

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ**

На правах рукописи

ИБРАГИМОВА АЛИНА РИШАТОВНА

**ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ФАКТОРОВ РОСТА И АЛЬФА-2-
МИКРОГЛОБУЛИНА ФЕРТИЛЬНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ И
ЛЕЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Р.Б. Балтер

Самара – 2015

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|---------------|--|
| АМГФ | – альфа-2-микроглобулин фертильности |
| ВЗГ | – воспалительные заболевания гениталий |
| ВМК | – внутриматочный контрацептив |
| ВМС | – внутриматочные средства |
| ВРТ | – вспомогательные репродуктивные технологии |
| ГнРГ | – гонадотропный рилизинг-гормон |
| ГПП | – гиперпластические процессы |
| ДМК | – дисфункциональные маточные кровотечения |
| ЖКТ | – желудочно-кишечный тракт |
| ИФА | – иммуноферментный анализ |
| КОК | – комбинированные оральные контрацептивы |
| ЛГ | – лютеинизирующий гормон |
| МК | – маточное кровотечение |
| МКБ-Х | – международная классификация болезней десятого пересмотра |
| НТГ | – негормональная терапия |
| НЭС | – нейроэндокринно-обменный синдром |
| П | – прогестерон |
| ПШМ | – патология шейки матки |
| ПЭ | – перенос эмбриона |
| СПМН | – синдром предменструального напряжения |
| СЭФР | – сосудисто-эндотелиальный фактор роста |
| ТФР- α | – трансформирующий фактор роста α |
| ТФР- β | – трансформирующий фактор роста β |
| УЗИ | – ультразвуковое исследование |
| ФР | – фактор роста |
| ФСГ | – фолликулостимулирующий гормон |
| Э-17 β | – эстрадиол |
| ЭКО | – экстракорпоральное оплодотворение |
| ЭФР | – эпидермальный фактор роста |

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 5 |
| Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНЬЮ | 11 |
| 1.1. Значение факторов роста и гормонального профиля у женщин с эндометриозной болезнью | 11 |
| 1.2. Значение АМГФ (Альфа ₂ – микроглобулин фертильности) в диагностике фертильности у женщин..... | 17 |
| 1.3. Современные подходы к диагностике и терапии эндометриозной болезни..... | 19 |
| Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 46 |
| 2.1. Методы изучения клинического состояния больных с эндометриозной болезнью | 46 |
| 2.2. Методы определения факторов роста (ЭФР, СЭФР, ТФР-β) и АМГФ в сыворотке крови..... | 48 |
| 2.3. Методы определения гормонов (эстрадиола и прогестерона) в сыворотке крови | 50 |
| 2.4. Статистическая обработка материала | 51 |
| СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ | |
| Глава 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУПП | 52 |
| 3.1. Медико-социальный анализ..... | 52 |
| 3.2. Менструальная функция | 57 |
| 3.3. Соматическая и гинекологическая заболеваемость | 62 |
| Глава 4. СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ, УРОВЕНЬ ФАКТОРОВ РОСТА И АМГФ ДО ПРОВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНЬЮ | 67 |
| 4.1. Оценка гормонального профиля у женщин в группах до проведения лечения | 67 |
| 4.2. Исследование факторов роста до проведения терапии у женщин в сравниваемых группах..... | 74 |

| | |
|--|------------|
| 4.3. Определение АМГФ в сыворотке и менструальной крови женщин исследуемых групп до проводимой комплексной терапии..... | 79 |
| Глава 5. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН С УЧЕТОМ СОДЕРЖАНИЯ ФАКТОРОВ РОСТА, АМГФ И ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ | 82 |
| 5.1. Оперативное лечение | 82 |
| 5.2. Консервативное лечение | 85 |
| 5.3. Диспансеризация женщин с эндометриозом с учетом показателей факторов роста и АМГФ в сыворотке крови..... | 89 |
| ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 94 |
| ВЫВОДЫ | 115 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 116 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ | 118 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ | 145 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Согласно современному представлению эндометриоз – это мультифакторное дисгормональное иммунозависимое и генетически детерминированное заболевание, для которого характерно присутствие эктопического эндометрия с признаками клеточной активности и его разрастание [5,78]. Частота эндометриоза в популяции, по данным как отечественной, так и зарубежной литературы, колеблется от 1 до 50% [8, 37, 93]. Такой значительный разброс в данных объясняется несовершенной диагностикой, определенным стремлением к гипердиагностике эндометриоза, а также тем, что инвазивные эндоскопические методики не всегда используются для объективизации поставленного диагноза [28]. Эндометриоз может вызывать стойкий болевой синдром, что значительно ухудшает качество жизни женщины [72]. В то же время болевой синдром часто не отражает степени распространенности процесса [89, 121]. На протяжении всего времени изучения заболевания продолжает оставаться актуальной проблема бесплодия, ассоциированного с эндометриозом [16]. А возрастающая частота наблюдений «острого живота» при эндометриозе делает актуальной эту проблему не только для репродукции (в плане восстановления репродуктивной функции и повышения качества жизни супружеской пары), но и для ургентной медицины.

Несмотря на множество исследований, посвященных патогенезу указанной патологии, многие вопросы остаются нерешенными. Это затрудняет определение подходов к терапии эндометриоза и, соответственно, снижает её эффективность.

В патогенезе эндометриоза участвуют различные компоненты иммунной системы, которые в разные периоды заболевания могут иметь определяющее значение или играть второстепенную роль. Согласно последним данным, наибольшее внимание в изучении патогенеза заболевания сейчас уделяется исследованиям процессов неконтролируемой пролиферации клеток эндометрия, торможения апоптоза и активации неоангиогенеза, что и приводит

к формированию эндометриоидных гетеротопий. Именно эти компоненты патогенеза эндометриоза определяют его сходство с опухолевыми процессами [62,117, 156, 200, 221]. Учитывая непосредственное участие в перечисленных процессах факторов роста, особенно таких, как эпидермальный (ЭФР), трансформирующий (ТФР-β) и сосудисто-эндотелиальный (СЭФР) [187, 198], а также участие АМГФ как основного протеина позднего секреторного и децидуализированного эндометрия [66, 219], можно предположить, что изменение их содержания может отражать активность эндометриоидных гетеротопий и, следовательно, обуславливать клиническую картину заболевания. В связи с изложенным разработка вопросов патогенеза развития эндометриоидной болезни, современных критериев её диагностики и терапии имеет большое значение для практического здравоохранения и определяет цель диссертационного исследования.

Цель исследования – оптимизация терапии эндометриоидной болезни с учетом содержания факторов роста и АМГФ как критерия восстановления фертильности у женщин.

Задачи исследования:

1. Провести анализ медико-социальных характеристик женщин с эндометриоидной болезнью, сопоставив полученные данные с показателями контрольной группы здоровых женщин.
2. Исследовать специфические функции и преморбидный фон у обследуемых женщин.
3. Сопоставить уровень содержания прогестерона и эстрадиола у женщин выделенных групп.
4. Определить диагностическую ценность содержания факторов роста и АМГФ в сыворотке крови, акцентируя внимание на их соотношении при различной активности течения эндометриоза.

5. Оценить эффективность дифференцированной терапии состояния эндометрия в соответствии с характером изменений содержания факторов роста и АМГФ.

6. Разработать диагностический алгоритм для оценки степени активности клинически значимого эндометриоза у женщин.

Научная новизна работы. На основании проведенных исследований определены корреляционные связи между содержанием факторов роста и АМГФ в крови женщин с различными проявлениями эндометриоза. Соотношения указанных показателей указывают на активность течения патологического процесса.

Впервые предложено использование комплексного определения факторов роста и АМГФ в дифференциальной диагностике активности пролиферации эндометриоидных гетеротопий, определяющей клиническое течение заболевания.

Доказано, что при нормальной концентрации эстрадиола и прогестерона в периферической крови соотношение факторов роста и АМГФ может служить маркером в диагностике нарушения фертильности у женщин, страдающих эндометриозом.

В результате проведенных исследований разработан диагностический алгоритм активности эндометриоидных гетеротопий, позволяющий контролировать эффективность проводимой терапии.

Практическая значимость. На основании проведенных исследований разработан и внедрен диагностический алгоритм определения активности эндометриоидной болезни, основанный на комплексных показателях содержания факторов роста и АМГФ в периферической крови.

Включение указанного диагностического алгоритма в систему обследования женщин с эндометриоидной болезнью позволяет эффективно контролировать патогенетическую терапию с использованием современных

фармакологических средств и оценивать восстановление фертильности у таких пациенток.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Соотношение стероидных половых гормонов у женщин с эндометриозной болезнью не коррелирует с активностью и клиническими проявлениями патологического процесса.
2. Содержание факторов роста и АМГФ в сыворотке крови у женщин определяет активность пролиферации эндометриозных гетеротопий, а их соотношение является диагностическим маркером фертильности у таких пациенток.
3. Выбор метода терапии и её контроля при эндометриозной болезни должен осуществляться с учетом результатов исследования факторов роста и АМГФ как критерия восстановления фертильности после проведения терапии.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования и сформулированные на их основе рекомендации по вопросам диагностики и терапии эндометриозной болезни у женщин внедрены в лечебно-диагностическую работу ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №2 имени Н.А. Семашко», ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница №9», ГБУЗ «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции» (гинекологическое отделение), ГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» (кафедра ПО и семейной медицины), МУЗ ГКБ № 1 (перинатальный центр) г. Ульяновска, ООО «Симбирский клинико-диагностический центр» г. Ульяновска, (в приложениях).

Разработана и апробирована методика диагностики и оценки эффективности терапии эндометриозной болезни, основанная на показателях

содержания факторов роста и АМГФ. Теоретические положения, представленные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет». Материалы исследований рассматриваются при проведении семинарских занятий с интернами, клиническими ординаторами, врачами базовых медицинских учреждений, аспирантами (акты внедрения приложены).

Личный вклад автора заключается в проведении обследования 270 женщин репродуктивного возраста. Из них 128 женщин с эндометриозной болезнью (основная группа) и 142 практически здоровые женщины (контрольная группа). Методика клинического обследования пациенток указанных групп включала сбор анамнеза и объективное обследование, предполагающее проведение общеклинических, гормональных и иммуноферментных исследований. У всех женщин собраны медико-социологические данные с использованием специально разработанной анкеты (в приложениях).

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях кафедр № 1 и № 2 ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», кафедры акушерства и гинекологии Института профессионального образования, на конференции с международным участием «Молодые ученые XXI века – от современных технологий к инновациям», «Аспирантских чтениях 2014».

Диссертационное исследование апробировано на межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии № 1, 2, ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет».

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ в сборниках трудов всероссийских, областных и региональных научно-практических конференций, из них 3 – в журналах, реферируемых ВАК. Кроме того имеется программа поэтапных действий ведения и лечения женщин с бесплодием.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, главы с обзором литературы по теме, главы о материале и методах исследования, 3 глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, списка литературы, приложений.

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста, иллюстрациями служат 26 таблиц и 8 рисунков. В библиографическом списке представлены 248 литературных источников, из них 103 отечественных и 145 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

1.1. Значение факторов роста и гормонального профиля у женщин с эндометриозом

До настоящего времени эндометриоз является одним из наиболее распространённых заболеваний репродуктивной системы женщин [2, 106, 113]. В структуре гинекологической заболеваемости он находится на третьем месте после воспалительных процессов и миомы матки [3, 8, 10, 26]. Вместе с тем разброс частоты указанной патологии, по данным различных авторов, весьма велик – от 1 до 50%, что наиболее часто связано с несовершенной диагностикой патологического состояния, а также с определенным стремлением к гипердиагностике [28, 32, 134, 212]. С уверенностью можно сказать, что частота эндометриоза является объективной только у женщин, подвергнутых внутриполостному вмешательству по разным показаниям [4, 34, 36, 143]. В последнее время клиницисты при планировании лечебных и противорецидивных мероприятий всё чаще пользуются термином «эндометриозная болезнь», понимая под этим состояние, обуславливающее необходимость их проведения [13, 16, 22, 30, 192].

Поскольку эндометриоз чаще всего встречается у пациенток репродуктивного возраста – 25-40 лет (средний возраст больных с эндометриозными кистами составляет около 30 лет, а с внутренним эндометриозом – около 40 лет), наибольшее внимание в течении эндометриозной болезни заслуживает такое его клиническое проявление, как бесплодие [5, 40, 147, 154, 162].

Отметим, что у женщин, страдающих бесплодием и перенесших лапароскопию и лапаротомию, эндометриоз встречается в 20–25% случаев [15,

16, 155]. Эндометриоз нередко сочетается с миомой матки, гиперпластическими процессами [18, 43, 46, 53, 78, 240].

Множественные исследования, проводимые в целях поиска патогенеза эндометриоза, послужили основанием для ряда теорий, ни одна из которых до настоящего времени не в состоянии описать все патогенетические аспекты этого заболевания [3, 48, 177, 193]. В последние годы одним из направлений поисков путей патогенеза является исследование иммунной системы, в частности её надзорных функций, осуществляемых ростовыми факторами, цитотоксическими клетками и интерферонами [1, 4, 7, 9, 12, 67, 218].

Рассматривая участие факторов роста в патогенезе эндометриоза, следует отметить, что в соответствии с современной концепцией развития этого заболевания ангиогенез и неоваскуляризация считаются ключевыми моментами в его развитии [24, 26, 27, 62, 96, 110, 196].

В отдельных работах описано их участие в процессах ангиогенеза, распространения патологических эндометриоидных очагов за пределы половых органов женщины [6, 19, 20, 21].

В частности, показано, что основополагающими факторами роста, принимающими непосредственное участие в том числе и в фолликулогенезе, является СЭФР – связывающий гепарин димерный полипептидный ФР. В начале исследований СЭФР в чистом виде был выделен как вещество, способное усиливать проницаемость сосудов [25, 29, 50, 157, 198]. Далее было доказано его митогенное свойство для эндотелиальных клеток, еще позже было доказано, что СЭФР изменяет экспрессию нескольких протеолитических ферментов, участвующих в ангиогенезе [41, 64, 159, 199]. В процессе исследований были определены пять видов молекул СЭФР, четыре из которых – СЭФР 121, СЭФР 165, СЭФР 189, СЭФР 206 – образуются за счет альтернативного мРНК-сплайсинга одного гена, а пятый – СЭФР 145 – выявлен в эндометрии [68, 75, 188].

В организме человека присутствуют оба известных рецептора СЭФР – flt и KDR, которые экспрессированы преимущественно в эпителиальных клетках и

являются тирозинкиназами их клеточной поверхности. Рассматривая роль СЭФР в патогенезе эндометриоза, следует отметить, что для успешной имплантации и роста эндометриальной ткани необходимо новообразование сосудов [78, 79, 202, 204]. При этом импланты эндометрия сопровождаются повышенным кровоснабжением, а экстрагенитальные формы эндометриоза локализуются в местах, имеющих хорошо развитую сосудистую сеть, например в брюшине, коже и мышцах [82, 86, 92, 209]. При исследовании перитонеальной жидкости женщин, страдающих эндометриозом, было отмечено, что она обладает повышенной ангиогенной активностью по сравнению с перитонеальной жидкостью, полученной у женщин, не имеющих указанного заболевания [11, 83, 215]. Рядом авторов было высказано предположение, что уровень ангиогенной активности эндометрия, возможно, определяет вероятность имплантации и прогрессирования эндометриоза [76, 121, 123, 205].

Помимо стимуляции митогенной активности, СЭФР может оказывать и другие воздействия на эндотелиальные клетки, в частности стимулировать синтез и высвобождение протеаз и фактора Виллебранда, который, в свою очередь, является посредником адгезии тромбоцитов, участвует в коагуляции белков плазмы, высвобождающихся из кровеносных сосудов с повышенной проницаемостью [23, 98, 124, 132].

В работах последнего времени показано, что СЭФР присутствует в относительно высоких концентрациях в фолликулярной жидкости человека, при этом его идентифицировали как секреторный продукт клеток гранулёзы. Так, M. Antczak и соавт. [110] описывают субпопуляции клеток гранулёзы и *stimulus oophorus*, обладающие выраженной активностью и необычной морфодинамикой поведения, связанной с накоплением СЭФР, лептина и ТФР- β_2 . Эти клетки образуют множественные баллонообразные структуры, которые соединяются с их апикальными поверхностями посредством тонкого стебелька, образованного плазматической мембраной. Такой необычный апокриноподобный механизм имел место в свежесекретированных массах

человеческого кумулюса и клетках гранулёзы. Данный феномен сохранялся и в культуре. По предположению авторов, формирование присоединенной структуры представляет собой новый механизм накопления и секвестрации ФР, зафиксированный в пре- и поствуляторных фолликулах человека и связанный с порядком направленной секреции. Возможно, он играет определенную роль в обеспечении быстрого клеточного роста и дифференцировки во время роста фолликула и формирования желтого тела [208, 219, 226].

Рассматривая ЭФР, который является потенциальным митогеном, стимулирующим пролиферацию многих типов клеток, в том числе фибробласты, кератиноциты и эпителиальные клетки, отметим, что ЭФР локализуется в стромальных клетках эндометрия в течение пролиферативной фазы. Его уровень увеличивается в секреторную фазу. По данным одних исследователей, в секреторную фазу цикла ЭФР обнаруживается на поверхности эпителия и вокруг спиральных артериол, во время беременности – в децидуальном эпителии и в синцитиотрофобласте [87, 117, 122]. По данным других авторов, содержание ЭФР в эндометрии неизменно на протяжении всего менструального цикла.

В литературе показано, что ЭФР и родственный ему ТФР- α имеют общий рецептор, который кодируется геном *c-erb*. Рецептор ЭФР (РЭФР) представляет собой одновременно и тирозинкиназу, она активируется при взаимодействии рецептора с лигандом. Рецепторная тирозинкиназа физически связана с фосфотирозинфосфатазой. Эти два фермента не просто оказывают противоположное действие – тирозинкиназа фосфорилирует белки по тирозину, а фосфатаза дефосфорилирует; их согласованная активность обеспечивает баланс в передаче эффекторных сигналов, что необходимо для клеточного роста и дифференцировки [139, 222, 231].

Результатом фосфорилирования/дефосфорилирования ключевых клеток могут быть их активация/инактивация, открытие ионных каналов, экспрессия генов. Многие эффекты рецепторных тирозинкиназ опосредуются активацией проонкогена *ras*, *c-fos* и *c-myc*. В отдельных исследованиях было показано, что

высокое содержание рецепторов ЭФР нередко коррелирует с низким уровнем эстрогенных и прогестероновых рецепторов в эндометрии, что обуславливает низкую чувствительность к гормонотерапии [147, 229].

Структурным аналогом ЭФР, взаимодействующим с рецепторами ЭФР и конкурирующим с ними, проявляющим сильное митогенное действие, является ТФР- α . Как доказательство митогенного действия ТФР- α приводится в пример его присутствие во всех образцах биоптатов при раке эндометрия, в то время как ЭФР обнаруживается только в половине образцов [128, 129, 156, 247].

Отметим, что механизмы гормонального контроля ТФР- α , как и ЭФР, точно не определены. Некоторые исследователи отмечают роль андрогенов и инсулина в индукции синтеза ТФР- α .

ТФР- β в настоящее время представлен фактором β_1 (впервые обнаружен в тромбоцитах), фактором β_2 (выявлен в тромбоцитах, костной ткани и в некоторых клеточных линиях) и фактором β_3 (обнаружен во многих клеточных линиях, преимущественно мезенхимального происхождения) [173].

ТФР- β – мультифункциональный пептид, который хорошо как стимулирует, так и ингибирует клеточную пролиферацию и дифференциацию [234]. В отдельных экспериментальных работах с опухолевой трансформацией показано, какую роль играют ТФР- β_1 и ТФР- β_2 в процессе перехода доброкачественной гиперплазии в злокачественную [162, 239].

При изучении содержания ангиогенных факторов роста у больных с наружным генитальным эндометриозом в сыворотке крови в сопоставлении с перитонеальной жидкостью Н.В. Ермолова и соавт. (2006) выявили однонаправленное увеличение показателей по сравнению с контрольной группой, более выраженное в крови для СЭФР и ЭФР [42]. По данным авторов, уровень ТФР- β в перитонеальной жидкости оказался довольно высоким, а в сыворотке крови – пониженным по сравнению с показателями контрольной группы, что указывает на его повышенную продукцию в перитонеальной жидкости. По мнению авторов, полученные результаты говорят о высоком ангиогенном потенциале у пациенток с НГЭ. Повышение показателей данных

факторов роста в биологических жидкостях служит одним из патогенетических механизмов, запускающих развитие патологических реакций, приводящих к бесплодию [217].

Отметим, что, по данным литературы, перитонеальная жидкость при эндометриозе имеет свои особенности и обладает повышенной ангиогенной и митогенной активностью, которая может быть обусловлена изменением концентрации некоторых факторов роста [44, 130, 131, 153].

Основные клеточные элементы перитонеальной жидкости и источники факторов роста – макрофаги – при эндометриозе чаще существуют в активированной форме, в результате повышается их фагоцитарная и секреторная активность и перитонеальная жидкость приобретает способность поддерживать и стимулировать рост очагов эндометриоза и спаечный процесс [136, 158, 163, 165].

Изменение активности факторов роста может приводить к нарушению созревания фолликула и оплодотворения и, следовательно, быть причиной бесплодия. Некоторые из клеточных белков могут оказывать прямое токсическое действие на сперматозоиды и эмбрион [51, 137, 144, 145].

Таким образом, исследования, направленные на выявление возможного дисбаланса локальных регуляторов клеточного роста, в частности СЭФР, ЭФР и ТФР, позволят представить новые возможности совершенствования патогенетической терапии и профилактики рецидива эндометриоза [80, 216].

Кроме описанных выше регуляторов клеточного взаимодействия в патогенезе развития эндометриозной болезни важное место принадлежит эндокринной системе и нарушениям, описываемым как на уровне центральных регуляторных механизмов, так и местного ответа органов-мишеней и рецепторного аппарата [49, 52, 138, 140, 142].

Несмотря на большое число исследований, проводимых в указанном направлении, ряд вопросов патогенеза, обуславливающих клинику заболевания и характер распространения патологических очагов, остаётся недостаточно изученным. В связи с этим затруднено применение определенных

терапевтических схем, предусмотренных как для лечения клинических проявлений заболевания, так и для профилактики его рецидива.

1.2. Значение АМГФ (Альфа₂ – микроглобулин фертильности) в диагностике фертильности у женщин

Альфа₂ – микроглобулин фертильности (АМГФ) – специфический белок репродуктивной системы как женщин, так и мужчин. Местом синтеза АМГФ у женщин является эпителий желез эндометрия матки в лютеиновой фазе менструального цикла и децидуальная ткань плаценты. Впервые белок из децидуальной части плаценты человека был выделен Д.Д. Петруниным и соавт. в 1976 г. и назван α_2 -микроглобулином фертильности [70]. Впоследствии его переименовали в плацентарный α_2 -микроглобулин, α_2 -микроглобулин фертильности и, наконец, специфический α_2 -микроглобулин.

Для конкретизации терминологии Dell и соавт. предложили новое название белка – "гликоделин", отражающее его уникальную особенность – гликозилирование [141]. Следует отметить, что в зависимости от пола в гликозилировании были выделены различия: в амниотической жидкости выделена изоформа, которая получила название гликоделин-А, а соответствующая изоформа из семенной плазмы названа гликоделин-S. Проведенные иммунохимические и ДНК-исследования показали, что две изоформы гликоделина идентичны по первичной и третичной структуре белковой молекулы, по иммуногенности и некоторым физико-химическим свойствам. Различия связаны с процессом гликозилирования только по масс-спектрометрическому анализу, который показал, что гликоделин-S, в отличие от гликоделина-А, содержит много фруктозы. Кроме того, гликоделин-S не содержит сиазированных форм гликанов.

Биологическое действие изоформ тоже различается: так, гликоделин-А подавляет проникновение сперматозоида в zona pellucida. Ингибирование очищенным гликоделином А – дозозависимое и фактически полное при

концентрациях, выявляемых в маточных тканях и маточной жидкости в середине лютеиновой фазы цикла.

Последние исследования показывают, что гликоделин-А выполняет эту функцию при помощи уникальных олигосахаридных последовательностей на своих молекулах, которые не определяются на гликоделине-С из семенной плазмы. Гликоделин-А снижает фитогемагглютенин-индуцированную пролиферацию лимфоцитов, синтез ИЛ-1 и ИЛ-2, ингибирует активность естественных киллеров и Т-клеток. Это, наряду с данными о высокой концентрации гликоделина-А в околоплодной жидкости, указывает на его значимую роль в подавлении иммунного ответа матери на развитие эмбриона [207].

По мнению некоторых авторов, иммунодепрессивное действие АМГФ осуществляется посредством блокирования подобных селективных рецепторов на различных клетках-мишенях [31, 38].

Согласно общепринятым лабораторным стандартам у здоровых небеременных женщин концентрация белка в сыворотке крови варьирует от 8 до 40 нг/мл, причем пик концентрации приходится на лютеиновую фазу цикла. Поскольку АМГФ синтезируется в эндометрии, белок в значительных количествах 2-16 мкг/мл присутствует в менструальной крови у женщин с сохраненным овуляторным циклом.

При исследованиях, проводимых в плане определения содержания АМГФ именно как белка фертильности, было выявлено, что наличие АМГФ в менструальной крови является индикатором прошедшей овуляции.

В других акушерских и гинекологических ситуациях АМГФ также меняет свою концентрацию. Например, при потере беременности концентрация АМГФ в 50-100 раз превышает уровень белка в нормальной менструальной крови. В связи с этим тест на АМГФ может быть использован для дифференциальной диагностики маточных кровотечений и установления причины женского бесплодия.

Отдельными исследователями установлено, что увеличение содержания АМГФ в сыворотке крови отмечается при выраженном эндометриозе. В то же время при хроническом эндометрите отдельные авторы констатируют уменьшение содержания АМГФ в эндометриальном секрете в среднем в 5 раз по сравнению с нормой. Было установлено, что такое уменьшение особенно выражено при хроническом эндометрите с недостаточностью лютеиновой фазы (более чем в 20 раз по сравнению с нормой). Следует отметить, что при ановуляторных циклах АМГФ в секрете эндометрия не обнаруживается.

1.3. Современные подходы к диагностике и терапии эндометриозной болезни

Поскольку выше мы уже определились с термином «эндометриозная болезнь», в данной подглаве мы будем рассматривать только симптомные формы эндометриоза.

В современной гинекологии диагностика эндометриоза базируется как на классических клинических признаках, так и на специальных методах исследования, применяемых непосредственно для диагностики и\или исключения указанного диагноза. Общеизвестно, что жалобы пациентки напрямую зависят от локализации эндометриозных гетеротопий и могут как представлять собой «классическую тетраду» – меноррагия, дисменорея, диспареуния, бесплодие, так и ограничиваться жалобами только на бесплодие [56, 66, 69, 72].

Одним из самых доступных методов функциональной диагностики, применяемых в гинекологии, является измерение базальной температуры.

Simon P. (2011), проводивший исследования среди девочек, страдающих дисменореей, предлагает такой метод диагностики эндометриоза, как измерение базальной температуры. В норме кривая базальной температуры, будучи двухфазной, опускается ниже 37,0°C за 1-2 дня до наступления менструации [228]. При эндометриозе двухфазная кривая не снижается и во

время менструации, она остается высокой практически весь период менструации, снижаясь лишь к ее окончанию (признак Бенджамина) [71, 107]. Указанный метод диагностики является достаточно ценным в связи с его доступностью, ранней «настороженностью на эндометриоз», выявлением заболевания у подростков, возможностью ранней диспансеризации и профилактики бесплодия [105, 232]. Стоит сказать, что изначально Enrique Onetto за показания к эндоскопии принимал дисменорею и положительный признак Бенджамина. Интраоперационно эндометриоз был выявлен более чем в 50% случаев [149, 152]. Безусловно, диагностическая лапароскопия или лапаротомия – серьезное хирургическое вмешательство, однако необходимо стремиться к более раннему объективному выявлению и лечению эндометриоза, что можно считать одним из звеньев профилактики как данного заболевания, так и связанного с ним бесплодия [77, 81]. На приведенном ниже графике (рис. 1) отражена динамика базальной температуры при эндометриозе.

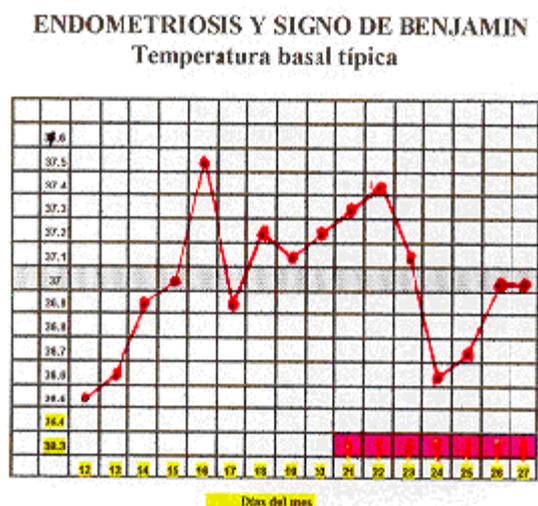


Рисунок 1. Динамика базальной температуры при эндометриозе

Помимо перечисленных диагностических критериев вспомогательными клиническими признаками эндометриоза могут служить и анамнестические признаки, такие как раннее менархе [73, 112], длительность менструального кровотечения более 6 дней и менструального цикла менее 27 дней [14, 116], обильные и болезненные менструации [244], указания на гинекологические

операции в анамнезе, особенно затрагивающие эндометрий (выскабливания полости матки, ручное обследование полости матки после родов, миомэктомия) [37, 133, 146, 227, 241]. Длительное течение первичного бесплодия при овуляторных циклах, проходимых маточных трубах, фертильной сперме и положительном посткоитальном тесте должно также насторожить лечащего врача: у такой пациентки высока вероятность наличия малых форм эндометриоза [101, 102, 114, 243].

Отметим, что по данным Endometriosis Zone, факторами, снижающими вероятность развития эндометриоза, могут стать большое число беременностей, закончившихся родами и сопровождающихся длительными (более 6 мес.) периодами грудного вскармливания, роды в молодом возрасте [118].

Из вспомогательных методов диагностики вследствие доступности, безвредности и неинвазивности одним из основных является ультразвуковое исследование [135,150]. Хотя этот метод имеет свои недостатки, поскольку, кроме характерной картины эндометриоидных кист и аденомиоза, наружный генитальный эндометриоз не имеет сонографических признаков, определяясь только во время эндоскопии [148, 210].

В последние 20 лет много работ посвящено ультразвуковой диагностике внутреннего эндометриоза. Их авторы указывают на наиболее характерные признаки внутреннего эндометриоза: увеличение матки (преимущественно за счет переднезаднего размера), утолщение ее задней стенки, появление в миометрии участков повышенной эхогенности, наличие небольших округлых анэхогенных включений (диаметром 0,2-0,6 см). При узловой форме эндометриоза на сканограммах заметны зоны повышенной эхогенности в миометрии. Они имеют круглую или овальную форму, ровные и не всегда четкие контуры, в ряде случаев в зоне повышенной эхогенности отмечаются небольшие анэхогенные включения.

