

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Университет»
Направление «Медицина»

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему: Оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста у
женщин с наружным генитальным эндометриозом

Выполнила студентка 15.С08-м группы
Шокулова Зарина Хасановна

Научный руководитель

к.м.н., доцент

Джемлиханова Ляиля Харрясовна

Санкт-Петербург

2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Актуальность проблемы	4
ГЛАВА I. Эндометриоз. Современное состояние проблемы (обзор литературы)	7
1.1 Этиология и патогенез	7
1.2. Классификация эндометриоза	15
1.3. Клинические проявления эндометриоза	19
1.4. Диагностика эндометриоза	23
ГЛАВА II Материалы и методы исследования	30
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов и методы исследования	30
2.2. Методы статистической обработки результатов	32
ГЛАВА III Результаты исследования	34
Заключение	44
Выводы	46
Список литературы	47
Приложение	58

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМК – аномальные маточные кровотечения

ЛСК – лапароскопия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ММСК - мультипотентные мезенхимные стромальные/стволовые клетки

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХТБ – хроническая тазовая боль

AFS - классификация Американского общества фертильности

COX-2 - циклооксигеназа-2

ECM - внеклеточный матрикс

EFI - индекс фертильности эндометриоза

ESUR - Европейское общество урогенитальной радиологии

GSWH – глобальное исследование женского здоровья

HIF-1 α - индуцируемый гипоксией фактора-1 α

IL-10 - интерлейкин-10

MMIF - фактор ингибирования миграции макрофагов

MMP - матриксные металлопротеиназы

NF- κ B - ядерный фактор- κ B

OC - оксидативный стресс

R-AFS - пересмотренная классификация Американского общества фертильности

VEGF - фактора роста эндотелия сосудов

Введение

Актуальность проблемы

Эндометриоз - распространенное многофакторное заболевание, частота которого достигает 10-15% среди женщин репродуктивного возраста, что экстраполируется примерно на 190 миллионов женщин в мире. [1] Изучение особенностей патогенеза, методов неинвазивной диагностики и подходов к лечению данного заболевания занимает одно из важных мест в ряду актуальных проблем гинекологической практики, поскольку частота бесплодия у данных пациенток достигает 55-75%. Частота невынашивания беременностей у женщин с НГЭ достигает 20-30%. [2,3]

В настоящее время «золотым стандартом» в диагностике эндометриоза является проведение лапароскопической операции и гистологическая верификация эндометриальных гетеротопий в брюшной полости. Несмотря на высокую информативность лапароскопического метода диагностики, нельзя не принимать во внимание наличие операционных рисков, рисков анестезиологического пособия и материальные затраты. [4] Возникает вопрос: помогут ли результаты исследования анализов крови (биомаркеров периферической крови) в обнаружении эндометриоза малоинвазивным путем. Анализ крови мог бы диагностировать эндометриоз без необходимости в операции, или он мог бы уменьшить необходимость в оперативном вмешательстве так, что оно требовалось бы только тем женщинам, у которых вероятность эндометриоза наиболее высока: инфильтративные формы, выраженный болевой синдром, эндометриомы. Некоторые авторы предлагают другие неинвазивные способы диагностики эндометриоза: МРТ диагностика, определение потенциальных биомаркеров в моче, эндометриальные и комбинированные тесты.

Наиболее изученным на сегодняшний день общим биомаркером эндометриоза в крови является СА-125. [5]. Однако диагностическая ценность этого показателя в настоящее время невелика. [6,7]

Также большое внимание привлекают в качестве многообещающих биомаркеров: раковый антиген-19.9 (CA-19.9), урокортин (UCN), интерлейкин-6 (IL-6), маркеры ангиогенеза, маркеры апоптоза, молекулы клеточной адгезии, молекулы цитоскелета, маркеры роста нервов, маркеры окислительного стресса и другие пептиды / белки, которые, как было показано, влияют на ключевые события при эндометриозе. [8].

В настоящее время новым аспектом исследования является идентификация циркулирующих клеток эндометрия в периферической крови для клинической диагностики эндометриоза. Однако использование циркулирующих клеток эндометрия в качестве биомаркера эндометриоза является сравнительно новой концепцией, и многие аспекты все еще требуют изучения [9].

При выделении диагностически значимых биомаркеров эндометриоза исследование мочи имеет значительно меньшую направленность по сравнению с кровью - только 11% биомаркеров эндометриоза были зарегистрированы на основе исследования мочи с 2010 года. [10]. Но ни один из зарегистрированных биомаркеров мочи не соответствовал критериям замещающего теста.

В опубликованном в 2016 году Нисенблат и соавт. [11] показали, что при НГЭ комбинации биомаркеров имеют более высокую диагностическую значимость, чем определение каждого отдельного компонента комбинированного теста.

Таким образом, представляется актуальным исследование новых биологических маркеров с высокой диагностической точностью для ранней и достоверной диагностики генитального эндометриоза при различном клиническом течении с целью уменьшения частоты лапароскопических вмешательств.

Цели и задачи исследования

Цель исследования: оценить уровень сосудистого эндотелиального фактора роста в периферической крови у женщин с наружным генитальным эндометриозом.

Задачи исследования:

1. Определить уровень белка СЭФР-А в периферической крови у пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом «наружный генитальный эндометриоз».
2. Определить уровень белка СЭФР-А в периферической крови у женщин без наружного генитального эндометриоза и сравнить с уровнем СЭФР-А у пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом «наружный генитальный эндометриоз».
3. Определить зависимость уровня белка СЭФР-А в периферической крови от степени тяжести наружного генитального эндометриоза.

Практическая значимость

Уровень СЭФР-А у женщин с НГЭ может отражать активность ангиогенеза в гетеропиях, в том числе при различном клиническом течении заболевания и в перспективе рассматриваться как маркер не только степени тяжести, но и контроля за развитием рецидива заболевания – что требует дальнейших более детальных исследований патогенетических аспектов данного заболевания, поскольку выявление надежных биомаркеров периферической крови для диагностики эндометриоза должно сократить время от начала заболевания до постановки диагноза и начала лечения, что позволит улучшить дальнейший прогноз течения заболевания.

ГЛАВА I. Эндометриоз. Современное состояние проблемы (обзор литературы)

1.1 Этиология и патогенез

Эндометриоз — эстроген-зависимое хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся ростом ткани, сходной по структуре и функции с эндометрием, за пределами нормальной его локализации, сопровождающееся нарушениями гормонального и иммунного гомеостаза [12]. По данным научной литературы эндометриозом страдают приблизительно 5,5 миллиона женщин в США и 16 миллионов женщин в Европе [13]. Среди женщин с бессимптомной формой эндометриоза распространенность заболевания колеблется от 2 до 11%, среди пациенток с бесплодием от 5 до 50% и среди женщин, госпитализированных по поводу тазовой боли от 5 до 21% [14].

Начиная с 1600 лет до н.э. встречаются первые описания истории эндометриоза в научной литературе, когда в одном из найденных египетских папирусов были описаны патологические изменения, подобные «эндометриозу», такое утверждение сделал Sanfilippo J.S. в 1994 году. Дж. Сэмпсон в 1927 году впервые ввел понятие «эндометриоз» [15, 16] на основании описания ткани, сходной по строению с эндометрием, обнаруженной в 1860 году профессором патологической анатомии Венского университета Карлом Рокитанским (1913) в миометрии [17, 18], Томасом С. Калленом (1914) в ректовагинальной перегородке, который назвал эти изменения аденомиомой [19,20], а также при «геморрагических (шоколадных) кистах в яичниках», описанных Ja (1921) [21].

Несмотря на богатую историю, эндометриоз относится к наиболее «загадочным» нозологиям, природа которого не укладывается в рамки какого-либо отдельно взятого патологического процесса. В поисках выявления

основной причины этого заболевания ученые предложили большое количество теорий [22].

Наиболее популярная теория происхождения эндометриоза, ретроградная теория, впервые предложена Дж. Сэмпсоном в 1927 [23-26]. Он оперировал женщин во время менструации, и тем самым обнаружил на брюшине малого таза и яичниках «кровоочащие очаги», аналогично десквамации, что происходит в эутопической эндометрии. Дж. Сэмпсон предположил, что большая часть эндометриоза возникает в результате рефлюкса эутопических фрагментов эндометрия через фаллопиевы трубы во время менструации с последующей адгезией фрагментов эндометрия к поверхности брюшины, сменяющаяся инвазией. Завершительным этапом является васкуляризация сформировавшегося очага эндометриоза [27]. С годами появляется все больше данных, подтверждающих теорию «ретроградной менструации», и в настоящее время она является наиболее принятой гипотезой для большинства форм эндометриоза и получает свое дальнейшее развитие в работах, посвященных исследованию отдельных этапов развития очага эндометриоза.

Целомическая метаплазия или гипотеза дифференцировки стволовых клеток основана на том факте, что в эмбриональной фазе целомический эпителий дает начало как мезотелию серозных оболочек, так и эпителиальной выстилке полости Мюллеровых протоков, которая образует эндометрий в теле матки. Эта гипотеза объясняет, что эндометриоз развивается в результате метапластической трансформации зародышевого эпителия яичников и / или серозной оболочки брюшины [28]. Первоначально теория была предложена Iwanoff (1898), затем Мейер (1924) более подробно описал эту теорию [29].

Теория лимфатического и сосудистого метастазирования [30] предполагает, что при менструации происходит распространение клеток эндометрия через лимфатические и кровеносные сосуды, что может объяснить редкие случаи эндометриоза, такие, как эндометриоз лимфатических узлов малого таза, плевры, легких или головного мозга.

Ретроградная менструация, подобно теории имплантации Сэмпсона, проникает в лимфатические и кровеносные сосуды и метастатически распространяется, проникая в брюшину в отдаленных местах [31].

Согласно гормональной теории доказано снижение концентрации прогестерона в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом [32]. В связи с этим Singh предполагает, что недостаточная дифференцировка и отторжение эндометриодной ткани способствует распространению патологического процесса [33]. Показано, что эндометриоз является эстроген-зависимым процессом. В очагах эндометриоза простагландин E2 индуцирует продукцию ароматазы P450 через сигнальный каскад в эктопических эндометриодных стромальных клетках дозозависимым образом. В эндометрии здоровых женщин активность ароматазы P450 не обнаруживается [34]. Однако, как эндометрий, так и эктопические эндометриодные поражения у женщин с эндометриозом экспрессируют этот фермент в значительно больших количествах, что приводит к усилению синтеза эстрогенов в эндометриодной ткани и тем самым способствует выживанию и пролиферации очагов [35].

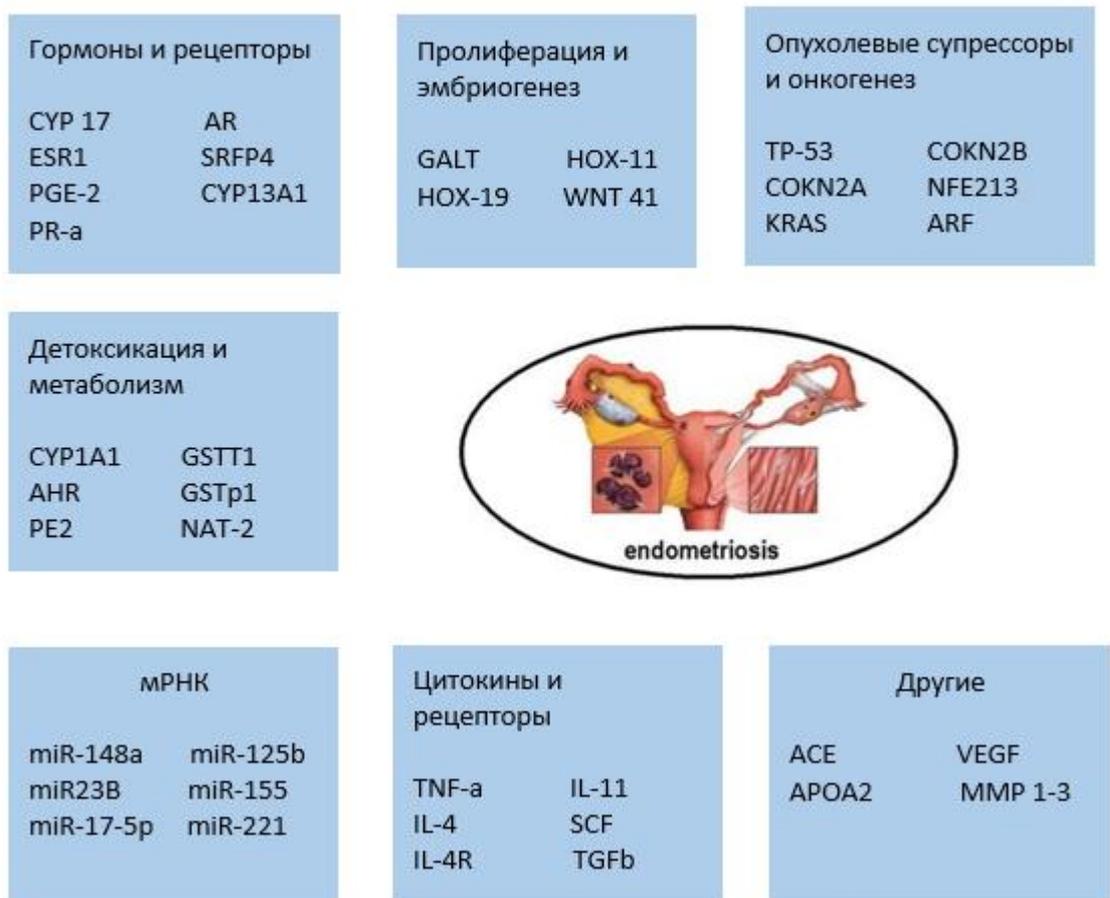
Иммунологическая теория предполагает, что дефектная иммунная система может быть причиной развития эндометриоза. Имеются данные, свидетельствующие о том, что женщины с эндометриозом более склонны к аутоиммунным заболеваниям [36]. В перитонеальной жидкости пациенток, больных эндометриозом, определяют более высокую концентрацию активированных макрофагов, сниженный клеточный иммунитет и подавленную функцию NK-клеток [37]. Наличие клеток эндометрия в брюшине и брюшной полости может вызывать воспалительный ответ, локально привлекая активированные макрофаги и лейкоциты. Эта воспалительная реакция, возможно, запускает дефектный «иммунологический ответ», который блокирует основную функцию иммунологической защиты – удаление менструального «заброса» в брюшную полость и предотвращает имплантацию и рост этих обломков эндометрия в эктопических местах.

