2016. - Vol. 120. - № 37. - P. 21047-21055.
165. Nirgianakis K, Ma L, McKinnon B, Mueller MD. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study // J Clin Med. - 2020. -№ 9(2). - P. 496-502.
166. Non-invasive diagnosis of endometriosis: the goal or own goal? / E. Somigliana, P. Vercellini, P. Vigano [et al.] // Human reproduction (Oxford, England). - 2010. - Vol. 25. - № 8. - P. 1863-1868.
167. Novel clinical and morphological predictors of malignancy in patients with ovarian endometrioid cysts / L.M. Mikhaleva, O.I. Patsap, T.V. Bezuglova [et al.] // Clinical and experimental morphology. - 2021. - Vol. 10. - № 1. - P. 21-32.
168. Office gel sonovaginography for the prediction of posterior deep infiltrating endometriosis: a multicenter prospective observational study / S. Reid, C. Lu, N. Hardy [et al.] // Ultrasound in obstetrics & gynecology. - 2014. - Vol. 44. - № 6. - P. 710-718.
169. Pain and endometriosis: Etiology, impact and therapeutics / R.N. Taylor, L. Hummelshoj, P. Stratton [et al.] // Middle East Fertility Society journal. - 2012. - Vol. 17. - № 4. - P. 221-225.
170. Panels of cytokines and other secretory proteins as potential biomarkers of ovarian endometriosis / V. Kocbek, K. Vouk, N.A. Bersinger [et al.] // Journal of molecular diagnostics. - 2015. - Vol. 17. - № 3. - P. 325–334.
171. Parasar, P. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management / P. Parasar, P. Ozcan, K.L. Terry // Current obstetrics and gynecology reports. - 2017. - Vol. 6. - № 1. - P. 34-41.

172. Pence, I. Clinical instrumentation and applications of Raman spectroscopy / I. Pence, A. Mahadevan-Jansen // *Chemical Society reviews*. - 2016. - Vol. 45. - № 7. - P. 1958-1979.
173. Performance of an Ultrasound Based Endometriosis Staging System (UBESS) for predicting the level of complexity of laparoscopic surgery for endometriosis / U. Menakaya, S. Reid, C. Lu [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. - 2016. - Vol. 48. - № 6. - P. 786-795.
174. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review / K.E. May, S.A. Conduit-Hulbert, J. Villar [et al.] // *Human reproduction update*. - 2010. - Vol. 16. - № 6. - P. 651-674.
175. Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease / Lousse J.C., A. Van Langendonck, S. Defrere [et al.] // *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. - 2012. - № 4. - P. 23-40.
176. Peritoneal Fluid Cytokines Reveal New Insights of Endometriosis Subphenotypes / J. Zhou, B.S. Chern, P. Barton-Smith [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2020. - № 21. - P. 3515-3522.
177. Peritoneal VEGF-A expression is regulated by TGF- β 1 through an ID1 pathway in women with endometriosis / V.J. Young, S.F. Ahmad, J.K. Brown [et al.] // *Scientific reports*. - 2015. - Vol. 18. - № 5. - P. 16859 (1-9).
178. Physical pain and emotion regulation as the main predictive factors of health-related quality of life in women living with endometriosis / G. Marki, A. Bokor, J. Rigo [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. - 2017. - Vol. 32. - № 7. - P. 1432-1438.
179. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin- β 3, and mucin-1 expression in the periimplantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss / B. Xu, X. Sun, L. Li [et al.] // *Fertility and sterility*. - 2012. - Vol. 98. - № 2. - P. 389-395.
180. Plasma microRNAs as novel biomarkers for endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer / S. Suryawanshi, A.M. Vlad, H.M. Lin [et al.] // *Clinical cancer research*. - 2013. - Vol. 19. - № 5. - P. 1213-1224.

181. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence / P. Vercellini, E. Somigliana, P. Vigano [et al.] // *Reproductive biomedicine online*. - 2010. - Vol. 21. - № 2. - P. 259-265.
182. Postoperative medical therapy after surgical treatment of endometriosis: from adjuvant therapy to tertiary prevention / E. Somigliana, P. Vercellini, P. Vigano [et al.] // *Journal of minimally invasive gynecology*. - 2014. - Vol. 21. - № 3. - P. 328-334.
183. Prevalence of sonographic signs of deep infiltrative endometriosis among women submitted to routine transvaginal sonography / I. Raiza, P. Bianchi, F. Cordioli [et al.] // *Journal of minimally invasive gynecology*. - 2016. - Vol. 23. - № 7. - P. 27-32.
184. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? / R.M. Marquardt, T.H. Kim, J.H. Shin [et al.] // *International journal of molecular sciences*. - 2019. - Vol. 20, № 15. - P. 3822 (1-28).
185. Pro-inflammatory cytokines for evaluation of inflammatory status in endometriosis / A.M. Malutan, T. Drugan, N. Costin [et al.] // *Central-European journal of immunology*. - 2015. - № 40. - P. 96-102.
186. Proteomics of the human endometrial glandular epithelium and stroma from the proliferative and secretory phases of the menstrual cycle / B.L. Hood, B. Liu, A. Alkhas [et al.] // *Biology of reproduction*. - 2015. - Vol. 92. - № 4. - P. 106-114.
187. Psychosocial impact of endometriosis. From co-morbidity to intervention / L. Aerts, L. Grangier, I. Streuli [et al.] // *Best practice research clinical obstetrics gynaecology*. - 2018. - № 50. - P. 2-10.
188. Quality of life in women with endometriosis: an integrative review / M.C.P. Marinho, T.F. Magalhaes, L.F.C. Fernandes [et al.] // *Journal of women's health*. - 2018. - Vol. 27. - № 3. - P. 399-408.
189. Quantitative detection of exosomal microRNA extracted from human blood based on surface-enhanced Raman scattering / D. Ma, C. Huang, J. Zheng [et al.] // *Biosensors & bioelectronics*. - 2018. - № 101. - P. 167-173.

190. Raffi, F. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis / F. Raffi, M. Metwally, S. Amer // *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. - 2012. - Vol. 97. - № 9. - P. 3146-3154.
191. Raman spectroscopic techniques to detect ovarian cancer biomarkers in blood plasma / A. Paraskevaidi, K.M. Ashton, H.F. Stringfellow [et al.] // *Talanta*. - 2018. - № 189. - P. 281-288.
192. Raman spectroscopy – A new method for the intra-operative assessment of axillary lymph nodes / J. Horsnell, P. Stonelake, J. Christie-Brown [et al.] // *Analyst*. - 2010. - Vol. 135. - № 12. - P. 3042-3047.
193. Raman spectroscopy as a non-invasive diagnostic technique for endometriosis U. Parlatan, M.T. Inanc, B.Y. Ozgor [et al.] // *Scientific reports*. - 2019. - Vol. 9. - №1. - P. 19795-19800.
194. Raman spectroscopy for medical diagnostics – From in-vitro biofluid assays to in-vivo cancer detection / K. Kong, C. Kendall, N. Stone [et al.] // *Advanced drug delivery reviews*. - 2015. - № 89. - P. 121-134.
195. Recurrence of endometriosis after hysterectomy / B. Rizk, A.S. Fischer, H.A. Lotfy [et al.] // *Facts, views & vision in ObGyn*. - 2014. - Vol. 6. - № 4. - P. 219-227.
196. Recurrence ovarian endometrioma after laparoscopic excision: risk factors and prevention / N. Ouchi, S. Akira, K. Mine [et al.] // *Obstetrics and gynaecology research*. - 2014. - Vol. 40. - № 1. - P. 230-236.
197. Recurrent endometriosis: a battle against an unknown enemy / M. Ceccaroni, V.E. Bounous, R. Clarizia [et al.] // *European journal of contraception and reproductive health care*. - 2019. - № 24. - P. 464-474.
198. Reliability of visual diagnosis of endometriosis / S. Femando, P.Q. Soh, M. Cooper // *Journal of minimally invasive gynecology*. - 2013. - № 20. - P. 783-789.
199. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis / C. Chapron, L. Marcellin, B. Borghese [et al.] // *Nature reviews. Endocrinology*. - 2019. - № 15. - P. 666-682.

200. Risk factors and biomarkers for the recurrence of ovarian endometrioma: about the immunoreactivity of progesterone receptor isoform B and nuclear factor kappa B / A.R. Han, T.H. Lee, S. Kim [et al.] // *Gynecological endocrinology*. - 2017. - Vol. 33. - № 1. - P. 70-74.
201. 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.
202. Role of cytokines in the endometrial-peritoneal cross-talk and development of endometriosis / C.H. Kyama, A. Mihalyi, P. Simsa [et al.] // *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. - 2009. - № 1. - P. 444-454.
203. Role of HE4, CA 72-4, and CA-125 in monitoring ovarian cancer / T. Granato, C. Midulla, F. Longo [et al.] // *Tumor biology*. - 2012. - Vol. 33. - № 5. - P. 1335-1339.
204. Rsa1 polymorphism of the ER- β gene in women with endometriosis / R.C. Silva, I.R. Costa, B.M. Bordin [et al.] // *Genetics and molecular research*. - 2011. - Vol. 10. - № 1. - P. 465-470.
205. Rubina, S. Raman spectroscopy in cervical cancer: an update / S. Rubina, C.M. Krishna // *Journal of cancer research and therapeutics*. - 2015. - Vol. 11. - № 1. - P. 10-17.
206. Savitzky, A. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedures / A. Savitzky, M.J.E Golay // *Analytical Chemistry*. - 1964. - Vol. 36. - № 8. - P. 1627-1639.
207. Serum and peritoneal fluid concentrations of soluble human leukocyte antigen, tumor necrosis factor alpha and interleukin 10 in patients with selected ovarian pathologies / O. Sipak-Szmigiel, P. Wlodarski, E. Ronin-Walknowska [et al.] // *Journal of ovarian research*. - 2017. - Vol. 10. - № 1. - P. 25-39.
208. Serum and Peritoneal Fluid Cytokine Profiles in Infertile Women with Endometriosis / M. Tarokh, M.G. Novin, T. Poordast [et al.] // *Iranian journal of immunology*. - 2019. - Vol. 16. - № 2. - P. 151-162.