Однако единого мнения об информативности данного метода в диагностике внутреннего эндометриоза нет. Точность выявления рассматриваемой патологии составляет 44,4 – 80% [39]. По результатам

исследования В.Н. Демидова и Б.И. Зыкина, постановка правильного диагноза внутреннего эндометриоза I степени оказалась возможной в 20% наблюдений, II степени – в 68% и III степени – в 88%.

Диагностике эндометриоза посвящено большое число исследований [85, 88, 89], но в них почти полностью отсутствуют сведения о возможности выявления начальных стадий заболевания (I–II степень распространенности), а также очаговой формы эндометриоза. По этой причине в обзоре представлены некоторые ультразвуковые признаки рассматриваемой патологии.

Согласно общим представлениям о диагностике эндометриоза ультразвуковое исследование следует проводить во вторую фазу менструального цикла, лучше всего за несколько дней до начала менструации. Особое внимание (особенно для диагностики начальных проявлений эндометриоза) следует обращать на состояние базального слоя эндометрия. При проведении эхографии предпочтение нужно отдавать трансвагинальному сканированию [150].

Выполненные исследования позволяют сформулировать следующие характерные признаки внутреннего эндометриоза I степени распространенности:

1. появление небольших (диаметром около 1 мм) анэхогенных трубчатых структур, идущих от эндометрия по направлению к миометрию;
2. наличие в области базального слоя эндометрия небольших гипо- и анэхогенных включений круглой или овальной формы диаметром 1-2 мм;
3. различия в толщине базального слоя эндометрия;
4. деформация и зазубренность либо изрезанность базального слоя эндометрия;
5. появление в миометрии, непосредственно примыкающему к полости матки, отдельных участков повышенной эхогенности (до 3-4 мм).

Толщина матки составляет в среднем $4,59 \pm 0,59$ см (при верхней границе нормы 4,2 см), а различие в толщине передней и задней стенок матки – $0,3 \pm 0,21$ см.

Наряду с данными признаками эндометриоз II степени распространенности проявляется на сканограммах:

1. в увеличении толщины матки до показателя, превышающего верхнюю границу нормы;
2. в утолщении одной стенки матки по сравнению с другой (на 0,4 см и более);
3. в появлении в миометрии, непосредственно примыкающем к полости матки, зоны повышенной неоднородной эхогенности различной толщины;
4. в наличии в зоне повышенной эхогенности небольших округлых анэхогенных образований диаметром 2-5 мм, а также жидкостных полостей различной формы и размеров, содержащих мелкодисперсную взвесь (кровь), а иногда и плотные включения небольшой эхогенности (сгустки крови).

Переднезадний размер матки при II степени распространенности эндометриоза колеблется от 4 до 6,4 см (в среднем $5,14 \pm 0,65$ см), наблюдается асимметрия стенок в пределах $0,8 \pm 0,25$ см.

Эндометриоз III степени распространенности характеризуется:

1. увеличением матки, в основном ее переднезаднего размера;
 2. увеличением толщины одной из стенок матки;
 3. наличием в миометрии зоны повышенной неоднородной эхогенности, составляющей более половины толщины стенки матки;
 4. обнаружением в области эхогенной зоны анэхогенных включений диаметром 2-6 мм или жидкостных полостей разной формы и размеров, содержащих мелкодисперсную взвесь;
 5. появлением в месте расположения патологического образования множественных средней и низкой эхогенности близко расположенных полос, ориентированных перпендикулярно к плоскости сканирования;
 6. выявлением в области переднего фронта сканирования зоны повышенной эхогенности и в области дальнего фронта – анэхогенной.
- Переднезадний размер матки составляет в среднем $5,99 \pm 1,18$ см.

При узловой и очаговой формах эндометриоза на сканограммах определяются следующие эхографические признаки данной патологии:

1. появление в стенке матки зоны повышенной эхогенности круглой или овальной формы с ровными контурами при узловой форме эндометриоза и с неровными – при очаговой;

2. наличие в ней небольших (диаметром 2-6 мм) анэхогенных включений или кистозных полостей, содержащих мелкодисперсную взвесь;

3. повышенная эхогенность возле переднего фронта образования и пониженная – возле дальнего;

4. выявление в патологическом очаге средней и низкой эхогенности близко расположенных полос, ориентированных перпендикулярно к плоскости сканирования;

5. деформация срединного маточного эха при подслизистом расположении узла. Толщина стенки матки при очаговой форме эндометриоза составляет в среднем $4,92 \pm 0,66$ см (индивидуальные колебания 3,6-5,9 см), а при узловой – 5,6 см (4-8,1 см). Различие в толщине передней и задней стенок матки при очаговой форме составляет в среднем 0,8-0,42 см и при узловой – $1,85 \pm 1,1$ см.

В целом поставить точный диагноз эндометриоза (чувствительность) оказалось возможным в 91,5% наблюдений, а его отсутствие (специфичность) – в 86%. Точность правильной диагностики составила в среднем 88,7%. Точность определения формы заболевания и его распространенности оказалась значительно ниже – 67% [39].

На основании представленных данных можно заключить, что эхография является информативным методом в диагностике эндометриоза. По данным авторов, ложноотрицательные результаты были получены только в 8,5% наблюдений, ложноположительные – в 14%. Менее надежные результаты получены при определении формы и степени распространенности заболевания (67%), что обусловлено не только сложностью интерпретации эхограмм, но и

определенным субъективизмом при проведении ультразвукового и морфологического исследований [135].

Наибольшие трудности в диагностике эндометриоза возникают при наличии множественных интерстициально расположенных миоматозных узлов. В подобных случаях при использовании эхографии не всегда возможно как установить, так и исключить указанную патологию.

При ультразвуковом обследовании часто приходится проводить дифференциацию между интерстициально расположенными миоматозными узлами и узловой формой эндометриоза. Клиницисты обращают внимание на то, что при анализе эхограмм необходимо иметь в виду: миома на сканограммах в основном имеет сниженную эхогенность, а аденомиозный узел – повышенную. При миоме границы образования чаще всего четкие, в то время как при эндометриозе – размытые. В некоторых случаях внутри миоматозных узлов наблюдаются небольшие кистозные включения, аналогичные тем, которые можно увидеть при УЗИ при узловой форме эндометриоза. Однако происхождение этих кистозных включений различно. Если первые из них представляют собой расширенные сосуды, то вторые – эндометриоидные кистозные включения. Выявление в указанных образованиях кровотока будет указывать на наличие миомы, а его отсутствие – на эндометриоз [150].

Кистозные полости больших размеров (более 0,6 см в диаметре) следует отличать от миомы с кистозной дегенерацией. При этом необходимо иметь в виду: при кистозной дегенерации миомы содержимое ее полости обычно бывает однородным, а при эндометриозе в ней почти всегда выявляется мелкодисперсная взвесь (кровь). При первом из этих двух патологических образований на его периферии визуализируется миоматозная ткань, тогда как при втором имеются признаки эндометриоза. Подчеркнем, что наличие в миометрии довольно больших по величине кист, содержащих мелкодисперсную взвесь, при отсутствии миомы является одним из наиболее надежных признаков эндометриоза.

Применение эхографии показывает: иногда при больших эндометриoidных узлах и эндометриозе III степени распространенности (особенно при локализации патологического процесса в задней стенке) пораженная ткань, как и при миоме, может изображаться почти полностью анэхогенной. В таких случаях следует обращать особое внимание на наличие вертикально расположенных по отношению к датчику эхогенных и анэхогенных полос. Если при эндометриозе эти полосы узкие и расположены компактно, то при миоме они шире и находятся на значительном расстоянии друг от друга.

При эхографии следует акцентировать внимание на толщине передней и задней стенок матки. Разница в их толщине 0,4 см и более при условии отсутствия гипертонуса или миомы матки может указывать на наличие эндометриоза. Причем вероятность данной патологии существенно возрастает при увеличении этой разницы [34].

В некоторых случаях при эхографии необходима дифференциация расширенных сосудов миометрия и небольших кистозных полостей при внутреннем эндометриозе. Следует учитывать, что если кистозные полости при эндометриозе имеют круглую или овальную форму, то расширенные сосуды – удлиненную. В расширенных сосудах довольно четко определяется кровоток, между тем как в эндометриoidных кистозных включениях он не обнаруживается.

Представленные нами критерии в большинстве наблюдений позволяют выявить внутренний эндометриоз. Однако иногда диагноз может оставаться неясным. Правильной диагностике в таких случаях может способствовать учет клинической картины заболевания (болезненные, обильные менструации и перименструальные скудные кровянистые выделения) [154, 189].

Иногда ложноотрицательные результаты обусловлены недостаточно тщательно проведенным морфологическим исследованием. Как правило, это наблюдается при небольших проявлениях эндометриоза. В такой ситуации рекомендуется точно указать зону поражения. Взятие материала для

гистологического исследования именно из этой зоны будет способствовать более точной диагностике.

Итак, использование эхографии позволит значительно повысить уровень диагностики внутреннего эндометриоза. Однако для решения этой задачи необходимы опыт врача и наличие соответствующего оборудования.

Ультразвуковое исследование, обладающее высокой информативностью, имеет большое значение при диагностике эндометриоидных кист. Точность диагностики рассматриваемой патологии при применении трансабдоминальной эхографии составляет 21-81%, трансвагинальной – 83,3% [39, 104, 150].

Односторонние кисты встречаются у 81% больных, двусторонние – у 19%. Чаще всего в пораженном яичнике имеется одна киста, две кисты констатированы в 16% наблюдений, три – в 2,5% и четыре – в 0,5%. В подавляющем большинстве случаев кисты локализуются сбоку и сзади от матки; расположение их над маткой фиксируется достаточно редко. Размеры кист колеблются в широких пределах – от 0,8 до 12 см. Однако в большинстве случаев они составляют в диаметре 2,5-7 см. Одной из особенностей эндометриоидных кист является значительная толщина стенок.

Содержимое кист яичника обычно характеризуется тем или иным уровнем эхогенности. Полностью анэхогенное образование отмечается крайне редко, что обусловлено значительным поглощением ультразвука расположенными выше тканями. Средняя эхогенность образования зафиксирована в половине наблюдений, повышенная – в трети, пониженная – в 16%. Если в яичнике имеется несколько эндометриоидных кист, то кисты, находящиеся ближе к датчику, могут иметь более высокую эхогенность, чем расположенные дальше от него [89].

В большинстве случаев содержимое кисты является однородным и представляет собой несмещаемую мелкодисперсную взвесь. Однако если киста имеет небольшие размеры (до 1,5 см в диаметре), содержащаяся в ней взвесь не всегда определяется четко, в связи с чем данное патологическое образование в своем акустическом изображении может напоминать опухоль.

Неоднородность внутренней структуры имеет различные акустические проявления. В основном это плотные пристеночные гиперэхогенные включения и включения средней эхогенности (сгустки крови) однородной структуры, которые в большинстве случаев имеют круглую или овальную форму и ровные контуры. Реже их форма удлинённо-овальная или неправильная.

Независимо от внутреннего строения эндометриоидных кист все они имеют высокий уровень звукопроводимости.

Наиболее характерный признак эндометриоидной кисты – наличие двойного контура образования. На сканограммах это проявляется в появлении на внутренней поверхности образования зоны повышенной эхогенности толщиной 0,2-0,5 см. Следует отметить, что двойной контур встречался в относительно больших кистах, с диаметром свыше 2,5 см.

Полученные данные свидетельствуют о том, что эндометриоидные кисты в большинстве случаев имеют характерные эхографические признаки. Наиболее надёжными из них могут являться:

1. относительно небольшие размеры кисты (в основном диаметр не превышает 7 см);
2. расположение кисты сзади и сбоку от матки;
3. наличие несмещаемой мелкодисперсной взвеси средней и повышенной эхогенности;
4. двойной контур образования.

Учет этих и других признаков позволяет правильно поставить диагноз эндометриоидных кист яичников в подавляющем большинстве случаев.

Но, несмотря на высокую информативность эхографии в определении эндометриоидных кист яичников, иногда при их дифференциации могут возникать трудности. Это актуально, когда речь идёт о муцинозной цистаденоме, зрелой тератоме, гематосальпинксе, абсцессе яичника и опухолях небольших размеров [190, 192].

В заключение отметим, что при дифференциации эндометриоидных кист и других патологических образований аналогичной акустической структуры

следует обращать особое внимание на строение их стенки. Наличие двойного контура образования практически всегда будет указывать на эндометриоидную кисту. Это наиболее надежный признак рассматриваемой патологии.

Следующим широко применяемым в современной гинекологии методом диагностики внутреннего эндометриоза является гистероскопия, которая проводится на 6-7-й день цикла или во II фазе при подозрении на гиперпластические процессы в эндометрии, до и после отдельного выскабливания [111, 125]. Гистероскопическая картина характеризуется неровными шероховатыми стенками матки, создающими грубый рельеф эндометрия (за счет гиперплазии базального слоя), единичными или множественными отверстиями (свищевые эндометриоидные ходы) округлой, овальной или линейной формы по боковым стенкам или в области дна, иногда картина напоминает "пчелиные соты" [119].

Гистеросальпингография с использованием водорастворимых контрастных веществ в настоящее время используется достаточно редко, однако до сих пор не утратила актуальности. Это исследование проводится обычно на 6-8-й день цикла, когда отторгшийся функциональный слой эндометрия не мешает проникновению контрастного вещества в эндометриоидные полости. Отдельные клиницисты считают целесообразным проводить гистеросальпингографию на следующий день после выскабливания, что повышает диагностическую ценность при I-II степени распространенности внутреннего эндометриоза. Рентгенологическая картина характеризуется наличием "законтурных" теней различной длины и формы, что зависит от локализации эндометриоидных очагов. При расположении очагов в истмико-цервикальном отделе "законтурная" тень начинается от края полости, постепенно расширяется и заканчивается тенью округлой и причудливой формы. Если очаги находятся в области дна матки, то направление теней вертикальное. Они напоминают ровные полоски и треугольники с основанием, обращенным к полости матки. При локализации очагов в маточных трубах

"законтурные" тени имеют вид точек, располагающихся за просветом маточной трубы. Длина теней – от 2-4 мм до 1-2 см [76].

В последние десятилетия современная медицина пользуется принципиально новыми диагностическими методами исследования: магнитно-резонансной томографией (МРТ) и компьютерной томографией (КТ) [183, 233, 246]. Эти методы высокоинформативны, неинвазивны, обладают высокой разрешающей способностью при диагностике объемных образований малого таза и их качественной оценке, что позволяет клиницистам более уверенно принимать решение при выборе консервативного или хирургического способа лечения при различных заболеваниях матки и придатков, особенно в дифференциальной диагностике эндометриoidных кист и глубокого тазового эндометриоза [236]. Однако высокая стоимость этих исследований заметно сдерживает более широкое их внедрение в клиническую практику. В клинической практике более широко стали использоваться такие методы, как малоинвазивная трансвагинальная гидролапароскопия (ТГЛ), фертилоскопия (гистероскопия+ТГЛ+тубоскопия), которые позволяют практически со 100%-ной точностью выставить диагноз и подтвердить его гистологическим исследованием биоптатов [200, 203, 237, 242].

В лабораторной диагностике нет достоверных признаков для определения эндометриоза [235, 245, 248], но в некоторых руководствах (В.И. Кулаков, Б.В. Леонов, 2001) определенное значение придается таким онкомаркерам, как СА-125, СЕА, СА-19-9, в комплексе для наиболее точного мониторинга больных до и после операции, а также на фоне лечения гормональными препаратами [59, 108, 151, 175, 178, 195].

Определение гормонов крови при эндометриозе также не выявляет специфических признаков, хотя в отдельных исследованиях показано, что для больных эндометриозом в отличие от здоровых женщин репродуктивного возраста характерно нарушение фолликулопродуцирующей функции яичников и взаимосвязи между гонадотропными и половыми гормонами [181, 197, 206]. Клинически это проявляется в наличии ановуляторных циклов, легкой степени

недостаточности эстрогенной насыщенности организма, изменении синтеза гонадотропинов (снижение базальной секреции ФСГ при повышении уровня ЛГ и пролактина) на фоне незначительного снижения секреции прогестерона [160, 166, 174, 184]. Данные изменения могут сохраняться и после проведения гормонотерапии эндометриоза [45]. Такая терапия может не только не улучшить, но и усугубить имеющиеся нарушения, что, несомненно, заставляет отнестись к обоснованию ее выбора наиболее тщательно.

В последние годы появилось много публикаций об изменениях в иммунной системе при эндометриозе [35, 168, 170, 185, 211]. В этом направлении наибольшее прогностическое значение имеют: практическое отсутствие В-лимфоцитов и естественных киллеров в перитонеальной жидкости, высокая концентрация макрофагов (что повышает концентрацию простагландинов) и антиспермальных антител в маточных трубах и перитонеальной жидкости, выработка клетками перитонеальной жидкости термолабильного фактора [169, 176].

Определенное значение имеют исследования молекулярно-биологических процессов апоптоза и пролиферации при эндометриозе [49, 52, 55, 59, 95, 99, 214]. Ряд исследований посвящен изучению процессов перекисного окисления липидов при эндометриозе [60].

В заключение следует отметить, что наиболее ценным и объективным в диагностике эндометриоза является лапароскопическое исследование, позволяющее выявить малые формы эндометриоза, которые невозможно определить другими методами обследования [33, 172, 186, 224].

Окончательный диагноз эндометриоза, согласно принципам доказательной медицины, устанавливается путем патоморфологического исследования материала. При этом выявляются следующие признаки: наличие эндометриальных желез и стромы на расстоянии более 2,5 мм от базального слоя эндометрия; реакция миометрия в виде гиперплазии и гипертрофии мышечных волокон; увеличение желез и стромы, окружающей гиперплазированные гладкомышечные волокна матки; наличие

пролиферативных и отсутствие секреторных изменений [84, 115, 171, 172]. Поставленный таким образом диагноз служит основанием для выбора и назначения последующей терапии [65, 90, 91].

Тактика ведения больных с эндометриозом, несмотря на многообразие трактовок в исследованиях и научных публикациях, в последнее время имеет тенденцию к систематизации [47]. Так, лечение генитального эндометриоза вне репродуктивных планов, как заболевания, ухудшающего качество жизни, может зависеть от следующих факторов:

- 1 – возраста больной, ее отношения к репродуктивной функции;
- 2 – психоэмоциональных, нервных и вегетососудистых нарушений;
- 3 – локализации, распространенности и тяжести течения эндометриоза;
- 4 – сочетания с гиперпластическими процессами в эндо- и миометрии;
- 5 – сопутствующей экстрагенитальной патологии;
- 6 – противопоказаний и переносимости гормональных препаратов [63, 179, 187, 224].

Лечение указанной группы больных включает основные этапы: хирургическое и гормональное лечение, реабилитационные мероприятия, направленные на устранение остаточных нарушений, восстановление трудоспособности и других видов социальной активности [57, 93, 94, 97, 167]. Причем в данной группе второй этап является обязательным только при наличии жалоб у пациентки, и терапия назначается строго дифференцированно, в зависимости от сопутствующей патологии. При случайном выявлении эндометриоза при эндоскопии можно ограничиться только хирургическим лечением: электро-, лазерной, плазменной коагуляцией (с использованием аргонового лучевого коагулятора) с последующей биопсией уничтожаемого очага [220, 225]. Выбор хирургического доступа зависит от опыта врача, технической оснащенности клиники, условий для производства операции, степени распространенности эндометриоза и вовлечения в патологический процесс соседних органов, а также общесоматического состояния пациентки [221, 230]. При наличии условий наиболее целесообразным доступом для

операции является лапароскопический при наружном генитальном эндометриозе, а при глубоком ретроцервикальном – лапароскопический в сочетании с влагалищным [223]. Бесспорными преимуществами лапароскопии являются: оптическое увеличение, проведение операции практически в условиях микрохирургии, уменьшение риска попадания в брюшную полость инородных тел и частиц (в виде талька, тампонов, шовного материала) в связи с применением биполярной коагуляции, лазерной вапоризации, обеспечивающих максимальный гемостатический эффект. Минимальная инвазия и операционная травма служат профилактикой спайкообразования, что имеет особое значение при выполнении реконструктивных пластических операций у бесплодных женщин. И, конечно же, главными преимуществами лапароскопической операции являются быстрое выздоровление больной, сокращение послеоперационного койко-дня и косметический эффект [63, 65].

При эндометриозе брюшины очаги удаляются по возможности острым путем с последующей обработкой ложа биполярным коагулятором. Если хирургическое удаление механическим путем сопряжено с риском ранения соседних органов и структур малого таза, то после биопсии для уточнения диагноза проводится по возможности полное уничтожение очагов эндометриоза с помощью коагуляции.

При эндометриоидных кистах яичников рекомендуется выполнять резекцию яичников в пределах здоровых тканей (независимо от размеров кисты) с вылушиванием капсулы и дополнительную обработку ложа с помощью биполярного коагулятора или лазера [69].

При глубоком ретроцервикальном эндометриозе лечение проводится только хирургическое, объем операции зависит от степени распространения, выраженности инфильтративного роста и вовлечения в патологический процесс стенки прямой кишки, сигмовидной кишки, ректовагинальной перегородки или мочеточников. Обязательным условием для операции при ретроцервикальном эндометриозе является предварительное исследование мочевой системы, ирригоскопия, ректороманоскопия и подготовка больной, как к операции на

кишечнике, в связи с высоким риском ранения последнего. Первым этапом является проведение, как с диагностической, так и с лечебной целью, иссечения очага эндометриоза влагалищным путем с последующим гистологическим исследованием удаленного очага. Одновременно с целью уточнения степени распространения эндометриоза проводится лапароскопия. При I-II стадиях распространения, когда эндометриозные очаги располагаются в пределах ректовагинальной клетчатки и прорастают в шейку матки и стенки влагалища с образованием мелких кист, удается, как правило, иссечь очаг эндометриоза в пределах здоровых тканей влагалищным доступом. При наличии криохирургической техники целесообразно произвести криодеструкцию ложа эндометриоза или обработку его с помощью расфокусированного пучка CO₂-лазера, что способствует абластичности операции, уменьшению числа рецидивов. Однако использовать криодеструкцию и лазерную технику необходимо с большой осторожностью, учитывая близость расположения мочеточников и прямой кишки. При III стадии распространения ретроцервикального эндометриоза, когда имеет место вовлечение в патологический процесс крестцово-маточных связок и серозного покрова прямой кишки, допустимо производство задней кольпотомии, иссечение эндометриозных очагов, в том числе крестцово-маточных связок и серозного покрова прямой кишки, с дополнительной крио-, лазерообработкой под контролем лапароскопии с ревизией органов малого таза. При IV стадии распространения, т.е. при вовлечении слизистой оболочки прямой кишки с инфильтрацией тканей, достигающей до стенок таза, у больных молодого возраста наиболее целесообразно иссекать очаг эндометриоза, не затрагивая область прямой кишки, с целью уменьшения объема эндометриозного инфильтрата с последующей массивной гормональной терапией. При отсутствии эффекта от гормонотерапии или отсутствии возможности ее проведения в связи с сопутствующими заболеваниями у женщин, не заинтересованных в беременности, производится пангистерэктомия в едином блоке с очагами эндометриоза. При упорных тазовых болях для ликвидации

болевого синдрома некоторые авторы предлагают использовать метод пресакральной неврэктоми, который существует в хирургии более 100 лет, но применяется лишь отдельными зарубежными учеными [161, 164, 189]. Метод достаточно травматичен, и отсутствуют достоверные данные, подтверждающие целесообразность его применения. Больше распространение в этих случаях получила операция пересечения крестцово-маточных связок как более безопасная и столь же эффективная.

Единственным радикальным методом лечения внутреннего эндометриоза является гистерэктомия [54, 191]. Следует учитывать степень распространенности эндометриоза. При тотальном вовлечении в патологический процесс стенок матки, особенно истмического отдела, проведение гормонотерапии, равно как и реконструктивных операций, нецелесообразно и неэффективно. В некоторых случаях, при наличии узловой формы у женщин, заинтересованных в беременности, производится иссечение узла с окружающими тканями (миомэктомия) с последующим послойным восстановлением стенки матки. Доступ возможен как лапароскопический, так и лапаротомический [82].

Можно выделить следующие абсолютные показания к хирургическому лечению эндометриоза:

1. эндометриоидные кисты яичников;
2. ретроцервикальный эндометриоз;
3. отсутствие эффекта от гормональной терапии, проводимой в течение 6 месяцев;
4. вовлечение в патологический процесс других органов и систем организма с нарушением их функции (кишечник, мочеточник и др.);
5. гнойное воспаление придатков матки, пораженных эндометриозом;
6. эндометриоз послеоперационного рубца и пупка.

Относительными показаниями к хирургическому лечению являются:

1. непереносимость гормональных препаратов, применяемых для лечения больных эндометриозом;

2. сочетание эндометриоза с некоторыми аномалиями развития половых органов, чаще всего рудиментарным замкнутым рогом матки;
3. сочетание эндометриоза с фибриомой матки, подлежащей хирургическому лечению;
4. генитальный эндометриоз на фоне не поддающейся лечению анемии [180].

Одним из частых осложнений реконструктивно-пластических операций в брюшной полости является образование послеоперационных спаек. По данным разных авторов, спайки после гинекологических операций образуются в 60-80% случаев. Особенно часто они встречаются после сочетанных реконструктивно-пластических вмешательств на матке, яичниках и маточных трубах, проводимых одновременно с рассечением спаек или коагуляцией очагов эндометриоза, вызывая стойкое нарушение репродуктивной функции. Оперативные вмешательства с применением эндоскопической техники и соблюдением принципов реконструктивной хирургии способствуют снижению частоты и плотности образования послеоперационных спаек [245].

При эндометриозе шейки матки производится крио- или лазеродеструкция эндометриоидных очагов с последующим назначением препаратов типа оральных контрацептивов или гестагенов в течение 4-6 месяцев. При вовлечении в патологический процесс цервикального канала целесообразно произвести его криодеструкцию [37].

С учетом современных представлений о патогенезе эндометриоидной болезни в комплекс терапии необходимо включать иммунокорректоры, витамины, антиоксиданты, ингибиторы простагландин-синтазы, дезагреганты, препараты для местной противовоспалительной и рассасывающей терапии, обезболивающие средства [127, 201].

При гормональном лечении используются также препараты, уменьшающие его отрицательное влияние на печень и поджелудочную железу [17]. Завершающий этап лечения обычно направлен на адекватную реабилитацию, в том числе и после оперативного лечения [58, 61, 194].

В том случае, когда речь идет о бесплодии, связанном с эндометриозом, гормонотерапия и хирургическое лечение приобретают равновеликое значение [72, 182]. Предложенная схема ведения больных с бесплодием, связанным с эндометриозом, в настоящее время рассматривается как стандарт действий всеми специалистами в области репродуктивной медицины. Указанная схема включает 4 этапа. Первым этапом терапии при подозрении на бесплодие, связанное с эндометриозом, является хирургическое лечение с применением всех вышеуказанных принципов, направленное на наиболее полное удаление всех очагов эндометриоза, выполняемое эндоскопическим доступом. Вторым этапом лечения служит назначение таким женщинам гормональной терапии на срок от 3 до 6 месяцев, в зависимости от распространенности эндометриоза и наличия противопоказаний к применению тех или иных препаратов. Третьим этапом терапии бесплодия, связанного с эндометриозом, у таких женщин является режим ожидания беременности в течение 1 года. При необходимости на данном этапе возможно проведение коррекции гормональных нарушений, выявленных ранее. При отсутствии беременности в течение года после окончания двухэтапного лечения таким женщинам рекомендовано лечение с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Все большее число клиницистов подчеркивает нецелесообразность режима ожидания беременности в течение более 1 года и повторного эндоскопического вмешательства взамен использования ВРТ [109, 238]. Практически все исследования последнего времени подтверждают необходимость послеоперационной гормонотерапии. Здесь же следует вернуться к диагностике эндометриоза и отметить, что необоснованным является назначение гормонотерапии без гистологической верификации диагноза [109, 126].

Еще одним из принципов гормонотерапии бесплодия, связанного с эндометриозом, можно считать начало лечения с наиболее эффективных препаратов, и лишь в последующем следует переходить на поддерживающую терапию, которая зависит всегда от конкретной ситуации [45, 47].

Препараты, применяемые для лечения эндометриоза, делятся на следующие группы:

- Оральные контрацептивы
- Прогестагены
- Антигонадотропины
- Агонисты гонадотропин рилизинг- гормона (аналоги гонадолиберинов) [2, 3, 8, 103].

Согласно рекомендациям (письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 апреля 2003 г. № 2510/3797-03-32) лечение бесплодия при наружном генитальном эндометриозе должно начинаться как можно раньше и включать в себя в качестве обязательных следующие компоненты:

– лапароскопическое разрушение эндометриоидных гетеротопий как фактора, поддерживающего функционирование порочного круга, усугубляющего течение заболевания;

– медикаментозное лечение, предпочтительно агонистами гонадолиберинов, назначаемых в течение 6 месяцев, независимо от степени распространения эндометриоза.

Проведение медикаментозного лечения больным в послеоперационном периоде позволяет:

- добиться rebound-эффекта после отмены медикаментозной терапии, который в значительной степени увеличивает шансы наступления беременности;
- обеспечить адекватную продолжительность так называемого периода временной атрофии имплантов, необходимого для полноценного развития и имплантации бластоцисты;
- устранить эндометриоидные гетеротопии, оставшиеся по каким-либо причинам после оперативной лапароскопии.

Восстановление репродуктивной функции после двухэтапного лечения с использованием аналогов гонадолиберина [59]:

- при 1-2 степени распространения эндометриоза – 52,1%;
- при 3-4 степени – 39,8%;
- при выжидательной тактике ведения (без гормонотерапии) – восстановление репродуктивной функции возможно в 29,4% случаев.

В настоящее время синтезировано более 2 тысяч аналогов ГнРГ и имеется более 12 коммерческих типов. Агонисты ГнРГ в 18-200 раз активнее натуральных субстанций [73, 76].