Логично предположить, что этот дефектный или «слепой» «иммунологический ответ» контролируется генетическими факторами [38].

Теория эндометриозной болезни Ф. Коникса постулировала, что генетические изменения необходимы для развития типичного, кистозного или глубокого эндометриоза. Микроскопический и тонкий типы эндометриоза считались ранними повреждениями после имплантации эндометрия, возникающей периодически у всех женщин. Было предложено использовать термин «эндометриоз» для этих «нормальных» клеток тонкого эндометриоза, а термин «эндометриозная болезнь» – для поражений с генетически аномальными клетками и клиническими симптомами. Таким образом, некоторые незначительные эндометриозные поражения содержат «нормальные» клетки, которые спонтанно регрессируют, тогда, как другие переходят в более тяжелое заболевание [39].

Генетическая/эпигенетическая теория является обновленной версией теории происхождения эндометриозной болезни, добавляющая современные знания о генетических и эпигенетических изменениях (рис.1). Окислительный стресс в матке во время менструации и в брюшной полости после ретроградной менструации [40] признан в качестве потенциального этиологического фактора, вызывающего генетические или эпигенетические изменения. Кроме того, недавно доказана связь эндометриоза с вагинальными инфекциями и воспалительными заболеваниями органов малого таза [41,42], а также наличием важного метаболома в матке и брюшной полости.

Генетическая теория эндометриоза



Баранов и др., 2014

Рис 1. Генетическая теория эндометриоза, Баранов В., 2014.

Комплексная теория развития эндометриоза, предложенная Javert (1951), объединила все теории: имплантации, лимфатического и сосудистого распространения и теорию прямого распространения эндометрия через миометрий, чтобы объяснить гистогенез эндометриоза (рис.2) [43].

Endometriosis: Pathogenesis and Complications

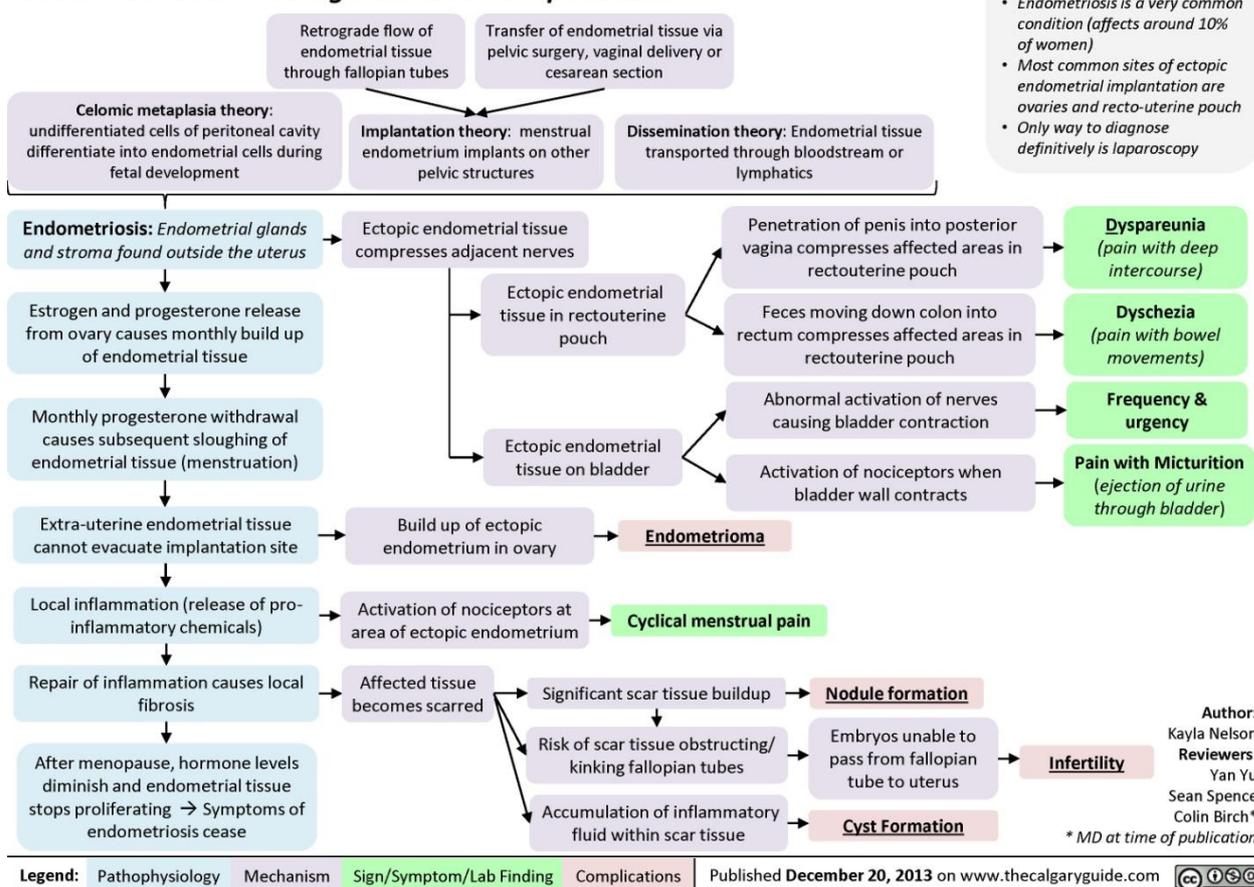


Рис 2. Комплексная теория эндометриоза, El-Jefut M., 2013

Воспалительная реакция, нарушение апоптоза, пролиферация и адгезия клеток с последующей инвазией эктопического эндометрия в подлежащие ткани и неоангиогенез составляют основу патофизиологии данного заболевания [44]. Следует отметить, что неоангиогенез играет ключевую роль в развитии и росте эндометриоидных гетеротопий. Для имплантации и роста эндометриальной ткани в эктопических участках она должна сначала прикрепиться к ткани хозяина, а затем проникнуть в нее, получая собственное кровоснабжение из местной сосудистой сети [45]. Эта имплантация эктопических фрагментов эндометрия основана на неоваскуляризации, чтобы гарантировать снабжение кислородом и необходимыми питательными веществами [46]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) – активный ангиогенный медиатор, стимулирующий ангиогенез, контролирующей патологическую неоваскуляризацию при эндометриозе, что

способствует имплантации и росту эндометриальной ткани в эктопических участках [47, 48]. По мнению J. Donnez и соавт. (2010) более высокий уровень фактора роста эндотелия сосудов (СЭФР) наблюдается в красных очагах по сравнению с черными. Есть предположения, что красные очаги представляют «свежие» имплантаты, в то время как белые соответствуют «спящим» поражениям, и что различные цвета поражения также отражают различную активность данной патологии. Самый высокий уровень ангиогенной активности был выявлен в так называемых «красных» гетеротопиях по сравнению с «белыми» и «черными», что обусловлено более выраженной васкуляризацией в них и свидетельствует об активности патологического процесса [49, 50]. Также наиболее высокий уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР-А) наблюдается в красных очагах и при глубоком инфильтративном эндометриозе [51]. Таким образом, эндометриоидным имплантам необходима неоваскуляризация, чтобы вторгнуться, выживать и расти в эктопичном месте. Так, в исследовании 2020 года было установлено значительное повышение цитокинов, СЭФР-А, MMP (матриксные металлопротеиназы) и COX-2 (циклооксигеназа-2) у пациенток с эндометриозом. Оказалось, что нарушение регуляции активации NF-κB (ядерный фактор-κB) с помощью ОС (оксидативный стресс) влияет на экспрессию различных цитокинов при эндометриозе. Повышенные уровни цитокинов дополнительно активируют IL-10(интерлейкин-10), который впоследствии активирует MMP, что приводит к чрезмерной деградации ЕСМ (внеклеточного матрикса) и ангиогенезу [52].

Из семейства ростовых факторов особую значимость представляет собой СЭФР-А, оказывающий модулирующее влияние на элонгацию, митозы и миграцию эндотелиальных клеток и продуцирование ими протеаз, а также вызывающий расширение за счет оксида азота и увеличение проницаемости микрососудов, что способствует улучшению питания эндометриальных клеток еще до начала образования новых сосудов. Выявлена положительная корреляция между содержанием СЭФР-А в перитонеальной жидкости и

тяжестью эндометриоза [53-55]. Действительно, неоваскуляризация очага поражения использует как процессы ангиогенеза, так и васкулогенеза. Знание механизмов, лежащих в основе формирования сосудистой сети, поможет в дальнейшем разработке методов лечения, направленных на удаление очагов поражения, которые могут оказаться более эффективными по сравнению с существующими в настоящее время гормональными методами лечения эндометриоза. В исследовании С. Becker и соавт. (2005) было установлено, что лечение эндометриодных поражений антиангиогенными препаратами не влияет на фертильность, а также на беременность экспериментального животного (продолжительность беременности, количество плодов, их жизнеспособность и фертильность) [56]. М. Hull и соавт. (2013) в своём исследовании продемонстрировали влияние ангиостатических агентов на эндометриодные имплантаты. Они пришли к выводу, что антиангиогенные агенты ингибируют рост имплантатов, уменьшая объем поступающей крови [57], показали, что блокировка рецептора СЭФР у обезьян приводила к подавлению очагов эндометриоза [58]. Кроме того, Ö. Moraloglu и соавт. (2011) продемонстрировали, что антиангиогенный агент уменьшает образование и адгезионную способность очагов, в связи с чем можно сделать вывод, что антиангиогенные агенты могут благотворно влиять на фертильность, устраняя бесплодие [59]. Исследования М.И. Ярмолинской, Е.В. Сусловой и соавт. (2018) показали высокую эффективность агониста дофамина каберголина в экспериментальной модели эндометриоза у крыс. Была продемонстрирована полная резорбция эндометриодных имплантатов на фоне применения каберголина, что обосновывает целесообразность применения данной медикаментозной терапии в клинической практике у пациенток с эндометриозом. [60].

1.2. Классификация эндометриоза

Эндометриоз – одно из самых гетерогенных заболеваний по своему клиническому течению и проявлениям, что объясняет тот факт, что за всю историю изучения эндометриоза в научной литературе было предложено более 30 различных его классификаций [61]

Одной из первых классификаций эндометриоза, основанная на морфофункциональных особенностях и этиопатогенезе, была классификация, предложенная в 1949 году M.J.Wicks и соавт., в которой выделяли 4 стадии заболевания. Спустя 2 года, в 1951г J.W.Huffman предложил новую классификацию, также включающую 4 стадии заболевания, но уже основанных на анатомических данных [59]. А также выделяют ряд других классификаций (рис.3):

- по происхождению [Redwine D., 1987];
- по глубине поражения [Martin D., 1989];
- локализациям экстрагенитального эндометриоза [Rock J. et al., 1989];
- анатомическим проявлениям [Huffman et al., 1951; Rivaet et al., 1962; Beecham et al., 1966, R. Kistner, 1977];
- по локализации и площади поражения, сопутствующему спаечному процессу [rASRM, 1996];
- по анатомическим характеристикам и необходимому объему вмешательства, т.е. клиническая классификация эндометриоза [Leyla V.Adamyan et al., 1993; Acosta A., 1973, Buttram et al., 1978]