209. Serum HE4 concentrati ferentiates malignant ovarian tumours from ovarian endom cysts / K. Huhtinen, P. Suvitie, J. Hiissa [et al.] // *British journal of cancer*. - 2009. - № 100. - P. 1315-1319.
210. Serum HE4 concentration is not dependent on menstrual cycle or hormonal treatment among endometriosis patients and healthy premenopausal women / M. Hallama, P. Suvitie, K. Huhtinen [et al.] // *Journal of gynecological oncology*. - 2012. - № 125. - P. 667-672.
211. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA-125 in women with benign gynecologic disorders / G. Moore, M.C. Miller, M.M. Stenhoff [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. - 2012. - Vol. 206. - №4. - P. 351-358.
212. Serum level of IL-10 is increased in patients with endometriosis, and IL-10 promotes the growth of lesions in a murine model / S.L. Suen, Y. Chang, P.R. Chiu [et al.] // *American journal of pathology*. - 2014. - Vol. 184. - № 2. - P. 464-471.
213. Should a detailed ultrasound examination of the complete urinary tract be routinely performed in women with suspected pelvic endometriosis? / K. Pateman, T.K. Holland, J. Knez [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. - 2015. - Vol. 30. - № 12. - P. 2802-2807.
214. Signorile, P.G. New Insights in Pathogenesis of Endometriosis / P.G. Signorile, R. Viceconte, A. Baldi // *Frontiers in medicine*. - 2022. - № 9. - P. 879015 (1-6).
215. Simultaneous FTIR and Raman Spectroscopy in Endometrial Atypical Hyperplasia and Cancer / E. Barnas, J. Skret-Magierlo, A. Skret [et al.] // *International journal of molecular sciences*. - 2020. - Vol. 21. - № 14. - P. 4828-4841.
216. Sonographic evaluation of immobility of normal and endometriotic ovary in detection of deep endometriosis / Gerges B., Lu C., Reid S. [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. - 2017. - Vol. 49. - № 6. - P. 793-798.
217. Spectroscopic evaluation of carcinogenesis in endometrial cancer / J. Depciuch, E. Barnas, J. Skret-Magierto [et al.] // *Scientific reports*. - 2021. - № 11(1). - P. 1-13.
218. Staal, A.H. Diagnostic delay of endometriosis in the Netherlands / A.H. Staal, M. van der Zander, A.W. Nap // *Gynecologic and obstetric investigation*. - 2016. - Vol. 81. - № 4. - P. 321-324.

219. Simultaneous surface-enhanced Raman spectroscopy detection of multiplexed microRNA biomarkers / W. Zhou, Y.F. Tian, B.C. Yin [et al.] // *Analytical chemistry*. - 2017. - Vol. 89. - № 11. - P. 6120-6128.
220. Suppressive regulatory T cells and latent transforming growth factor- β -expressing macrophages are altered in the peritoneal fluid of patients with endometriosis / T. Hanada, S. Tsuji, M. Nakayama [et al.] // *Reproductive biology and endocrinology*. - 2018. - Vol. 16. - № 9. - P. 1-8.
221. Surface-enhanced Raman spectroscopy of blood plasma and serum using Ag and Au nanoparticles: a systematic study / A. Bonifacio, V.S. Dalla, R. Spizzo [et al.] // *Analytical and bioanalytical chemistry*. - 2014. - Vol. 406. - № 9-10. - P. 2355-2365.
222. Surgical removal of endometriotic lesions alters local and systemic proinflammatory cytokines in endometriosis patients / S.P. Monsanto, A.K. Edwards, J. Zhou [et al.] // *Fertility and sterility*. - 2016. - Vol. 105. - № 4. - P. 968-977.
223. 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 // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. - 2016. - Vol. 48. - № 3. - P. 318-332.
224. Systematic evaluation of women with suspected endometriosis using a 5-domain sonographically based approach / U. Menakaya, S. Reid, F. Infante [et al.] // *Journal of ultrasound in medicine*. - 2015. - Vol. 3. - № 6. - P. 937-947.
225. The assessment of immunohistochemical prolife of endometriosis implants, a practical method to appreciate the aggressiveness and recurrence risk of endometriosis / E. Brătilă, C.P. Brătilă, D.E. Comandașu [et al.] // *Romanian journal of morphology and embryology*. - 2015. - Vol. 56. - № 4. - P. 1301-1307.
226. The burden of endometriosis: Costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres / S. Simoens, G. Dunselman, C. Dirksen [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. - 2012. - Vol. 27. - № 5. - P. 1292-1299.