Связывание агонистов ГнРГ с рецепторами гипофиза – специфический и обратимый процесс. Родство агонистов с рецепторами намного больше, чем у натурального ГнРГ. Длительное назначение агонистов ГнРГ сначала ведет к связыванию значительной части ГнРГ рецепторов гипофиза, что проявляется в транзиторном повышении ЛГ, ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови, достигая максимума через 4 часа после введения аналогов. К 7-17 дням после введения аналогов снижаются уровни гонадотропинов и эстрадиола. В дальнейшем, по мере непрерывного введения аналогов, рецепторы исчезают с поверхности клеток гипофиза. Этот процесс достоверного уменьшения числа рецепторов получил название down-регуляции. Она характеризуется блокадой и низкой секрецией ЛГ. Следовательно, при непрерывном введении агонистов ГнРГ наблюдается двухфазный ответ гипофиза: 1 фаза – короткая стимуляция; 2 фаза – сенсibilизация и длительная блокада секреции гонадотропинов, обусловленная тем, что непрерывное введение агониста ГнРГ предупреждает появление новых рецепторов в количестве, необходимом для синтеза секреции ЛГ. Эта блокада является временной, обратимой и сопровождается аменореей. Поэтому аменорею на фоне применения агонистов ГнРГ принято называть «медикаментозной псевдоменопаузой», или «обратимой медикаментозной гонадэктомией», или «гипогонадотропным гипогонадизмом» [58, 61, 81]. Депо-формы (медленно высвобождающиеся микрокапсулы, или полимерные имплантаты) наиболее удобны для обеспечения длительного поступления

препарата. В большинстве депо-препаратов агонист находится в растворяющихся полимерных микрокапсулах. Продолжительность действия препарата зависит от размера использованных микрокапсул, а концентрация агониста в плазме в течение периода высвобождения из депо зависит от общей дозы агониста, находящегося в микрокапсуле. Сразу же после введения капсулы под влиянием биологических жидкостей в ней появляются микропоры, через которые выделяется агонист. Поэтому концентрация препарата в крови достигает определенного стабильного уровня медленно и постепенно. Депонированные формы, полученные в последние годы, обладают способностью выделять аГнРГ на протяжении 6-7 недель, обеспечивая подавление эстрадиола в течение примерно 30 дней [84].

Для агонистов гонадотропин рилизинг-гормона характерны побочные реакции, носящие обратимый характер. Они связаны с созданием в организме больных состояния гипогонадотропной гипоэстрогении. Среди частых нежелательных побочных эффектов агонистов гонадолиберина выделяют приливы (85-92%), потливость (48-90%), сухость во влагалище (50-60%), уменьшение либидо (35-45%), смену настроения (25-40%). Такие симптомы, как головная боль, депрессия, прибавка массы тела, наблюдаются гораздо реже (0-18%).

В отличие от даназола или 19-норстероидов, на фоне приема агонистов ГнРГ практически отсутствуют побочные эффекты андрогенного характера: акне, себорея, гирсутизм, изменение тембра голоса и др. Кроме того, нежелательное влияние этих препаратов не распространяется на функцию печени и почек, биохимические параметры (мочевина, электролиты, печеночные пробы) и липиды сыворотки крови, а также гематологические показатели. Особого внимания заслуживает воздействие агонистов гонадолиберина на состояние костной ткани. Многочисленные исследования, посвященные влиянию агонистов гонадолиберина на костную систему, подтверждают, что только длительное применение этих гормонов приводит к потере костной массы, главным образом за счет губчатого вещества.

Нарушения состояния костной ткани и другие побочные эффекты на фоне приема аналогов ГнРГ обратимы и полностью устранимы [90].

Развитие метода экстракорпорального оплодотворения ооцитов и переноса эмбрионов в полость матки женщины (ЭКО и ПЭ) позволило найти новый подход к лечению бесплодия при генитальном эндометриозе [91, 100, 102, 103]. Однако данные об исходах ЭКО и ПЭ у пациенток с генитальным эндометриозом противоречивы. Ряд авторов отмечает меньшую эффективность лечения методом ЭКО и ПЭ у пациенток с эндометриозом по сравнению с женщинами с другими факторами бесплодия (трубно-перитонеальный и др.), указывая на более низкое качество ооцитов. Это проявляется в снижении показателей их оплодотворяемости и последующего дробления развившихся в результате оплодотворения эмбрионов, у которых снижена способность к имплантации даже при "малых" формах наружного генитального эндометриоза (НГЭ).

Как показывает анализ исходов беременностей, лишь один из 10 проведенных циклов ЭКО и ПЭ приводит к рождению ребенка у женщин с аденомиозом и НГЭ IV стадии распространения. Несколько выше эта вероятность у женщин с НГЭ III стадии – 15,4% из расчета на один стимулированный цикл. Конечная эффективность лечения женщин с эндометриозом I-II стадии распространения в 1,5 раза меньше (21,5%), чем эффективность лечения женщин с трубно-перитонеальным бесплодием (37,3%). Достоверно больше репродуктивные потери у женщин с НГЭ IV стадии распространения и наличии аденомиоза. При этом более чем в половине случаев неудачных исходов (от 56 до 75%) во всех группах женщин отмечены неразвивающиеся беременности на ранних сроках (до 8 недель).

Проведенный анализ репродуктивных потерь свидетельствует о том, что они обусловлены не столько качеством эмбрионов или методикой проведения оплодотворения *in vitro*, сколько отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом пациенток программы ЭКО с эндометриозассоциированным бесплодием, их возрастом, клинико-гормональными особенностями женщины и

инфекционным статусом супружеской пары. Это требует более тщательного обследования и наблюдения во время беременности и обязательного проведения пренатальной диагностики различных заболеваний плода [5, 16, 212].

Таким образом, вероятность наступления беременности у женщин с эндометриозассоциированным бесплодием в циклах ВРТ зависит от локализации и стадии распространения генитального эндометриоза, вовлеченности в патологический процесс яичников и их способности адекватно реагировать на проведение гонадотропной стимуляции, количества, интенсивности дробления и способности к имплантации перенесенных в полость матки женщины эмбрионов [16].

Эффективность реализации программы ЭКО и ПЭ у женщин с бесплодием, обусловленным генитальным эндометриозом, зависит от того, насколько полноценно проведено лечение на всех предшествующих этапах. Факторами, повышающими вероятность наступления беременности, являются:

- двухэтапное комбинированное (оперативное и последующее медикаментозное) лечение заболевания вне зависимости от стадии его распространения до реализации программы ЭКО и ПЭ;

- отказ от выжидательной тактики и проведение ЭКО и ПЭ непосредственно после завершения лечения у женщин старше 37 лет со сниженными функциональными резервными возможностями яичников при сочетании НГЭ с аденомиозом;

- направление пациенток с эндометриозом, у которых эндоскопически выявлено нарушение проходимости маточных труб, на лечение методом ЭКО [5].

Пациентки с 1-2 степенью тяжести эндометриоза (по классификации AFS) в сочетании с другими факторами (трубным, мужским), могут направляться на ЭКО непосредственно после лапароскопии, но с обязательным применением агонистов гонадолиберина в длинных протоколах стимуляции [16, 28, 32].

Отметим, что критериями эффективности комплексного комбинированного лечения больных с генитальным эндометриозом являются отсутствие рецидивов и восстановление репродуктивной функции [100]. Исходя из современных взглядов на вопросы этиологии и патогенеза, многочисленных исследований оценки эффективности того или иного гормонального препарата, можно утверждать, что гормональная терапия любого вида дает лишь временный эффект. Помимо наступления беременности критерием излеченности эндометриоза принято считать отсутствие жалоб на боли, дисменорею и диспареунию в течение 5 лет после окончания лечения. К сожалению, рецидивирование или персистенция эндометриоза после проведенного лечения является одной из наиболее актуальных и обсуждаемых проблем в современной гинекологии, что связано с непредсказуемостью течения заболевания. Большинство авторов признают: при отсутствии метода, точно оценивающего адекватность выполненного вмешательства, удаление всего эндометриоидного субстрата не может гарантировать ни одна хирургическая методика, а тем более медикаментозная терапия. Вместе с тем, признавая роль системных нарушений в патогенезе эндометриоза, нельзя отрицать возможность появления эндометриоза *de novo*. По данным разных исследователей, частота рецидивирования эндометриоза варьирует от 2 до 47% [120]. Наиболее часто рецидивирует ретроцервикальный эндометриоз (19-45%), что обусловлено как трудностями определения границ поражения при инфильтративных формах эндометриоза, так и сознательным отказом от агрессивного подхода к удалению очагов, находящихся рядом с жизненно важными органами.

В последние годы представление об эндометриозе расширилось благодаря новым данным, однако многие аспекты этой весьма сложной проблемы еще нуждаются в уточнении.

Существенно повысились современные возможности диагностики эндометриоза, перспективными и обнадеживающими можно считать новые направления лечебного воздействия. Но, несмотря на открывающиеся перспективы, важнейшее значение для клинической практики имеет как можно

более раннее выявление заболевания и определение оптимальных сроков для хирургического вмешательства.

Сложной задачей представляется и профилактика эндометриоза, поскольку его первые проявления отмечаются уже в период полового созревания. Распространению эндометриоза может препятствовать ограничение инвазивных вмешательств, производимых на органах репродуктивной системы, а также своевременная и адекватная коррекция возникающих нарушений состояния данной системы. Большое значение при этом имеют снижение уровня стрессовых воздействий на женский организм и ликвидация очагов хронической инфекции.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на базе ГБУЗ СО «СГКБ №2 имени Н.А. Семашко», ГБУЗ «СОЦП» (гинекологическое отделение), ГБУЗ СО «СГКБ №9», клиничко- диагностической лаборатории Клиник СамГМУ. В процессе выполнения работы в период с января 2011 по декабрь 2013 г. было обследовано 270 женщин репродуктивного возраста. Из них 128 женщин страдали эндометриозной болезнью – они составили основную группу. 142 практически здоровые женщины с сохранённым овуляторным менструальным циклом вошли в группу контроля. Диагноз эндометриозной болезни ставился на основании наличия эндометриозных гетеротопий различной локализации, сочетающихся с болевым синдромом различной степени выраженности, нарушениями менструальной и репродуктивной функции. Критериями включения в основную группу являлось сочетание эндометриозных гетеротопий с клиническими проявлениями заболевания. Критерием исключения из основной группы являлось наличие эндометриозных гетеротопий, не имеющих клинических проявлений.

Возраст женщин обеих групп составлял от 19 до 45 лет, при этом средний возраст женщин основной группы составил $29,4 \pm 0,4$, средний возраст женщин группы контроля – $30,2 \pm 0,6$ ($p > 0,05$).

2.1. Методы изучения клинического состояния больных с эндометриозной болезнью

Клиническое обследование женщин с эндометриозной болезнью включало в себя сбор анамнеза, осмотр и дополнительные диагностические мероприятия, подтверждающие поставленный диагноз.

Все индивидуальные сведения, полученные от пациенток, выписывались нами в стандартную анкету (приложение 1). Полученные сведения дополнялись и уточнялись в процессе обследования и проводимого лечения.

Стандартная схема обследования женщин выделенных групп представлена ниже:

1. Фамилия, имя, отчество. Возраст. Образование. Вид деятельности. Рост. Вес.
2. Семейное положение. Возраст начала половой жизни. Контрацепция. Число и исходы беременностей в анамнезе у женщин.
3. Анамнестические данные о перенесенных соматических заболеваниях. Анамнестические данные о перенесенных гинекологических заболеваниях: менархе, длительность и характер менструальной функции, перенесенные гинекологические заболевания и операции. Наличие нейроэндокринных синдромов.
4. Визуальный общий и гинекологический осмотр, обследование на степень чистоты влагалищного содержимого, скрытые половые инфекции, цитологическое исследование шейки матки, кольпоскопия по показаниям.
5. Консультации специалистов (терапевта, невропатолога, эндокринолога, гастроэнтеролога) при наличии анамнестических указаний на патологию внутренних органов либо симптомов нарушения их функции.

В процессе установления диагноза всем женщинам проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и гениталий (в том числе для контроля овуляции и наличия жёлтого тела).

Учитывая клинические проявления эндометриозной болезни (в частности, бесплодие), проводилось обследование женщин по тестам функциональной диагностики (контроль базальной температуры, тест на овуляцию). В заключение выставлялся окончательный диагноз и, с учетом данных дополнительных исследований, назначалось лечение.

Метод измерения базальной (ректальной температуры): утром, сразу после пробуждения, пациентки в течение 10 минут измеряли температуру в прямой кишке на протяжении 3-х менструальных циклов. Трактовка

результатов осуществлялась по построенному графику. При нормальном (овуляторном) менструальном цикле температурный график представлял собой двухфазную кривую. В первую фазу температура определялась в пределах 36,5-36,8°C. Перед овуляцией (12-14 день идеального менструального цикла) температура снижалась на 0,3-0,5°C и колебалась в пределах 36,2-36,3°C, во второй фазе цикла ректальная температура повышалась до 37,0-37,5°C. Варианты температурных кривых трактовались следующим образом: при недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла гипертермическая фаза продолжалась менее 8 дней, температура поднималась ступенеобразно или периодически снижалась до значения менее 37°C.

При ановуляции температурная кривая оставалась монофазной.

На 10, 12, 14 и 16 дни менструального цикла проводили тест на овуляцию и контрольное ультразвуковое исследование гениталий.

Для получения объективного представления о состоянии общего здоровья женщин всем пациенткам проводилось общеклиническое лабораторное исследование, которое включало: общий анализ крови и мочи, определение групповой и резус-принадлежности крови, коагулограмму, определение содержания общего белка крови, билирубина, остаточного азота и мочевины, С-реактивного белка, АЛТ, АСТ, холестерина, глюкозы крови. На основании полученных данных в комплексе ставили диагноз, подбирали адекватную терапию.

2.2. Методы определения факторов роста (ЭФР, СЭФР, ТФР-β) и АМГФ в сыворотке крови

Исследование факторов роста в сыворотке крови проводилось нами иммуноферментным методом на автоматическом биохимическом и иммуноферментном анализаторе CHEM WELL, Chemistry + ELISA/ CHEMWELL (Combi). Нами использовались наборы Bender Medsystems (Австрия) и тест-системы "АМГФ-Фертитест-М" (Россия). Данные, полученные на проточном цитофлюориметре, анализировались с помощью программного

обеспечения Flow Cytomix, входящего в состав набора Bender Medsystems (Австрия) (таблица 1). Полученные данные о содержании АМГФ сопоставлялись с представленными нормативными показателями, также имеющимися в тест-наборах.

Таблица 1

Объем и методы исследований

| Определяемые показатели | Метод | Используемые наборы | Единицы измерения | Число исследований |
|--|--------------|--|--------------------------|---------------------------|
| Эпидермальный фактор роста (ЭФР) | ИФА | Bender MedSystems (Австрия) | пг/мл | 1194 |
| Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) | ИФА | Bender MedSystems® (Австрия) | пг/мл | 1194 |
| β-трансформирующий фактор роста (ТФР-β) | ИФА | Bender MedSystems® (Австрия) | пг/мл | 1194 |
| Альфа₂-микроглобулин фертильности (АМГФ) | ИФА | тест-система "АМГФ-Фертитест-М" (Россия) | нг/мл | 1194 |
| Всего | | | | 4776 |

Кровь у обследуемых женщин забирали из локтевой вены с 8 до 10 часов утра натощак, центрифугировали, сыворотку отделяли от форменных элементов и помещали в герметичные пробирки типа «эппендорф». До проведения тестирования пробирки с сывороткой хранились в морозильной камере при температуре –22-24°С. Последующее тестирование каждого образца проводилось в дуплете.

Следует отметить, что кровь забиралась в соответствии с днями менструального цикла: на 5-8, 12-14 и 21-23 дни. Женщинам с эндометриозом забор крови производился дважды – до назначения терапии и через 3 месяца её

проведения. В контрольной группе кровь забиралась однократно. Полученные результаты группировались в соответствии с задачами исследования и статистически обрабатывались.

2.3. Методы определения гормонов (эстрадиола и прогестерона) в сыворотке крови

Для определения влияния гормональной активности яичников на характер и особенности течения эндометриоза у 128 женщин, страдающих эндометриозом, было проведено определение содержания эстрадиола-17 β (Э) и прогестерона (П) в сыворотке крови. В качестве контрольных служили показатели 142 женщин, не страдающих эндометриозом и имеющих нормальный менструальный цикл.

Забор крови у всех женщин производился трижды в течение одного менструального цикла на 5-8, 12-14 и 21-23 дни менструального цикла. Обследование производилось до начала терапии женщин с эндометриозом. Забор крови проводился так же, как и для определения факторов роста: натошак, из локтевой вены в 8-10 часов утра.

Содержание гормонов в крови определялось на планшетном иммуноферментном анализаторе Stat Fax 3200 (Awarenes, США). Для определения гормонального профиля нами использовались: набор реагентов для иммуноферментного определения прогестерона в сыворотке крови (ИммуноФА-ПГ) (номер по каталогу ИФ-02-03) и набор реагентов для иммуноферментного определения эстрадиола в сыворотке крови (ИммуноФА-Эстрадиол) (номер по каталогу ИФ-02-08, ТУ 9398-322-11361534-03, регистрационное удостоверение ФСР 2008/02796). Усредненный показатель содержания гормонов, использованный при статистической обработке полученного материала, являлся средней величиной от результатов двух параллельных проб крови. Полученные результаты сопоставлялись с данными здоровых женщин и нормами лаборатории, прилагаемыми к набору реактивов.

В ходе выполнения работы произведено 540 определений яичниковых гормонов в сыворотке крови.

2.4. Статистическая обработка материала

Статистический анализ полученного в процессе выполнения работы материала и выбор статистических методов осуществлялся в соответствии с рекомендациями Боровикова В.П. (2003), Ребровой О.Ю. (2002) [74].

Для осуществления необходимой статистической обработки собранные первичные данные вносились в базу в виде таблиц-файлов, для обработки которых применялись возможности программы Statistica 6 (StatSoft Inc., США). Там же производилась первичная группировка материала, отдельные статистические расчёты.

Для всех параметров при статистической обработке построенных вариационных рядов вычислялись значения средней арифметической (M -Mean), среднеквадратического отклонения ($a = \text{Std. Dev.}$) и стандартная ошибка ($t = \text{Std. Error}$). Достоверность различий между показателями оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента.

Для создания рисунков-диаграмм кроме программы Statistica 6 использовались также программы Excel, Open Access и Paradox.

До начала вычислений проводилась проверка распределения выборки (тесты на нормальность) и удаление случаев со значениями-артефактами.

Статистическая гипотеза считалась достоверной при её уровне не менее $p < 0,05$. Отметим, что статистическая значимость различий принималась при соответствующем её уровне не менее чем по двум критериям. Кроме того, для установления значимости различий и её уровня использовали непараметрические критерии: критерий знаков и критерий Вилкоксона – для парных выборок; серийный критерий Вальда-Вольфовица, критерий Вилкоксона-Манни-Уитни и двухвыборочный тест Колмогорова-Смирнова – для непарных выборок.

Глава 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

3.1. Медико-социальный анализ

Для выполнения поставленных задач нами за период с января 2011 по декабрь 2013 г. на базе ГБУЗ СО «СГКБ №2 имени Н.А. Семашко», ГБУЗ «СОЦП» (гинекологическое отделение), ГБУЗ СО «СГКБ №9», клинико-диагностической лаборатории Клиник СамГМУ было обследовано 270 женщин репродуктивного возраста, из которых 128 пациенткам был поставлен диагноз эндометриозной болезни, – они составили основную группу. В качестве группы контроля были обследованы 142 практически здоровые женщины с сохранённым овуляторным менструальным циклом, обратившиеся в медицинское учреждение с целью подбора оптимального средства контрацепции.

Как было указано выше, все женщины в группах были в репродуктивном возрасте, при этом средний возраст в основной группе составил $31,6 \pm 0,5$ лет, в контрольной группе – $30,5 \pm 0,4$ года ($p > 0,05$). Распределение женщин в исследуемых группах по возрастным параметрам представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение женщин обследованных групп по возрасту (% к общему числу обследованных)

| Группы женщин | Число обследованных - % | | | |
|----------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|
| | 18 – 25 лет | 26 – 35 лет | 36 – 40 лет | 41 – 45 лет |
| Основная группа (n=128) | 6 $4,6 \pm 1,9$ | 96 $75,0 \pm 3,4$ | 18 $14,0 \pm 3,1$ | 8 $6,3 \pm 2,1$ |
| Контрольная группа (n=142) | 8 $5,6 \pm 1,9$ | 100 $70,4 \pm 3,8$ | 23 $16,2 \pm 3,1$ | 11 $7,7 \pm 2,3$ |
| p | $>0,05$ | $>0,05$ | $>0,05$ | $>0,05$ |

Примечание: р – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Как видно из данных, приведенных в таблице, распределение женщин по возрастным категориям в сравниваемых группах не имело достоверных различий.

Далее мы распределили женщин по социальному статусу (таблица 3).

Таблица 3

**Распределение женщин сравниваемых групп по социальному положению
(% к общему числу обследованных)**

| Группы женщин | Домашние хозяйки | Служащие | Рабочие | Частные предприниматели |
|----------------------------|------------------|----------------|--------------|-------------------------|
| Основная группа (n=128) | 41 32,0±4,1 | 54 42,2±4,4 | 4 3,1±1,5 | 29 22,7±3,7 |
| Контрольная группа (n=142) | 37 26,0±3,7 | 67 47,2±4,2 | 6 4,2±1,7 | 32 22,5±3,5 |
| p | <0,05 | >0,05 | >0,05 | - |

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Из данных, представленных в таблице, видно, что женщины обследуемых групп распределились следующим образом: в каждой группе большинство составили служащие, которых в основной группе 54 (42,2±4,4%), в контрольной группе – 67 (47,2±4,2%) (p>0,05). Второе место заняли домохозяйки: в основной группе их 41 (32,0±4,1%), в контрольной группе – 37 (26,0±3,7%) (p>0,05). Далее по численности идут предприниматели, которых в основной группе 29 (22,7±3,7%), в контрольной – 32 (22,5±3,5%) (p>0,05), и на последнем месте – представители рабочих профессий: в основной группе их 4 (3,1±1,5%) и в контрольной группе – 6 (4,2±1,7%) (p>0,05).

По уровню образования распределение женщин в группах также было достаточно однородным. Так, у большинства обследуемых женщин – высшее образование: в основной группе таких пациенток 88 (68,8±4,1%), в контрольной группе – 94 (66,1±3,9%) (p>0,05).

У 30 (23,4±3,7%) женщин в основной группе и у 31 (21,8±3,4%) в контрольной было среднее специальное образование ($p>0,05$).

Остальные пациентки являлись студентками высших и средне-специальных учебных заведений: в основной группе их 10 (7,8±2,3%), в контрольной группе – 17 (11,9±2,7) ($p>0,05$) (таблица 4).

Таблица 4

**Распределение женщин сравниваемых групп
по уровню образования**

| Образование | Число женщин в группах – % | | p |
|------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------|
| | Основная группа (n=128) | Контрольная группа (n=142) | |
| Высшее | 88 68,8±4,1 | 94 66,1±3,9 | >0,05 |
| Среднее специальное | 30 23,4±3,7 | 31 21,8±3,4 | >0,05 |
| Студенты | 10 7,8±2,3 | 17 11,9±2,7 | >0,05 |

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

По семейному положению нами также не было выявлено существенных различий в группах (таблица 5).

Таблица 5

**Распределение женщин основной и контрольной групп по семейному
статусу (% к общему числу обследованных)**

| Группы женщин | В регистрационном браке | В гражданском браке | Не замужем |
|-------------------------------|-------------------------------|------------------------|---------------|
| Основная группа (n=128) | 96 75,0±3,8 | 23 17,9±3,4 | 9 7,0±2,3 |
| Контрольная группа (n=142) | 103 72,5±3,7 | 25 17,6±3,2 | 14 9,8±2,5 |
| p | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Далее согласно программе исследования нами был собран анамнез сексуальной жизни и методов контрацепции. На начало половой жизни до 17 лет указали 39 (30,4±4,1%) женщин в основной и 47 (33,1±3,9%) в контрольной группе ($p>0,05$). Остальные женщины начали половую жизнь с наступлением совершеннолетия (таблица 6).

Таблица 6

**Возраст начала половой жизни у женщин основной и контрольной групп
(% к общему числу обследованных)**

| Группы женщин | Число обследованных – % | |
|-------------------------------|-------------------------|----------------|
| | До 17 лет | От 18 лет |
| Основная группа (n=128) | 39 30,4±4,1 | 89 69,5±4,0 |
| Контрольная группа (n=142) | 47 33,1±3,9 | 95 66,9±4,0 |
| p | >0,05 | >0,05 |

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Отметим, что к моменту обследования все женщины в основной и контрольной группе жили половой жизнью. Частота половых контактов, которая могла бы влиять на репродуктивную функцию, распределялась следующим образом: на половые контакты чаще одного раза в месяц указали 112 (87,5±2,9%) женщин в основной и 123 (86,6±2,7%) женщины в контрольной группе ($p>0,05$). Нерегулярная половая жизнь была у 16 (12,5±2,9%) женщин основной группы и у 19 (13,4±2,9%) контрольной группы ($p>0,05$).

Основная масса женщин основной и контрольной групп в период обследования имела одного постоянного полового партнера: 120 (93,8±2,1%) женщин в основной группе и 131 (92,3±2,3%) женщина в группе контроля ($p>0,05$). На двух и более половых партнеров указали 8 (6,3±2,1%) пациенток основной и 11 (7,7±2,3%) контрольной группы ($p>0,05$).

Рассматривая используемые методы контрацепции, сразу укажем, что, поскольку основную группу составили женщины с эндометриозной болезнью, одним из проявлений которой являлось бесплодие, 88 (68,8±4,1%) из них не использовали контрацепцию совсем. Из используемых средств контрацепции наиболее часто применялся Coitus interruptus, на что указали 15 (11,7±2,9%) женщин в основной и 71 (50,0±4,2%) женщина в контрольной группе (p<0,001), на втором месте был барьерный метод: 11 (8,5±2,4%) женщин в основной и 41 (28,9±3,8%) в контрольной группе (p<0,01). 8 (10,8±2,5%) пациенток в основной и 7 (4,9±1,8%) в контрольной группе (p>0,05) указали на периодическое использование КОК (в основном монофазных). Укажем, что в основной группе КОК использовались в основном в целях регуляции менструальной функции. 6 (8,6±2,5%) пациенток в основной и 18 (12,7±2,8%) в контрольной группе (p>0,05) являлись носителями ВМК, причем в основной группе это были женщины, у которых гормональная внутриматочная система «Мирена», содержащая левоноргестрел, применялась с лечебной целью. Оставшиеся 5 (3,5±1,6%) женщин в контрольной группе вообще не пользовались никакой контрацепцией (таблица 7).

Таблица 7

Распределение женщин сравниваемых групп по методам используемой контрацепции (% к общему числу обследованных)

| Группы женщин | ВМС | КОК | Барьерный метод | Coitus interruptus | Не использовали |
|----------------------------|----------------|---------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| Основная группа (n=128) | 6 8,6±2,5 | 8 10,9±2,7 | 11 30,4±4,0 | 15 11,7±2,9 | 88 68,8±4,1 |
| Контрольная группа (n=142) | 18 12,7±2,8 | 7 4,9±1,8 | 41 28,9±3,8 | 71 50,0±4,2 | 5 3,5±1,6 |
| P | >0,05 | >0,05 | >0,05 | <0,001 | <0,001 |

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Таким образом, учитывая отсутствие различий в группах по таким показателям, как социальное и семейное положение, возраст, используемые методы контрацепции, мы выделили две репрезентативные группы, что позволило считать полученные далее результаты обследования сопоставимыми.

Помимо социальных параметров наиболее важным фактором, влияющим на репродуктивную функцию и в какой-то степени определяющим её успешность, является состояние менструальной функции, соматического и гинекологического здоровья, о чем подробно сказано далее.

3.2. Менструальная функция

Анализ менструальной функции показал, что у женщин, входивших в сравниваемые группы, возраст менархе соответствовал средним российским показателям. Он составил в основной группе $13,3 \pm 0,2$ лет, в контрольной – $14,7 \pm 0,3$ лет ($p < 0,001$) (таблица 8).

Таблица 8

Распределение женщин сравниваемых групп по возрасту менархе (% к общему числу женщин в основной и контрольной группе)

| Группы женщин | Возраст менархе | До 11 лет | От 11 до 15 лет | 16 лет и более |
|------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------------|----------------|
| Основная группа (n = 128) | $12,9 \pm 0,2$ | 12 $9,4 \pm 2,6$ | 106 $82,8 \pm 3,3$ | $12,9 \pm 0,2$ |
| Контрольная группа (n = 142) | $13,8 \pm 0,1$ | 14 $9,9 \pm 2,5$ | 113 $79,6 \pm 3,4$ | $13,8 \pm 0,1$ |
| p | $<0,001$ | $>0,05$ | $>0,05$ | $<0,001$ |

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Учитывая значимость характера менструального кровотечения для женщин с эндометриозной болезнью, мы провели анализ длительности и объема кровопотери у обследуемых пациенток (таблица 9).

Таблица 9

**Продолжительность и характер десквамационной фазы
менструального цикла у женщин изучаемых групп
(% к общему числу женщин в каждой группе)**

| Характер менструации | Основная группа (n = 128) | Контрольная группа (n = 142) | p |
|--------------------------|------------------------------|------------------------------|--------|
| Кровопотеря до 50 мл | 6 4,7±1,9 | 11 7,7±2,3 | >0,05 |
| Кровопотеря 50-100 мл | 58 45,3±4,4 | 109 76,7±3,6 | <0,001 |
| Кровопотеря более 100 мл | 64 50,0±4,4 | 22 15,5±3,0 | <0,001 |
| До 3-х дней | 4 3,1±1,5 | 9 6,3±2,1 | >0,05 |
| 4 – 6 дней | 49 38,3±4,3 | 118 83,1±3,1 | <0,001 |
| 7 и более дней | 75 58,6±4,4 | 15 10,6±2,6 | <0,001 |

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Из представленных в таблице данных видно, что у половины женщин с эндометриозной болезнью менструации были обильными, в то время как у 109 (76,7±3,6%) женщин группы контроля – умеренными. Скудная кровопотеря была отмечена у 6 (4,7±1,9%) пациенток основной группы и у 11 (7,7±2,3%) женщин контрольной (p>0,05).

По длительности менструального кровотечения также были выявлены определенные различия. Так, у 75 ($58,6 \pm 4,4\%$) пациенток с эндометриозной болезнью менструации продолжались более 7 дней. В группе контроля такие сведения были получены только от 15 ($10,6 \pm 2,6\%$) женщин ($p < 0,001$).

Кроме того, 68 ($53,1 \pm 4,4\%$) пациенток с эндометриозной болезнью отметили альгоменорею, в то время как на болезненные менструации (преимущественно в первый день цикла) указали только 18 ($12,7 \pm 2,8\%$) женщин контрольной группы ($p < 0,001$). У остальных женщин в обеих группах менструации были безболезненными.

Исследование длительности менструального цикла показало, что по этому показателю также имелись определенные различия. В группе пациенток с эндометриозной болезнью средняя продолжительность менструального цикла составила $25,6 \pm 0,2$ дня, в группе контроля – $28,5 \pm 0,3$ дня ($p < 0,001$).

Детальное распределение женщин в группах по длительности цикла представлено в таблице 10. Так, в основной группе на менструальные циклы продолжительностью от 28 до 31 дня указали 37 ($28,9 \pm 4,0\%$) женщин, в контрольной группе – 61 ($42,9 \pm 4,1\%$) ($p < 0,05$). Антепонирующий менструальный цикл (23-27 дня) регистрировался у 69 ($53,9 \pm 4,4\%$) пациенток основной группы и у 38 ($26,7 \pm 3,7\%$) женщин группы контроля ($p < 0,01$). На длительность цикла более 32 дней имелись указания у 22 ($17,2 \pm 3,3\%$) и 40 ($28,1 \pm 3,1\%$) женщин соответственно ($p < 0,05$) (таблица 10).