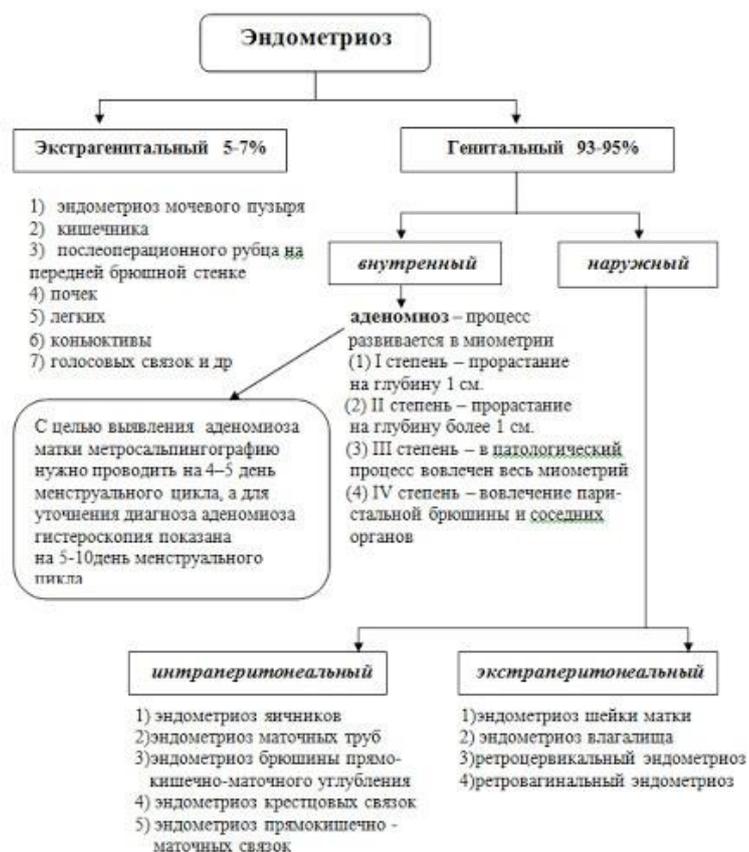


Рис.3. Классификация эндометриоза, Rolla E., 2019

Первой классификацией, наиболее широко применяемой в мировой практике и, в пересмотренном варианте, широко используемой до сих пор, стала классификация Американского общества фертильности (AFS), предложенная в 1979 году [62]. В основе данной классификации лежит подсчет общей площади и глубины эндометриозидных гетеротопий и их количества. Выделяют четыре стадии эндометриоза — от легкой (15 очагов) до тяжелой и распространенной (15–30 и свыше 30 соответственно). Отсутствие топического указания места расположения гетеротопий и степени инвазии их в ткани, а также должной оценки инфильтративных форм и их качественной оценки является недостатком данной классификации, что приводит к несоответствию стадии распространения, определенной путем подсчета баллов, истинной тяжести заболевания. В связи с этим в 1985 году данная классификация была пересмотрена и модернизирована [63]. Результатом

явилась балльная оценка эндометриоза, получившая название R-AFS (пересмотренная классификация Американского общества фертильности). В итоге эндометриоз был разделен на четыре стадии в зависимости от числа баллов: стадия I — от 1 до 5 баллов, стадия II — от 6 до 15 баллов, стадия III — от 16 до 40 баллов и стадия IV — свыше 40 баллов (табл. 1).

Таблица 1. Пересмотренная классификация Американского общества фертильности, The American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. Fertil Steril, 1979

Поражение и локализация			Детализация поражения, баллы		
			< 1 см	1–3 см	> 3 см
Брюшина	поверхностный		1	2	4
	глубокий		2	4	6
Яичники	правый	поверхностный	1	2	4
		глубокий	4	16	20
	левый	поверхностный	1	2	4
		глубокий	4	16	20
Облитерация позадиматочного пространства			Частичная		Полная
			4		40
Спайки			< ¹ / ₃ запаяно	¹ / ₃ – ² / ₃ запаяно	> ² / ₃ запаяно
Яичники	правый	пленчатые	1	2	4
		плотные	4	8	16
	левый	пленчатые	1	2	4
		плотные	4	8	16
Трубы	правая	пленчатые	1	2	4
		плотные	4*	8*	16
	левая	пленчатые	1	2	4
		плотные	4*	8*	16
Примечание: * полностью запаянный фимбриальный отдел трубы оценивать как 16 баллов. Стадия I — 1–5, стадия II — 6–15, стадия III — 16–40, стадия IV — >40					

В данной классификации учитываются не только размеры и количество гетеротопий, но и их расположение: на яичниках, маточных трубах, брюшине, облитерация позадиматочного пространства (полная или частичная), наличие спаечного процесса в области придатков, связанного с эндометриозом. Однако не всегда степень выраженности спаечного процесса и глубину

инвазии эндометриоидного инфильтрата близлежащих органов и тканевых структур можно оценить при помощи данной балльной оценки, в связи с чем, возникают сложности в формулировании истинной степени тяжести и стадии наружного генитального эндометриоза (НГЭ) при наличии инфильтративных очагов. Сопутствующий воспалительный процесс и перенесенные оперативные вмешательства обуславливают появление перитонеальных спаек в области придатков матки. Следует отметить, что в данной классификации не учитываются экстрагенитальные формы заболевания: эндометриоз тонкой и толстой кишки, диафрагмы, передней брюшной стенки, аппендикулярного отростка, а также не предусмотрено описание цвета эндометриоидных гетеротопий, которые определяют активность процесса.

В 2011 году на 11 Всемирном конгрессе по эндометриозу, немецкий ученый Tinneberg H.R. представил классификацию инфильтративного эндометриоза, основанную на разделении распространения эндометриоза по плоскостям, по глубине и сторонам поражения. [61]

Adamson и Pasta опубликовали первую валидированную и прогностическую систему определения стадии эндометриоза в октябре 2010 года: Индекс фертильности эндометриоза (EFI). На сегодняшний день EFI является наиболее научно обоснованной системой прогнозирования проблем с фертильностью, связанных с эндометриозом. Он предоставляет очень точную подробную информацию, которую не предоставляла никакая предыдущая промежуточная система. Индекс фертильности эндометриоза (EFI) обеспечивает основу для прогнозирования частоты наступления беременности в течение 3 лет и предоставляет простой визуальный график для обучения врача и пациента [64].

Сложности применения всех существующих классификаций заключается в том, что ни одна из них не связывает выраженность болевых ощущений со степенью тяжести заболевания. Некоторые пациентки, которые были бы классифицированы как «тяжелые» согласно пересмотренным критериям классификации американского общества фертильности (R-AFS),

испытывают небольшую боль. Другие, имея только поверхностные «красные» и «черные» гетеротопии и незначительные спайки, испытывающие сильную боль и плохое качество жизни, скорее всего будут классифицированы, как пациентки с «минимальной» тяжестью заболевания. Возникает вопрос: следует ли включать боль в качестве нового элемента при установлении окончательной классификации? Адамсон в недавнем обновлении классификации сообщает, что Американская ассоциация гинекологических лапароскопистов разрабатывает систему категоризации, которая будет больше ориентирована на боль. [65]

Можно надеяться, что активно проводимые исследования в области визуализации, биомаркеров, гистологии и генома в скором времени предоставят полезную информацию для разработки простой в интерпретации и связанной с клиническими проявлениями универсальной международной и единой классификации эндометриоза.

1.3. Клинические проявления эндометриоза

Одним из основных симптомов эндометриоза является синдром хронических тазовых болей, что существенно снижает качество жизни женщин. 78,7% женщин предъявляют жалобы на дисменорею, 44,9% пациенток с эндометриозом отмечают боль во время полового акта (диспареунию), что является характерным симптомом при поражении ректовагинальной перегородки (100%) и брюшины (88%) и. Хронической тазовой болью страдают 69,4% женщин с эндометриозом. Наиболее частое сочетание симптомов по данным исследования *Oxford Endometriosis Gene* изображено на (рис.4). [66]

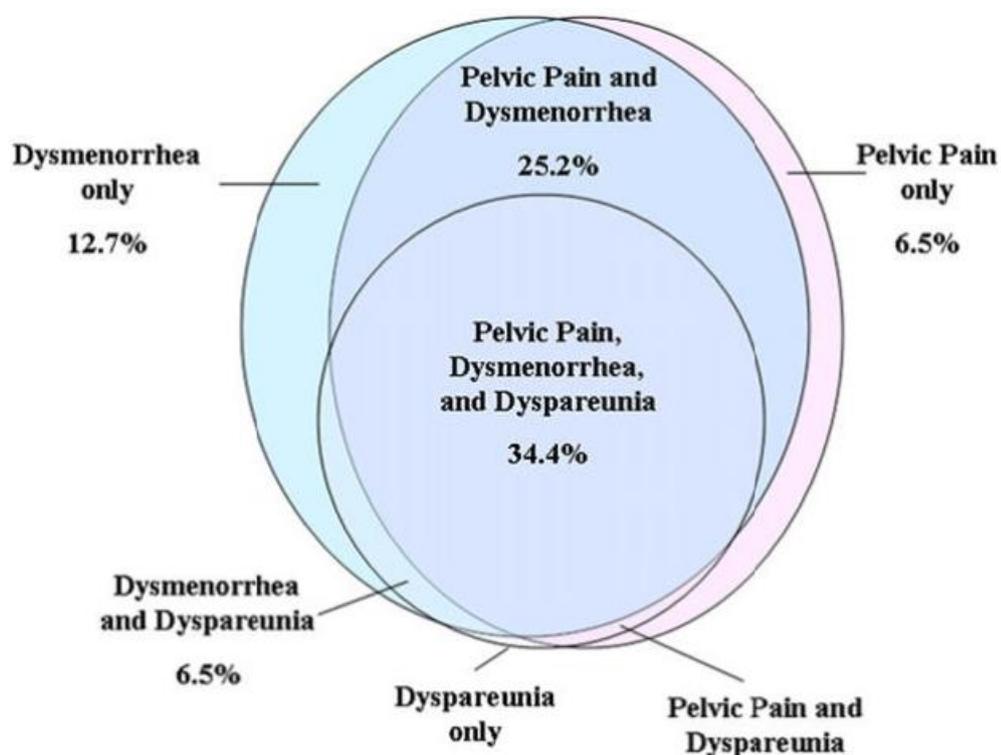


Рис.4. Проявления эндометриоза среди 1000 женщин, принявших участие в исследовании Oxford Endometriosis Gene (OXEGENE). Sinaii N,2008.

В структуре синдрома хронических тазовых болей выделяют следующие виды: ноцицептивную (соматическую и висцеральную), нейропатическую, психогенную и смешанную. Болевые симптомы при эндометриозе определяются локализацией поражения. При глубоком инфильтрирующем эндометриозе позадиматочного пространства или крестцово-маточных связок пациентки жалуются на резкую боль, иррадиирующую во влагалище, прямую кишку, промежность, бедра, усиливающуюся в положении сидя и при дефекации (дисхезия). Дизурические явления имеют место при поражении эндометриозом мочевого тракта. На I-II стадиях заболевания боль такого характера беспокоит пациенток периодически, при эндометриозе III-IV стадии распространения болевые ощущения приобретают постоянный характер, кроме того, при прорастании эндометриоза в смежные органы малого таза (в мочевой пузырь или прямую кишку) может появляться кровь в моче или в стуле. Часть пациенток предъявляют жалобы на предменструальную боль, боль в середине менструального цикла, связанную с овуляцией, тазовые

ишалгии, и боль в области поясницы, которые постепенно приводят к нарушениям иннервации, воспалительным процессам в области тазовых нервных сплетений. Как правило пациентки длительное время лечатся от воспаления придатков матки, в то время как основной причиной боли является эндометриоз. Многие женщины предъявляют жалобы на передменструальную головную боль, ухудшение настроения, раздражительность, снижение работоспособности и нарушение сна. [6]

Изнуряющее и длительное течение заболевания меняет психосоматический статус женщины. Согласно статистическим данным за 2017г., симптомы депрессии имеют 86% больных эндометриозом, 29% - тревожные расстройства и 68% - отмечают перепады настроения. В настоящее время не существует адекватной терапии, купирующей полностью синдром хронических тазовых болей и предупреждающих рецидивы боли. Это связано со сложными патофизиологическими механизмами болевого синдрома, который в кратчайшие сроки на фоне изменений со стороны вегетативной нервной системы переходит в автономный режим существования [55-57]. Исходя из вышесказанного, остается приоритетным вопрос разработки комплексной терапии для предотвращения развития рецидивов заболевания. Ныне существующая терапия имеет лишь временный эффект.

Проблема эндометриоза приобретает ещё большую значимость в связи с функциональными и структурными изменениями в репродуктивной системе женщин с эндометриозом, частота бесплодия у которых достигает 50-70%. Нередко бесплодие является единственным проявлением эндометриоза, особенно его малых форм [49]. Несмотря на огромное количество литературы об эндометриоз-ассоциированном бесплодии, прямая причинно-следственная связь между эндометриозом и бесплодием не установлена. Популяционные исследования по частоте бесплодия у пациенток с эндометриозом ограничены, поскольку, в настоящее время в связи с широким распространением ВРТ, лапароскопия не всегда применяется для диагностики и лечения

эндометриоза. Тем не менее было показано, что у пациенток с бесплодием в 30-50% диагностируется эндометриоз [67].

В качестве возможных причин снижения фертильности у пациенток с эндометриозом, можно привести следующие факторы: функциональная неполноценность эндометрия и нарушение его рецептивности, нарушение транспортной функции маточных труб; нарушением функциональных взаимосвязей в системе гипоталамус-гипофиз-яичники; патология стволовых клеток в развитии эндометриоза и прочие факторы развитием аутоиммунной реакции; [68]. Согласно данным Е.А. Коган и соавт. (2012), изменение рецептивности эндометрия может быть одной из ведущих причин бесплодия и снижения эффективности реализации программ ВРТ (вспомогательных репродуктивных технологий) у пациенток с наружным генитальным эндометриозом[69].