227. The diagnostic value of the combination of hemoglobin, CA 199, CA125, and HE4 in endometriosis / T. Chen, J.L. Wei, T. Leng [et al.] // Journal of clinical laboratory analysis. - 2021. - № 35(9). - P. 23947.
228. The peritoneum is both a source and target of TGF- β in women with endometriosis / V.J. Young, J.K. Brown, P.T. Saunders [et al.] // PloS one. - 2014. - Vol. 9. - № 9. - e106773.
229. The role of TGF- β 1 in the pathophysiology of peritoneal endometriosis / V.J. Young, S.F. Ahmad, W.C. Duncan [et al.] // Human reproduction update. - 2017. - Vol. 23. - № 5. - P. 548-559.
230. The role of the peritoneum in the pathogenesis of endometriosis / V.J. Young, J.K. Brown, P.T.K. Saunders [et al.] // Human reproduction update. - 2013. - Vol. 19. - № 5. - P. 558-569.
231. The use of HE4, CA-125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer / E. Anastasi, T. Granato, R. Falzarano [et al.] // Journal of ovarian research. - 2013. - № 6. - P. 44-51.
232. Transforming growth factor-B induced Warburg-like metabolic, reprogramming may underpin the development of peritoneal endometrioses / V.J. Young, J.K. Brown, J. Maybin [et al.] // Journal of clinical endocrinology and metabolism. - 2014. - Vol. 99. - № 9. - P. 3450-3459.
233. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion / The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // Fertility and sterility. - 2014. - Vol. 101. - № 4. - P. 927-935.
234. Ultrasound mapping of pelvic endometriosis: does the location and number of lesions affect the diagnostic accuracy? A multicentre diagnostic accuracy study / T.K. Holland, A. Cutiner, E. Saridogan [et al.] // BMC Women's Health. - 2013. - P. 13-43.
235. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis / C. Exacoustos, M. Malzoni, A. Di Giovanni [et al.] // Fertility and sterility. - 2014. - № 102. - P. 143-150.

236. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis / M. Noventa, C. Saccardi, P. Litta [et al.] // *Fertility and sterility*. - 2015. - Vol. 104. - № 2. - P. 366-383.
237. Urine peptide patterns for non-invasive diagnosis of endometriosis: a preliminary prospective study / L. Wang, H. Liu, H. Shi [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. - 2014. - № 177. - P. 23-28.
238. Using the method of “optical biopsy” of prostatitis tissue to diagnose prostate cancer / D.N. Artemyev, V.I. Kukushkin, S.T. Avraamova [et al.] // *Molecules*. - 2021. - № 26 (7). - P. 1961 (1-13).
239. Vallve-Juanico, J. The endometrial immune environment of women with endometriosis / J. Vallve-Juanico, S. Houshdaran, L.C. Giudice // *Human reproduction update*. - 2019. - Vol. 25. - № 5. - P. 565-592.
240. Vilgano, P. Perspectives on endometriosis: new physiopathologic approaches and treatments / P. Vilgano // *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. - 2003. - Vol. 32. - № 8(2). - P. 28-31.
241. Wilson, R.B. Hypoxia, cytokines and stromal recruitment: parallels between pathophysiology of encapsulating peritoneal sclerosis, endometriosis and peritoneal metastasis / R.B Wilson // *Pleura Peritoneum*. - 2018. - Vol. 3. - № 1. - P. 1-19.
242. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis / N.P. Johnson, L. Hummelshoj, G.D. Adamson [et al.] // *Human reproduction (Oxford, England)*. - 2017. - Vol. 32. - № 2. - P. 315-324.
243. Worley, B. Multivariate Analysis in Metabolomics / B. Worley, R. Powers // *Current Metabolomics*. - 2013. - Vol. 1. - P. 92–107.
244. Zondervan, K.T. Endometriosis / K.T. Zondervan, C.M. Becker, S.A. Missmer // *The New England journal of medicine*. - 2020. - Vol. 382. - № 13. - P. 1244-1256.