**Продолжительность менструального цикла у женщин выделенных групп
(% к общему числу женщин в каждой группе)**

| Профессиональные группы | Число обследованных по продолжительности цикла | | |
|---------------------------------|--|----------------|----------------|
| | Антепонирующий | Идеальный | Постпонирующий |
| | абс. число – % | абс. число – % | абс. число – % |
| Основная группа (n = 128) | 69 53,9±4,4 | 37 28,9±4,0 | 22 17,2±3,3 |
| Контрольная группа (n = 142) | 38 26,7±3,7 | 61 42,9±4,1 | 40 28,1±3,8 |
| p | <0,01 | <0,05 | <0,05 |

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Поскольку одним из характерных симптомов эндометриозной болезни является нарушение специфических функций женского организма, нами была проанализирована репродуктивная функция у женщин сравниваемых групп.

В процессе обследования нами было установлено, что у большинства женщин группы контроля репродуктивная функция сохранена, в то время как характерным признаком эндометриозной болезни являлось бесплодие. Число и исходы беременностей, имевшихся в анамнезе у женщин выделенных групп, представлены в таблице 11.

**Число и исходы беременностей в анамнезе у женщин сравниваемых групп
(среднее значение – к-во на 1 женщину, $M \pm m$)**

| Группы женщин | Количество родов | Количество медицинских аборт | Количество ранних выкидышей | Количество поздних выкидышей | Количество беременностей |
|----------------------------|------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|
| МКБ | 0.80 | 0.04.1 | 0.03.1 | 0.03.4 | Z.32.1 |
| Основная группа (n=128) | 49 0,3±0,1 | 52 0,4±0,1 | 34 0,3±0,1 | 4 0,03±0,01 | 139 1,1±0,1 |
| Контрольная группа (n=142) | 217 1,5±0,2 | 379 2,7±0,1 | 16 0,1±0,1 | - | 612 4,3±0,1 |
| p | <0,001 | <0,001 | >0,05 | - | <0,001 |

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Как мы видим, в таблице приведены данные, указывающие, что на каждую женщину основной группы в среднем приходилось по 1,1±0,1 беременности, в то время как в контрольной группе этот показатель был достоверно выше и составил 4,3±0,1 (p<0,001).

Отметим, что число беременностей, закончившихся рождением ребенка, также имело достоверную разницу: в основной группе 0,3±0,1, в то время как в контрольной 1,5±0,2 (p<0,001). Преждевременных родов в обеих группах зарегистрировано не было.

Поздних выкидышей (с рождением ребенка весом до 500 г) в основной группе приходилось 0,03±0,1 на 1 женщину, в контрольной группе поздних выкидышей у женщин не было совсем.

Число ранних самопроизвольных выкидышей у женщин основной группы в анамнезе составило $0,3 \pm 0,1$, у женщин группы контроля – $0,1 \pm 0,1$ ($p > 0,05$).

Отметим, что в группе контроля также было больше число медицинских аборт, приходящихся на одну женщину: в основной группе этот показатель составил $0,4 \pm 0,1$, в контрольной – $2,7 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). На наш взгляд, это объясняется различным числом зачатий в группах. Таким образом, у значительного числа пациенток, страдающих эндометриозной болезнью, имелись первичные нарушения репродуктивной функции, которые в дальнейшем влекли за собой бесплодие и невынашивание беременности на ранних сроках.

Для объективной оценки состояния общего здоровья обследуемых нами женщин и возможного его влияния на репродуктивную функцию далее нами были рассмотрены анамнестические указания на перенесенную и сопутствующую соматическую и гинекологическую заболеваемость женщин выделенных групп.

3.3. Соматическая и гинекологическая заболеваемость

Как было указано в предыдущем разделе, нами был проведен анализ структуры перенесенной экстрагенитальной патологии у женщин сравниваемых групп, который свидетельствовал о том, что у пациенток с эндометриозной болезнью в анамнезе было 314 заболеваний, т.е. по $2,5 \pm 0,1$ на каждую женщину. В группе контроля число заболеваний на одну женщину было достоверно меньше – $1,4 \pm 0,1$, т.е. 204 заболевания ($p < 0,001$) (таблица 12).

**Структура экстрагенитальной патологии в анамнезе у обследуемых
женщин (% к общему числу женщин в группах)**

| Форма заболевания | Шифр МКБ | Основная группа (n = 128) | Контрольная группа (n = 142) | P |
|---|---|------------------------------|---------------------------------|------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Детские инфекции (M±m) | A 36; A 38; B 01; B 05; B 06; B 15; B 26 | 109 85,1±3,1 | 51 35,9±4,0 | <0,05 |
| Хронические болезни миндалин | J 35 | 11 8,6±2,4 | 2 1,4±1,0 | <0,05 |
| Заболевания дыхательной системы | J 15; J 30; J 31; J 37; J 41; J 45 | 23 17,9±3,4 | 18 12,6±2,8 | >0,05 |
| Заболевания системы пищеварения | K 25; K 26; K 29; K 73; K 80; K 81; K 86 | 42 32,8±4,1 | 14 9,8±2,5 | <0,01 |
| Заболевания нервной системы (в том числе остеохондроз различных отделов позвоночника) | M 42; M 50; M 51 | 89 69,5±4,1 | 93 65,4±4,0 | >0,05 |
| Заболевания почек | N 11.1; N 20 – N 23; N 30; D 30.0 | 2 1,6±1,1 | 1 0,7±0,7 | >0,05 |
| Заболевания эндокринной системы | E 01; E 02; E 10; E 11; E 66 | 38 29,7±4,0 | 25 17,6±3,2 | <0,01 |
| Всего: | | 314 2,5±0,1 | 204 1,4±0,1 | <0,00 1 |

Примечание:

p – показатель достоверности различия данных у женщин
сравниваемых групп

Рассмотрев подробно анамнестические указания на соматическую патологию, мы выявили, что женщины обеих групп наиболее часто болели детскими инфекциями, к которым по шифрам МКБ относятся такие состояния, как паротит, коревая краснуха, ветряная оспа и т.д. На них указали 109 ($85,1 \pm 3,1\%$) пациенток в основной группе против 51 ($35,9 \pm 4,0\%$) в группе контроля. Кроме детских инфекций женщины основной группы достоверно чаще указывали на такие патологии, как заболевания нервной системы (в частности, остеохондроз различных отделов позвоночника), системы пищеварения и эндокринной системы: 89 ($69,5 \pm 4,1\%$), 42 ($32,8 \pm 4,1\%$) и 38 ($29,7 \pm 4,0\%$).

В контрольной группе на эти заболевания (за исключением остеохондроза) женщины указывали несколько реже: 93 ($65,4 \pm 4,0\%$), 14 ($9,8 \pm 2,5\%$) и 25 ($17,6 \pm 3,2\%$) соответственно ($p > 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,01$). По остальным патологиям достоверных различий не выявлено. Так, заболеваний мочевыделительной системы и почек в основной группе было 2 ($1,6 \pm 1,1\%$), в контрольной – 1 ($0,7 \pm 0,7\%$) ($p > 0,05$). Укажем, что обострений или декомпенсации хронических заболеваний, по поводу которых женщины получали бы какую-либо терапию в период обследования, выявлено не было.

Анализ структуры перенесенных гинекологических заболеваний у женщин с эндометриозной болезнью свидетельствовал о том, что наиболее частыми состояниями до диагностики основного заболевания являлись воспаления внутренних половых органов, по поводу которых часть женщин получала лечение в стационаре (таблица 13).

**Структура гинекологической патологии в анамнезе у женщин
сравниваемых групп (% к общему числу женщин в группах)**

| Форма заболевания | МКБ | Основная группа (n = 128) | Контроль- ная группа (n = 142) | p |
|---|--|------------------------------|--------------------------------------|--------|
| Миома матки | D 25 | 29 22,6±3,7 | 2 1,4±1,0 | <0,001 |
| Воспалительные заболевания гениталий (в том числе N73.6 – тазовые перитонеальные спайки у женщин) | N70 – N77 | 59 46,1±4,4 | 16 11,3±2,7 | <0,05 |
| Невоспалительные заболевания гениталий | N80 – N 98 | 28 21,9±3,7 | 7 4,9±1,8 | 0,001 |
| Половые инфекции | A 56.0; A 59; A 63.0; A 63.8 | 21 16,4±3,2 | 28 19,7±3,4 | >0,05 |
| Кисты яичников | N 83 | 19 14,8±3,1 | 4 2,8±1,3 | <0,01 |
| Дисфункция яичников | E 28 | 15 11,7±2,9 | 2 1,4±1,0 | <0,001 |
| Всего: | | 171 1,3±0,2 | 59 0,4±0,1 | <0,01 |

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Миома матки достаточно часто регистрировалась у женщин с эндометриозной болезнью – она занимала второе по частоте место в структуре перенесенных заболеваний у пациенток основной группы. Миомой матки страдали 29 ($22,6 \pm 3,7\%$) женщин в основной и только 2 ($1,4 \pm 1,0\%$) в контрольной группе ($p < 0,001$).

Достаточно часто у женщин с эндометриозной болезнью регистрировались кисты яичников. Они имели место у 19 ($14,8 \pm 3,1\%$) пациенток в основной и только у 4 ($2,8 \pm 1,3\%$) в контрольной группе ($p < 0,01$). Отмечались также дисфункциональные маточные кровотечения, которых у пациенток с эндометриозной болезнью было 15 ($11,7 \pm 2,9\%$), у женщин, вошедших в группу контроля, – только 2 ($1,4 \pm 1,0\%$) ($p < 0,001$).

По остальным нозологическим формам заболеваний достоверно значимые различия в группах не выявлены.

Всего на каждую женщину с эндометриозной болезнью приходилось по $1,3 \pm 0,2$ сопутствующих гинекологических заболеваний, в контрольной группе этот показатель составил $0,4 \pm 0,1$ (причем в основном это была бессимптомная миома матки или эктопия шейки матки, подлежащая наблюдению и не отражающаяся на реализации репродуктивной функции) ($p > 0,05$).

Далее для уточнения механизмов развития, диагностики и прогноза терапии эндометриозной болезни нами были рассмотрены показатели гормонального профиля и факторов роста у женщин сравниваемых групп, о чем подробно говорится в следующей главе.

ГЛАВА 4. СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ, УРОВЕНЬ ФАКТОРОВ РОСТА И АМГФ ДО ПРОВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

4.1. Оценка гормонального профиля у женщин в группах до проведения лечения

Как было указано во второй главе, нами проводилась оценка гормонального профиля обследуемых женщин по тестам функциональной диагностики (в частности, сопоставлялась базальная температура с ультразвуковой картиной состояния яичников), а также проводилось определение содержания эстрадиола-17_β (Э) и прогестерона (П) в сыворотке крови в различные фазы менструального цикла.

Проведенная в течение 3-х менструальных циклов сравнительная оценка показателей базальной температуры указывала на то, что менструальные циклы у подавляющего большинства женщин групп были овуляторными: у 117 (91,4±2,5%) в основной и у 137(96,5±1,6%) в контрольной группе. Следует отметить, что у 16 (11,3±2,7%) пациенток контрольной группы в одном из трёх менструальных циклов отмечалась недостаточность второй фазы цикла, а у 3 (2,1±1,2%) базальная температура была монофазной, что указывало на ановуляторные менструации. В основной группе таких женщин было 12 (9,3±2,6%) и 5 (3,9±1,7%) соответственно ($p>0,05$).

Следует отметить, что у тех пациенток основной группы, у которых вторая фаза цикла была полноценной (по показателям базальной температуры), в 88 (68,8±4,1%) случаях высокие цифры базальной температуры сохранялись до очередного менструального кровотечения, снижаясь только в 1-й день следующего менструального цикла. Это, по данным литературы, является одним из возможных диагностических критериев эндометриозной болезни [117] (таблица 14).

Показатели базальной температуры у женщин сравниваемых групп (M±m)

| Дни цикла | Значения базальной температуры (M±m) | | P |
|-----------|--------------------------------------|----------------------------|--------|
| | Основная группа (n=128) | Контрольная группа (n=142) | |
| 2-3 | 36,3±0,2 | 36,1±0,1 | >0,05 |
| 4-6 | 36,5±0,1 | 36,3±0,1 | >0,05 |
| 7-9 | 36,5±0,2 | 36,2±0,1 | <0,05 |
| 10-12 | 36,2±0,1 | 36,4±0,2 | <0,05 |
| 13-14 | 36,8±0,1 | 36,9±0,2 | <0,01 |
| 15-16 | 37,1±0,1 | 37,0±0,1 | >0,05 |
| 17-18 | 37,2±0,1 | 37,1±0,1 | >0,05 |
| 19-20 | 37,2±0,2 | 37,2±0,1 | >0,05 |
| 21-22 | 37,1±0,1 | 37,2±0,1 | >0,05 |
| 23-24 | 37,2±0,1 | 37,1±0,1 | >0,05 |
| 25-26 | 37,1±0,2 | 36,4±0,2 | <0,05 |
| 27-28 | 37,0±0,2 | 36,3±0,1 | <0,001 |

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Графически полученные нами результаты представлены на рисунке 2. Из данных, приведенных на рисунке, хорошо видно, что, несмотря на правильное двухфазное распределение показателей базальной температуры, у женщин в основной группе, начиная с 21-24 дня менструального цикла, имеются существенные расхождения в показателях базальной температуры.

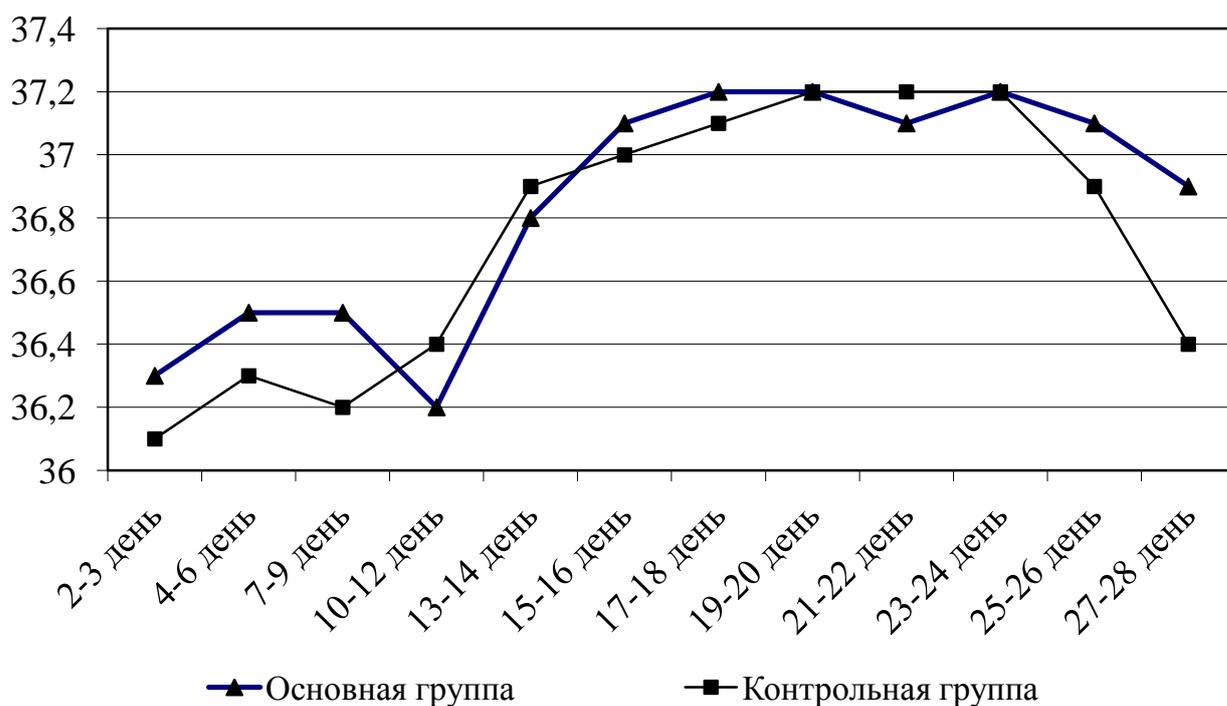


Рисунок 2. Усредненные показатели базальной температуры у женщин сравниваемых групп

Для определения эстрогенной насыщенности организмов женщин сравниваемых групп и подтверждения овуляции нами также были проанализированы показатели кариопикнотического индекса, средние значения которого приведены в таблице 15.

Таблица 15

Средние значения КПИ у женщин сравниваемых групп (M±m, %)

| Дни цикла | Показатели КПИ | | P |
|-----------|----------------------------|-------------------------------|--------|
| | Основная группа (n=128) | Контрольная группа (n=142) | |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2-3 | 21,5±0,3 | 22,3±0,4 | >0,05 |
| 4-6 | 27,2±0,2 | 23,6±0,3 | <0,001 |
| 7-9 | 27,9±0,3 | 36,3,1±0,4 | <0,001 |
| 10-12 | 46,1±0,2 | 49,3±0,2 | <0,001 |
| 13-14 | 70,4±0,3 | 74,8±0,2 | <0,001 |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------|----------|----------|--------|
| 15-16 | 66,4±0,2 | 73,9±0,3 | <0,001 |
| 17-18 | 38,9±0,4 | 61,8±0,2 | <0,001 |
| 19-20 | 33,6±0,3 | 54,3±0,3 | <0,001 |
| 21-22 | 24,7±0,3 | 36,7±0,4 | <0,001 |
| 23-24 | 18,9±0,2 | 24,1±0,4 | <0,001 |
| 25-26 | 18,6±0,3 | 23,6±0,3 | <0,001 |
| 27-28 | 18,4±1,1 | 22,3±0,4 | <0,001 |

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Анализируя полученные показатели, следует отметить, что ановуляторные циклы у женщин обеих групп, несмотря на подтверждение их наличия другими методами диагностики, не имели достоверного влияния на показатели базальной температуры, хотя в группах имелись достоверные различия по индексу КПИ, который указывает на достоверно более низкую эстрогенную насыщенность организма женщин с эндометриозной болезнью. Учитывая то, что одним из основных проявлений эндометриозной болезни является бесплодие, далее мы подробно рассмотрели динамику секреции яичниковых гормонов женщин в обеих группах.

Для конкретизации представлений о гормональном профиле женщин сравниваемых групп нами было проведено определение содержания эстрадиола-17_β как наиболее активной гормональной фракции в репродуктивном периоде и прогестерона в сыворотке крови.

Как было указано выше, нами использовались реактивы «ИммуноФА» (для иммуноферментного определения рассматриваемых гормонов).

Согласно лабораторным нормам у здоровых женщин репродуктивного возраста в сохраненном овуляторном менструальном цикле содержание

эстрадиола варьирует в пределах 30-370 пг/мл, секреция прогестерона – 0-89 нмоль/л.

Проведенные нами исследования содержания указанных гормонов в сочетании с показателями тестов функциональной диагностики свидетельствовали о том, что достоверных различий в средних показателях женщин сравниваемых групп не выявлено.

Так, в основной группе средние показатели эстрадиола-17_β колебались в пределах от 20 до 295 пг/мл, при этом средние показатели в первой фазе менструального цикла составляли 39,3±4,5 пг/мл. На 12-14 дни цикла среднее содержание эстрадиола в группе достоверно увеличивалось и составляло 142,5±3,1 пг/мл. Во второй половине менструального цикла средние цифры содержания эстрадиола составили 31,2±5,3 пг/мл.

Те же тенденции к изменению содержания эстрадиола наблюдались нами и в контрольной группе. Так, касаясь индивидуальных колебаний показателей эстрадиола у женщин контрольной группы, следует отметить, что их значения варьировали от 18 до 310 пг/мл. При этом среднее содержание гормона в первой фазе цикла составило 34,2±5,3 пг/мл, в середине менструального цикла – 158,2±5,4 пг/мл, а во второй фазе – 41,4±5,8 пг/мл, что существенно не различалось с показателями пациенток, страдающих эндометриозной болезнью (табл. 16).

Таблица 16

Содержание эстрадиола (пг/мл) в сравниваемых группах

| Группы женщин | Дни менструального цикла | | |
|----------------------------|--------------------------|------------|------------|
| | 5-8 день | 12-14 день | 21-23 день |
| Основная группа (n=128) | 39,3±4,5 | 142,5±3,1 | 31,2±5,3 |
| Контрольная группа (n=142) | 34,2±5,3 | 158,2±5,4 | 41,4±5,8 |
| p | >0,05 | <0,05 | >0,05 |

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Для большей наглядности изменения содержания эстрадиола у женщин обследуемых групп в динамике цикла мы представили на рисунке 3.

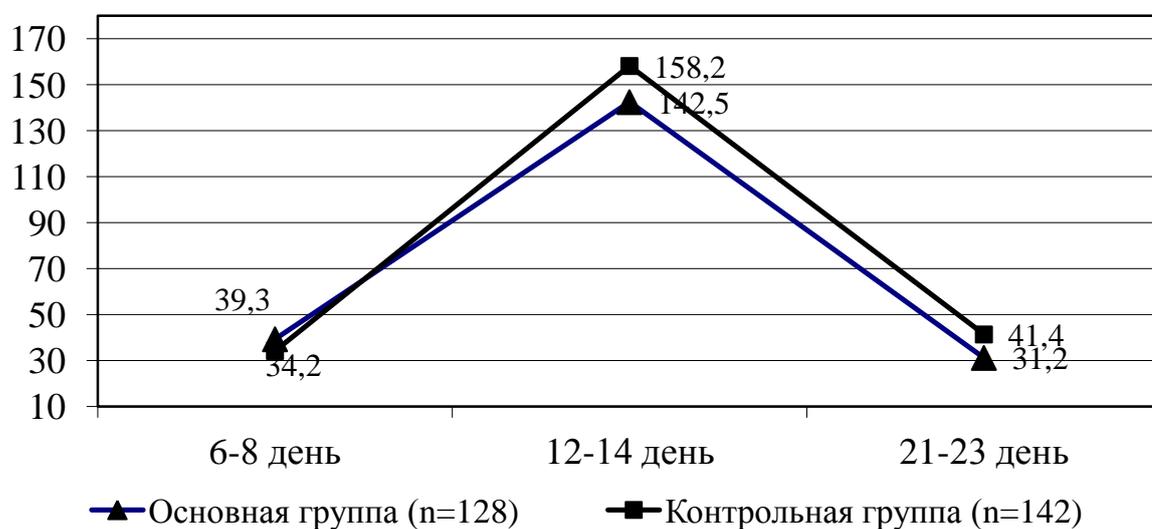


Рисунок 3. Среднее содержание эстрадиола-17_β у женщин сравниваемых групп

Рассматривая результаты исследования секреции прогестерона в динамике менструального цикла, следует отметить, что его показатели также не имели достоверных различий в сравниваемых группах (таблица 17).

Таблица 17

Изменения содержания прогестерона (нмоль/л) у женщин сравниваемых групп (M±m)

| Группы женщин | Дни менструального цикла | | |
|-------------------------------|--------------------------|------------|------------|
| | 5-8 день | 12-14 день | 21-23 день |
| Основная группа (n=128) | 1,8±0,4 | 6,2±1,1 | 49,5±3,5 |
| Контрольная группа (n=142) | 2,2±0,6 | 7,3±0,8 | 52,4±3,7 |
| p | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Как видно из данных, представленных в таблице, у женщин с эндометриозной болезнью индивидуальные показатели содержания прогестерона в первой половине менструального цикла не выходили за пределы базального уровня и составили $1,8 \pm 0,4$ нмоль/л, далее к 12-14 дню значение немного повысилось и составило $6,2 \pm 1,1$ нмоль/л, на 21-23 день менструального цикла уровень прогестерона в крови составил $49,5 \pm 3,5$ нмоль/л. Аналогичные показатели содержания прогестерона в динамике менструального цикла были получены у женщин контрольной группы: $2,2 \pm 0,6$, $7,3 \pm 0,8$ и $52,4 \pm 3,7$ нмоль/л соответственно. Графически изменения уровня прогестерона в группах обследуемых женщин представлены на рисунке 4.

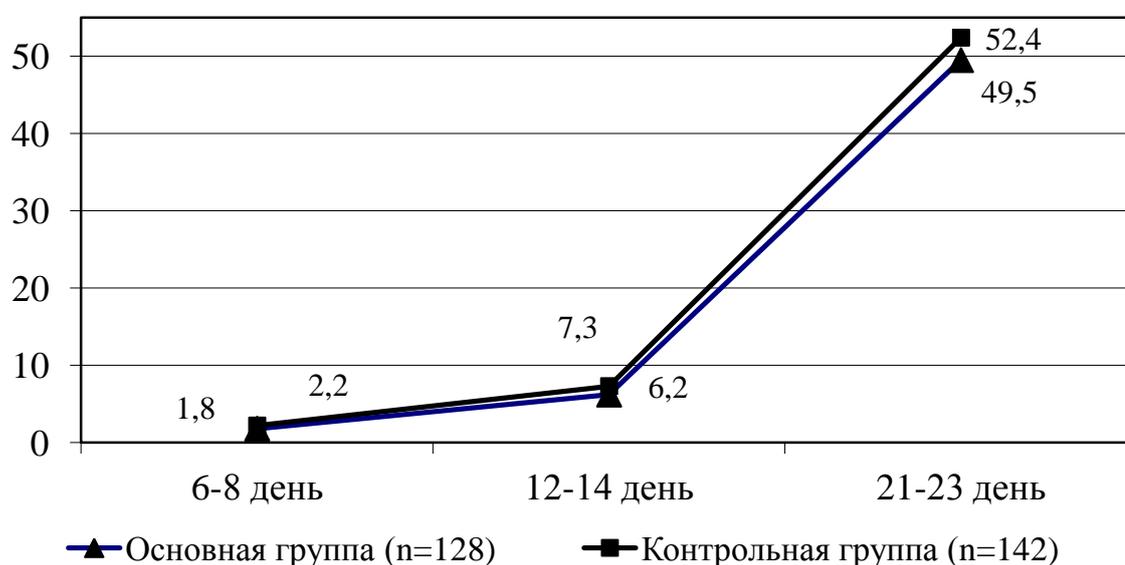


Рисунок 4. Среднее содержание прогестерона у женщин сравниваемых групп

Таким образом, проведенное нами исследование гормонального фона женщин с эндометриозной болезнью указывало на то, что у большинства обследованных сохранена овуляция, при этом лютеиновая фаза менструального цикла была полноценной. В то же время одним из основных симптомов эндометриозной болезни остается бесплодие, в связи с чем далее нами были рассмотрены иммунологические факторы, в частности содержание факторов роста ЭФР, СЭФР, ТФР- β и АМГФ в сыворотке крови. Это обусловлено необходимостью объяснения механизмов развития бесплодия у таких пациенток.

4.2. Исследование факторов роста до проведения терапии у женщин в сравниваемых группах

В исследованиях последних лет обозначена роль отдельных факторов роста как регуляторов внутриклеточного обмена и клеточных функций в неопластических процессах, происходящих в организме [9, 23]. Как было показано выше, у женщин с эндометриозной болезнью в большинстве своём нет значимых нарушений гормонального обмена, которые могли бы служить причиной бесплодия. Поэтому исследование факторов роста необходимо для понимания патогенеза бесплодия при эндометриозе и клеточных процессах, происходящих при развитии этого заболевания.

Нами было проведено определение содержания эпидермального (ЭФР), сосудисто-эндотелиального (СЭФР) и β -трансформирующего (ТФР- β) факторов роста как наиболее значимых в процессах неогенеза и васкуляризации.

В таблице 18 приведены данные о содержании ЭФР в динамике одного менструального цикла до назначения терапии женщинам с эндометриозной болезнью. Имеются отдельные сведения о том, что ЭФР имеет определенное значение в процессе пролиферации клеток эндометрия как возможного активатора пролиферативных особенностей фибробластов и эпителиальных клеток и ангиогенеза. Кроме того, ЭФР влияет на развитие спаек, что также объясняет отдельные проявления эндометриоза [42].

Таблица 18

Среднее содержание ЭФР в крови пациенток сравниваемых групп (по уровню показателя (пкг/мл))

| Группы обследуемых женщин | Содержание ЭФР по дням менструального цикла (пкг/мл) | | |
|----------------------------|--|-----------------|-----------------|
| | 5-8 день | 12-14 день | 21-24 день |
| Основная группа (n=128) | 224,7 \pm 3,2 | 302,4 \pm 3,7 | 334,2 \pm 3,2 |
| Контрольная группа (n=142) | 218,6 \pm 5,1 | 235,4 \pm 5,2 | 254,6 \pm 5,7 |
| P | >0,05 | <0,001 | <0,001 |

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Как видно из данных, представленных в таблице, тенденции к изменению ЭФР на протяжении менструального цикла в обеих группах были одинаковые. Показатели увеличивались ко второй фазе цикла, что закономерно, исходя из современных представлений о течении нормального менструального цикла.

Вместе с тем, если в контрольной группе показатели ЭФР составили $218,6 \pm 5,1$, $235,4 \pm 5,2$ и $254,6 \pm 5,7$ пкг/мл, то у женщин с эндометриозной болезнью увеличение показателей ЭФР ко второй фазе цикла было достоверно выше и они составили $224,7 \pm 3,2$, $302,4 \pm 3,7$ и $334,2 \pm 3,2$ пкг/мл ($p < 0,001$).

Отметим также, что как в основной, так и в контрольной группе женщин в первую фазу цикла содержание ЭФР было достоверно ниже, чем во вторую, причем более выражена эта разница была у женщин, страдающих эндометриозной болезнью.

Графически это соотношение изображено на рис. 5.

| Фаза цикла | Основная группа (n=128) | Контрольная группа (n=142) |
|------------|-------------------------|----------------------------|
| 6-8 день | 224,7 | 218,6 |
| 12-14 день | 302,4 | 235,4 |
| 21-23 день | 334,2 | 254,6 |

Рисунок 5. Содержание ЭФР в динамике менструального цикла в основной и контрольной группах

Далее мы рассмотрели показатели СЭФР, который также играет определяющую роль в процессах пролиферации и сосудистой проницаемости (таблица 19).

**Среднее содержание СЭФР в крови пациенток сравниваемых групп
(по уровню показателя (пг/мл))**

| Группы обследуемых женщин | Содержание СЭФР по дням менструального цикла (пг/мл) | | |
|----------------------------|--|------------|------------|
| | 5-8 день | 12-14 день | 21-24 день |
| Основная группа (n=128) | 74,8±5,2 | 102,5±5,6 | 114,6±5,3 |
| Контрольная группа (n=142) | 80,5±10,2 | 83,0±9,2 | 85,4±9,4 |
| P | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Примечание: р – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Как видно из данных, приведенных в таблице, значения СЭФР в обеих группах изменялись в соответствии с теми же тенденциями, что и показатели ЭФР: наименьшие значения в начале менструального цикла и постепенное их повышение ко второй фазе. В контрольной группе эти показатели составили 80,5±10,2, 83,0±9,2 и 85,4±9,4 пг/мл, причем достоверной разницы между начальными и конечными показателями СЭФР в крови на протяжении цикла выявлено не было. Рассматривая СЭФР у женщин с эндометриозной болезнью, отметим: помимо того, что содержание указанного фактора роста у женщин этой группы было достоверно выше, чем у женщин контрольной группы (особенно ко второй фазе), и повышалось на протяжении цикла, во вторую фазу показатель значения СЭФР был достоверно выше, чем в начале цикла: 74,8±5,2, 102,5±5,6 и 114,6±5,3 пг/мл соответственно (p<0,001).