Наружный генитальный эндометриоз затрагивает практически все звенья, определяющие репродуктивный потенциал. (рис.5)

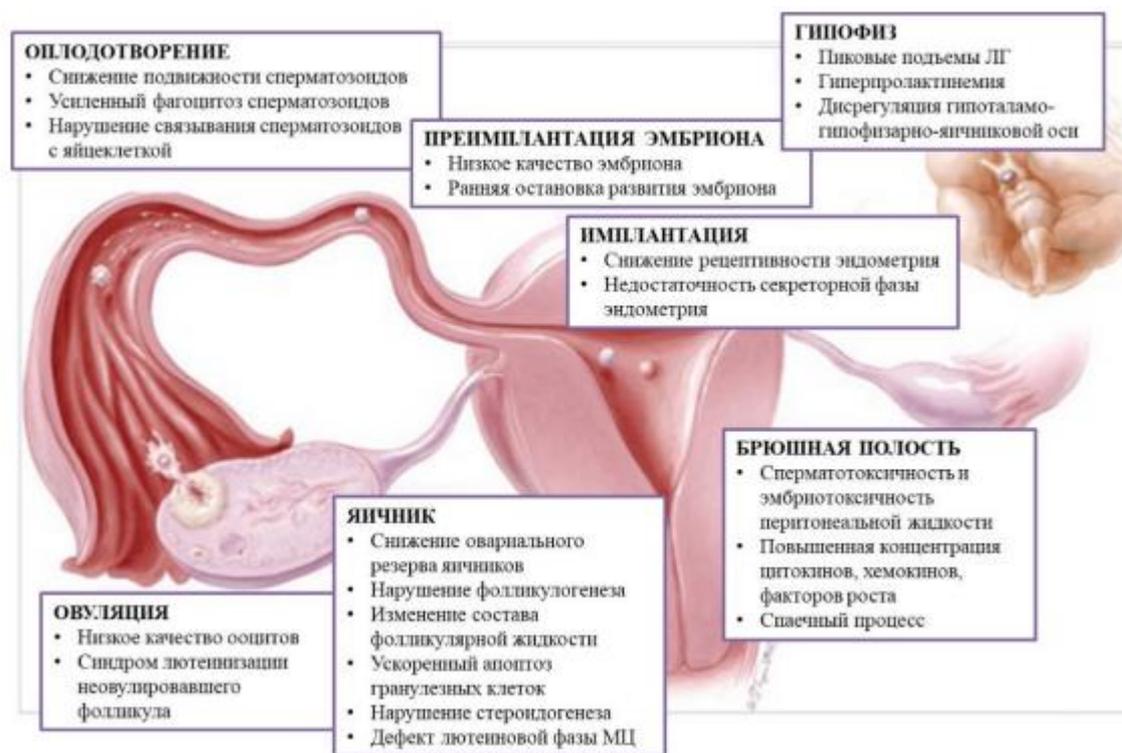


Рис.5. Причины развития эндометриоз-ассоциированного бесплодия, Tomassetti C., 2019.

Большое внимание, в настоящее время, уделяется значению стволовых клеток в патогенезе многих заболеваний, в том числе и эндометриоза. В эндометрии определенная популяция стволовых клеток, а именно, мультипотентные мезенхимные стромальные/стволовые клетки (ММСК), которые играют важную роль в физиологической регенерации эндометрия. В исследованиях, проведенных на мышах, ММСК, полученных из клеток эктопического эндометрия, отмечается более высокий ангиогенный потенциал и способность к инвазии в сравнении с эутопическим эндометрием. Эти исследования не только показали наличие ММСК в клетках как эутопического, так и эктопического эндометрия, но также продемонстрировали характеристики ММСК (повышенная пролиферативная и ангиогенная способность), которые могут играть важную роль в патогенезе эндометриоза [70].

1.4. Диагностика эндометриоза

Международная Ассоциация Эндометриоза считает «эндометриоз» «упущенным» заболеванием, поскольку от момента появления первых симптомов и до постановки окончательного диагноза, в среднем проходит 7-8 лет. Только шестой визит к гинекологу сопровождается постановкой диагноза «эндометриоз» согласно проведенному исследованию Global Study of Women's Health (GSWH) (рис.6) [58]. Средний возраст первичной манифестации эндометриоза, при ретроспективном анализе, составил 19,5 лет. Так, при опросе, примерно 50% женщин указывали на появление первых

симптомов эндометриоза в возрасте 24 лет, 21% – до 15 лет, 17% – от 15 до 19 лет [60].

GSWH: сроки постановки диагноза



Рис. 6. Сроки постановки диагноза «эндометриоз», Kelechi E., 2011.

Диагностика эндометриоза достаточно сложна, так как основана только на симптомах, клиническом обследовании, методах визуализации, анализах крови или мочи. Из инструментальных методов диагностики эндометриоза в настоящее время используются ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и лапароскопия (ЛСК). В настоящее время «золотым стандартом» диагностики и лечения эндометриоза остается ЛСК, при которой все очаги удаляются с последующим гистологическим исследованием. Выявление в биоптате эндометриоидных желез и стромы с признаками воспаления, и фиброза подтверждает диагноз [71].

Несмотря на высокую информативность данного метода, трудно представить выполнение лапароскопии всем пациенткам с подозрением на эндометриоз, принимая во внимание возможные операционные риски и материальные затраты. При наличии тяжелой спаечной болезни точная оценка распространения эндометриоидных очагов под брюшину при лапароскопии может быть крайне затруднительно или невозможно. Таким образом, значимость приобретают другие диагностические методы, такие как УЗИ и МРТ. Данные методы визуализации позволяют с высокой точностью оценить

состояние не только органов малого таза, но и карманов брюшной полости, исследование которых затруднено при лапароскопии [72].

К недостаткам лапароскопической хирургии относятся, помимо прочего, высокая стоимость, необходимость общей анестезии и возможность образования спаек после процедуры. При лапароскопии риск повреждения органов малого таза составляет 2%, риск повреждения крупных кровеносных сосудов составляет 0,001%, а уровень смертности составляет 0,0001%. Несмотря на то, что основные осложнения лапароскопии редки, трудно определить точную частоту осложнений, а отсроченное распознавание увеличивает хирургическую заболеваемость и смертность. Только одна треть женщин, перенесших лапароскопическую операцию, получит диагноз эндометриоза; поэтому многие здоровые женщины без необходимости подвергаются хирургическому риску [73, 74].

УЗИ-диагностика является первым достаточно информативным инструментальным неинвазивным методом диагностики эндометриоза [75]. Ультразвуковая диагностика позволяет предположить наличие аденомиоза, эндометриоидных кист и очагов глубокого инфильтративного эндометриоза, особенно в стенке кишки [76]. Преимуществами данного метода являются: быстрота исследования и невысокая стоимость. К недостаткам метода относится значительная трудность визуализации небольших эндометриоидных очагов.

Несмотря на большую длительность исследования и более высокую стоимость МРТ органов малого таза, в ряде случаев, является методом выбора инструментальной диагностики эндометриоза. По данным Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR), более чем в 90 % случаев МРТ проводится для диагностики эндометриоза при недостаточной информативности УЗИ [77]. К преимуществам МРТ-диагностики относятся: высокую точность в диагностике эндометриоидных кист, аденомиоза, а также поверхностного и глубокого инфильтративного эндометриоза, также данный метод позволяет выявлять очаги, расположенные в структуре спаек и

субперитонеально [78]. Возможность визуализации всех отделов малого таза при одном исследовании за счет получения полипроекционных изображений и меньшую оператор-зависимость в сравнении с УЗИ – также является один из преимуществ МРТ-диагностики [79].

Однако, широкое использование МРТ в клинической практике ограничено его высокой стоимостью и существенной лучевой нагрузкой на пациента, поскольку длительность визуализации малого таза составляет не менее 30 минут. Также не следует забывать о достаточно низкой информативности МРТ-диагностики в выявлении эндометриоза кишечника, что требует его дообследования с помощью других инструментальных методик. [80].

На сегодняшний день имеется более 100 предполагаемых периферических биомаркеров, связанных с механизмами дисрегуляции у больных эндометриозом (адгезия, апоптоз, ангиогенез; гормональные, иммунологические, факторы роста), которые были предложены и рассматриваются в отношении их диагностической значимости с высокой чувствительностью и специфичностью, но пока не доказана высокая эффективность ни одного из них [81]. (рис. 7)

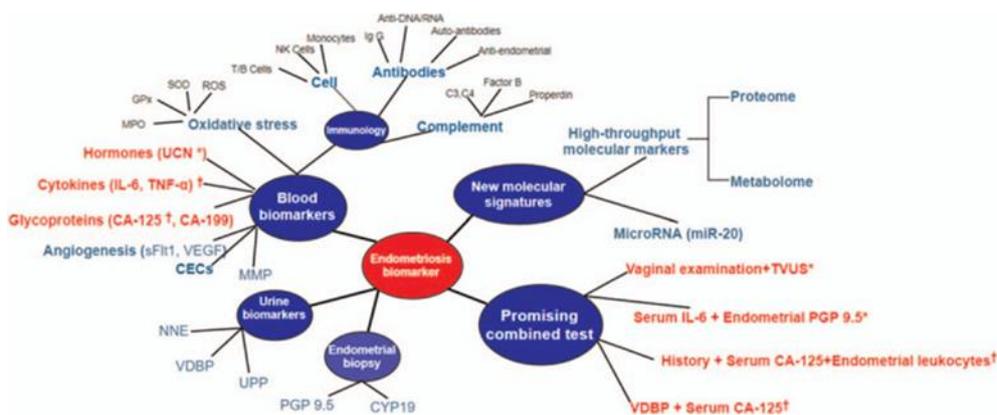


Рис.7. Возможные биомаркеры эндометриоза в периферической крови или моче. Zhao Tian и соавт. (2020)

Недавно был проведен обзор точности сывороточного СА-125 в диагностике эндометриоза [84] и обнаружили, что все остальные пороговые значения для СА-125, которые варьировались от 10,0 до 43,0 МЕ / мл, не соответствовали критериям теста замены (чувствительность 0,94 и специфичность 0,79). В целом, СА-125, по-видимому, не является единственным клинически надежным диагностическим биомаркером эндометриоза. [82] Однако СА-125 по-прежнему играет важную роль в качестве эталонной молекулы в исследовании других биомаркеров [9].

Хотя эндометриоз является доброкачественным заболеванием, имеет много злокачественных признаков, таких как диссеминация, имплантация и метастазирование. Бобек и др. [83] впервые сообщили о наличии клеток эндометрия в периферической крови пациентов с эндометриозом, названных циркулирующими клетками эндометрия в 2014 году. Однако данное направление является сравнительно новой концепцией, и многие аспекты все еще требуют изучения. [84]

В настоящее время большое внимание уделяется исследованию комбинированных биомаркеров эндометриоза. Нисенблат и соавт. (2016) написали обзор по существующим статьям. Предварительно были определены критерии теста замены (чувствительность 0,94 и специфичность 0,79) лапароскопии в диагностике эндометриоза. Существуют две комбинации, которые соответствуют критериям замещающего теста (сывороточный IL-6 > 15,4 пг / мл и маркер нервных волокон (PGP 9,5) для тазового эндометриоза; вагинальное обследование и трансвагинальное УЗИ для ректального эндометриоза. Практическая значимость комбинированного диагностического теста на эндометриоз все еще неясна из-за ограничений и гетерогенности включенных в обзор исследований. [11]

Kim H. И соавт. (2020) провели исследование панелей биомаркеров и показали, что комбинация APRIL / TNFSF13 и BRAK / CXCL14 с уровнями СА-125 в сыворотке дала значительно более высокую чувствительность (71,2%) для выявления эндометриоза, а также высокую специфичность для

(80,8%), чем определение только уровня СА-125, в модели логистической регрессии ($P = 0,050$). [85]

В 2018 году Fan Zhang, Xiao-Ling Liu и соавт. было проведено исследование, посвященное изучению экспрессии фактора ингибирования миграции макрофагов (MMIF), индуцируемого гипоксией фактора-1 α (HIF-1 α) и фактора роста эндотелия сосудов (СЭФР) в сыворотке и тканях эндометрия пациентов с эндометриозом и их клиническое значение. Результаты показали, что сывороточные концентрации MMIF, HIF-1 α и СЭФР были значительно выше у пациентов с эндометриозом, чем в контроле ($P < 0,05$). Экспрессия всех трех белков как в сыворотке, так и в тканях эндометрия значительно увеличивалась со стадией R-AFS ($P < 0,05$) и с выраженностью дисменореи ($P < 0,05$). Чувствительность и специфичность комбинированного обнаружения сывороточных уровней MMIF, HIF-1 α и СЭФР были значительно выше, чем у одноиндексного обнаружения ($P < 0,05$) [82].

Amallesh Nanda и соавт. (2020) было проведено исследование, посвященное нескольким молекулам, участвующим в воспалении, ангиогенезе и деградации внеклеточного матрикса у женщин с эндометриозом, изучению их влияния на оксидативный стресс. Уровни ангиогенного цитокина СЭФР-А в периферической крови были значительно выше у женщин с эндометриозом. [86]

В 2016 году Alexandra Vodolazkaia, M.D., Ph.D., и соавт. было проведено исследование, посвящённое определению уровней в плазме соответствующих белков (СЭФР, PLGF, sVEGFR1, sVEGFR2) у женщин с эндометриозом и без него. Уровни СЭФР в плазме были повышены у пациентов с эндометриозом (особенно при минимально-легком эндометриозе во время фазы менструального цикла) по сравнению с лапароскопической контрольной группой, но имели умеренную диагностическую эффективность (площадь под кривой, 0,73) в этом наборе данных. При пороговом уровне в плазме VEGF > 3,88 пг / мл минимально-легкие стадии эндометриоза диагностировались с

чувствительностью 74% и специфичностью 80% во время менструальной фазы цикла [87].