Тенденции к изменению содержания СЭФР отражены на рис. 6.

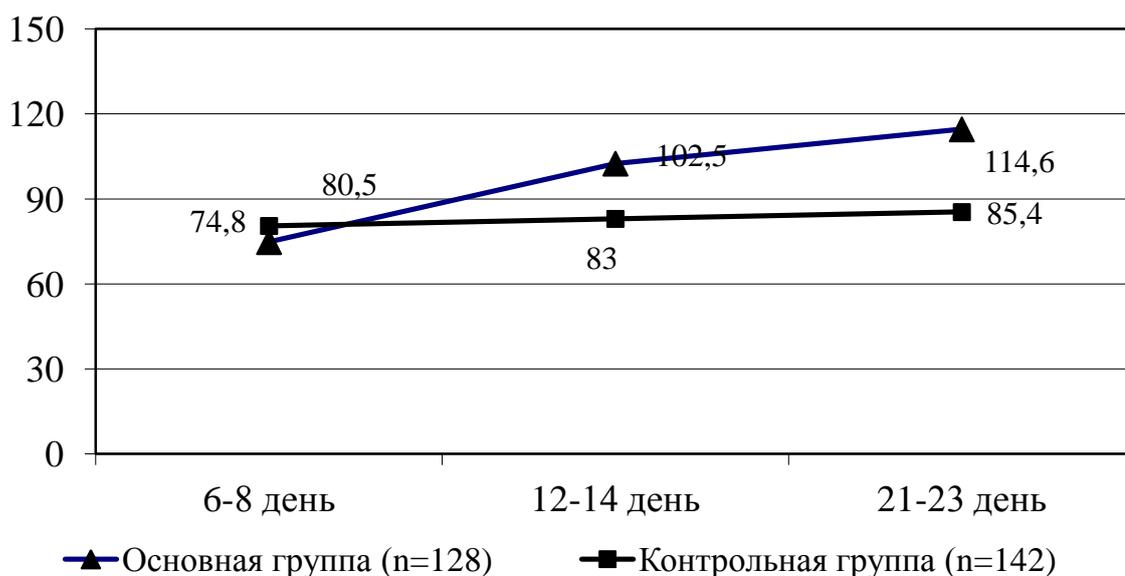


Рисунок 6. Содержание СЭФР в динамике менструального цикла в основной и контрольной группах

Рассматривая далее ТФР- β , который продуцируется активированными Т-лимфоцитами, тромбоцитами и макрофагами и, оказывая анаболическое действие, подавляет гемопоэз и синтез воспалительных цитокинов, отметим, что его содержание также было разным как в различных группах обследуемых женщин, так и внутри каждой группы на протяжении менструального цикла (таблица 20).

Таблица 20

**Среднее содержание ТФР- β в крови пациенток сравниваемых групп
(по уровню показателя (нг/мл))**

| Группы обследуемых женщин | Содержание ТФР- β по дням менструального цикла (нг/мл) | | |
|----------------------------|--|----------------|----------------|
| | 5-8 день | 12-14 день | 21-24 день |
| Основная группа (n=128) | 8,4 \pm 0,2 | 7,5 \pm 0,3 | 7,1 \pm 0,2 |
| Контрольная группа (n=142) | 12,3 \pm 0,4 | 11,1 \pm 0,4 | 10,4 \pm 0,3 |
| P | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Примечание: р – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Из данных, отраженных в таблице, видно, что у женщин контрольной группы содержание ТФР-β снижалось к концу менструального цикла, причем показатели фактора роста в середине и второй фазе менструального цикла не имели достоверных различий. Те же изменения отмечены и у женщин с эндометриозной болезнью. Однако общее содержание фактора роста в основной группе было достоверно ниже, чем в контрольной: $8,4 \pm 0,2$, $7,5 \pm 0,3$ и $7,1 \pm 0,2$ нг/мл и $12,3 \pm 0,4$, $11,1 \pm 0,4$ и $10,4 \pm 0,3$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$) (рис. 7).

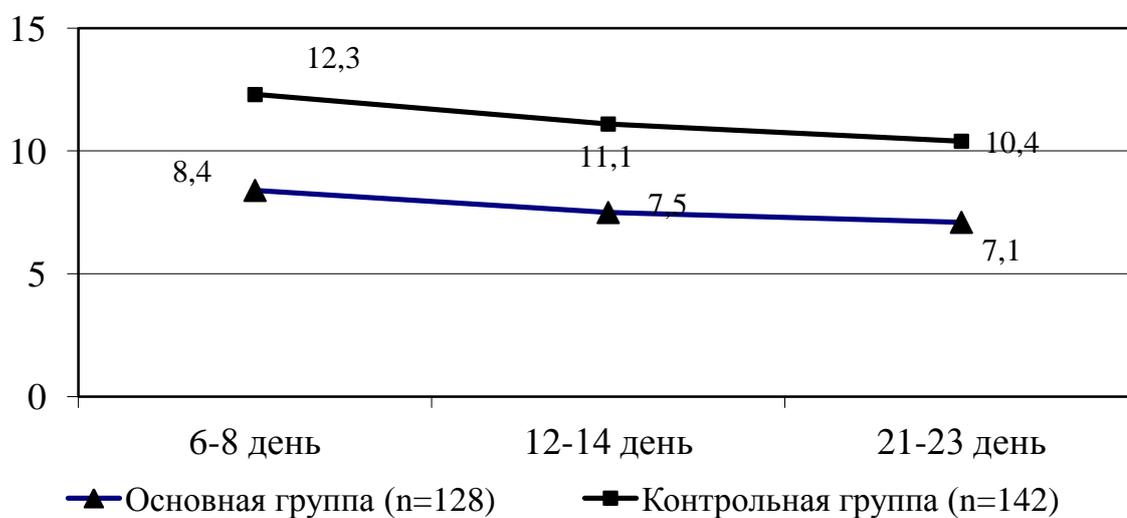


Рисунок 7. Содержание ТФР-β в динамике менструального цикла в основной и контрольной группах

Таким образом, исследования факторов роста в сыворотке крови женщин с эндометриозной болезнью свидетельствовали о том, что их содержание достоверно отличается от аналогичных показателей у здоровых женщин из контрольной группы. Причем изменения эти обладают определенной закономерностью, обусловленной биологическим действием рассматриваемых факторов роста: в основной группе показатели эпидермального и сосудисто-эндотелиального факторов роста достоверно выше, чем в группе контроля, и их содержание у женщин с эндометриозной болезнью в начале менструального цикла достоверно ниже, чем в его второй фазе. Значения трансформирующего фактора роста, наоборот, понижаются к концу менструального цикла, при этом значения ТФР-β в основной группе значительно ниже, чем в контрольной.

Для получения более четкого представления о генезе клинических проявлений эндометриозной болезни нами также было исследовано содержание альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ) в сыворотке крови и менструальной крови женщин, чему посвящена следующая подглава.

4.3. Определение АМГФ в сыворотке и менструальной крови женщин исследуемых групп до проводимой комплексной терапии

С учетом того факта, что в литературе последних лет имеются крайне противоречивые сведения о роли и количестве АМГФ у женщин в нормальном менструальном цикле, в то время как АМГФ играет определяющую роль в имплантации и развитии беременности, нами было проведено определение содержания указанного белка в обследуемых группах женщин.

Данные о содержании АМГФ в сыворотке крови отражены в таблице 21.

Таблица 21

Среднее содержание АМГФ в крови пациенток сравниваемых групп (по уровню показателя (нг/мл))

| Группы обследуемых женщин | Содержание АМГФ по дням менструального цикла (нг/мл) | | |
|----------------------------|--|------------|------------|
| | 5-8 день | 12-14 день | 21-24 день |
| Основная группа (n=128) | 28,6±4,5 | 2,2±0,5 | 103,6±5,6 |
| Контрольная группа (n=142) | 30,6±3,9 | 2,8±0,4 | 152,8±3,7 |
| P | >0,05 | >0,05 | <0,001 |

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Из данных, представленных в таблице, видно, что до середины цикла достоверных различий по содержанию АМГФ в группах не наблюдалось. В то же время на 21-24 дни цикла у женщин с эндометриозной болезнью уровень содержания АМГФ был достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы. Так, в основной группе содержание АМГФ по дням цикла составило 28,6±4,5,

2,2±0,5 и 103,6±5,6 нг/мл, в то время как в контрольной 30,6±3,9, 2,8±0,4 и 152,8±3,7 нг/мл соответственно (p<0,001).

Исследование содержания АМГФ в менструальной крови также показало различия: в основной группе среднее содержание АМГФ – 38578,4±1325,8 нг/мл, в контрольной группе – 47420,6±1520,4 нг/мл (p<0,01).

Как известно из литературных источников, синтез АМГФ зависит от уровня прогестерона [172]. В связи с этим мы провели сопоставление полученных данных о содержании прогестерона в сыворотке крови женщин с эндометриозной болезнью с данными об уровне АМГФ. Учитывая тот факт, что достоверных различий в показателях прогестерона в сыворотке крови женщин основной и контрольной группы нами не получено, на рисунке мы отобразили содержание АМГФ в обеих обследуемых группах, а прогестерона – только в контрольной (рис. 8).

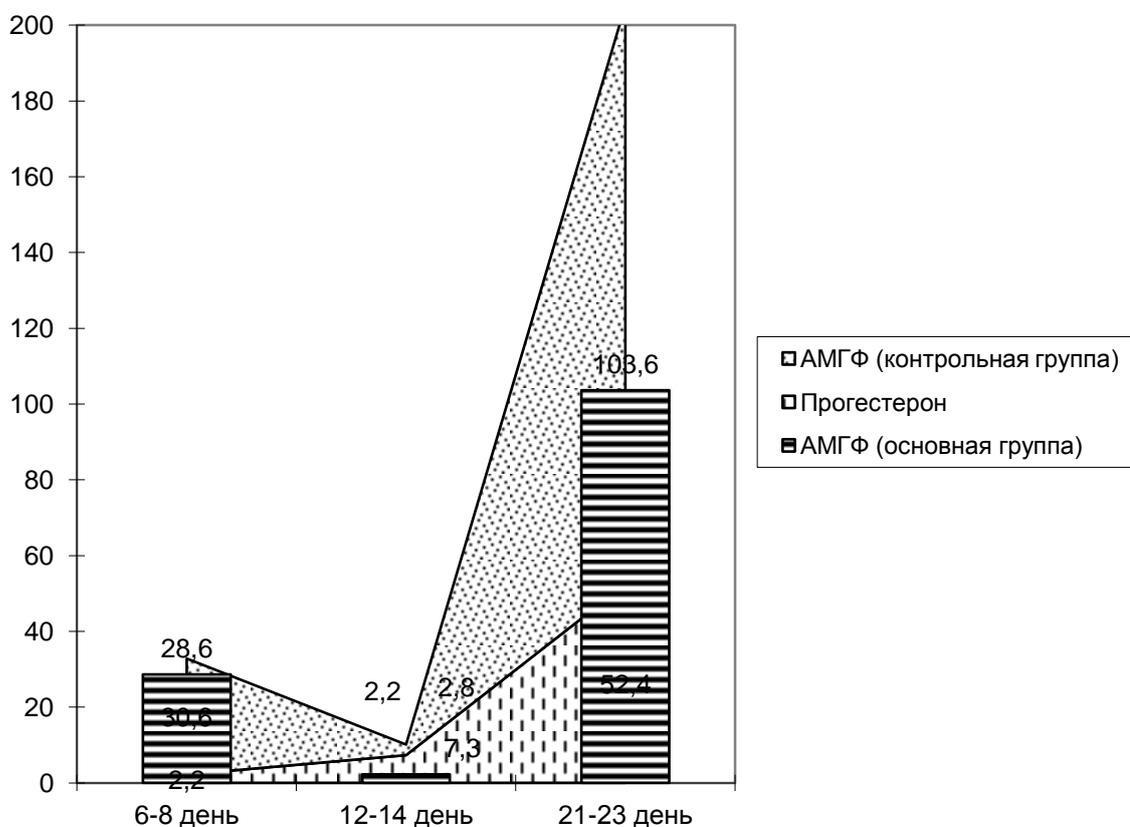


Рисунок 8. Соотношение АМГФ и прогестерона в динамике менструального цикла у женщин сравниваемых групп

Таким образом, проведенные нами исследования подтверждают мнение отдельных ученых о том, что гормональные изменения, развивающиеся или сопутствующие эндометриозной болезни, имеют второстепенное значение в генезе бесплодия. В то время как иммунологические изменения, меняющие характер физиологической воспалительной реакции, могут служить основой нарушения репродуктивной функции у таких женщин. Результаты изменения факторов роста, принимающих участие в патогенезе эндометриозной болезни, после проведения терапии подробно описаны в следующей главе.

Глава 5. ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЭНДОМЕТРИОИДНОЙ БОЛЕЗНИ У ЖЕНЩИН С УЧЕТОМ СОДЕРЖАНИЯ ФАКТОРОВ РОСТА, АМГФ И ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ

Лечение больных с эндометриозом, несмотря на общую тактику подходов, в большинстве случаев обусловлено локализацией и клиническими проявлениями заболевания [2, 15, 37 и др.]. В нашем исследовании ведущим симптомом являлось бесплодие, в связи с чем тактика ведения больных предусматривала не только ликвидацию эндометриoidных гетеротопий, но и восстановление репродуктивной функции женщин.

Эффективность проведенного лечения оценивалась через 6 месяцев после его окончания по восстановлению полноценного менструального цикла, отсутствию признаков тазовых болей, диспареунии и очагов эндометриоза.

Конечной целью проведения терапии являлось наступление и вынашивание беременности без использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Отметим, что комплексное лечение проводилось всем 128 женщинам, страдающим эндометриoidной болезнью.

5.1. Оперативное лечение

В современной гинекологии многими клиницистами в качестве первого этапа терапии эндометриоза рекомендуется удаление гетеротопий лапароскопическим доступом, причем без иссечения скальпелем [40, 89, 126 и др.]. В нашем исследовании использовалась лапароскопия, коагулирование и рассечение спаек проводилось с применением аппаратов: радиокоагулятор ЭХВЧ-200-01 (мод. 0202-3), 300 Вт, и LigaSure (США).

Процесс предоперационной подготовки включал, помимо полного клинического обследования пациенток, коррекцию сопутствующих соматических заболеваний и метаболических расстройств.

Следует отметить, что практически всем пациенткам в предоперационном периоде проводилась витаминотерапия с целью активации резервных возможностей организма, психопрофилактическая подготовка к проведению оперативного вмешательства, непосредственно за сутки до операции назначались транквилизаторы и седативные средства, проводилась коррекция функции желудочно-кишечного тракта, при необходимости (у 18% пациенток) компенсация гипопроteinемии.

Кроме того, обязательной являлась профилактика тромбозмболических осложнений (эластическая компрессия нижних конечностей). Использование прямых пролонгированных антикоагулянтов осуществлялось в зависимости от показателей гемостазиограммы и возможной степени риска развития тромбозмболических осложнений.

Непосредственно перед операцией проводилась катетеризация мочевого пузыря и беседа с врачом о предполагаемом объеме вмешательства.

Средняя продолжительность операции составила $54 \pm 3,0$ минуты. Объем кровопотери во время операции составил $80 \pm 9,5$ мл.

Во время операции обязательным компонентом являлось взятие биопсии из предполагаемых эндометриозидных очагов для гистологического подтверждения диагноза.

При наличии эндометриозидных кист яичника особое внимание уделялось сохранению его коры при удалении ложа опухоли с целью сохранения фертильных резервов яичника в послеоперационном периоде.

В процессе операции женщинам с эндометриозидной болезнью были проведены диагностические и лечебные манипуляции, перечень которых представлен в таблице 22.

Хирургическая коррекция при проведении диагностической лапароскопии у женщин с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом

| Оперативное вмешательство | Число женщин (абс. – %) |
|--------------------------------|-------------------------|
| Цистэктомия | 29 22,6±3,7 |
| Каутеризация яичника | 30 30,5±4,0 |
| Коагуляция очагов эндометриоза | 128 100% |
| Рассечение спаек | 79 61,7±4,3 |
| Фимбриолизис | 52 40,6±4,4 |
| Фимбриопластика | 28 21,9±3,7 |
| Удаление маточной трубы | 19 14,8±3,1 |
| Хромогидротубация | 128 100% |

Как видно из данных таблицы, у всех 128 женщин в процессе лапароскопии осуществлена хромогидротубация и коагуляция очагов эндометриоза. Кроме того, 22,6% женщин проведена цистэктомия эндометриоидной кисты, 21,9% пациенток понадобилась фимбриопластика, 40,6% – фимбриолизис, 14,8% женщин была удалена маточная труба, 61,7% пациенток проведено рассечение спаек.

После окончания операции всем пациенткам проводилась интенсивная терапия по общепринятым схемам: адекватное обезболивание, по показаниям – возмещение кровопотери с применением коллоидов и кристаллоидов (в

препаратах крови в послеоперационном периоде не нуждалась ни одна пациентка), продолжалась профилактика тромбоэмболических осложнений.

Для обеспечения профилактики септических осложнений интраоперационно и в первые сутки послеоперационного периода всем пациенткам назначалась антибактериальная терапия с использованием препаратов широкого спектра действия. Для стимуляции моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта через 8 часов после операции назначались прозерин и церукал в стандартных терапевтических дозировках.

Послеоперационный период предусматривал активное ведение: через 6 часов после операции пациенткам разрешалось поворачиваться на бок, через 24 часа при отсутствии противопоказаний разрешалось садиться и вставать, далее всем женщинам назначалась лечебная физкультура.

В послеоперационном периоде продолжительность нахождения в стационаре составила в среднем $4,5 \pm 1,3$ дня.

После выписки из стационара все женщины переводились на консервативное лечение, этот этап терапии описан в следующей подглаве.

5.2. Консервативное лечение

Консервативная терапия включала немедикаментозное лечение (строгое соблюдение гигиенического режима, предусматривающего дозированную физическую нагрузку, психологическая коррекция, направленная на повышение уверенности в наступлении беременности и объяснение необходимости «медикаментозного климакса», физиолечение – в частности, лазеротерапия, электрофорез с калием и йодом) и медикаментозное негормональное лечение (витаминотерапия, нестероидные противовоспалительные препараты, ферменты, пролонгированные агонисты гонадолиберинов). После завершения терапии эндометриоза и ликвидации эндометриоидных очагов использовалась гормональная терапия (короткими

курсами в послеоперационном периоде – монофазные гормональные низкодозированные оральные контрацептивы, гестагены).

Учитывая репродуктивные намерения женщин, вошедших в основную группу, и клинические проявления заболевания, мы выбрали несколько схем терапии эндометриоза, предусматривающих в том числе коррекцию сопутствующих соматических нарушений (в частности, ожирения).

Общая лечебная тактика предусматривала снятие у пациенток негативных эмоций, физического и психического переутомления, уменьшение или ликвидацию хронических интоксикаций (или инфекций). Лечение осуществлялось поэтапно. На первом этапе помимо проведения психокоррекции (совместно с психологом) оценивался характер питания и назначалась полноценная диета, предполагающая ограничение животных жиров, «быстрых» углеводов и продуктов, стимулирующих деятельность центральной нервной системы (крепкий чай, кофе, энергетические напитки). При наличии высокого индекса массы тела проводилась консультация диетолога и назначались разгрузочные диеты.

Физиотерапевтическое воздействие было направлено на повышение адаптационно-компенсаторного потенциала организма, что особенно важно у женщин после перенесенного оперативного лечения. Реабилитационный компонент физиотерапии включал профилактику формирования инфильтратов и спаек, купирование болевого синдрома. Нами использовались: магнитотерапия в импульсном режиме, лазеротерапия с трансвагинальным и абдоминальным электродами и ВЛОК (с учетом его гиполипидемического и антиоксидантного действия), а также электрофорез с калием и йодом.

Из медикаментозных средств нами использовались следующие:

1. Препараты для коррекции метаболических процессов – витамины групп А, Е и С, которые назначались с учетом фазы менструального цикла, а также витамины группы В.

2. Препараты для коррекции эмоциональных нарушений, связанных как с болевым синдромом, так и с проводимым оперативным вмешательством. Назначались транквилизаторы дневного действия – Hydazepam (производное 1,4-бензодиазепина), Tofisopam (2,3-бензодиазепин), Mebicar (4-метил-4-азабициклооктандион). Все перечисленные препараты обладают антидепрессивным, противотревожным и вегетостабилизирующим действием. Мебикар к тому же оказывает ноотропное, биокорректирующее, адаптогенное и гиполипидемическое воздействие.

3. Следующей группой препаратов, используемых в комплексном лечении, были гепатопротекторы, которые назначались для профилактики печеночных расстройств у женщин, принимающих гормональные средства: эссенциале, карсил, метионин, орнитин.

Далее медикаментозная коррекция эндометриоза зависела от степени его распространения. В зависимости от этого пациентки были разделены нами на 2 подгруппы: в первую вошли 54 (42,2%) женщины с I степенью распространения эндометриоза (по Адамян); во вторую – 74 (57,8%) пациентки со II-IV степенью распространения гетеротопий.

Поскольку все обследованные женщины планировали беременность, в первой подгруппе в послеоперационном периоде нами использовались синтетические производные прогестерона во вторую фазу менструального цикла (дидрогестерон – 20 мг/сутки, утрожестан – 200 мг/сутки). Препараты назначались с 16-го по 25-й день менструального цикла для коррекции локальных изменений в эндометрии.

Во второй подгруппе в качестве патогенетической терапии эндометриоза (второй этап его лечения) нами использовались пептидные аналоги гонадотропин релизинг- гормонов (аГнРГ) – лейпрорелин, диферелин, бусерелин, гозерелин. Препараты применялись в течение 6 месяцев после проведения оперативного лечения.

После отмены аГнРГ в течение последующих 3 месяцев во вторую фазу менструального цикла нами также назначались производные прогестерона. В случае отсутствия беременности на протяжении 3 месяцев после отмены терапии женщинам рекомендовались вспомогательные репродуктивные технологии.

Отметим, что во второй подгруппе на фоне применения аГнРГ медикаментозная менопауза в течение первых трех месяцев использования препаратов наступила практически у всех пациенток. После отмены препаратов менструальный цикл восстановился через 1 месяц.

Следует отметить, что эффективность терапии в первой подгруппе отмечена у 39 женщин ($72,2 \pm 6,1\%$), во второй – у 32 ($43,2 \pm 5,6\%$) ($p < 0,001$). Такие различия в показателях мы связывали с различной стадией развития эндометриоза, а также с иммунологическими изменениями, сопровождающими развитие эндометриозной болезни.

Таким образом, применение комплексной терапии при лечении эндометриозной болезни у женщин показало, что последовательное использование лечебных воздействий достаточно эффективно и при I степени распространения наружного эндометриоза восстановление репродуктивной функции достигается у 72,2% женщин. При распространении эндометриозных гетеротопий в большей степени в составе комплексной терапии необходимо применение аГнРГ, однако эффективность восстановления генеративной функции у этих женщин значительно ниже и составляет только 43,2%. Учитывая тот факт, что при обследовании пациенток выраженных гормональных нарушений до проведения комплексной терапии нами не выявлено, в то время как обнаружены существенные различия в содержании факторов роста и АМГФ, в качестве дифференциального теста на восстановление генеративной функции мы провели исследование последних после проведения комплексной терапии. Результаты исследований подробно отражены в следующей подглаве.

5.3. Диспансеризация женщин с эндометриозом с учетом показателей факторов роста и АМГФ в сыворотке крови

Для определения значимости иммунологических изменений в реализации репродуктивной функции женщин с эндометриозной болезнью нами было исследовано содержание факторов роста (ЭФР, СЭФР, ТФР) и АМГФ в сыворотке крови через 2 месяца после окончания комплексной терапии. Как и в начале исследования, определение содержания перечисленных факторов роста осуществлялось нами в различные периоды менструального цикла. Отметим, что основная группа была разделена нами на 2 подгруппы в зависимости от применяемой терапии и сравнение показателей проводилось по отношению к группе контроля.

В таблице 23 отражено содержание ЭФР у женщин сравниваемых групп после проведения терапии.

Таблица 23

Среднее содержание ЭФР в крови пациенток сравниваемых групп (по уровню показателя (пкг/мл))

| Группы обследуемых женщин | Содержание ЭФР по дням менструального цикла (пкг/мл) | | |
|--------------------------------|--|-------------|-------------|
| | 5-8 день | 12-14 день | 21-24 день |
| Основная группа (I) (n=54) | 214,8±4,1 | 241,5±4,3 | 262,7±5,3 |
| Основная группа (II) (n=74) | 214,8±4,1 | 308,4±4,1** | 357,6±5,7** |
| Контрольная группа (n=142) | 218,6±5,1 | 235,4±5,2 | 254,6±5,7 |

Примечание:

*p<0,05 **p<0,001

показатель достоверности различия данных у женщин основной и контрольной группы

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице, достоверные различия с показателями пациенток контрольной группы имели только женщины второй подгруппы в середине и во второй фазе менструального цикла ($308,4 \pm 4,1$ и $357,6 \pm 5,7$ пкг/мл). У пациенток, составивших первую подгруппу, аналогичные показатели практически сравнялись с таковыми у женщин из группы контроля ($241,5 \pm 4,3$ и $262,7 \pm 5,3$ пкг/мл).

Далее нами было проведено сопоставление показателей СЭФР и ТФР (таблицы 24, 25).

Таблица 24

**Среднее содержание СЭФР в крови пациенток сравниваемых групп
(по уровню показателя (пкг/мл))**

| Группы обследуемых женщин | Содержание СЭФР по дням менструального цикла (пкг/мл) | | |
|-----------------------------|---|----------------|----------------|
| | 5-8 день | 12-14 день | 21-24 день |
| Основная группа (I) (n=54) | $78,4 \pm 4,7$ | $85,2 \pm 3,8$ | $88,2 \pm 4,1$ |
| Основная группа (II) (n=74) | $71,6 \pm 6,3$ | $96,4 \pm 6,1$ | $98,4 \pm 6,2$ |
| Контрольная группа (n=142) | $80,5 \pm 10,2$ | $83,0 \pm 9,2$ | $85,4 \pm 9,4$ |

Примечание:

* $p < 0,05$ ** $p < 0,001$

показатель достоверности различия данных у женщин основной и контрольной группы

**Среднее содержание ТФР-β в крови пациенток сравниваемых групп
(по уровню показателя (нг/мл))**

| Группы обследуемых женщин | Содержание ТФР-β по дням менструального цикла (нг/мл) | | |
|-----------------------------|---|------------|------------|
| | 5-8 день | 12-14 день | 21-24 день |
| Основная группа (I) (n=54) | 11,2±0,5 | 10,3±0,2 | 10,1±0,3 |
| Основная группа (II) (n=74) | 7,9±0,6** | 8,2±0,7** | 8,1±0,6 |
| Контрольная группа (n=142) | 12,3±0,4 | 11,1±0,4 | 10,4±0,3 |

Примечание:

*p<0,05 **p<0,001

показатель достоверности различия данных у женщин основной и контрольной группы

Из показателей, представленных в обеих таблицах, следует, что тенденции к изменению содержания факторов роста сохранялись. Отметим, что наибольшие различия наблюдались по содержанию ТФР-β, показатели во второй подгруппе имели достоверные отличия от показателей как контрольной группы, так и первой подгруппы. Учитывая тот факт, что ТФР-β участвует в формировании воспалительного ответа и, соответственно, распространённости спаечного процесса, полученные результаты еще раз указывают на особое значение иммунологических изменений в генезе бесплодия при эндометриозной болезни, а также на связь между содержанием факторов роста и стадией распространения эндометриозной болезни.

Исследования АМГФ в группах заслуживали особого внимания. Полученные нами результаты указывали на разную степень восстановления фертильности у пролеченных женщин из выделенных подгрупп (таблица 26).

**Среднее содержание АМГФ в крови пациенток сравниваемых групп
(по уровню показателя (нг/мл))**

| Группы обследуемых женщин | Содержание АМГФ по дням менструального цикла (нг/мл) | | |
|-----------------------------|--|------------|-------------|
| | 5-8 день | 12-14 день | 21-24 день |
| Основная группа (I) (n=54) | 29,2±2,4 | 2,6±0,2 | 142,4±3,7 |
| Основная группа (II) (n=74) | 26,2±4,1 | 2,3±0,2 | 123,6±3,1** |
| Контрольная группа (n=142) | 30,6±3,9 | 2,8±0,4 | 152,8±3,7 |

Примечание:

*p<0,05 **p<0,001

показатель достоверности различия данных у женщин основной и контрольной группы

Данные, представленные в таблице 26, свидетельствуют о достоверных изменениях АМГФ, указывающих в том числе на состояние эндометрия. зафиксированных только у пациенток второй подгруппы во вторую фазу менструального цикла, что подтверждается достаточно низким удельным весом наступления беременности в указанной подгруппе женщин.

Анализ полученных результатов комплексной терапии женщин с эндометриозной болезнью позволил нам обозначить основные этапы оказания им медицинской помощи, направленной на восстановление репродуктивной функции.

I этап, на котором предполагается дифференцировка и установление диагноза эндометриозной болезни, мы рекомендуем проводить в условиях поликлиники, женской консультации или дневного стационара. На этом этапе всем пациенткам с любыми формами эндометриоза рекомендовано (помимо обследования, подтверждающего основной диагноз) проводить дополнительно исследование содержания факторов роста и АМГФ, коррекцию метаболических изменений и эмоциональных расстройств, лечение сопутствующей

соматической и гинекологической патологии, значимой для возможной после лечения беременности.

II этап предполагает хирургическое удаление эндометриoidных очагов и, соответственно, проходит в условиях стационара. При этом объем хирургического вмешательства определяется стадией распространения эндометриoidных гетеротопий и степенью развития спаечного процесса в малом тазу. На этом этапе важно максимальное сохранение коры яичников для обеспечения овариальных резервов, что существенно отражается на фертильных возможностях пациенток в послеоперационном периоде.

На III этапе лечение осуществляется в условиях женской консультации. В зависимости от стадии распространения эндометриoidных гетеротопий возможно как применение производных прогестерона во вторую фазу менструального цикла (в качестве послеоперационной терапии), так и «медикаментозная кастрация» с последующим применением производных прогестерона. В качестве прогностического критерия наступления беременности после восстановления овуляторного менструального цикла можно использовать определение факторов роста и АМГФ, положительная динамика изменения которых свидетельствует о полноценности проводимого лечения.

Последующие реабилитационные мероприятия предусматривают продолжение коррекции метаболических изменений, а также гормональную поддержку последующей беременности.