ГЛАВА II Материалы и методы исследования

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов и методы исследования

В исследовании участвовало 40 пациенток репродуктивного возраста, 32,7 ($\pm 6,5$) лет, с бесплодием и гистологически подтвержденным диагнозом НГЭ и 30 женщин репродуктивного возраста, 31,0 ($\pm 11,5$) лет, контрольная группа, с бесплодием и без НГЭ. Всем пациенткам было выполнено эндоскопическое обследование для уточнения причины бесплодия на 5-12 день м.ц.

Всем женщинам до хирургического вмешательства были проведены: общеклинический и гинекологический бимануальный осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза на 5-7 день менструального цикла.

Был произведён анализ данных: протоколов выполнения операционной лапароскопии и гистологического исследования биологического материала (удаленные участки тканей оперированных органов (яичники, очаги при ретроцервикальном эндометриозе), полученного во время оперативного вмешательства у женщин с бесплодием с целью исключения эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Критерии включения в основную группу:

- репродуктивный возраст (от 18 до 43)
- бесплодие
- гистологически подтверждённый диагноз НГЭ

Критерии включения в контрольную группу:

- репродуктивный возраст (от 18 до 43)
- бесплодие
- отсутствие НГЭ по результатам лапароскопической операции

Критерии исключения:

- пациентки с острыми воспалительными заболеваниями любой локализации;

- пациентки с экстрагенитальными заболеваниями в стадии декомпенсации;
- пациентки с онкологическими заболеваниями;
- пациентки с психическими заболеваниями;
- пациентки с алкогольной и наркотической зависимостью;
- наследственные заболевания, ассоциированные с повышением уровня СЭФР

Одобрение на это исследование было получено от локального этического комитета (протокол №7 заседания Локального этического комитета Инновационного парка БФУ им. И. Канта от 9 декабря 2015г.). Исследование проводилось в рамках темы НИР «Роль молекулярно-генетических факторов в патогенезе генитального эндометриоза».

Биологический материал (удаленные участки тканей оперированных органов), полученный во время оперативного вмешательства, подвергали гистологическому исследованию, результаты которого во всех случаях подтвердило наличие эндометриоза. Гистологическое исследование проводилось на базе национального центра клинической морфологической диагностики г. Санкт-Петербург (директор лаборатории Воробьев Сергей Леонидович).

Образцы крови были собраны у основной группы пациенток с наружным генитальным эндометриозом (N = 40), а также у женщин группы-контроля без генитального эндометриоза (N = 30) в фолликулярную фазу менструального цикла с целью определения уровня белка VEGF-A в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа.

2.2. Методы статистической обработки результатов

Полученные данные были проанализированы с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v.20.0.

Для измеряемых показателей рассчитывались: средняя арифметическая величина (M), среднее квадратическое отклонение (σ) и средняя ошибка средней арифметической (m).

$$M = \frac{\sum V}{N}; \quad \sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum d^2}{N}}; \quad m = \frac{\sigma}{\sqrt{N}}; \quad d = V - M$$

где N – количество числовых измерений определенного признака в вариационном ряду и V – числовое измерение определенного признака вариационного ряда.

Корреляционный анализ применялся для выявления количественной и качественной взаимосвязи между переменными. Оценивались взаимосвязи при коэффициенте корреляции $r < 0,3$ как слабые, $0,3 < r < 0,7$ как средние и $r > 0,7$ как сильные. При этом достоверность связи принималась как значимая при $p < 0,05$.

Оценку распределений переменных на соответствие нормальному закону распределения проводили с помощью теста Колмогорова-Смирнова.

Статистическая значимость отличий в группах определяли по t -критерию Стьюдента для нормально распределенных данных. Расчет критерия Стьюдента проводился на сайте <http://www.medstatistic.ru>.

Проверку гипотезы о разности частот осуществляли с помощью критерия χ^2 , кроме случая, когда хотя бы одна из ожидаемых частот меньше 10. В этом случае использовали точный критерий Фишера.

Средняя ошибка относительных величин определялась по формуле: где m_p – средняя ошибка показателя, P – показатель, q – основание – P , т.е. $(100-P)$, $(1000-P)$ и т.д., N – общее число наблюдений.

$$m_p = \pm \sqrt{\frac{Pq}{N}}$$

За уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$.

ГЛАВА III Результаты исследования

В результате анализа возрастного состава женщин между группами статистически значимые различия выявлены не были ($p < 0,05$), в связи с чем, группы были сопоставимы по возрастному составу. Результаты представлены в (табл. 2).

Табл. 2. Возраст исследуемых пациенток.

Показатель	Контрольная группа	Пациентки с генитальным эндометриозом
	n=30	n=40
Возраст	31,0 ± 11,5 лет (от 18 до 43)	31,5±12,0 лет (от 18 до 43)

В ходе хирургического лечения согласно пересмотренной классификации Американского Общества Фертильности (R-AFS/ASRM), исходя из суммы баллов, была установлена степень распространенности и тяжести эндометриоза.

I степень - минимальная (1-5 баллов), была обнаружена у 5 пациенток (12,5%), II степень - легкая (6-15 баллов), выявлена у 9 пациенток (22,5%), III степень – средняя (16-40 баллов), установлена у 8 пациенток (20%), в данном исследовании большинство пациенток имели IV степень - тяжелую (более 40 баллов) – 18 женщин (45%). (рис. 8)

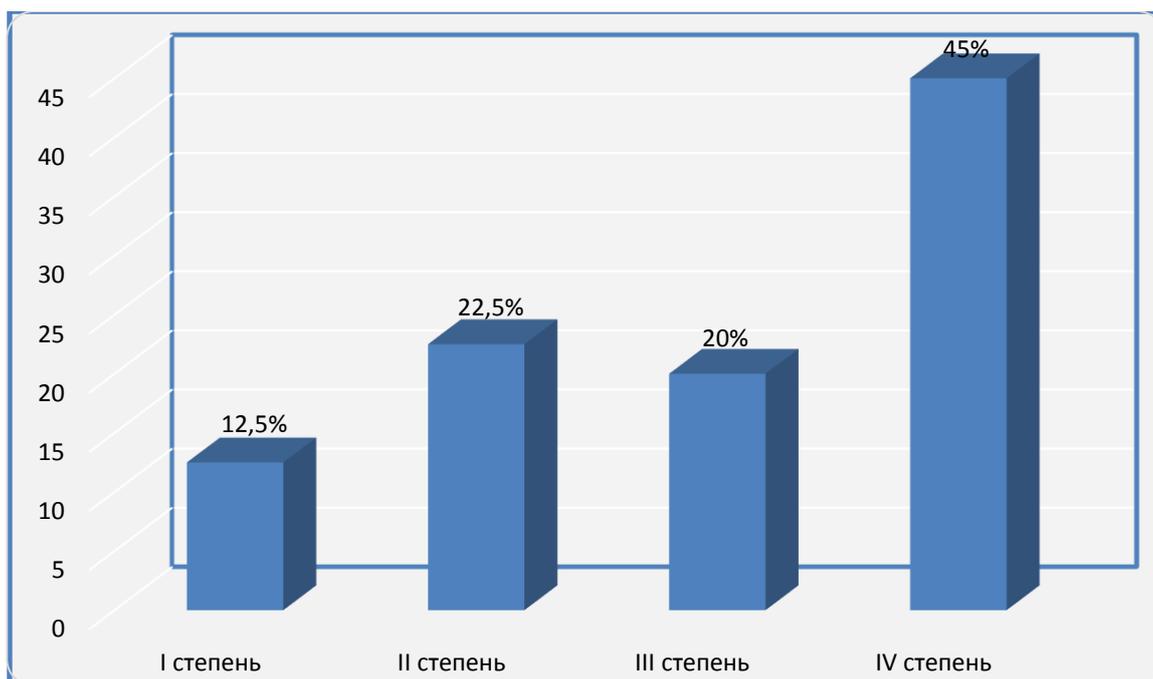


Рис. 8. Степень распространенности и тяжести эндометриоза у обследованных женщин согласно пересмотренной классификации Американского Общества Фертильности (R-AFS/ASRM)

Анализ возрастного состава женщин с эндометриозом и без эндометриоза различной степени распространения не показал статистически значимых различий ($p < 0,05$) (табл. 3).

Табл. 3. Возраст исследуемых пациенток с генитальным эндометриозом различной степени распространения (R-AFS, 1985г.)

Показатель	Контрольная группа	Пациентки с	Пациентки с
		наружным генитальным эндометриозом 1-2 ст.	наружным генитальным эндометриозом 3-4 ст.

	n=30	n=14	n=26
Возраст	31,0 ± 11,0 лет (от 19 до 38)	31,5 ± 11,5 (от 20 до 43)	31,5 ± 12,0 (от 18 до 43)

Возраст наступления менархе во всех группах был сопоставим и составил $12,5 \pm 3,5$ лет у группы-контроля, $13,5 \pm 2,5$ у пациенток с НГЭ I степени и $13,5 \pm 2,5$ у пациенток с НГЭ II степени ($p < 0,05$). Менструальный цикл у женщин с эндометриозом в среднем составил $28 \pm 4,0$ дней у женщин без эндометриоза – $28 \pm 4,0$ дней. Статистически значимые различия между группами выявлены не были ($p > 0,05$). У пациенток с эндометриозом в 42,3 % случаев менструации были обильными и длительными ($p < 0,05$), в 7,7% случаев отмечалась меноррагия ($p < 0,05$). Пациентки с генитальным эндометриозом отмечали болевой синдром, связанный с менструацией в 28,6% случаев при 1-2 степени генитального эндометриоза, и в 84,6% случаев при 3-4 степени, 38,5% женщин отмечали диспареунию, невынашивание беременности встречалось в 7,1 % случаев. У пациенток с эндометриозом роды через естественные родовые пути были у 20,0%, с помощью кесарева сечения у 7,1%, статистически значимые различия выявлены не были ($p > 0,05$). Оценка индекса массы тела (ИМТ) показала, что в основной группе пациенток с избыточной массой тела было 17% (5 человек), а в группе контроля – 22% (7 человек); $\chi^2=0,68$, $p=0,41$. Распространенность ожирения была выше среди женщин в контрольной группе. Частота симптомов среди пациенток с генитальным эндометриозом в зависимости от степени представлена в (табл. 4).

Табл. 4. Сравнительный анализ частоты клинических симптомов НГЭ в зависимости от тяжести заболевания (R-AFS, 1985 г.) (абс., %)

Показатель	Пациентки с генитальным эндометриозом 1-2 ст. n=14	Пациентки с генитальным эндометриозом 3-4 ст. n=26	P
	Количество пациентов (%)	Количество пациентов (%)	
Альгодисменорея:	4 (28,6%)	22 (84,6%)	p<0,05
Диспареуния:	0	10 (38,5%)	p<0,001
Дисхезия:	0	14 (16,5%)	p<0,001
АМК:	7 (50%)	19 (73%)	p<0,001

Примечание: n – количество человек в группе. p – уровень статистической значимости различий между группами, достигнутый с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие или точного критерия Фишера.

В 56,7% случаев среди пациенток, страдающих эндометриозом были выявлены жалобы на бесплодие (первичное в 46,7% случаев, вторичное в 10% случаев). Так же 7,1% пациенток имели эпизоды невынашивания. 27,1 % пациенток реализовали репродуктивные планы, из которых с помощью кесарева сечения 26,1 %. Частота первичного и вторичного бесплодия среди пациенток с различной степенью эндометриоза представлена в (табл. 5).

Табл. 5. Частота первичного и вторичного бесплодия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом различной степени распространения (R-AFS, 1985 г.).

Бесплодие	Женщины с эндометриозом 1-2 ст.		Женщины с эндометриозом 3-4 ст.		χ^2 , p
	n=14		n=26		
	абс.	%	абс.	%	
Первичное бесплодие	7	50	12	46,1	0,439 p>0,05
Вторичное бесплодие	4	28,6	2	7,7	3,224 p<0,05

Во время лапароскопии у 85,9% пациенток выявлялись эндометриоидные кисты, из которых у 43,0% женщин они были двусторонними. Распространённость ретроцервикального эндометриоза составила 15,3%. Наиболее часто выявлялся умеренно выраженный спаечный процесс органов малого таза: 1–2-я степень составила 8%, 3 и 4-я степень – соответственно, 39%. Красные гетеротопии были обнаружены в 61% случаев при 1 и 2 степени распространения, 4% случаев при 3 и 4 ст. Результаты лапароскопической операции отражены в (рис. 9).

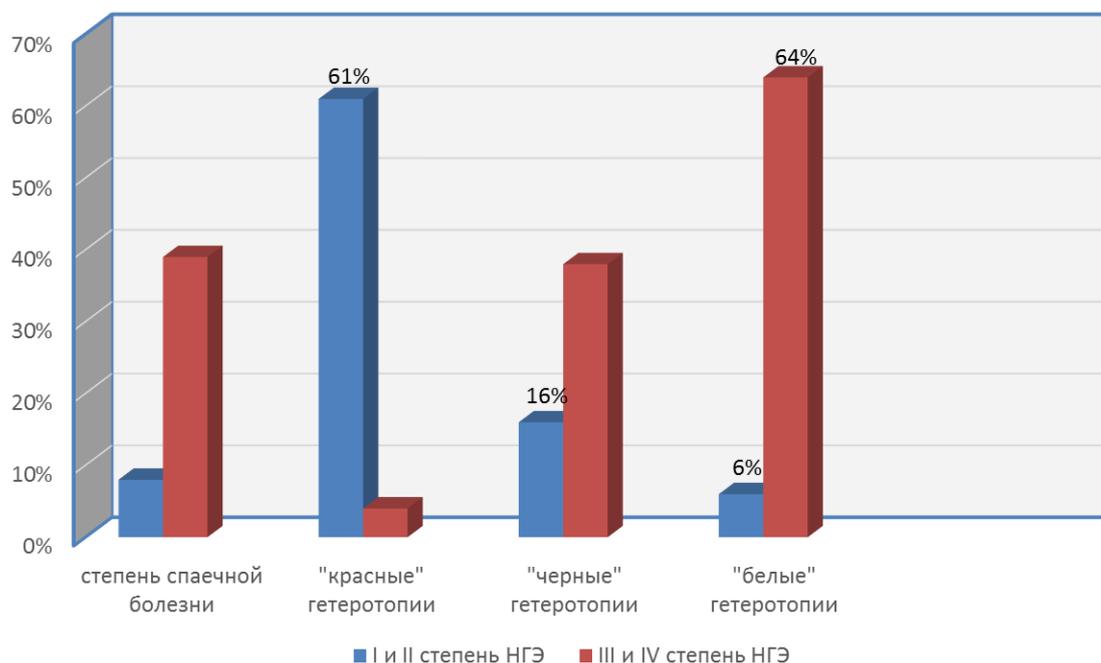


Рис.9. Частота выявления признаков спаечной болезни и частоты выявления гетеротопий различного типа у женщин с НГЭ

Во время лапароскопической операции у 42,9% пациенток была выполнена односторонняя цистэктомия, у 43,0% пациенток была выполнена двусторонняя цистэктомия, у 15,3% пациенток иссечение эндометриоидного инфильтрата при ретроцервикальном эндометриозе. Овариолизис и сальпинголизис у 27,5% со спаечной болезнью. (рис.10)

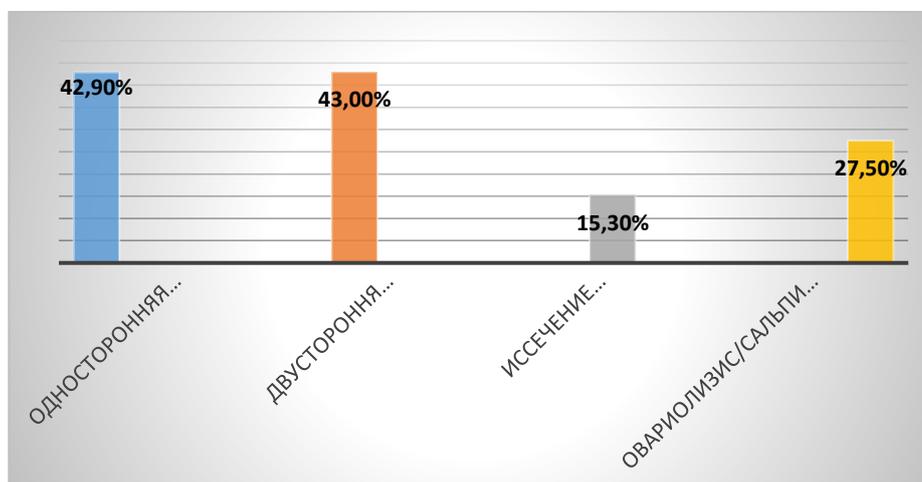


Рис.10. Объем оперативного вмешательства при лапароскопической операции у женщин с НГЭ.

Проведённый иммуноферментный анализ у обследованных женщин показал изменение содержания ангиогенного цитокина СЭФР-А в сыворотке крови. В ходе наших исследований было зарегистрировано, что у женщин без эндометриоза средний уровень СЭФР-А составил 396,587 (48,25-827,09) МЕ/мл. У пациенток, страдающих генитальным эндометриозом, был значимо понижен уровень СЭФР-А по сравнению с показателями в группе женщин без эндометриоза и составил 252,66 (13,61-413,55). (рис.11.) Статистически значимые различия считали при ($p < 0,05$).

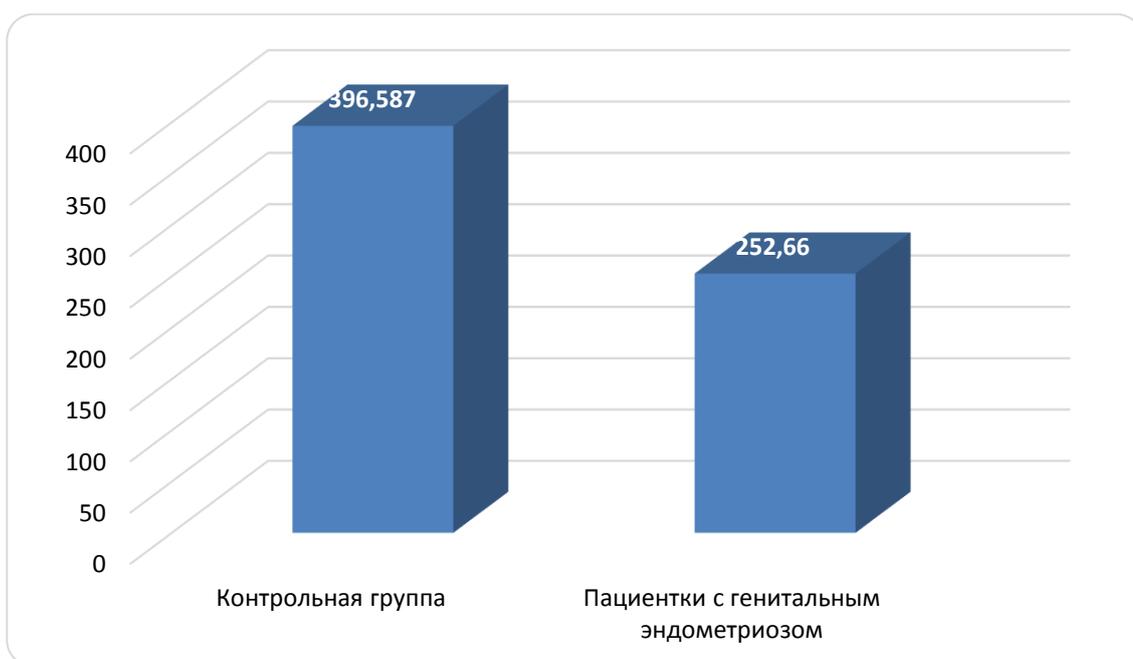


Рис. 11. Результаты определения уровня ангиогенного цитокина СЭФР-А в периферической крови у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и группы контроля ($p < 0,001$)

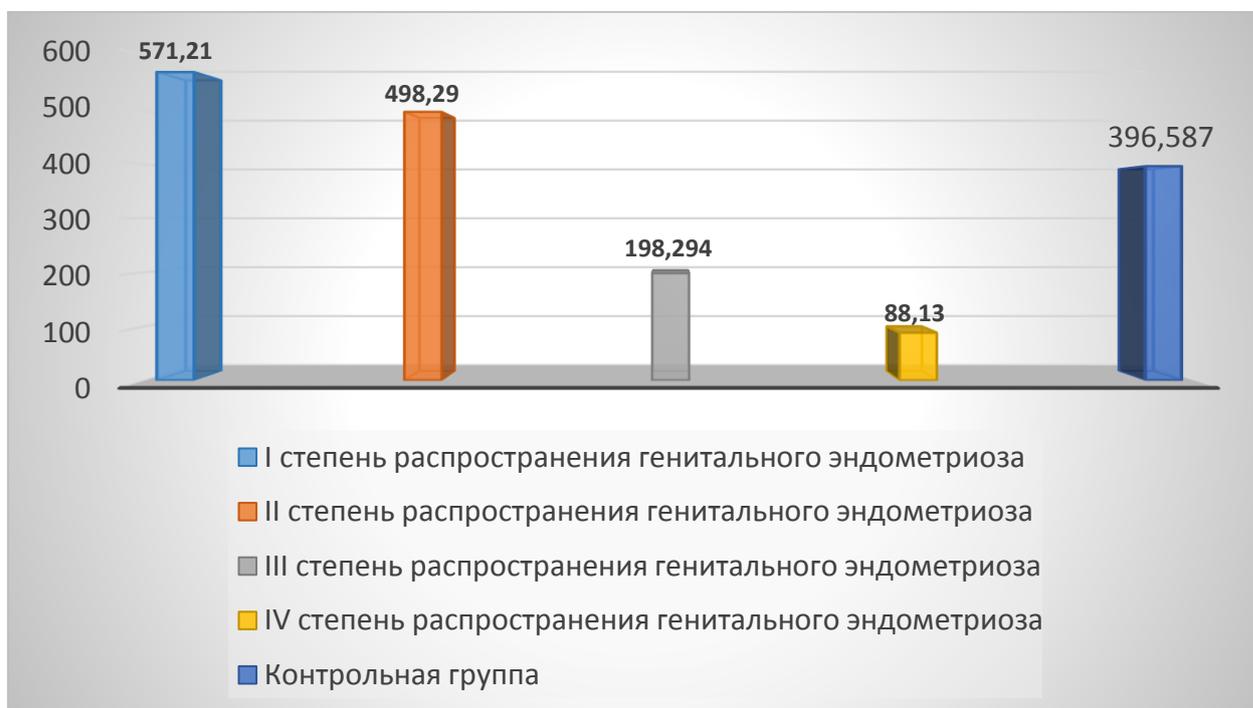
Сравнительная оценка содержания изучаемого цитокина в сыворотке крови у пациенток с генитальным эндометриозом в зависимости от степени распространения процесса (R-AFS, 1985 г.) показала, что уровень СЭФР-А у

женщин при I степени тяжести НГЭ в сыворотке крови был достоверно выше при сравнении с женщинами из контрольной группы (571,21(56,87-934,78) vs 396,587(48,25-827,09)) ($p < 0,001$). (рис. 12)

У пациенток со II степенью распространения генитального эндометриоза, уровень СЭФР-А в сыворотке крови был достоверно выше (табл. 9), по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе (498,29 (21,68-450,76) vs 396,587(48,25-827,09)) ($p < 0,001$). (рис. 12)

По данным Amalesh Nanda, M.Pharm. (2020) уровни ангиогенного цитокина VEGF-A были значительно выше у женщин с эндометриозом, что согласуется с результатами нашего исследования. [52].

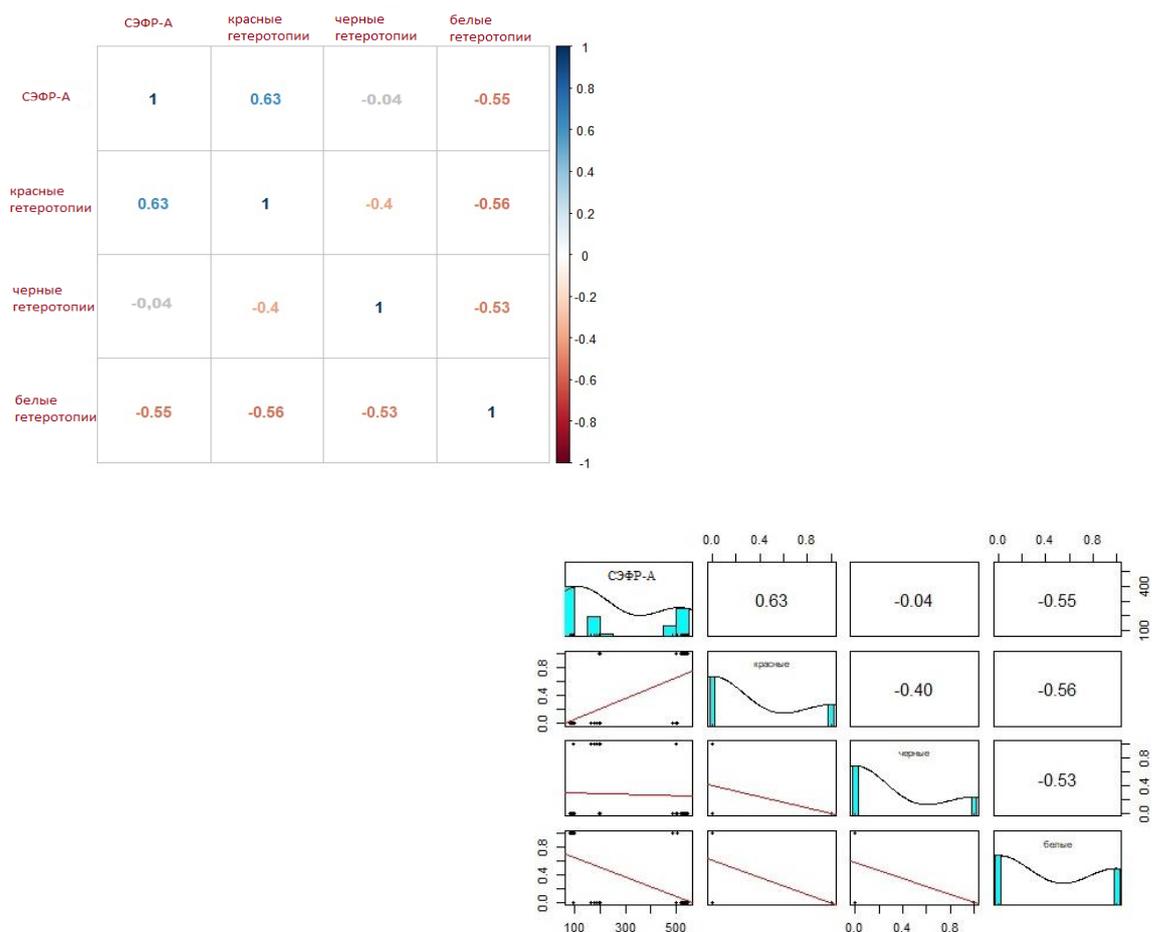
Рис. 12. Результаты определения уровня СЭФР-А в периферической крови в зависимости от степени тяжести наружного генитального эндометриоза ($p < 0,001$)