Таким образом, предложенные нами критерии эффективности терапии эндометриoidной болезни позволят своевременно определить необходимость применения вспомогательных репродуктивных технологий, что важно для женщин старшего репродуктивного возраста, планирующих беременность.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы эндометриоидная болезнь всё больше привлекает внимание клиницистов [3, 140, 158 и др.]. Это связано с широким распространением заболевания, частота которого, по данным исследователей, колеблется от 1 до 50% [8, 36 и др.], а также с тем, что оно имеет место преимущественно у женщин репродуктивного возраста и не только отражается на качестве их жизни, вызывая стойкий болевой синдром [72], но и является одной из основных причин бесплодия [73, 81, 88 и др.]. Кроме того, в последние годы существенно возросла частота наблюдений «острого живота» [77] при эндометриозе, что актуализирует проблему в плане не только репродукции, но и ургентной медицины.

Патогенез заболевания изучается на протяжении почти двух веков [91, 101, 110]. Несмотря на это, до настоящего времени вопросы, касающиеся прогноза, влияния степени распространения процесса на клинические проявления симптомов, а также лечения заболевания, остаются нерешенными. Увеличивающиеся диагностические возможности и прогресс лабораторной науки позволили отразить значимость различных компонентов иммунной системы в патогенезе заболевания [50, 64, 69, 114], обосновать значимость факторов роста, особенно таких, как эпидермальный (ЭФР), трансформирующий (ТФР- β) и сосудисто-эндотелиальный (СЭФР) [122, 136], а также участие АМГФ в возможном прогнозе терапии и восстановления репродуктивной функции женщин, страдающих эндометриоидной болезнью [48, 53, 54]. В то же время вопросы, касающиеся подходов к терапии заболевания, учитывающие состояние иммунных факторов, остаются открытыми.

Для определения участия факторов роста в патогенезе заболевания и оптимизации терапии эндометриоидной болезни нами на базе ГБУЗ СО «СГКБ №2 имени Н.А. Семашко», ГБУЗ «СОЦП» (гинекологическое отделение), ГБУЗ СО «СГКБ №9», клинико-диагностической лаборатории Клиник СамГМУ в

период с января 2011 по декабрь 2013 г. проведено обследование 270 женщин репродуктивного возраста. Из них 128 женщин страдали эндометриозной болезнью – они составили основную группу. 142 практически здоровые женщины с сохранённым овуляторным менструальным циклом вошли в группу контроля. Диагноз эндометриозной болезни выставлялся на основании наличия эндометриозных гетеротопий различной локализации, сочетающихся с болевым синдромом различной степени выраженности, нарушениями менструальной и репродуктивной функции. Критериями включения в основную группу являлось сочетание эндометриозных гетеротопий с клиническими проявлениями заболевания. Критерием исключения из основной группы являлось наличие эндометриозных гетеротопий, не имеющих клинических проявлений.

Возраст женщин обеих групп составлял от 19 до 45 лет, средний возраст женщин основной группы составил $29,4 \pm 0,4$, средний возраст женщин группы контроля – $30,2 \pm 0,6$ ($p > 0,05$). Клиническое обследование женщин с эндометриозной болезнью включало в себя сбор анамнеза, осмотр и дополнительные диагностические мероприятия, подтверждающие выставленный диагноз.

Все индивидуальные сведения, полученные от пациенток, выписывались нами в стандартную анкету. Полученные сведения дополнялись и уточнялись в процессе обследования и проводимого лечения.

В процессе установления диагноза всем женщинам проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и гениталий (в том числе для контроля овуляции и наличия жёлтого тела).

С учетом клинических проявлений эндометриозной болезни (в частности, бесплодия), проводилось обследование женщин по тестам функциональной диагностики (контроль базальной температуры, тест на овуляцию). В заключение ставился окончательный диагноз и с учетом данных дополнительных исследований назначалось лечение.

Для получения объективного представления о состоянии общего здоровья женщин всем пациенткам проводилось общеклиническое лабораторное исследование, определение содержания яичниковых гормонов, факторов роста и АМГФ в сыворотке крови. Полученные результаты группировались в соответствии с задачами исследования и статистически обрабатывались.

Сопоставление женщин по социальному статусу, характеру профессиональной деятельности, экологической обстановке в месте их проживания, уровню образования, перенесенной соматической и гинекологической заболеваемости не выявило различий в выделенных группах, что позволило считать последние репрезентативными.

Помимо социальных параметров наиболее важным фактором, влияющим на репродуктивную функцию и в какой-то степени определяющим её успешность, является состояние менструальной функции, соматического и гинекологического здоровья.

Анализ менструальной функции показал, что у пациенток, входивших в сравниваемые группы, возраст менархе соответствовал средним российским показателям. Он составил в основной группе $13,3 \pm 0,2$ года, в контрольной – $14,7 \pm 0,3$ года ($p < 0,001$).

Учитывая значимость характера менструального кровотечения для женщин с эндометриозной болезнью, мы провели анализ длительности и объема кровопотери у обследуемых пациенток.

Установлено, что у половины женщин с эндометриозной болезнью менструации были обильными, в то время как у 109 ($76,7 \pm 3,6\%$) женщин группы контроля – умеренными. Скудная кровопотеря отмечена у 6 ($4,7 \pm 1,9\%$) пациенток основной группы и у 11 ($7,7 \pm 2,3\%$) женщин в контрольной ($p > 0,05$). По длительности менструального кровотечения также были выявлены определенные различия. Так, у 75 ($58,6 \pm 4,4\%$) пациенток с эндометриозной болезнью менструации продолжались более 7 дней, в то время как в группе контроля такие сведения были получены только от 15 ($10,6 \pm 2,6\%$) женщин ($p < 0,001$).

Кроме того, 68 (53,1±4,4%) пациенток с эндометриозной болезнью отметили альгоменорею. Вместе с тем на болезненные менструации (преимущественно в первый день цикла) указали только 18 (12,7±2,8%) женщин контрольной группы ($p<0,001$). У остальных женщин в обеих группах менструации были безболезненными.

Исследование длительности менструального цикла показало, что по этому показателю также имелись определенные различия. В группе пациенток с эндометриозной болезнью средняя продолжительность менструального цикла составила 25,6±0,2 дня, в группе контроля – 28,5±0,3 дня ($p<0,001$).

В основной группе на менструальные циклы продолжительностью от 28 до 31 дня указали 37 (28,9±4,0%) женщин, в контрольной группе – 61 (42,9±4,1%) ($p<0,05$). Антепонирующий менструальный цикл (23-27 дня) регистрировался у 69 (53,9±4,4%) пациенток основной группы и у 38 (26,7±3,7%) женщин группы контроля ($p<0,01$). На длительность цикла более 32 дней имелись указания у 22 (17,2±3,3%) и 40 (28,1±3,1%) женщин соответственно ($p<0,05$).

Поскольку одним из характерных симптомов эндометриозной болезни является нарушение специфических функций женского организма, нами была проанализированы особенности репродуктивной функции женщин сравниваемых групп.

В процессе обследования нами установлено, что у большинства женщин группы контроля репродуктивная функция сохранена. Характерным признаком эндометриозной болезни является бесплодие. Проведенное исследование репродуктивной функции позволило установить, что на каждую женщину основной группы в среднем приходилось по 1,1±0,1 беременности, в контрольной группе этот показатель был достоверно выше и составил 4,3±0,1 ($p<0,001$).

Отметим, что число беременностей, закончившихся рождением ребенка, также имело достоверную разницу: в основной группе 0,3±0,1, в то время как в

контрольной $1,5 \pm 0,2$ ($p < 0,001$). Преждевременных родов в обеих группах не зарегистрировано.

Поздних выкидышей (с рождением ребенка весом до 500 г) в основной группе приходилось $0,03 \pm 0,1$ на 1 женщину, в контрольной группе поздних выкидышей у женщин не было совсем.

Число ранних самопроизвольных выкидышей у женщин основной группы в анамнезе составило $0,3 \pm 0,1$, у пациенток группы контроля – $0,1 \pm 0,1$ ($p > 0,05$).

Отметим, что в группе контроля также было больше число медицинских аборт, приходящихся на одну женщину: в основной группе этот показатель составил $0,4 \pm 0,1$, в контрольной – $2,7 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). На наш взгляд, это объясняется различным числом зачатий в группах.

Таким образом, у значительного числа пациенток, страдающих эндометриозной болезнью, имелись первичные нарушения репродуктивной функции, которые в дальнейшем влекли за собой бесплодие и невынашивание беременности на ранних сроках. Полученные нами результаты совпадают с данными аналогичных исследований, проведенных ранее [57, 61, 133].

Для объективной оценки состояния общего здоровья обследуемых нами женщин и возможного его влияния на репродуктивную функцию далее нами были рассмотрены анамнестические указания на перенесенную и сопутствующую соматическую и гинекологическую заболеваемость женщин выделенных групп.

Как указывалось в предыдущем разделе, нами был проведен анализ структуры перенесенной экстрагенитальной патологии у женщин сравниваемых групп, который свидетельствовал о том, что у пациенток с эндометриозной болезнью в анамнезе было 314 заболеваний, т.е. по $2,5 \pm 0,1$ на каждую женщину. В группе контроля число заболеваний на одну женщину было достоверно меньше: $1,4 \pm 0,1$, т.е. 204 заболевания ($p < 0,001$).

Рассматривая подробно анамнестические указания на соматическую патологию, мы выявили, что женщины обеих групп наиболее часто болели детскими инфекциями, к которым по шифрам МКБ относятся такие состояния,

как паротит, коревая краснуха, ветряная оспа и т.д. На них указали 109 (85,1±3,1%) пациенток в основной группе против 51 (35,9±4,0%) в группе контроля. Кроме детских инфекций женщины основной группы достоверно чаще указывали на такие патологии, как заболевания нервной системы (в частности, остеохондроз различных отделов позвоночника), системы пищеварения и эндокринной системы: 89 (69,5±4,1%), 42 (32,8±4,1%) и 38 (29,7±4,0%).

В контрольной группе на эти заболевания (за исключением остеохондроза) женщины указывали несколько реже: 93 (65,4±4,0%), 14 (9,8±2,5%) и 25 (17,6±3,2%) соответственно ($p>0,05$, $p<0,01$ и $p<0,01$). По остальным патологиям достоверных различий не выявлено. Так, заболеваний мочевыделительной системы и почек в основной группе отмечено 2 (1,6±1,1%), в контрольной – 1 (0,7±0,7%) ($p>0,05$). Укажем, что обострения или декомпенсации хронических заболеваний, по поводу которых женщины получали бы какую-либо терапию в период обследования, выявлено не было.

Анализ структуры перенесенных гинекологических заболеваний у женщин с эндометриозной болезнью свидетельствовал о том, что наиболее частыми состояниями до диагностики основного заболевания являлись воспаления внутренних половых органов, по поводу которых часть женщин получала лечение в стационаре.

Миома матки достаточно часто регистрировалась у женщин с эндометриозной болезнью – она занимала второе по частоте место в структуре перенесенных заболеваний у женщин основной группы. Миомой матки страдали 29 (22,6±3,7%) женщин в основной и только 2 (1,4±1,0%) в контрольной группе ($p<0,001$).

Кроме того, у женщин с эндометриозной болезнью регистрировались кисты яичников. Они отмечены у 19 (14,8±3,1%) пациенток в основной и только у 4 (2,8±1,3%) в контрольной группе ($p<0,01$). Наблюдались также дисфункциональные маточные кровотечения, которых у пациенток с

эндометриоидной болезнью было 15 ($11,7 \pm 2,9\%$), у женщин, вошедших в группу контроля, – только 2 ($1,4 \pm 1,0\%$) ($p < 0,001$).

По остальным нозологическим формам заболеваний достоверно значимые различия в группах не выявлены.

Всего на каждую женщину с эндометриоидной болезнью приходилось по $1,3 \pm 0,2$ сопутствующих гинекологических заболеваний, в контрольной группе этот показатель составил $0,4 \pm 0,1$ (причем в основном это была бессимптомная миома матки или эктопия шейки матки, подлежащая наблюдению и не отражающаяся на реализации репродуктивной функции) ($p > 0,05$).

Далее для уточнения механизмов развития, диагностики и прогноза терапии эндометриоидной болезни нами были рассмотрены показатели гормонального профиля и факторов роста у женщин сравниваемых групп.

Оценка гормонального профиля обследуемых женщин проводилась нами по тестам функциональной диагностики (в частности, сопоставлялась базальная температура с ультразвуковой картиной состояния яичников), проводилось также определение содержания эстрадиола-17_β (Э) и прогестерона (П) в сыворотке крови в различные фазы менструального цикла.

Проведенная в течение трех менструальных циклов сравнительная оценка показателей базальной температуры указывала на то, что менструальные циклы у подавляющего большинства женщин обеих групп были овуляторными: у 117 ($91,4 \pm 2,5\%$) в основной и у 137 ($96,5 \pm 1,6\%$) в контрольной группе. Следует отметить, что у 16 ($11,3 \pm 2,7\%$) пациенток контрольной группы в одном из трёх менструальных циклов наблюдалась недостаточность второй фазы цикла, а у 3 ($2,1 \pm 1,2\%$) базальная температура была монофазной, что указывало на ановуляторные менструации. В основной группе таких женщин было 12 ($9,3 \pm 2,6\%$) и 5 ($3,9 \pm 1,7\%$) соответственно ($p > 0,05$).

У тех пациенток основной группы, у которых вторая фаза цикла была полноценной (по показателям базальной температуры), в 88 ($68,8 \pm 4,1\%$) случаях высокие цифры базальной температуры сохранялись до очередного менструального кровотечения, снижаясь только в 1-й день следующего

менструального цикла, что, по данным литературы, является одним из возможных диагностических критериев эндометриозной болезни [117].

Отметим, что, несмотря на правильное двухфазное распределение температурных показателей, в основной группе, начиная с 21-24 дня менструального цикла, имеются существенные расхождения в показателях базальной температуры.

Для определения эстрогенной насыщенности организмов женщин сравниваемых групп и подтверждения овуляции нами также были проанализированы показатели кариопикнотического индекса.

Анализируя полученные показатели, следует отметить, что, несмотря на наличие у женщин обеих групп ановуляторных циклов, подтвержденное другими методами диагностики, они не имели достоверного влияния на показатели базальной температуры, хотя в группах имелись достоверные различия по индексу КПИ, который указывает на достоверно более низкую эстрогенную насыщенность организма женщин с эндометриозной болезнью.

Далее нами было проведено определение содержания эстрадиола-17_β как наиболее активной гормональной фракции в репродуктивном периоде и прогестерона в сыворотке крови.

По лабораторным нормам, у здоровых женщин репродуктивного возраста в сохраненном овуляторном менструальном цикле содержание эстрадиола варьирует в пределах 30-370 пг/мл, секреция прогестерона – 0-89 нмоль/л.

Проведенные нами исследования содержания указанных гормонов в сочетании с показателями тестов функциональной диагностики свидетельствовали о том, что достоверных различий средних показателей у женщин сравниваемых групп не выявлено.

Так, в основной группе средние показатели эстрадиола-17_β колебались в пределах от 20 до 295 пг/мл, при этом средние показатели в первой фазе менструального цикла составляли $39,3 \pm 4,5$ пг/мл. На 12-14 дни цикла среднее содержание эстрадиола в группе достоверно увеличивалось и составляло

142,5±3,1 пг/мл. Во второй половине менструального цикла средние цифры содержания эстрадиола составили 31,2±5,3 пг/мл.

Те же тенденции в изменении содержания эстрадиола наблюдались нами и в контрольной группе. Так, касаясь индивидуальных колебаний показателей эстрадиола у женщин контрольной группы, следует отметить, что их значения варьировали от 18 до 310 пг/мл. При этом среднее содержание гормона в первой фазе цикла составило 34,2±5,3 пг/мл, в середине менструального цикла – 158,2±5,4 пг/мл, а во второй фазе – 41,4±5,8 пг/мл, что существенно не различалось с аналогичными показателями пациенток, страдающих эндометриозной болезнью.

Рассматривая результаты исследования секреции прогестерона в динамике менструального цикла, следует отметить, что его показатели также не имели достоверных различий в сравниваемых группах.

У женщин с эндометриозной болезнью индивидуальные показатели содержания прогестерона в первой половине менструального цикла не выходили за пределы базального уровня и составили 1,8±0,4 нмоль/л, далее к 12-14 дню значение немного повысилось и составило 6,2±1,1 нмоль/л, на 21-23 дни менструального цикла уровень прогестерона в крови составил 49,5±3,5 нмоль/л. Аналогичные показатели содержания прогестерона в динамике менструального цикла были получены у женщин контрольной группы: 2,2±0,6, 7,3±0,8 и 52,4±3,7 нмоль/л соответственно.

Таким образом, проведенное нами исследование гормонального фона женщин с эндометриозной болезнью указывало на то, что у большинства обследованных сохранена овуляция, при этом лютеиновая фаза менструального цикла была полноценной. В то же время одним из основных симптомов эндометриозной болезни остается бесплодие, в связи с чем далее нами были рассмотрены иммунологические факторы, в частности содержание факторов роста ЭФР, СЭФР, ТФР-β и АМГФ в сыворотке крови. Это обусловлено необходимостью объяснения механизмов развития бесплодия у таких пациенток.

В исследованиях последних лет отдельным факторам роста отводится роль регуляторов внутриклеточного обмена и клеточных функций в неопластических процессах, происходящих в организме [9, 23]. Как было показано выше, у женщин с эндометриозной болезнью в большинстве своём нет значимых нарушений гормонального обмена, который мог бы служить причиной бесплодия. В связи с этим исследование факторов роста необходимо для понимания патогенеза бесплодия при эндометриозе и клеточных процессах, происходящих при развитии этого заболевания.

Нами было проведено определение содержания эпидермального (ЭФР), сосудисто-эндотелиального (СЭФР) и β -трансформирующего (ТФР- β) факторов роста как наиболее значимых в процессах неогенеза и васкуляризации [122, 132].

Укажем на наличие отдельных сведений о том, что ЭФР имеет определенное значение в процессе пролиферации клеток эндометрия как возможного активатора пролиферативных особенностей фибробластов и эпителиальных клеток и ангиогенеза. Кроме того, ЭФР влияет на развитие спаек, что также объясняет отдельные проявления эндометриоза [42, 147].

Полученные нами данные свидетельствовали о том, что тенденции к изменению ЭФР на протяжении менструального цикла в обеих группах были одинаковые. Показатели увеличивались ко второй фазе цикла, что закономерно, исходя из современных представлений о течении нормального менструального цикла.

Вместе с тем если в контрольной группе показатели ЭФР составили $218,6 \pm 5,1$, $235,4 \pm 5,2$ и $254,6 \pm 5,7$ пкг/мл, то у женщин с эндометриозной болезнью увеличение ЭФР ко второй фазе цикла было достоверно выше и показания составили $224,7 \pm 3,2$, $302,4 \pm 3,7$ и $334,2 \pm 3,2$ пкг/мл ($p < 0,001$).

Отметим также, что как в основной, так и в контрольной группе женщин в первую фазу цикла содержание ЭФР было достоверно ниже, чем во вторую, причем более выражена эта разница была у женщин, страдающих эндометриозной болезнью.

Далее мы рассмотрели показатели СЭФР, который также играет определяющую роль в процессах пролиферации и сосудистой проницаемости. Как видно из данных, приведенных в таблице, значения СЭФР в обеих группах изменялись в соответствии с теми же тенденциями, что и показатели ЭФР: наименьшие значения в начале менструального цикла и постепенное их повышение ко второй фазе. В группе контроля эти показатели составили $80,5 \pm 10,2$, $83,0 \pm 9,2$ и $85,4 \pm 9,4$ пг/мл, причем достоверной разницы между начальными и конечными показателями СЭФР в крови на протяжении цикла не выявлено. Рассматривая СЭФР у женщин с эндометриозной болезнью, отметим: помимо того, что содержание указанного фактора роста у них было достоверно выше, чем у женщин контрольной группы (особенно ко второй фазе), и повышалось на протяжении цикла, во вторую фазу показатель СЭФР был достоверно выше, чем в начале цикла: $74,8 \pm 5,2$, $102,5 \pm 5,6$ и $114,6 \pm 5,3$ пг/мл соответственно ($p < 0,001$).

Рассматривая далее ТФР- β , который продуцируется активированными Т-лимфоцитами, тромбоцитами и макрофагами и, оказывая анаболическое действие, подавляет гемопоэз и синтез воспалительных цитокинов, отметим, что его содержание также было разным как в различных группах обследуемых женщин, так и внутри каждой группы на протяжении менструального цикла. У женщин контрольной группы наблюдалась тенденция к снижению содержания ТФР- β к концу менструального цикла, причем показатели фактора роста в середине и второй фазе менструального цикла не имели достоверных различий. Те же изменения отмечались и у женщин с эндометриозной болезнью. Однако общее содержание фактора роста в основной группе было достоверно ниже, чем в контрольной: $8,4 \pm 0,2$, $7,5 \pm 0,3$ и $7,1 \pm 0,2$ нг/мл и $12,3 \pm 0,4$, $11,1 \pm 0,4$ и $10,4 \pm 0,3$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, исследования факторов роста в сыворотке крови женщин с эндометриозной болезнью свидетельствовали о том, что их содержание у пациенток этой группы достоверно отличается от аналогичных показателей здоровых женщин, составляющих контрольную группу. Причем изменения эти

обладают определенной закономерностью, обусловленной биологическим действием рассматриваемых факторов роста: в основной группе показатели эпидермального и сосудисто-эндотелиального факторов роста достоверно выше, чем в группе контроля, и их содержание у женщин с эндометриозной болезнью в начале менструального цикла достоверно ниже, чем в его второй фазе. В то же время значения трансформирующего фактора роста, наоборот, понижаются к концу менструального цикла, при этом значения ТФР- β в основной группе значительно ниже, чем в контрольной.

Для получения более четкого представления о генезе клинических проявлений эндометриозной болезни нами также было исследовано содержание альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ) в сыворотке крови и менструальной крови женщин.

Учитывая то, что в литературе последних лет имеются крайне противоречивые сведения о роли и количестве АМГФ у женщин в нормальном менструальном цикле, хотя АМГФ играет определяющую роль в имплантации и развитии беременности, мы провели определение содержания указанного белка у обследуемых женщин выделенных нами групп.

Исследования содержания АМГФ в сыворотке крови показали, что до середины цикла достоверных различий по содержанию АМГФ в группах не наблюдалось. В то же время в 21-24 дни цикла у женщин с эндометриозной болезнью уровень содержания АМГФ был достоверно ниже, чем в контрольной группе. Так, в основной группе содержание АМГФ по дням цикла составило $28,6 \pm 4,5$, $2,2 \pm 0,5$ и $103,6 \pm 5,6$ нг/мл, в то время как в контрольной $30,6 \pm 3,9$, $2,8 \pm 0,4$ и $152,8 \pm 3,7$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$).

Исследование содержания АМГФ в менструальной крови также показало различия: в основной группе среднее содержание АМГФ составило $38578,4 \pm 1325,8$ нг/мл, в контрольной группе – $47420,6 \pm 1520,4$ нг/мл ($p < 0,01$).

Таким образом, проведенные нами исследования подтверждают мнение отдельных ученых о том, что гормональные изменения, развивающиеся или сопутствующие эндометриозной болезни, имеют второстепенное значение в

генезе бесплодия, в то время как иммунологические изменения, меняющие характер физиологической воспалительной реакции, могут служить основой нарушения репродуктивной функции у таких женщин.

Лечение больных с эндометриозом, несмотря на общую тактику подходов, в большинстве случаев обусловлено локализацией и клиническими проявлениями заболевания [2, 15, 37 и др.]. В нашем исследовании ведущим симптомом являлось бесплодие, в связи с чем тактика ведения больных предусматривала не только ликвидацию эндометриоидных гетеротопий, но и восстановление репродуктивной функции женщин.

Эффективность проведенного лечения оценивалась через 6 месяцев после его окончания по восстановлению полноценного менструального цикла, отсутствию признаков тазовых болей, диспареунии и очагов эндометриоза.

Конечной целью проведения терапии являлось наступление и вынашивание беременности без использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Отметим, что комплексное лечение проводилось всем 128 женщинам, страдающим эндометриоидной болезнью.

В современной гинекологии многими клиницистами в качестве первого этапа терапии эндометриоза рекомендуется удаление гетеротопий лапароскопическим доступом, причем без иссечения скальпелем [40, 89, 126 и др.]. В нашем исследовании использовалась лапароскопия, коагулирование и рассечение спаек проводилось с применением аппаратов: радиокоагулятор ЭХВЧ-200-01 (мод. 0202-3), 300 Вт, и LigaSure (США).

Процесс предоперационной подготовки включал, помимо полного клинического обследования пациенток, коррекцию сопутствующих соматических заболеваний и метаболических расстройств.

Следует отметить, что практически всем пациенткам в предоперационном периоде назначалась витаминотерапия с целью активации резервных возможностей организма, психопрофилактическая подготовка к проведению оперативного вмешательства, непосредственно за сутки до операции

назначались транквилизаторы и седативные средства, проводилась коррекция функции желудочно-кишечного тракта, при необходимости (у 18% пациенток) компенсация гипопротеинемии.

Кроме того, обязательной являлась профилактика тромбоемболических осложнений (эластическая компрессия нижних конечностей). Прямые пролонгированные антикоагулянты применялись в зависимости от показателей гемостазиограммы и возможной степени риска развития тромбоемболических осложнений.

Непосредственно перед операцией проводились катетеризация мочевого пузыря и беседа с врачом о предполагаемом объеме вмешательства.

Средняя продолжительность операции составила $54 \pm 3,0$ минуты. Объем кровопотери во время операции составил $80 \pm 9,5$ мл.

Во время операции обязательным компонентом являлось взятие биопсии из предполагаемых эндометриоидных очагов для гистологического подтверждения диагноза.

При наличии эндометриоидных кист яичника особое внимание уделялось вопросам сохранения его коры при удалении ложа опухоли с целью сохранения фертильных резервов яичника в послеоперационном периоде.

Всем 128 женщинам с эндометриоидной болезнью в процессе лапароскопии была проведена хромогидротубация и коагуляция очагов эндометриоза. Кроме того, у 22,6% женщин была выполнена цистэктомия эндометриоидной кисты, 21,9% пациенток понадобилась фимбриопластика, 40,6% был проведен фимбриолизис, 14,8% женщин была удалена маточная труба, 61,7% пациенток проведено рассечение спаек.

По окончании операции всем пациенткам проводилась интенсивная терапия по общепринятым схемам: адекватное обезболивание, по показаниям – возмещение кровопотери с применением коллоидов и кристаллоидов (в препаратах крови в послеоперационном периоде не нуждалась ни одна пациентка), продолжалась профилактика тромбоемболических осложнений.

Послеоперационный период предусматривал активное ведение: через 6 часов после операции пациенткам разрешалось поворачиваться на бок, через 24 часа при отсутствии противопоказаний разрешалось садиться и вставать, далее всем женщинам назначалась лечебная физкультура.

Для обеспечения профилактики септических осложнений интраоперационно и в первые сутки послеоперационного периода всем пациенткам назначалась антибактериальная терапия с использованием препаратов широкого спектра действия, для стимуляции моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта через 8 часов после операции назначались прозерин и церукал в стандартных терапевтических дозировках.

В послеоперационном периоде длительность нахождения в стационаре в среднем составила $4,5 \pm 1,3$ дня.

После выписки из стационара все женщины переводились на консервативное лечение. Этот этап терапии предусматривал немедикаментозное лечение (строгое соблюдение гигиенического режима, предусматривающего дозированную физическую нагрузку, психологическая коррекция, направленная на повышение уверенности в наступлении беременности и объяснении необходимости «медикаментозного климакса», физиолечение – в частности, лазеротерапия, электрофорез с калием и йодом) и медикаментозное негормональное лечение (витаминотерапия, нестероидные противовоспалительные препараты, ферменты, пролонгированные агонисты гонадолиберинов). После завершения терапии эндометриоза и ликвидации эндометриоидных очагов использовалась гормональная терапия (короткими курсами в послеоперационном периоде – монофазные гормональные низкодозированные оральные контрацептивы, гестагены).

Учитывая репродуктивные намерения женщин, вошедших в основную группу, и клинические проявления заболевания, мы выбрали несколько схем терапии эндометриоза, предусматривающих в том числе коррекцию сопутствующих соматических нарушений (в частности, ожирения).

Общая лечебная тактика предполагала снятие у пациенток негативных эмоций, физического и психического переутомления, уменьшение или ликвидацию хронических интоксикаций (или инфекций). Лечение осуществлялось поэтапно. На первом этапе помимо проведения психокоррекции (совместно с психологом) оценивался характер питания и назначалась полноценная диета, предусматривающая ограничение животных жиров, «быстрых» углеводов и продуктов, стимулирующих деятельность центральной нервной системы (крепкий чай, кофе, энергетические напитки). При наличии высокого индекса массы тела проводилась консультация диетолога, назначались разгрузочные диеты.

Физиотерапевтическое воздействие было направлено на повышение адаптационно-компенсаторного потенциала организма, что особенно важно для женщин после перенесенного оперативного лечения. Реабилитационный компонент физиотерапии включал профилактику формирования инфильтратов и спаек, купирование болевого синдрома. Нами использовались: магнитотерапия в импульсном режиме, лазеротерапия с трансвагинальным и абдоминальным электродами и ВЛОК (с учетом его гипополидемического и антиоксидантного действия), а также электрофорез с калием и йодом.

Из медикаментозных средств нами использовались следующие:

1. Препараты для коррекции метаболических процессов – витамины групп А, Е и С, которые назначались с учетом фазы менструального цикла, а также витамины группы В.

2. Препараты для коррекции эмоциональных нарушений, связанных как с болевым синдромом, так и с проводимым оперативным вмешательством. Назначались транквилизаторы дневного действия – Hydazepam (производное 1,4-бензодиазепина), Tofisopam (2,3-бензодиазепин), Mebicar (4-метил-4-азабициклооктандион). Все перечисленные препараты обладают антидепрессивным, противотревожным и вегетостабилизирующим действием. Мебикар к тому же оказывает ноотропное, биокорректирующее, адаптогенное и гипополидемическое воздействие.

3. Следующей группой препаратов, используемых в комплексном лечении, были гепатопротекторы, которые назначались для профилактики печеночных расстройств у женщин, принимающих гормональные средства: эссенциале, карсил, метионин, орнитин.

Далее выбор медикаментозной коррекции эндометриоза зависел от степени его распространения. В зависимости от этого пациентки были разделены нами на 2 подгруппы: в первую вошли 54 (42,2%) женщины с I степенью распространения эндометриоза (по Адамян); во вторую – 74 (57,8%) пациентки со II-IV степенью распространения гетеротопий.

Поскольку все участвовавшие в исследовании женщины планировали беременность, в первой подгруппе в послеоперационном периоде нами использовались синтетические производные прогестерона во вторую фазу менструального цикла (дидрогестерон – 20 мг/сутки, утрожестан – 200 мг/сутки). Препараты назначались с 16-го по 25-й день менструального цикла для коррекции локальных изменений в эндометрии.

Во второй подгруппе в качестве патогенетической терапии эндометриоза (второй этап его лечения) нами использовались пептидные аналоги гонадотропин релизинг- гормонов (аГнРГ) – лейпрорелин, диферелин, бусерелин, гозерелин. Препараты применялись в течение 6 месяцев после проведения оперативного вмешательства.

После отмены аГнРГ в течение последующих 3 месяцев во вторую фазу менструального цикла нами также назначались производные прогестерона. В случае отсутствия беременности в течение следующих 3 месяцев после отмены терапии женщинам рекомендовались вспомогательные репродуктивные технологии.

Отметим, что во второй подгруппе на фоне применения аГнРГ медикаментозная менопауза в течение первых трех месяцев использования препаратов наступила практически у всех пациенток. После отмены препаратов менструальный цикл восстановился через 1 месяц.

Эффективность терапии в первой подгруппе отмечена у 39 женщин ($72,2 \pm 6,1\%$), во второй – у 32 ($43,2 \pm 5,6\%$) ($p < 0,001$). Такие различия в показателях мы связывали с различной стадией развития эндометриоза, а также с иммунологическими изменениями, сопровождающими развитие эндометриозной болезни.

Таким образом, применение комплексной терапии в лечении эндометриозной болезни у женщин показало, что последовательное использование лечебных воздействий достаточно эффективно и при I степени распространения наружного эндометриоза восстановление репродуктивной функции достигается у 72,2% пациенток. При распространении эндометриозных гетеротопий в большей степени в составе комплексной терапии необходимо применение аГнРГ, однако эффективность восстановления генеративной функции у этих женщин значительно ниже и составляет только 43,2%. С учетом того, что при обследовании наших пациенток выраженных гормональных нарушений до проведения комплексной терапии выявлено не было, в то время как обнаружены существенные различия в содержании факторов роста и АМГФ, нами в качестве дифференциального теста на восстановление генеративной функции было осуществлено исследование после проведения комплексной терапии.

Для определения значимости иммунологических изменений в реализации репродуктивной функции женщин с эндометриозной болезнью мы исследовали содержание факторов роста (ЭФР, СЭФР, ТФР) и АМГФ в сыворотке крови через 2 месяца после окончания комплексной терапии. Так же, как и в начале исследования, содержание перечисленных факторов роста определялось нами в различные периоды менструального цикла.

После проведения терапии достоверные различия с пациентками из контрольной группы имели только женщины второй подгруппы в середине и во второй фазе менструального цикла ($308,4 \pm 4,1$ и $357,6 \pm 5,7$ пкг/мл). У пациенток, составивших первую подгруппу, аналогичные показатели практически

сравнивались с показателями женщин из группы контроля ($241,5 \pm 4,3$ и $262,7 \pm 5,3$ пкг/мл).

Отметим, что тенденции к изменению содержания факторов роста сохранялись. При этом наибольшие различия получены по содержанию ТФР- β , показатели во второй подгруппе имели достоверные отличия от показателей как контрольной группы, так и первой подгруппы. Учитывая тот факт, что ТФР- β участвует в формировании воспалительного ответа и, соответственно, распространённости спаечного процесса, полученные результаты еще раз указывают на особое значение иммунологических изменений в генезе бесплодия при эндометриозной болезни, а также на связь между содержанием факторов роста и стадией распространения эндометриозной болезни.

Исследования АМГФ в группах также заслуживали особого внимания. Полученные нами результаты указывали на разную степень восстановления фертильности в подгруппах пролеченных нами женщин.

Так, достоверные изменения АМГФ, указывающие в том числе на состояние эндометрия, наблюдались только у пациенток второй подгруппы во вторую фазу менструального цикла, что подтверждается достаточно низким удельным весом наступления беременности в указанной подгруппе женщин.

Анализ результатов комплексной терапии женщин с эндометриозной болезнью позволил обозначить нам основные этапы оказания им медицинской помощи, направленной на восстановление репродуктивной функции.

I этап, на котором предполагается дифференцировка и установление диагноза эндометриозной болезни, мы рекомендуем проводить в условиях поликлиники, женской консультации или дневного стационара. На этом этапе всем пациенткам с любыми формами эндометриоза рекомендовано (помимо обследования, подтверждающего основной диагноз) проводить дополнительное исследование содержания факторов роста и АМГФ, коррекцию метаболических изменений и эмоциональных расстройств, лечение сопутствующей соматической и гинекологической патологии, значимой для возможной после лечения беременности.

II этап предполагает хирургическое удаление эндометриоидных очагов и, соответственно, осуществляется в условиях стационара. При этом объем хирургического вмешательства определяется стадией распространения эндометриоидных гетеротопий и степенью развития спаечного процесса в малом тазу. На этом этапе важно максимальное сохранение коры яичников для обеспечения овариальных резервов, что существенно отражается на фертильных возможностях пациенток в послеоперационном периоде.

На III этапе лечение осуществляется в условиях женской консультации. В зависимости от стадии распространения эндометриоидных гетеротопий возможно как применение производных прогестерона во вторую фазу менструального цикла (в качестве послеоперационной терапии), так и «медикаментозная кастрация» с последующим применением производных прогестерона. В качестве прогностического критерия наступления беременности после восстановления овуляторного менструального цикла возможно использование определения факторов роста и АМГФ, положительная динамика изменения которых свидетельствует о полноценности проводимого лечения.

Последующие реабилитационные мероприятия предусматривают продолжение коррекции метаболических изменений, а также гормональную поддержку последующей беременности.

Таким образом, предложенные нами критерии эффективности терапии эндометриоидной болезни позволят своевременно определиться с необходимостью использования вспомогательных репродуктивных технологий, что важно для женщин старшего репродуктивного возраста, планирующих беременность.

ВЫВОДЫ

1. Проведенный медико-социальный анализ показал, что у женщин с эндометриозной болезнью достоверно чаще имеются указания на перенесенные хронические болезни миндалин, заболевания пищеварения и эндокринной системы: 11 ($8,6 \pm 2,4$), 42 ($32,8 \pm 4,1\%$) и 38 ($29,7 \pm 4,0\%$). Из патологий репродуктивной системы наиболее часто эндометриозу сопутствуют такие состояния, как миома матки 29 ($22,6 \pm 3,7\%$), кисты яичников 19 ($14,8 \pm 3,1\%$) и нарушения менструальной функции 15 ($11,7 \pm 2,9\%$).
2. Исследование специфических функций и преморбидного фона показало, что у женщин с эндометриозной болезнью имелись первичные нарушения репродуктивной функции, которые проявлялись в бесплодии (одним из симптомов заболевания) и невынашивании беременности в ранние сроки ($0,3 \pm 0,1$ на 1 женщину основной группы).
3. Исследования гормонального профиля свидетельствовали о том, что у большинства обследованных женщин с эндометриозной болезнью была сохранена овуляция ($91,4 \pm 2,5\%$), при этом лютеиновая фаза менструального цикла была полноценной.
4. Изменения содержания факторов роста в крови женщин, страдающих эндометриозной болезнью, обладают определенной закономерностью, обусловленной их биологическим действием: эпидермальный ($271,5 \pm 2,8$ пкг/мл) и сосудисто-эндотелиальный факторы роста ($96,2 \pm 4,3$ пг/мл) достоверно выше, чем в группе контроля ($231,1 \pm 2,6$ пкг/мл и $81,4 \pm 4,2$ пг/мл, соответственно), и их содержание у женщин с эндометриозной болезнью в начале менструального цикла достоверно ниже, чем в его второй фазе. Значения трансформирующего фактора роста, наоборот, понижаются к

концу менструального цикла и при этом значения ТФР-β в основной группе ($7,5 \pm 0,1$ нг/мл) достоверно ниже, чем в контроле ($11,2 \pm 0,2$ нг/мл) ($p < 0,01$).

5. Наиболее эффективна комплексная терапия у женщин с первой степенью распространения эндометриоза - $72,2 \pm 6,1\%$. Достоверным показателем восстановления репродуктивной функции у этих женщин может служить нормализация содержания АМГФ, в то время как показатели ТФР-β в большей степени отражают распространённость спаечного процесса.
6. Диагностический алгоритм для оценки степени активности клинически значимого эндометриоза у женщин предусматривает обязательное исследование содержания АМГФ и факторов роста в сыворотке крови до и после проведенного комбинированного лечения, положительная динамика изменения которых свидетельствует о полноценности проводимого лечения. В случае отсутствия динамики изменения рассматриваемых показателей целесообразно использование ВРТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В процессе диспансеризации женщин с эндометриозом необходимо определение факторов роста и содержания альфа-2-микроглобулина фертильности, как показателей фертильности. Эти исследования целесообразно проводить до и после проведения комплексного лечения.
2. Терапию женщин с эндометриозом необходимо осуществлять в несколько этапов, предусматривающих дифференцировку и установление диагноза эндометриоза, хирургическое удаление эндометриозных очагов и медикаментозные воздействия в послеоперационном периоде с последующими реабилитационными мероприятиями, направленными на восстановление функции органов и систем организма в целом.
3. Выбор компонентов комплексного лечения женщин с эндометриозом, планирующих реализацию репродуктивной функции, необходимо осуществлять с учетом распространенности эндометриозных гетеротопий и спаечного процесса. У женщин с первой степенью распространения эндометриоза и положительной динамикой изменений факторов роста и АМГФ в сыворотке крови – возможно естественное наступление беременности с гормональной поддержкой в ранние сроки. Женщинам с отрицательной динамикой изменений факторов роста и АМГФ целесообразно проведение ВРТ третьим этапом комплексной терапии.
4. В процессе проведения хирургического этапа комплексной терапии женщин с эндометриозом необходимо учитывать овариальные резервы женщины и ограничивать объем хирургического вмешательства, затрагивающий кору яичников.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Система протеолиза в генезе аденомиоза / Л.В. Адамян, Т.Ю. Гаврилова, А.А. Степанян, Г.А. Яровая // *Акушерство и гинекология*. – 2005. – № 5. – С. 22-25.
2. Адамян, Л.В. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему: монография // Л.В. Адамян, С.А. Гаспарян. – Ставрополь: СГМА, 2004. – С. 228.
3. Адамян, Л.В. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение: методическое пособие для врачей // Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева. – М., 2001.
4. Адамян, Л.В. Нарушение электронно-транспортной цепи как проявление оксидативного стресса при эндометриозе / Л.В. Адамян, Е.Н. Бургова, В.Д. Микоян и др. // *Проблемы репродукции*. – 2007. – Т. 13. – № 5. – С. 103-107.
5. Адамян, Л.В. Клинико-эмбриологические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия (обзор литературы) / Л.В. Адамян, Е.А. Коган, Е.А. Калинина // *Проблемы репродукции*. – 2010. – № 5. – С. 47-51.
6. Адамян, Л.В. Молекулярно-биологические особенности эктопического и эутопического эндометрия при генитальном эндометриозе / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, О.В. Заратьянц и др. // *Архив патологии*. – 2010. – № 5. – С. 6-12.
7. Адамян, Л.В. Новые патогенетические аспекты распространенного инфильтративного эндометриоза: теория и практика / Л.В. Адамян, О.В. Заратьянц, Ю.В. Максимова, З.Х. Мурдалова // *Проблемы репродукции*. – 2010. – № 4. – С. 31-36.
8. Адамян, Л.В. Эндометриозы / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – М.: Медицина, 2006. – С. 416.

9. Анциферова, Ю.С. Роль иммунных факторов в формировании эндометриоидных гетеротопий различной локализации у женщин с генитальным эндометриозом / Ю.С. Анциферова, Н.Ю. Сотникова, Д.В. Посисеева, А.Л. Шор // *Акушерство и гинекология*. – 2003. – № 2. – С. 41-44.
10. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии / Под ред. Е.В. Коханевич. – М.: Триада-Х, 2006. – 480 с.
11. Бабков, К.В. Морфобиохимическая концепция патогенеза аденомиоза // К.В. Бабков, И.А. Лаврентьева, Р.И. Акмаев, М.М. Дамиров, А.М. Шабанов, Н.Н. Слюсарь / *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2002. – № 3. – Т. 2. – С. 15-17.
12. Бангура, А.В. Сравнительная характеристика роли цитокинов в клинике хронического воспаления придатков матки и генитального эндометриоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Бангура. – М., 2006. – 41 с.
13. Баскаков, В.П. Эндометриоидная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2002. – 452 с.
14. Балтер, Р.Б. Влияние соматической патологии на развитие ювенильных маточных кровотечений у девочек-подростков / Р.Б. Балтер, Т.А. Сивохина, Н.В. Спиридонова, А.А. Лашкина, Т.П. Паренко, Н.В. Чертыковцева // *Вестник СамГУ*. – 2006. – №9 (49). – С. 263-269.
15. Беспалова, Ж.В. Оптимизация ранней диагностики наружного генитального эндометриоза у женщин с бесплодием: автореф. дис. ... канд. мед. наук // Ж.В. Беспалова. – М., 2004.
16. Богуславская, Д.В. Эндометриоз и бесплодие (обзор литературы) / Д.В. Богуславская, I.V. Lebovic // *Проблемы репродукции*. – 2011. – № 2. – С. 69-73.

17. Борисенко, Н.В. Клинико-биохимические показатели при лечении эндометриоза (аденомиоза и эндометриоза яичников): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Борисенко. – М., 2002. – С. 22.
18. Борисова, Е.А. Аденомиоз в сочетании с миомой матки (молекулярные особенности патогенеза) / Е.А. Борисова, Е.А. Коган, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Н.И. Дуглас // Якутский медицинский журнал. – 2005. – № 1 (9). – С. 58-60.
19. Брусницина, В.Ю. Генетический полиморфизм и эндометриоз (обзор литературы) / В.Ю. Брусницина // Вестник Уральской мед. академ. науки. – 2009. – № 4. – С. 7-10.
20. Бурлев, В.А. Ангиогенез в развитии перитонеального эндометриоза (обзор литературы) / В.А. Бурлев, С.В. Павлович // Проблемы репродукции. – 2003. – № 2. – С. 42-47.
21. Бурлев, В.А. Ангиогенез эктопического эндометрия у больных с перитонеальной формой эндометриоза / В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова, Е.Д. Дубинская // Проблемы репродукции. – 2005. – № 1. – С. 7-13.
22. Бурлев, В.А. Дополнительные критерии оценки стадий распространения аденомиоза / В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова, Т.Ю. Гаврилова // Проблемы репродукции. – 2006. – № 3. – С. 6-9.
23. Бурлев, В.А. Значение факторов роста в патогенезе эндометриоза / В.А. Бурлев, Н.И. Волков, Д.А. Стыгар, А.С. Гаспаров, Н.С. Аванесян // Вестник Рос. ассоц. акуш.-гин. – 1999. – № 1. – С. 51-57.
24. Бурлев, В.А. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при ретроцервикальном эндометриозе / В.А. Бурлев, С.А. Гаспарян, С.В. Павлович, Л.В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2002. – № 6. – С. 44-46.
25. Бурлев, В.А. Маркеры ангиогенеза в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у больных аденомиозом / В.А. Бурлев,

Е.Д. Дубинская, Н.А. Ильясова и др. // Проблемы репродукции. – 2006. – № 2. – С. 25-28.

26. Бурлев, В.А. Плотность микрососудов и ангиогенная активность в эндометрии у больных с перитонеальной формой эндометриоза / В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова, Н.И. Волков, А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская // Проблемы репродукции. – 2004. – № 6. – С. 51-56.

27. Бурлев, В.А. Про- и ангиогенная активность у больных с ретроцервикальным эндометриозом / В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова, Т.Ю. Гаврилова, С.А. Гаспарян, Е.Д. Дубинская, Л.В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2005. – № 2. – С. 75-80.

28. Гаврилова, Т.Ю. Аденомиоз: патогенез, диагностика, лечение, методы реабилитации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.Ю. Гаврилова. – М., 2007. – 39 с.

29. Гадаева, И.В. Клиническое значение маркеров апоптоза и пролиферации у больных наружным генитальным эндометриозом: дис. ... канд. мед. наук / И.В. Гадаева. – М., 2001. – 120 с.

30. Гаспарян, С.А. Инфильтративная форма генитального эндометриоза: патогенез, диагностика, лечение, методы реабилитации, отдаленные результаты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.А. Гаспарян. – М., 2002. – 52 с.

31. Герасимов, А.М. Молекулы средней массы у больных наружным генитальным эндометриозом / А.М. Герасимов, Л.В. Посисеева, М.А. Гришанкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 12. – С. 16-18.

32. Гинекология от десяти учителей / Под ред. С. Кэмпбелла и Э. Монга, перевод с англ. под ред. В.И. Кулакова. – М.: МИА, 2003. – 309 с.

33. Голубева, О.В. Клинический и молекулярно-генетический анализ генитального эндометриоза: эндометриом яичников и аденомиоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Голубева. – СПб., 2007. – 35 с.

34. Гуриев, Т.Д. Сочетание миомы матки и аденомиоза: новые аспекты патогенеза, диагностики и лечения: дис. ... д-ра мед. наук / Т.Д. Гуриев. – М., 2005. – 294 с.
35. Давыдов, А.И. Клиническая экспрессия лептина и интерлейкина-6 при эндометриозе яичников / А.И. Давыдов, М.А. Стрижаков, О.Н. Орлов // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2004. – Т. 4. – № 2. – С. 40-46.
36. Дамиров, М.М. Аденомиоз / М.М. Дамиров. – М.: Бионим-Пресс, 2004. – 320 с.
37. Дамиров, М.М. Генитальный эндометриоз – болезнь активных и деловых женщин / М.М. Дамиров. – М.: БИНОМ, 2010. – 191 с.
38. Дамиров, М.М. Морфобioхимическая концепция патогенеза аденомиоза / М.М. Дамиров, А.М. Шабанов, Н.Н. Слюсарь и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2002. – № 3. – С. 15-18.
39. Демидов, В.Н. Современные принципы ультразвуковой диагностики генитального эндометриоза (в помощь практическому врачу) / В.Н. Демидов, А.И. Гус // Гинекология. – 2002. – Т. 4. – № 2. – С. 48-52.
40. Дубнинская, Е.Д. Оптимизация тактики ведения больных с перитонеальным эндометриозом и бесплодием с учетом ангиогенных факторов роста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Д. Дубнинская. – М., 2006. – 28 с.
41. Есаян, Н.Г. Особенности изменений иммунореактивности у больных аденомиозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Г. Есаян. – СПб., 2007. – 26 с.
42. Ермолова, Н.В. Факторы ангиогенеза при перитонеальном эндометриозе у пациенток с бесплодием / Н.В. Ермолова, В.И. Орлов, В.И. Зинкин, Н.Н. Скачков, А.А. Берлим, Е.В. Зинкина, А.В. Ширинг // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 6. – С. 29.

43. Жданов, А.В. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов при гиперплазии эндометрия / А.В. Жданов, Г.Т. Сухих, М.П. Давыдова и др. // Бюл. exper. биол. – 2003. – № 136 (9). – С. 309-311.
44. Женская консультация: руководство / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 472 с.
45. Зубарева, Г.М. Использование метода инфракрасной спектроскопии с целью контроля эффективности гормональной терапии внутреннего эндометриоза (аденомиоза) / Г.М. Зубарева, М.А. Костина, Ю.В. Раскوراتов // Журн. акуш. и женских болезней. – 2009. – № 4. – С. 35-40.
46. Ищенко, А.И. Эндометриоз / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина // Диагностика и лечение. – М.: ГОЭТАР-М, 2003. – С. 18-19.
47. Карахалис, Л.Ю. Влияние патогенетически обоснованной терапии аденомиоза на его течение / Л.Ю. Карахалис, О.К. Федорович, И.Б. Авсина // Эффект. фармакотер. в акуш. и гинекол. – 2009. – № 5. – С. 18-24.
48. Кира, Е.Ф. Эндометриозидная болезнь. Современные принципы лечения / Е.Ф. Кира, И.И. Ермолинский, А.И. Мелько // Гинекология. – 2004. – Т. 6. – № 5. – С. 231-237.
49. Киселев, В.И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В.И. Киселев, А.А. Лященко. – М.: Димитренд График Групп, 2005. – 348 с.
50. Киселев, О.И. Индукция интерферонов: новые подходы к созданию функциональных индукторов / О.И. Киселев, Б.И. Ткаченко, Ф.И. Ершов // Медицинский академический журнал. – 2005. – Т. 5. – № 2. – С. 76-95.
51. Киселев, О.И. Определение интерферонового статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии:

пособие для врачей / О.И. Киселев, В.И. Мазуров, В.В. Малиновская, С.А. Сельков. – СПб., 2002. – 25 с.

52. Коган, Е.А. Апоптоз и пролиферация при сочетании аденомиоза с миомой матки: перспективы патогенетически обоснованной терапии / Е.А. Коган, Н.Н. Игнатьева, Н.В. Карасева, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, М.С. Оздоева // Врач. – 2007. – № 4. – С. 56-61.

53. Коган, Е.А. Миома матки в сочетании с аденомиозом. Пути фармакологической коррекции / Е.А. Коган, Н.В. Карасева, М.С. Оздоева, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Н.Н. Игнатьева // Врач. – 2007. – № 3. – С. 100-102.

54. Коган, Е.А. Патогенетически обоснованная негормональная терапия аденомиоза / Е.А. Коган, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, С.А. Леваков / Российский медицинский форум 2006 «Фундаментальная наука и практика»: тезисы докладов. – М., 2006. – С. 125-126.

55. Коган, Е.А. Участие матриксных металлопротеиназ в патогенезе аденомиоза и возможные пути его фармакологической коррекции / Е.А. Коган, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Т.А. Демура, П.З. Хасигов, В.И. Киселев // Молекулярная медицина. – 2007. – №2. – С. 20-25.

56. Кондриков, Н.И. Патология матки / Н.И. Кондриков // Практическая медицина. – М., 2008. – 334 с.

57. Коновалова, В.И. Оценка гормонального статуса больных эндометриозом без лечения и после гормональной терапии / В.И. Коновалова, Е.Ю. Орлов, А.Е. Мазур // Гинекология. – 2001. – Т. 3. – № 4. – С. 144-150.

58. Корсак, В.С. Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза: пособие для врачей / В.С. Корсак, М.А. Тарасова, С.А. Сельков. – СПб.: Издательство Н-Л, 2002. – 21 с.

59. Кулаков, В.И. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского бесплодия (теоретические и

практические подходы): руководство для врачей / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. – М., 2001. – 782 с.

60. Куценко, Н.И. Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при различной активности аденомиоза / Н.И. Куценко, Г.В. Гудков, О.В. Томина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – Т. 3. – №5. – С. 13-16.

61. Леваков, С.А. Некоторые аспекты применения оральных контрацептивов у больных с аденомиозом / С.А. Леваков, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян // Гинекология. – 2005. – №3 (7). – С. 189-190.

62. Леваков, С.А. Неоангиогенез и экспрессия факторов роста в различных по клинической активности формах аденомиоза / С.А. Леваков, Т.Д. Гуриев, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.А. Коган, И.О. Макаров // Проблемы репродукции (специальный выпуск). – М., 2006. – С. 86.

63. Макухина Т.Б. Малоинвазивные методы в лечении внутреннего эндометриоза: результаты проспективного наблюдения / Т.Б. Макухина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – №6. – С. 49-59.

64. Малышкина, А.И. Прогностическое значение иммунологического исследования перитонеальной жидкости у больных с миомой матки / А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова, Л.В. Посисеева // Мед. иммунология. – 2005. – №4. – С. 437-440.

65. Манухин, И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 256 с.

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

67. Орлов О.Н. Клиническое значение исследования лептина и интерлейкина-6 в диагностике и лечении эндометриоза яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Н. Орлов. – М., 2005. – 20 с.
68. Павлов Р.В. Иммунологические критерии раннего прогнозирования рецидивов наружного генитального эндометриоза / Р.В. Павлов, М.С. Кундохова // Мед. вестник Сев. Кавказа. – 2011. – № 1. – С. 39-43.
69. Пересада, О.А. Клиника, диагностика и лечение эндометриоза: учебное пособие / О.А. Пересада. – Минск, 2001. – 274 с.
70. Петрунин Д.Д. Иммунохимическая идентификация органоспецифического глобулина плаценты человека и его содержание в амниотической жидкости / Д.Д. Петрунин, И.М. Грязнова, Ю.А. Петрунина, Ю.С. Татаринцов // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1976. – № 7. – С. 803-804.
71. Радзинский, В.Е. Доказательная медицина: состояние проблемы и прогнозы / В.Е. Радзинский // Status Praesens. – 2011. – № 6. – С. 5-6.
72. Радзинский, В.Е. Эндометриоз: лечить или не лечить. А если лечить, то чем? / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина // Фарматека. – 2009. – № 9. – С. 6467.
73. Радзинский, В.Е. Эндометриоз: учебно-методическое пособие / В.Е. Радзинский, А.И. Гус, С.М. Семятов. – М., 2001. – 52 с.
74. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных // М.: Медиа Сфера, 2006. – 125 с.
75. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 581 с.
76. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: МИА, 2000. – 571 с.
77. Рухляда, Н.Н. Диагностика и лечение манифестного аденомиоза / Н.Н. Рухляда. – СПб., 2004. – 205 с.

78. Савицкий, Г.А. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие / Г.А. Савицкий, С.М. Горбушин. – СПб.: Элби – СПб, 2002. – 170 с.
79. Самарин, Д.М. Эндометриоз как патологическая реакция иммунитета / Д.М. Самарин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005. – Т. 4. – №1. – С. 84-87.
80. Сельков, С.А. Особенности локальной продукции интерлейкинов и ростовых факторов при наружном генитальном эндометриозе / С.А. Сельков, Н.Г. Солодовникова, О.В. Павлов и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 139. – №4. – С. 439-442.
81. Сельков, С.А. Особенности планирования и ведения беременности у женщин с генитальным эндометриозом / С.А. Сельков, М.И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – №3. – С. 10-13.
82. Сельков, С.А. Системный и локальный уровни регуляции иммунопатогенетических процессов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / С.А. Сельков, М.И. Ярмолинская, Р.В. Павлов и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – № 54. – С. 20-28.
83. Сельков, С.А. Уровень цитокинов в перитонеальной жидкости женщин с наружным генитальным эндометриозом / С.А. Сельков, Р.В. Павлов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – №4. – С. 55-59.
84. Сидорова, И.С. Дифференцированный подход к лечению аденомиоза / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян // Акушерство и гинекология. – 2011. – №2. – С. 16-20.
85. Сидорова, И.С. Миома матки в сочетании с аденомиозом. Пути фармакологической коррекции / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.А. Коган и др. // Врач. – 2007. – №3. – С. 35-38.

86. Сидорова, И.С. Неоангиогенез и экспрессия факторов роста в различных по клинической активности формах аденомиоза / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.А. Коган и др. // Тезисы Первого Междун. конгресса по репрод. медицине. – М., 2006. – С. 86-87.
87. Сидорова, И.С. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза) / И.С. Сидорова, Е.А. Коган, О.В. Заратьянц и др. // Акушерство и гинекология. – 2002. – №3. – С. 32-37.
88. Сидорова, И.С. Новый взгляд на происхождение эндометриоза (аденомиоза) // Миома матки / Под ред. член-корр. РАМН И.С. Сидоровой. – М.: МИА, 2002. – С. 168-184.
89. Сидорова, И.С. Эндометриоз тела матки и яичников / И.С. Сидорова, Е.А. Коган, А.Л. Унанян. – М., 2008. – 30 с.
90. Стрижаков, А.Н. Современные аспекты органосохраняющего лечения больных аденомиозом в репродуктивном возрасте / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2001-2002. – Т. 1. – Вып. 1. – С. 115.
91. Стрижаков, А.Н. Эндометриоз: спорное и нерешенное / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов // Врач. – 2006. – №9. – С. 46-49.
92. Сухих, Г.Т. Особенности продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Г.Т. Сухих, Н.Ю. Сотникова, Ю.С. Анциферова, Л.В. Посисеева, В.Н. Верясов, Л.В. Ванько // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 137. – № 6. – С. 646.
93. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Купаев И.А. Результаты обследования беременных женщин с разными формами клинического проявления генитального эндометриоза// Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. –М., 2008. – С.147.

94. Томина, О.В. Комплексная оценка функциональной активности аденомиоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук // О.В. Томина. – К., 2004. – 26 с.
95. Томина, О.В. Пептидгидролазная активность эндометрия у больных с различной функциональной активностью аденомиоза / О.В. Томина // Фунд. исслед. – 2004. – №4. – С. 86-88.
96. Унанян, А.Л. Ангиогенез и экспрессия факторов роста в генезе аденомиоза с сочетанием лейомиомы матки / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган // II Международная конференция «Молекулярная медицина и биобезопасность»: сборник тезисов. – М., 2005. – С. 270-271.
97. Унанян, А.Л. Клинико-патогенетические варианты развития аденомиоза – перспективы таргетной терапии / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2007. – №3. – С. 38-41.
98. Унанян, А.Л. Клинические и молекулярно-биологические аспекты аденомиоза / А.Л. Унанян, Е.А. Коган, И.С. Сидорова, Т.Д. Гуриев, М.С. Оздоева // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – М., 2004. – С. 509-510.
99. Унанян, А.Л. Молекулярно-биологические особенности процессов апоптоза и пролиферации в генезе аденомиоза / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган // II Международная конференция «Молекулярная медицина и биобезопасность»: сборник тезисов. – М., 2005. – С. 269-270.
100. Унанян, А.Л. Особенности таргетной терапии аденомиоза / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, С.А. Леваков, Т.Д. Гуриев, Н.Н. Игнатьева // XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: сборник материалов. – М., 2007. – С. 231.
101. Унанян, А.Л. Патогенетические особенности аденомиоза / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Борисова, Е.А. Коган, Н.И. Дуглас // Якутский медицинский журнал. – 2005. – №1 (9). – С. 16-18.

102. Унанян, А.Л. Эндометриоз тела матки и яичников: новые аспекты патогенеза, клиники и лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. Наук / А.Л. Унанян. – М., 2007. – 37 с.
103. Циклоферон в клинической практике: методические рекомендации для врачей. – СПб., 2002. – 44 с.
104. Abdel-Gadir, A. Luteal phase transvaginal scan examinations have better diagnostic potential for showing focalsubendometrial adenomyosis / F. Abdel-Gadir, A. Oyaowe, B.P. Chander // *Gynecol. Surgery*. 2011. – Vol. 2. – P. 26-30.
105. Abrao, M.S. Deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum and lymph nodes / M.S. Abrao, S. Podgaec, J.A. Dias et al. // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol. 86. – P. 543-547.
106. Adamson, G.D. Endometriosis classification: an update / G.D. Adamson // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2011. – Vol. 23(4). – P. 213-220.
107. Al Jama, F.E. Management of adenomyosis in subfertile women and pregnancy outcome / F.E. Al Jama // *Oman. Med. J.*, 2011. – Vol. 26. – №3. – P. 178-181.
108. Alexandrov, T. Biomarker discovery in MALDI-TOF serum protein profiles using discrete wavelet transformation / T. Alexandrov, J. Decker, B. Mertens et al. // *Bioinformatics.*, 2009. – Vol. 25. – P. 643-652.
109. Almog, B. Effects of excision of ovarian endometrioma on the antral follicle count and collected oocytes for in vitro fertilization / B. Almog, B. Sheizaf, E. Shalom-Paz et al. // *Fertil Steril*, 2010. – 94:6:2340-2342.
110. Antczak, M. A novel mechanism of vascular endothelial growth factor, leptin and transforming growth factor-beta₂ sequestration in a subpopulation of human ovarian follicle cells / M. Antczak, J. Van Blerkom, A. Clark // *Hum Reprod*, 1997-10. – P. 2226-2234.
111. Baggish, M.S. Hysteroscopy; visual perspectives of uterine anatomy, physiology and pathology / M.S. Baggish, R.F. Valle, H. Guedj // *Lippincott Williams & Wilkins*, 2007. – 518 p.