У пациенток с III степенью распространения генитального эндометриоза, уровень СЭФР-А в сыворотке крови оказался ниже (табл. 9), по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе (198,294 (21,68-450,76) vs 396,587(48,25-827,09))($p < 0,001$). (рис. 12)

Наибольшая разница отмечалась среди пациенток с IV степенью распространенности эндометриоза, уровень СЭФР-А в сыворотке крови оказался в 4,5 раза ниже, по сравнению с контрольной группой 88,13(10,56-258,43) vs 396,587(48,25-827,09)) ($p < 0,001$). (рис. 12)

Также мы оценили корреляцию белка СЭФР-А с частотой выявления красных и белых гетеротопий у пациенток с наружным генитальным эндометриозом при помощи критерий корреляции Пирсона. Результаты представили в виде корреляционной матрицы и графиков, на которых мы видим среднюю положительную корреляционную связь между уровнем ангиогенного цитокина СЭФР-А и красными гетеротопиями ($p < 0,01$) и среднюю отрицательную корреляционную связь между уровнем ангиогенного цитокина СЭФР-А и белыми гетеротопиями ($p < 0,01$). (рис.13)



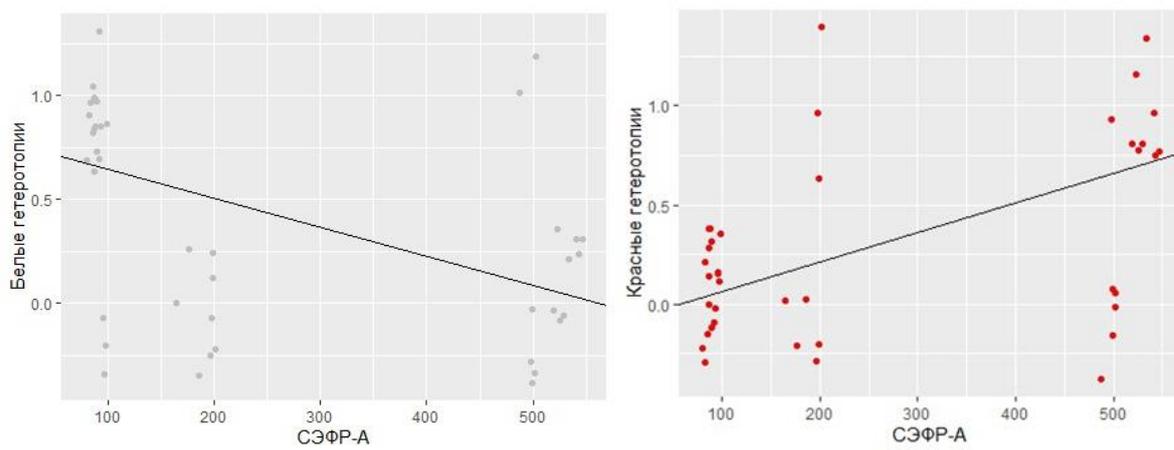


Рис. 13. Корреляция уровня белка СЭФР-А с частотой выявления красных и белых гетеротипий

Заключение

Эндометриоз выявляется у 10-15% среди женщин репродуктивного возраста и занимает одно из важных мест в ряду актуальных проблем гинекологической практики, поскольку частота бесплодия у данных пациенток достигает 55-75%.

По данным Международной Ассоциации Эндометриоза от момента появления первых симптомов и до постановки окончательного диагноза, в среднем проходит 7-8 лет, поэтому «эндометриоз» считается «упущенным» заболеванием. На протяжении последних десятилетий «золотым стандартом» диагностики эндометриоза остается лапароскопия, при которой все очаги удаляются с последующим гистологическим исследованием. Несмотря на высокую информативность данного метода, нельзя не принимать во внимание наличие операционных рисков, в связи с чем необходим поиск биомаркеров с целью малоинвазивной диагностики эндометриоза.

В ходе настоящего исследования нам удалось оценить уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР) при различных степенях распространенности и тяжести эндометриоза у обследованных женщин согласно пересмотренной классификации Американского Общества Фертильности (R-AFS/ASRM).

Повышение уровня СЭФР в крови у женщин с НГЭ I-II степени по сравнению с женщинами из контрольной группы вероятно ассоциировано с преобладанием при начальных формах НГЭ высоко васкуляризированных, так называемых «красных» гетеротопий. Выявлена положительная корреляционная связь между уровнем СЭФР-А в периферической крови и количеством красных гетеротопий у женщин с НГЭ I-II ст., что свидетельствует об их высокой ангиогенной активности. У женщин с НГЭ 1-2 ст. определение уровня СЭФР в периферической крови может рассматриваться как потенциальный диагностический маркер – при повышении относительно референсных значений у здоровых женщин.

У пациенток с III-IV степенью НГЭ уровень СЭФР в сыворотке крови оказался достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) что может быть ассоциировано со снижением метаболической активности и усилением фиброза при преобладании гетеротопий по типу «белых очагов» у женщин с тяжелыми формами НГЭ. Выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем СЭФР-А в периферической крови и количеством белых гетеротопий у женщин с НГЭ III-IV ст., ассоциированная с высокой частотой тяжелых форм спаечной болезни органов малого таза и сниженной метаболической активностью гетеротопий по типу «белых». Определение уровня СЭФР в периферической крови при НГЭ 3-4 ст. требует дальнейшего исследования на большем клиническом материале для определения диагностической ценности выявления снижения этого показателя.

Выводы

- 1) Повышение уровня СЭФР-А при НГЭ I-II ст. и положительная корреляционная связь между уровнем СЭФР-А и выявлением красных гетеротопий подтверждает высокую ангиогенную активность у женщин с НГЭ I-II ст. и может рассматриваться как возможный биомаркер начальных форм НГЭ.
- 2) У женщин с НГЭ III-IV ст. выявлено снижение уровня СЭФР-А, ассоциированное с преобладанием гетеротопий с низкой метаболической активностью и высокой частотой тяжелых форм спаечной болезни органов малого таза при сравнении с женщинами без НГЭ; оценка диагностической значимости этого показателя затруднена.
- 3) Уровень белка СЭФР-А в периферической крови у женщин с НГЭ легкой степени (I-II степени) в 2 раза выше, чем уровень СЭФР-А у пациенток с тяжелой степенью (III-IV степень).

Список литературы

1. Giudice L. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362 (25):2389– 2398.
2. Ведищев С.И., Прокопов А.Ю., Османов Э.М. Клинико-эпидемиологические аспекты женского бесплодия в браке// Евразийский союз ученых. - 2015. – Т. 7. №16. С. 33–34.
[Vedishchev S.I., Prokopov A.Iu., Osmanov E.M. Kliniko-epidemiologicheskie aspekty zhenskogo besplodiia v brake. *Evraziiskii soiuz uchenykh*. 2015; 7 (16): 33–4 (in Russian).]
3. Корсак В.С., Васильева О.Е., Исакова Э.В. Эндометриоз и ВРТ// Проблемы репродукции. - 2006. - Т. 3. № 3. С. 41–46.
[Korsak V.S., Vasil'eva O.E., Isakova E.V. Endometrioz i VRT. *Problemy reproduksii*. 2006; 3: 41–6 (in Russian).]
4. Chapron C, Cravello L, Chopin N, Kreiker G, Blanc B, Dubuisson JB. Complications during set-up procedures for laparoscopy in gynecology: open laparoscopy does not reduce the risk of major complications. 2003
5. Водолазкая А., Эль-Ааламат Ю., Попович Д., Михали А., Боссайт Х, Кьяма С.М. и др. Оценка панели из 28 биомаркеров для неинвазивной диагностики эндометриоза . *Hum Reprod* 2012; 27 : 2698–2711. DOI: 10.1093 / humrep / des234.
[Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama CM, et al. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod* 2012; 27:2698–2711. doi: 10.1093/humrep/des234.
6. Hirsch M, Duffy J, Davis CJ, Nieves Plana M, Khan KS. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016; 123:1761–1768. doi: 10.1111/1471-0528.14055.
7. Zhang F, Liu XL, Wang W, Dong HL, Xia YF, Ruan LP, Liu LP. Expression of MMIF, HIF-1 α and VEGF in Serum and Endometrial Tissues of Patients

- with Endometriosis. *Curr Med Sci.* 2018 Jun;38(3):499-504. doi: 10.1007/s11596-018-1906-1. Epub 2018 Jun 22.
8. Wang L, Huang W, Ren C, Zhao M, Jiang X, Fang X, et al. Analysis of serum microRNA profile by solexa sequencing in women with endometriosis. *Reprod Sci* 2016; 23:1359–1370.
 9. Chen Y, Zhu HL, Tang ZW, Neoh KH, Ouyang DF, Cui H, et al. Evaluation of circulating endometrial cells as a biomarker for endometriosis. *Chin Med J* 2017; 130:2339–2345. doi: 10.4103/0366-6999.215325. [PMC free article]
 10. Rizner TL. Noninvasive biomarkers of endometriosis: myth or reality? *Expert Rev Mol Diagn* 2014; 14:365–385.
 11. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Cd012179.
 12. Флорова М.С. Роль ростовых факторов в патогенезе эндометриоза // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — No 3. — С. 71–80.
[Florova M.S. The role of growth factors in the pathogenesis of endometriosis // *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* - 2019. - Т. 68. - No 3. - P. 71–80.]
 13. Mueck OA. Dienogest: an oral progestogen for the treatment of endometriosis. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2011;6(1):5-15.
 14. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51: 1-15.
 15. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol.* 2010;3(2): 93-110.
 16. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14(2):422-469.

17. Rokitansky C. Über Uterusdrüsen-Neubildung in Uterus-und Ovarial-Sarcomen. (On the neoplasm of uterus glands on uterine and ovarian sarcomas). *Z Ges Aerzte Wien*. 1860;16:577-581.
18. Intellectual Development of Carl Von Rokitansky. A History of Endometriosis. Springer, London; 2011.
19. Cullen TS. Adenomyoma of the uterus. Philadelphia, WB: Saunders; 1908.
20. Cullen TS. Adenomyoma of the rectovaginal septum. *JAMA*. 1914;62(11): 835-839.
21. Ja S. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary; Their importance and specially their relation to pelvic adenomas of the endometrorial type. *Arch Surg*. 1921;3: 245- 323.
22. Endometriosis: pathogenesis and treatment. Harada T, eds. Springer, Japan; 2014.
23. Endometriosis: pathogenesis and treatment. Harada T, eds. Springer, Japan; 2014.
24. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol*. 1927;3(2): 93-110.
25. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927;14(2):422-469
26. Benagiano G, Brosens I. Who identified endometriosis? *Fertil Steril*. 2011;95(1):13-16.
27. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil steril*. 2012;98(3):511-519.
28. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okamura H. Coelomic metaplasia theory of endometriosis evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;47 Suppl 1:18-22.
29. Meyer, R. Zur Frage der heterotopen Epithelwucherung, insbesondere des Peritonealepithels und in den Ovarien. *Virchows Archiv für*

- Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin.
1924;250(3):595-610.
30. Halban J. Metastatic hysteroadenosis. Wiener Klinische Wochenschrift.
1924;37:1205-1206.
31. Mechsner S, Weichbrodt M, Riedlinger WF, Kaufmann AM, Schneider A,
Köhler C. Immunohistochemical evaluation of endometriotic lesions and
disseminated endometriosis-like cells in incidental lymph nodes of patients
with endometriosis. Fert Steril. 2010;94(2):457-463.
32. Савицкий Г. А. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-
морфологические исследования) / Г. А. Савицкий, С. М. Горбушин –
СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2002. – 170 с
[Savitsky G. A. Peritoneal endometriosis and infertility (clinical and
morphological studies) / G. A. Savitsky, S. M. Gorbushin - SPb .: "ELBI-
SPb", 2002. - 170.]
33. Singh K. B, Coexistence of polycystic ovary syndrome and pelvic
endometriosis./ K.B. Singh, Y. C. Patel , J. H. Wortsman // Obstetrics
and gynecology. – 1989. – Vol. 74, №4. – P. 650-652.
34. Androstenedione up-regulation of endometrial aromatase expression via local
conversion to estrogen: potential relevance to the pathogenesis of
endometriosis / O. Bukulmez [et al.] // The Journal of clinical endocrinology
and metabolism. – 2008. – Vol. 93, № 9. – P. 3471-3477.
35. Anichkov N. M. Combination of uterine adenomyosis with leiomyoma / N.
M. Anichkov, V. A. Pechenikova // Arkhiv patologii. – 2005. – Vol. 67, №
3. – P. 31-34.
36. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of
autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue
syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey
analysis. Hum Reprod. 2002;17(10):2715-2724.

37. Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Role of natural killer cell activity in the pathogenesis of endometriosis. *Curr Med Chem.* 2011;18(2):200-208.
38. Christodoulakos G, Augoulea A, Lambrinouadaki I, Sioulas V, Creatsas G. Pathogenesis of endometriosis: the role of defective 'immunosurveillance'. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2007;12(3):194-202.
39. Koninckx PR, Donnez J, Brosens I. Microscopic endometriosis: impact on our understanding of the disease and its surgery. *Fertil Steril.* 2016;105(2):305-306.
40. Donnez J, Binda MM, Donnez O, Dolmans MM. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016;106(5): 1011-1017.
41. Lin WC, Chang CY, Hsu YA, Chiang JH, Wan L. Increased risk of endometriosis in patients with lower genital tract infection: a nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(10):e2773.
42. Heidarpour M, Derakhshan M. Prevalence of high-risk human papillomavirus infection in women with ovarian endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(1):135-139.
43. Javert CT. Observations on the pathology and spread of endometriosis based on the theory of benign metastasis. *Am J Obstet Gynecol.* 1951;62(3):477-487.
44. Эл-Джефут М., Артымук Н.В. Новое о теориях патогенеза эндометриоза // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4, №3. С. 77-82 [El-Jefut M., Artymuk N.V. New about the theories of endometriosis pathogenesis // Fundamental and clinical medicine. 2019. Vol. 4, No. 3. S. 77-82.].
45. Groothuis PG, Nap AW, Winterhager E, Grümmer R. Vascular development in endometriosis. *Angiogenesis.* 2005;8:147–56.

46. Collette T, Maheux R, Mailloux J, Akoum A. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in the eutopic endometrial tissue of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2006;21:3059–67.
47. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:49.
48. Gargett CE, Lederman F, Heryanto B, Gambino LS, Rogers PA. Focal vascular endothelial growth factor correlates with angiogenesis in human endometrium. Role of intravascular neutrophils. *Hum Reprod.* 2001;16:1065–75.
49. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор, 2017:615.
[Yarmolinskaya M.I., Ajlamazyan E.K. Genital endometriosis. Different aspects of the problem. SPb.: Eko-Vektor, 2017:615 (in Russ.)].
50. Hull M., Charnock-Jones D., Chan C. et al. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003;88(6):2889–2899.
51. Soares S., Martínez-Varea A., Hidalgo-Mora J., Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. *Fertility and Sterility.* 2012;98 (3):529–555.
52. Nanda A, K T, Banerjee P, Dutta M, Wangdi T, Sharma P, Chaudhury K, Jana SK. Cytokines, Angiogenesis, and Extracellular Matrix Degradation are Augmented by Oxidative Stress in Endometriosis. *Ann Lab Med.* 2020 Sep;40(5):390-397.
53. Кондратьева П.Г., Соколов Д.И., Колобов А.В., Кветной И.М., Ярмолинская М.И., и др. Участие факторов ангиогенеза в развитии наружного генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007;3:70-74.
[Kondrat'eva PG, Sokolov DI, Kolobov AV, Kvetnoi IM, Yarmolinskaya MI, i dr. Uchastie faktorov angiogeneza v razvitii naruzhnogo genital'nogo

- endometrioza. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2007;3:70- 74. (In Russ.).]
- 54.Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных / Под ред. Л.В. Адамян. — М.; 2013. — 86 с.
[Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitatsiya. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh. Ed by L.V. Adamyan. Moscow; 2013. 86 p. (In Russ).]
- 55.Graciela Krikun Endometriosis, Angiogenesis and Tissue Factor. Scientica. 2012;10.
- 56.Becker C., Sampson D., Rupnick M. et al. Endostatin inhibits the growth of endometriotic lesions but does not affect fertility. Fertility and Sterility. 2005;84:1144– 1155.
- 57.Hull M., Charnock-Jones D., Chan C. et al. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003;88(6):2889–2899
- 58.Park A., Chang P., Ferin M. et al. Inhibition of endometriosis development in rhesus monkeys by blocking VEGF receptor: A novel treatment for endometriosis. Fertility and Sterility. 2004;82:71
- 59.Moraloglu Ö., Işık H., Kılıç S. et al. Effect of bevacizumab on postoperative adhesion formation in a rat uterine horn adhesion model and the correlation with vascular endothelial growth factor and Ki-67 immunopositivity. Fertility and Sterility. 2011;95(8):2638–2641.
60. Ярмолинская М.И. , Сусллова Е.В. , Флорова М.С. , Молотков А.С. Применение агониста дофамина каберголина в терапии хирургически индуцированного эндометриоза у крыс. РМЖ. Мать и дитя №2 от 20.12.2018 стр. 132-136
[Yarmolinskaya M.I. , Suslova E.V. , Florova M.S. , Molotkov A.S. The use of the dopamine agonist cabergoline in the treatment of surgically induced

- endometriosis in rats. Breast cancer. Mother and Child No. 2 of 20.12.2018 p. 132-136]
61. Адамян, Л. В. Эндометриозы : Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. — М.: Медицина, 2006. - Изд. 2-е, перераб. и доп. – 416 с.
[Adamyanyan, L.V. Endometriosis: A Guide for Physicians / L.V. Adamyanyan, V.I. Kulakov, E.N. Andreeva. — М.: Medicine, 2006. - Ed. 2nd, rev. and add. - 416 p.]
62. The American Fertility Society. Classification of endometriosis. Fertil Steril. 1979;32(5-6):633-4.
63. The American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. Fertil Steril.
64. Cook, A.S., Adamson, G.D. The Role of the Endometriosis Fertility Index (EFI) and Endometriosis Scoring Systems in Predicting Infertility Outcomes. Curr Obstet Gynecol Rep 2, 186–194 (2013).
65. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-529. Published 2019 Apr 23.
66. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. Fertil Steril. 2008;89(3):538-545.
67. Tomassetti C., Bafort C., Meuleman C., et al. Reproducibility of the endometriosis Fertility Index: a prospective inter/intra-rater agreement study. //BJOG.-2019
68. Коган Е.А. , Акопова Е.О., Унанян А.Л. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений. ПРОСТРАНСТВО И ВРЕМЯ 1 (27)/2017
[Kogan E.A. , Akopova E.O., Unanyan A.L. Infertility in Endometriosis: A Brief Outline of Contemporary Concepts. SPACE AND TIME 1 (27) / 2017]

69. Колотовкина А.В., Калинина Е.А., Коган Е.А. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриозом ассоциированным бесплодием (обзор литературы) // Консилиум медикум. 2012. № 4. С. 74–79
[Kolotovkina A.V., Kalinina E.A., Kogan E.A. Morphofunctional features of the endometrium in patients with endometriosis-associated infertility (literature review) // Consilium Medikum. 2012. No. 4. P. 74–79]
70. Фархат К.Н., Савилова А.М., Макиян З.Н., Адамян Л.В. Эндометриоз: роль стволовых клеток в развитии заболевания (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2016. Т. 22. № 1. С. 20–27.
[Farhat K.N., Savilova A.M., Makiyan Z.N., Adamyan L.V. Endometriosis: the role of stem cells in the development of the disease (literature review) // Problems of reproduction. 2016. T. 22. No. 1. P. 20–27.]
71. Clement PB. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol.* 2007;14(4):241–260.
72. Tompsett J. Ultrasound-Based Endometriosis Staging System: Validation Study to Predict Complexity of Laparoscopic Surgery // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2019. – Vol. 26, №3. – P. 477–483
73. Chapron C, Cravello L, Chopin N, Kreiker G, Blanc B, Dubuisson JB. Complications during set-up procedures for laparoscopy in gynecology: open laparoscopy does not reduce the risk of major complications. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica* 2003;82:1125-9.
74. Frishman GN, Salak JR. Conservative surgical management of endometriosis in women with pelvic pain. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2006;13:546-58.
75. Демидов В. Н., Зыкин Б. И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. М.: Медицина, 1990. с. 220
[Demidov VN, Zykin BI. Ultrasound diagnostics in gynecology. M.: Medicine, 1990. p. 220. In Russian].

76. Piketty M, Chopin N, Dousset B et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the firstline imaging examination. *Hum Reprod.* 2009;24(3):602–607.
77. Guerriero S, Ajossa S, Minguez JA et al. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(5):534–545.
78. Coutinho A Jr, Bittencourt LK, Pires CE et al. MR imaging in deep pelvic endometriosis: a pictorial essay. *Radiographics.* 2011;31(2):549–567
79. Balleyguier C., Chapron C., Dubuisson J.B. et al. Comparison of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in diagnosing bladder endometriosis. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2002; 9 (1): 15–23.
80. Е.Н. Пучкова, Е.А. Мершина, В.Е. Синицын Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике тазового инфильтративного эндометриоза// Вестник рентгенологии и радиологии № 3, 2014, 24-34. [E.N. Puchkova, E.A. Merшина, V.E. Sinitsyn Possibilities of magnetic resonance imaging in the diagnosis of pelvic infiltrative endometriosis // Bulletin of roentgenology and radiology № 3, 2014, 24-34.]
81. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, et al. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):651–674. doi: 10.1093/humupd/dmq009.
82. Zhang F, Liu XL, Wang W, Dong HL, Xia YF, Ruan LP, Liu LP. Expression of MMIF, HIF-1 α and VEGF in Serum and Endometrial Tissues of Patients with Endometriosis. *Curr Med Sci.* 2018 Jun;38(3):499-504. doi: 10.1007/s11596-018-1906-1. Epub 2018 Jun 22.
83. Bobek V, Kolostova K, Kucera E. Circulating endometrial cells in peripheral blood. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 181:267–274.

84. Hirsch M, Duffy J, Davis CJ, Nieves Plana M, Khan KS. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016; 123:1761–1768.
85. Kim H, Choi YS, Kim JS, Kim S, Won BH, Won YB, Lee I, Lee JH, Yun BH, Seo SK, Park JH, Cho S, Shin JH, Lim JB, Lee BS. Identification of Serum Biomarkers for Diagnosis of Endometriosis Using Multiplex Immunoassays. *Reprod Sci.* 2020 May;27(5):1139-1147.
86. Nanda A, K T, Banerjee P, Dutta M, Wangdi T, Sharma P, Chaudhury K, Jana SK. Cytokines, Angiogenesis, and Extracellular Matrix Degradation are Augmented by Oxidative Stress in Endometriosis. *Ann Lab Med.* 2020 Sep;40(5):390-397.
87. Alexandra Vodolazkaia, M.D., Ph.D.,^a Betul Tuba Yesilyurt, Ph.D.,^{b,c} Cleophas Mutinda Kyama, Ph.D.,^d Attila Bokor, M.D., Ph.D.,^e Dominique Schols, et al. Vascular endothelial growth factor pathway in endometriosis: genetic variants and plasma biomarkers. *Fertility and Sterility*® Vol. 105, No. 4, April 2016 0015-0282/

Приложение

Печатные работы:

Шокулова З.Х. Оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста у женщин с наружным генитальным эндометриозом / З.Х. Шокулова // *Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье. XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, посвященная 25 медицинского факультета СПбГУ. Материалы научной конференции, Санкт-Петербург, 24 апреля 2021 года. – Санкт-Петербург. Общество с ограниченной ответственностью Издательский дом «Сциентиа», 2021. – С. 520-521*

Выступления:

Устный доклад на тему: Оценка уровня сосудистого эндотелиального фактора роста у женщин с наружным генитальным эндометриозом. / З.Х. Шокулова // *Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье. XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, посвященная 25 медицинского факультета СПбГУ. Секция «Охрана материнства и детства и ее биомедицинские основы (Акушерство и гинекология)».*

**ОЦЕНКА УРОВНЯ СОСУДИСТОГО
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА
В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ЖЕНЩИН
С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ**

Шокулова З., студ.

Санкт-Петербургский государственный университет,

Санкт-Петербург, Россия

Научный руководитель: Джемлиханова Л.Х., к.м.н., доц.

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) — один из самых активных ангиогенных медиаторов, играющий ключевую роль в патогенезе эндометриоза; стимулирует ангиогенез, контролирует патологическую неоваскуляризацию, что способствует имплантации и росту эндометриальной ткани в эктопических участках.

Цель исследования: оценить уровень сосудистого эндотелиального фактора роста в периферической крови у женщин с наружным генитальным эндометриозом.

Материалы и методы исследования. Был проведен анализ клинико-анамнестических данных 30 пациенток репродуктивного возраста с гистологически подтвержденным диагнозом НГЭ, в возрасте от 18 до 43 лет ($32,7 \pm 6,5$), и 30 здоровых женщин (контрольная группа), в возрасте от 19 до 41 года ($31,0 \pm 11,5$). У всех женщин было выполнено определение уровня СЭФР в крови методом ИФА, забор образцов крови проведен в фолликулярную фазу менструального цикла.

Результаты. В соответствии с пересмотренной классификацией Американского Общества Фертильности (R-AFS/ASRM) НГЭ I степени выявлен у 3,3% женщин, II степени у 10% женщин, III степени у 20% женщин, большинство пациенток имели IV степень — 66,7% женщин. У пациенток с НГЭ выявлено достоверное снижение уровня СЭФР в крови по сравнению с контрольной группой ($152,56 (13,61-413,55)$ vs $396,587 (48,25-827,09)$) ($p < 0,05$). Уровень СЭФР-А у женщин при I-II степенях тяжести НГЭ в сыворотке крови был выше при сравнении с женщинами из контрольной груп-