112. Ball, E. Laparoscopic resection of cystic adenomyosis in a teenager with arcuate uterus / E. Ball, M. Ganji, G. Janik // *Gynecol. Surg.* 2009. – Vol. 6. – №4. – P. 367-370.
113. Ballard, K.D. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study. Part 1. / K.D. Ballard, H.E. Seaman, C.S. de Vries // *BJOG.* – 2008. – Vol. 115. – №11. – P. 1382-1391.
114. Barcena de Arellano, M.L. Immunohistochemical characterization of endometriosis-associated smooth muscle cells in human peritoneal endometriotic lesions / M.L. Barcena de Arellano, J. Gerickel, U. Reichelt // *Human. Reprod.* – 2011. – №2. – P. 32-38.
115. Batt, R.E. Microscopy and the discovery of endometriosis and adenomyosis / R.E. Batt // *A History of Endometriosis.* – 2011. – P. 39-56.
116. Bellelis, P. Environmental factors and endometriosis / P. Bellelis, S. Podgaec, M.S. Abrao // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2011. – Vol. 57. – №4. – P. 448-452.
117. Belluco, C. Serum proteomic analysis identifies a highly sensitive and specific discriminatory pattern in stage 1 breast cancer / C. Belluco, E.F. Petricoin et al. // *An. of Surg. Oncol.* – 2007. – Vol. 14. – №9. – P. 2470-2476.
118. Benagiano, G. Adenomyosis and endometriosis have a common origin / G. Benagiano, I. Brosens // *The J. of Obstet. and Gynecol. of India.* – 2011. – Vol. 61. – №2. – P. 146-152.
119. Benagiano, G. Adenomyosis: new knowledge is generating new treatment strategies: clinical diagnosis / G. Benagiano, S. Carrara // *Women's Health.* – 2009. – Vol. 5. – №3. – P. 297-311.
120. Benaglia, L. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas / L. Benaglia, E. Somigliana, V. Vighi et al. // *Hum. Reprod.* – 2010. – 25:3:678-682.

121. Bergeron, C. Pathology and physiopathology of adenomyosis. Best Pract. Res. / C. Bergeron, F. Amant, A. Ferenczy et al. // Clin. Obstet. Gynaecol. – 2006. – Vol. 20. – №4. – P. 511-521.

122. Bescer, C.M. Angiogenesis and endometrioses / C.M. Bescer, J. Bartley, S. Mechsner // Zentralbl. Gynacol, 2004. – Vol. 126. – №4. – P. 252-258.

123. Blauer, M. A novel organotypic culture model for normal human endometrium: regulation of epithelial cell proliferation by estradiol and medroxyprogesterone acetate / M. Blauer, P.K. Heinonen, P.M. Martikainen et al. // Hum. Reprod. – 2005. – Vol. 20. – P. 864-871.

124. Boes, A.S. Pitfall in the diagnosis of endometrial cancer: case report of an endometrioid adenocarcinoma arising from uterine adenomyosis / A.S. Boes, T. Tousseyn, I. Vandenput // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2011. – Vol. 32. – № 4. – P. 431-434.

125. Bradley, L.D. Hysteroscopy: office evaluation and management of the uterine cavity / L.D. Bradley, T. Falcone // Elsevier Health Sciences. – 2008. – 276 p.

126. Brosens, I. Endometriosis, a modern syndrome / I. Brosens, G. Benagiano, J. Indian // Med. Res. – 2011. – Vol. 133. – №6. – P. 581-593.

127. Bruner, K.L. Suppression of matrix metalloproteinases inhibits establishment of ectopic lesions by human endometrium in nude mice / K.L. Bruner, L.M. Matrisian, W.H. Rodgers, F. Gorstein, K.G. Osteen // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 99. – P. 2851-2857.

128. Bulun, S.E. Aromatase and endometriosis / S.E. Bulun, Z. Fang, G. Imir, B. Gurates, M. Tamura, B. Yilmaz, D. Langoi, S. Amin, S. Yang, S. Deb // Semin. Reprod. Med. – 2004. – Vol. 22. – P. 45-50.

129. Bulun, S.E. Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata / S.E. Bulun, G. Imir, H. Utsunomiya, S. Thung, B. Gurates, M. Tamura, Z.J. Lin // Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2005. – Vol. 95. – P. 57-62.

130. Bulun, S.E. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance / S.E. Bulun, K.M. Zeitoun, K. Takayama, H. Sasano // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2000. – Vol. 25. – P. 35-42.
131. Bulun, S.E. Role of aromatase in endometrial disease / S.E. Bulun, S. Yang, Z. Fang, B. Gurates, M. Tamura, J. Zhou, S. Sebastian // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 79. – P. 19-25.
132. Burlev, V. Elevated levels of fibroblast growth factor-2 in serum from women with endometriosis / V. Burlev, A. Larsson, M. Olovsson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 193. – P. 384-389.
133. But, I. Overactive bladder symptoms and uterine adenomyosis is there any connection? / I. But, M. Pakiz, S. Rakic // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – Vol. 156. – №1. – P. 109-112.
134. Casper, R.F. It's time to pay attention to the endometrium / R.F.Casper // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 96. – №3. – P. 519-521.
135. Champaneria, R. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy / R. Champaneria, P. Abedin, J. Daniels // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2010. – Vol. 89. – №11. – P. 1374-1384.
136. Chen, L. Reduced levels of serum pigment epithelium-derived factor in women with endometriosis / L. Chen, R. Fan, X. Huang // *Reprod. Sei.* – 2011. – Vol. 3. – P. 12-16.
137. Chen, R. Quantitative proteomics analysis reveals that proteins differentially expressed in chronic pancreatitis are also frequently involved in pancreatic cancer / R. Chen, T. Brentnal et al. // *Mol. Cell. Proteomics.* – 2007. – Vol. 6. – P. 1331-1342.
138. Chen, Y.J. Oestrogen-induced epithelialmesenchymal transition of endometrial epithelial cells contributes to the development of adenomyosis / Y.J. Chen, H.Y. Li, C.H. Huang // *J. Pathol.* – 2010. – Vol. 222. – №3. – P. 261-270.

139. Choi, Y.S. Effects of LNG-IUS on nerve growth factor and its receptors expression in patients with adenomyosis / Y.S. Choi, S. Cho, K.J. Lim // *Growth Factors*. – 2010. – Vol. 28. – №6. – P. 452-460.
140. Colette, S. Inhibition of steroid sulfatase decreases endometriosis in an in vivo murine model / S. Colette, S. Defrere, J.C. Lousse // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26. – №6. – P. 1362-1370.
141. Dell A. Structural analysis of the oligosaccharides derived from glycoprotein with potent immunosuppressive and contraceptive activities // A. Dell, H.R. Morris, R.L. Easton / *J. Biol. Chem.* – 1995. – P. 270.
142. De Noo, M.E. Reliability of human serum protein profiles generated with C8 magnetic beads assisted MALDI-TOF mass spectrometry / M.E. De Noo, R.A. Tollenaar, A. Ozalp et al. // *Analytical. Chemistry*. – 2005. – Vol. 77. – P. 7232-7273.
143. Demirel, A. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study / A. Demirel, S. Guven, C. Baykal, T. Gurgan // *Reprod Biomed Online*. – 2006. – 12:5:639-643.
144. Desalites, A. Inhibition of human matriptase by eglin C variants / A. Desalites, J. Lonqpre // *FEBS letters*. – 2006. – Vol. 580. – №9. – P. 2227-2232.
145. Di, W. The search for genetic variants predisposing women to endometriosis / W. Di, S. W. Guo // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 19. – P. 395-401.
146. Dietrich, J.E. An update on adenomyosis in the adolescent / J.E. Dietrich // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 22. – №5. – P. 388-392.
147. Dmowski, W.P. Immunology of endometriosis / W.P. Dmowski, D.P. Braun // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2004. – Vol. 18. – №2. – P. 245-263.
148. Dogan, E. Juvenile cystic adenomyosis mimicking uterine malformation: a case report / E. Dogan, F. Gode, B. Saatli // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2008. – Vol. 278. – №6. – P. 593-595.

149. Donnez, J. Pre- and post-surgical management of endometriosis / J. Donnez J., C. Pirard, M. Smets // *Semin. reprod. med.* – 2003. – № 21. – P. 235-242.
150. Exacoustos, C. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology / C. Exacoustos, L. Brienza, A. Di Giovanni // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 37. – №4. – P. 471-479.
151. Fischer, C.P., Kayisili U., Taylor H.S. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis / C.P. Fischer, U. Kayisili, H.S. Taylor // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95. – №3. – P. 1133-1136.
152. Funaki, K. Adenomyosis with extensive glandular proliferation simulating infiltrating malignancy on magnetic resonance imaging / K. Funaki, H. Fukunishi, T. Maeda // *Japan. J. of Radiol.* – 2011. – Vol. 29. – №4. – P. 272-275.
153. Gallinelli, A. Different concentrations of interleukins in the peritoneal fluid of women with endometriosis: relationships with lymphocyte subsets / A. Gallinelli, G. Chiossi, L. Gianella // *Gynecol. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 18. – №3. – P. 144-151.
154. Garcia Velasco, J.A. Medical treatment of endometriosis / J.A. Garcia Velasco, G. Quea // *Minerva Gynecol.* – 2005. – Vol. 57. – №3. – P. 249-255.
155. Garcia, L. Adenomyosis: review of the literature / L. Garcia, K.J. Isaacson // *Minim. Invasive Gynecol.* – 2011. – Vol. 18. – №4. – P. 428-437.
156. Geho, D.H. The amplified peptidome: the new treasure chest of candidate biomarkers / D.H. Geho, L.A. Liotta, E.F. Petricoin et al. // *Current Opinion in Chemical Biology.* – 2006. – Vol. 10. – P. 50-55.
157. Gentilini, D. The vascular endothelial growth factor +405G>C polymorphism in endometriosis / D. Gentilini, E. Somigliana, P. Vigano et al. // *Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 23. – P. 211-215.

158. Gilabert-Estelles, J. Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems / J. Gilabert-Estelles, L.A. Ramon, F. Espana et al. // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22. – P. 2120-2127.

159. Girling, J.E. Recent advances in endometrial angiogenesis research / J.E. Girling, P.A. Rogers // *Angiogenesis.* – 2005. – Vol .8. – P. 89-99.

160. Gori, I. Tumor necrosis factor- α activates estrogen signaling pathways in endometrial epithelial cells via estrogen receptor α / I. Gori, C. Pellegrini, D. Staedler // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 345. – №1-2. – P. 27-37.

161. Green, I.C. Interventional therapies for controlling pelvic pain: what is the evidence? / I.C. Green, S.L. Cohen, D. Finkenzeller // *Current Pain and Headache Reports.* – 2010. – Vol. 14. – №1. – P. 22-32.

162. Gupta, S. Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes / S. Gupta, A. Agarwal, R. Agarwal, S. Loret de Mola Gupta, A. Agarwal, R. Agarwal, J.R. Loret de Mola // *Reprod. Biomed Online.* – 2006. –13:3:349-360.

163. Hanley, K.Z. The significance of tumor involved adenomyosis in other wise low stage endometrioid adenocarcinoma / K.Z. Hanley, S.M. Dustin, M.H. Stoler // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2010. – Vol. 29. – №5. – P. 445-451.

164. Hart, R.J. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata / R.L. Hart, M. Hickey, P. Maouris, W. Buckett // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – 2:CD004992.

165. Hatasaka, H.H. Acquired uterine factors and infertility / H.H. Hatasaka // *Reproductive Endocrinology and Infertility.* – 2010. – Part 2. – P. 235-264.

166. Heaton, R., Endometriosis/adenomyosis is associated with more typical cystoscopic findings of interstitial cystitis in patients with elevated PUF

scores// R. Heaton, M.S. Valid/ Gynecol. Surgery, 2010. - Vol.7, №4. - P.353-357.

167. Hefler, L.A. Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study / L.A. Hefler, C. Grimm, M. van Trotsenburg, F. Nagele // Fertil. Steril. – 2005. –Vol. 84. – P. 1033-1036.

168. Herington, J.L. Immune interactions in endometriosis / J.L. Herington, K.L. Bruner-Tran, J.A. Lucas // Expert. Rev. Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 7. – №5. – P. 611-626.

169. Hever A. Human endometriosis is associated with plasma cells and overexpression of B lymphocyte stimulator / A. Hever // PNAS. – 2007. – Vol. 104. – №30. – P. 12451-12456.

170. Hirata T. Evidence for the presence of tolllike receptor 4 system in the human endometrium / T. Hirata, Y. Osuga, Y. Hirota, et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 548-556.

171. Ho M.L. Adenomyotic cyst of the uterus in an adolescent / M.L. Ho, R. Raptis, K. Moran // Pediatric. Radiology. – 2008. – Vol. 38. – №11. – P. 1239-1241.

172. Howell, R.J.S. Circulating levels of PP14 and progesterone following RU 38486 / R.J.S.Howell, F. Olajide, B. Teisner et al. // Fertil Steril. – 1989. – Vol. 52. – P. 66.

173. Hsieh, Y. Polymorphism for transforming growth factor beta 1-509 (TGF-B1-509): association with endometriosis / Y. Hsieh, C. Chang, F. Tsai, et al. // Biochemical. Genetics. – 2005. – Vol. 43. – P. 203-210.

174. Hsieh, Y. Systematical evaluation of the effects of sample collection procedures on low-molecular-weight serum/plasma proteome profiling / Y. Hsieh, C. Chen, Y. Pan // Proteomics. – 2006. – Vol. 6. – P. 3189-3198.

175. Hsieh, Y. T homozygote and allele of epidermal growth factor receptor 2073 gene polymorphism are associated with higher susceptibility to

endometriosis and leiomyomas / Y. Hsieh, C. Chang, F. Tsai et al. // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 83. – P. 796-799.

176. Huang, Y. Expression of tyrosine kinase receptor B in eutopic endometrium of women with adenomyosis / Y. Huang, W. Zheng, L. Mu // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 283. – №4. – P. 775-780.

177. Huhtinen, K. Pathogenesis of endometriosis / K. Huhtinen, A. Perheentupa, M. Poutanen, O. Heikinheimo // *Duodecim.* – 2011. – Vol. 127. – №17. – P. 1827-1835.

178. Ikuhashi, Y. Vascular endothelial growth factor +936 C/T polymorphism is associated with an increased risk of endometriosis in a Japanese population / Y. Ikuhashi, S. Yoshida, S. Kennedy et al. // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2007. – Vol. 86. – P. 1352-1358.

179. Inagaki, M. Association study between epidermal growth factor receptor and epidermal growth factor polymorphisms and endometriosis in a Japanese population / M. Inagaki, S. Yoshida, S. Kennedy et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 23. – P. 474-478.

180. Indraccolo, U. Relationship between adenomyosis and uterine polyps / U. Indraccolo, F. Barbieri // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – Vol. 157. – №2. – P. 185-159.

181. Izawa, M. Drug-induced apoptosis was markedly attenuated in endometriotic stromal cells / M. Izawa, T. Harada, I. Deura et al. // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21. – P. 600-604.

182. Jacobson, T.Z. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis / T.Z. Jacobson, J.M. Duffy, D. Barlow et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010;1:CD001398.

183. Jensen, A.M. Intermittent low back pain referred from a uterine adenomyosis: a case report / A.M. Jensen, B. Bewketu, D. Sanford // *J. Chiropr. Med.* – 2011. – Vol. 10. – №1. – P. 64-69.

184. Jichan, N. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in adenomyosis and its rectification by a histone deacetylase

inhibitor and a demethylation agent / N. Jichan, L. Xishi, S.W. Guo // *Reprod. Sei.* – 2010. – Vol. 17. – №11. – P. 995-1005.

185. Kamer-Bartosinska, A. Innate immunity participation in the pathogenesis of endometriosis / A. Kamer-Bartosinska, K. Szylo, H. Tchorzewski et al. // *Ginekol. Pol.* – 2003. – Vol. 74. – №9. – P. 959-967.

186. Kennedy, S. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis / S. Kennedy, A. Bergqvist, C. Chapron et al. // *Hum. Reprod.* – 2005. – 20:10:2698-2704.

187. Kim, J.G. Association between endometriosis and polymorphisms in endostatin and vascular endothelial growth factor and their serum levels in Korean women / J.G. Kim, J.Y. Kim, B.C. Jee et al // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 89. – P. 243-245.

188. Kim, S.H. Vascular endothelial growth factor gene +405 C/G polymorphism is associated with susceptibility to advanced stage endometriosis / S.H. Kim, Y.M. Choi, S.H. Choung et al. // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20. – P. 2904-2908.

189. Kisu, I. Narrow band imaging in gynecology: A new diagnostic approach with improved visual identification (Review) / I. Kisu, K. Banno // *Int. J. Oncol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 56-59.

190. Klemmt, P.A. Stromal cells from endometriotic lesions and endometrium from women with endometriosis have reduced decidualization capacity / P.A. Klemmt, J.G. Carver, S.H. Kennedy et al. // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol. 85. – P. 564-572.

191. Kogan, E.A. The morphological and immunohistochemical features of foci of adenomyosis: in its concurrence with endometrial adenocarcinoma / E.A. Kogan, N.V. Niziaeva, T.A. Demura // *Arkh. Patol.* – 2010. – Vol. 72. – №4. – P. 7-12.

192. Koninckx, P.R. An endometriosis classification, designed to be validated / P.R. Koninckx, A. Ussia, L. Adamyan // *Gynecol. Surgery.* – 2011. – Vol. 8. – №1. – P. 1-6.

193. Koumantakis, E.E Different HLA-DR expression in endometriotic and adenomyotic lesions: correlation with transvaginal ultrasonography findings / E.E. Koumantakis, J.G. Panayiotides // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2010. – Vol. 281. – №5. – P. 851-856.
194. Kucera, E. Malignant changes in adenomyosis in patients with endometrioid adenocarcinoma / E. Kucera, V. Hejda, R. Dankovcik // Eur. J.Gynaecol. Oncol. – 2011. – Vol. 32. – №2. – P. 182-184.
195. Lafay, M.C. Deep infiltrating endometriosis is associated with markedly lower body massindex: a 476 case-control study / M.C. Lafay, A. Schneider, B. Borghese // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 24. – P. 87-92.
196. Langendonckt, A. Antiangiogenic and vascular-disrupting agents in endometriosis: pitfalls and promises /A. Langendonckt, J. Donnez, S. Defre'rel, G. Dunselman, P.G. Groothuis // Human Reproduction. – 2008. – Vol. 14. – No. 5. – P. 259-268.
197. Larsen, S.B. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis / S.B. Larsen, E. Lundorf, A. Forman, M. Dueholm // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – Vol. 157. – №2. – P. 206-211.
198. Lee, S. Expression of epidermal growth factor, fibroblast growth factor-2 and platelet-derived growth factor-A in the eutopic endometrium of women with endometriosis / S. Lee, S. Kim, Y. Lee et al. // J. Obstet. Gynaecol. – 2007. – Vol. 33. – №3. – P. 242-247.
199. Lehnardt, S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: The role of microglia in toll-like receptor-mediated neuronal injury / S.Lehnardt // Glia. – 2010. – Vol. 58. – №3. – P. 253-263.
200. Leiser, A. Novel serum test for the early detection of ovarian cancer / A. Leiser, I. Visintin, A. Alvero // Gynecol. Oncol. – 2007. – Vol. 104. – P. 2-35.
201. Levгур, M. Therapeutic options for adenomyosis: a review / M. Levгур // Arch, of Gynec. and Obst. – 2010. – Vol. 276. – №1. – P. 1-15.

202. Leyland, N. Endometriosis: diagnosis and management endometriosis / N. Leyland, R. Casper, P. Laberge et al. // J. Obstet. Gynaec. (Canada). – 2010. – 244:Suppl 2:1-32.
203. Leyland, N. Endometriosis: diagnosis and management / N. Leyland, R. Casper, P.J. Laberge // Obstet. Gynaecol. Can. – 2010. – Vol. 32. – №7. – P. 2132.
204. Li, Y. Accumulation of nerve growth factor and its receptors in the uterus and dorsal root ganglia in a mouse model of adenomyosis / Y. Li, S.F. Zhang, S.E. Zou // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2011. – Vol. 8. – P. 9-13.
205. Lin, J. Effect of monocyte chemoattractant protein-1 and estradiol on the secretion of vascular endothelial growth factor in endometrial stromal cells in vitro / J. Lin, Y. Gu // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 84. – P. 1793-1796.
206. Liotta, L.A. Serum peptidome for cancer detection: spinning biologic trash into diagnostic gold / L.A. Liotta, E.F. Petricoin // The Jour, of Clinic. Investig. – 2006. – Vol. 116. – P. 29-32.
207. Liu, H. Comparative proteomic analysis of human adenomyosis using two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry / H. Liu, J. Lang, X. Wang // Fertil. Steril. – 2008. – Vol. 89. – P. 1625-1631.
208. Liu, X. Elevated immunoreactivity to tissue factor and its association with dysmenorrhea severity and the amount of menses in adenomyosis / X. Liu, J. Nie, S.W. Guo // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26. – №2. – P. 337-345.
209. Lopez, M.F. A novel, high-throughput workflow for discovery and identification of serum carrier protein-bound peptide biomarker candidates ovarian cancer samples / M.F. Lopez, A. Mikulskis et al. // Clinic. Chemistry. – 2007. – Vol. 53. – №6. – P. 1067-1074.
210. Lousse, J.C. Suspicious myometrial mass on ultrasonography and MRI does not necessarily mean a sarcoma on histology / J.C. Lousse, M. Jouret, E. Marbaix // Gynecol. Surg. – 2010. – Vol. 7. – P. 263-265.

211. Mabrouk, M. Performance of peripheral (serum and molecular) blood markers for diagnosis of endometriosis / M. Mabrouk, A. Elmakky, E. Caramelli // Arch. Gynecol. Obstet. – 2011. – Vol. 8. – P. 153-157.

212. Martinez-Conejero, J.A. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation / J.A. Martinez-Conejero, M. Morgan, M. Montesinos et al. // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 96. – №4. – P. 943-950.

213. McCarty, C.A. A novel geneenvironment interaction involved in endometriosis / C.A. McCarty, R.L. Berg, J.D. Welter et al. Int. // J. Gynaecol. Obstet. – 2011. – Vol. 22. – P. 98-103.

214. Meresman, G.F. Effects of aromatase inhibitors on proliferation and apoptosis in eutopic endometrial cell cultures from patients with endometriosis / G.F. Meresman, M. Bilotas, V. Abello, R. Buquet, M. Tesone, C. Sueldo // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 84. – P. 459-463.

215. Michaud, N. Decreased concentrations of soluble interleukin-1 receptor accessory protein levels in the peritoneal fluid of women with endometriosis / N. Michaud, M. Al-Akoum, G. Gagnon et al. // J. Reprod. Immunol. – 2011. – Vol. 27. – P. 201-208.

216. Milewski, L. Increased levels of human neutrophil peptides 1, 2, and 3 in peritoneal fluid of patients with endometriosis: association with neutrophils, T cells and IL-8 / L. Milewski, P. Dziunycz, E. Barcz // J. Reprod. Immunol. – 2011. – Vol. 91. – №1-2. – P. 64-70.

217. Munro, M.G. FIGO menstrual disorders working group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years / M.G. Munro, H.O. Critchley, I.S. Fraser // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 95. – №7. – P. 2204-2208.

218. Nishida, M. Role of chemokines in the pathogenesis of endometriosis / M. Nishida, K. Nasu, H. Narahara // Front. Biosci. (Schol Ed.). – 2011. – Vol. 1. – №3. – P. 1196-1204.

219. Olovsson M. Immunological aspects of endometriosis: an update / M. Olovsson // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 66. – №1. – P. 101-104.
220. Osuga, Y. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility / Y. Osuga, K. Koga, O. Tsutsumi et al. // *Gynecol. Obstet. Inv.* – 2002. – 53:Suppl 1:33-39.
221. Polyzos, N.P. Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis / N.P. Polyzos, D. Mauri, S. Tsioras // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2010. – Vol. 20. – №2. – P. 261-267.
222. Portelli, M. Endometrial seedlings. A survival instinct? Immunomodulation and its role in the pathophysiology of endometriosis / M. Portelli, J. Pollacco, K. Sacco // *Minerva Ginecol.* – 2011. – Vol. 63. – №6. – P. 563-570.
223. Reinhold, C. Benign diseases of the female genital tract / C. Reinhold, R.A. Kubik-Huch // *Diseases of the Abdomen and Pelvis 2010-2013.* – 2010. – Part 1. – P. 110-118.
224. Reuter K.L. Adenomyosis imaging / K.L. Reuter // *Drugs, diseases and procedurs.* – 2011. – №3. – P. 12-22.
225. Romanek, K., Risk factors for adenomyosis in patients with symptomatic uterine leiomyomas / K. Romanek, A. Bartuzi, M. Bogusiewicz // *Ginekol. Pol.* – 2010. – Vol. 81. – №9. – P. 678-680.
226. Sa, R.N. Relationship between ultrastructural features with the expression of connexin 43 in the uterine junction zone and pathogenesis of adenomyosis / R.N. Sa, J.H. Song, F.U. Zhonghua // *Chan. Ke. Za. Zhi.* – 2010. – Vol. 45. – №10. – P. 762-766.
227. Simon J. A. Future developments in the medical treatment of abnormal uterine bleeding: what can we expect? / J.A. Simon // *Menopause.* – 2011. – Vol. 18. – №4. – P. 462-466.

228. Simon, P. Dysmenorrhea / P. Simon, G. Ena // *Rev. Med. Brux.* – 2011. – Vol. 32. – №4. – P. 252-255.
229. Simpson, E.R. Aromatase – a brief overview / E.R. Simpson, C. Clyne, G. Rubin, W.C. Boon, K. Robertson, K. Britt, C. Speed, M. Jones // *Annu Rev. Physiol.* – 2004. – Vol. 64. – P. 93-98.
230. Siqueira, J.M. Treatment of endometriosis with local acetylsalicylic acid injection: experimental study in rabbits / J.M. Siqueira, A.B. Barreto, R.J. Saad-Hossne // *Minim. Invasive. Gynecol.* – 2011. – Vol. 18. – №6. – P. 800-806.
231. Somigliana, E. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas / E. Somigliana, M. Arnoldi, L. Benaglia et al. // *Hum. Reprod.* – 2008. 23:7:1526-1530.
232. Son, J. Acute kidney injury due to menstruation-related disseminated intravascular coagulation in an adenomyosis patient: a case report / J. Son, D.W. Lee, E.Y. Seong et al. // *J. Korean. Med. Sci.* – 2010. – Vol. 25. – №9. – P. 1372-1374.
233. Song, S.E. MR imaging features of uterine adenomyomas / S.E. Song, D.J. Sung, B.J. Park // *Abdominal. Imaging.* – 2011. – Vol. 36. – №4. – P. 483-488.
234. Sporn, M.B. Transforming growth factor- β : biological function and chemical structure / M.B. Sporn, A.B. Roberts, L.M. Wakefield, R.K. Assoian // *Science.* – 1986. – V. 233. – P. 532-534.
235. Takehara, M. Vascular endothelial growth factor A and C gene expression in endometriosis / M. Takehara, M. Ueda, Y. Yamashita, Y. Terai et al. // *Human Pathology.* – 2004. – Vol. 35. – №11. – P. 1369-1375.
236. Takeuchi, M. Adenomyosis: usual and unusual imaging manifestations, pitfalls, and problem-solving MR imaging techniques / M. Takeuchi, K. Matsuzaki // *Radiographics.* – 2011. – Vol. 31. – №1. – P. 99-115.

237. Tessarolo, M. Elastasonography: a possible new tool for diagnosis of adenomyosis? / M. Tessarolo, L. Bonino, M. Camanni // *Europ. Radiol.* – 2011. – Vol. 21. – №7. – P. 1546-1552.
238. Trabert, B. A case-control investigation of adenomyosis: impact of control group selection on risk factor strength / B. Trabert, N.S. Weiss, C.B. Rudra et al. // *Women's Health Issues.* – 2011. – Vol. 21. – №2. – P. 160-164.
239. Thompson, T.C. Transforming growth factor β 1 as a biomarker for prostate cancer / T.C. Thompson, L.D. Truong, S.H. Park // *Journal of Cellular Biochemistry.* – 1992. – Suppl. – 16H – P. 54-61.
240. Uimari, O. Do symptomatic endometriosis and uterine fibroids appear together? / O. Uimari, I. Jarvela, M.J. Ryyanen // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2011. – Vol. 4. – №1. – P. 34-38.
241. Valentini, A.L. Erratum to: Adenomyosis: from the sign to the diagnosis. Imaging, diagnostic pitfalls and differential diagnosis: a pictorial review / A.L. Valentini, S. Specca, B. Gui // *La Radiologia Medica.* – 2011. – Vol. 23. – P. 25-29.
242. Van Kruchten P.M. Hypotonic and isotonic fluid overload as a complication of hysteroscopic procedures: two case reports / P.M. Van Kruchten, J.M. Vermelis, I. Herold // *Minerva Anestesiol.* – 2010. – Vol. 76. – №5. – P. 373-377.
243. Wanyonyi, S.Z. Correlation between laparoscopic and histopathologic diagnosis of endometriosis / S.Z. Wanyonyi, E. Sequeira, S.G. Mukono // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 22. – P. 129-134.
244. Wolfman, D.J. Imaging of benign uterine conditions / D.J. Wolfman, S.M. Allison // *Radiology.* – 2011. – Vol. 40. – №11. – P. 44-47.
245. Wright, V.C. Assisted reproductive technology surveillance / V.C. Wright, J. Chang, G. Jeng et al. // *MMWR Surv Summ.* – 2007;56:6:1-22.
246. Yang, Q. The utility of diffusion-weighted MR imaging in differentiation of uterine adenomyosis and leiomyoma / Q. Yang, L.H. Zhang, J. Su, J. Liu // *Eur. J. Radiol.* – 2011. – Vol. 79. – №2. – P. 47-51.

247. Zhao, Z.Z. Common variation in the fibroblast growth factor receptor 2 gene is not associated with endometriosis risk / Z.Z. Zhao, P.M. Pollock, S. Thomas et al. // *Montg. Hum. Reprod. X.* – 2008. – Vol. 23. – №7. – P. 1661-1668.

248. Zheng, N. New serum biomarkers for detection of endometriosis using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry / N. Zheng, C. Pan, W. Liu // *J. Int. Med. Res.* – 2011. – Vol. 39. – №4. – P. 1184-1192.