

*На правах рукописи*

**ХАЩЕНКО**

Елена Петровна

**ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ У ПОДРОСТКОВ:  
ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, КРИТЕРИИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ,  
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

Член-корр. РАН, доктор медицинских наук,  
профессор

Уварова Елена Витальевна

**Официальные оппоненты:**

Ярмолинская Мария Игоревна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Попов Александр Анатольевич – доктор медицинский наук, профессор, руководитель отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»

Оразов Мекан Рахимбердиевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы".

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «18» ноября 2025 г. в 13 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

<https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Khashchenko%20EP-disser.pdf?28100062>

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор



Калинина Елена Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Актуальность обусловлена многогранностью и сложностью проблемы эндометриоза. Диагностика заболевания отложена в среднем на 7-10 лет, при том, что подростки ожидают помощи в два-три раза дольше взрослых женщин [Becker S.M. et al., 2022; Martire F.G. et al., 2024; NICE, 2024; Попов А.А. и др., 2016]. Более того, в настоящее время наблюдается омоложение распространенных форм генитального эндометриоза, значимо снижающего качество жизни пациенток и требующих зачастую повторных серьезных оперативных вмешательств, в том числе в раннем репродуктивном возрасте.

В литературе представлены единичные публикации по особенностям генитального эндометриоза у подростков. Трудность диагностики эндометриоза у подростков обусловлена неспецифичной клинической картиной, отсутствием неинвазивных тестов, сложностью обнаружения начальных форм заболевания с помощью методов инструментального обследования [Tyson N. et al., 2024; Adamyan L.V. et al., 2019, Ярмолинская М.И. и др., 2021]. В результате, лапароскопия с биопсией остаётся стандартом диагностики. Визуальные характеристики очагов у подростков отличаются: преобладают прозрачные, белесоватые и желто-коричневые гетеротопии, в то время как тёмные и «шоколадные» формы, характерные для взрослых пациенток, встречаются реже. Существенным остаётся расхождение между лапароскопической картиной, гистологическим подтверждением и выраженностью болевого синдрома.

Более того, не разработаны подходы к длительности гормональной терапии у подростков, факторы прогноза, критерии эффективности в данном возрастном интервале до сих пор не обозначены.

Ведущими в развитии заболевания у взрослых считаются концепции, предполагающие участие стволовых клеток, мигрирующих из эндометрия, мезотелия, мюллеровых остатков и костного мозга [Laganà A.S. et al., 2019; Mariadas H. et al., 2024; Оразов М.Р. и др., 2024]. Циклическая регенерация

гетеротопий в условиях гипоксии и гиперэстрогении сочетается с генетически детерминированной предрасположенностью и нарушениями локального иммунного ответа [Koninckx P.R. et al., 2021; Ochoa Bernal M.A. et al, 2024]. Эндометриоз с ранним началом с менархе является наиболее перспективной моделью для изучения заболевания при начале его формирования до развития осложнений и сочетанных нарушений.

### **Степень разработанности темы**

Необходимость преодоления разрыва в 7-10 лет от момента формирования первых симптомов до диагностики заболевания отмечается во всех отечественных и зарубежных работах, посвященных эндометриозу. Однако, учитывая сложность диагностики заболевания у подростков и отсутствие единых подходов к ведению пациенток, в литературе имеются лишь единичные исследования с участием молодых пациенток касательно клинических проявлений и особенностей диагностики заболевания. В настоящее время практически не исследованы патогенетические механизмы развития эндометриоза в подростковом возрасте.

Углублённое изучение функциональных свойств макрофагов открывает перспективы разработки таргетных терапевтических стратегий. Направленное провоспалительное программирование макрофагов изучается на животных моделях в контексте онкологических заболеваний. Подобных исследований в отношении терапии генитального эндометриоза на сегодняшний день не зарегистрировано.

Таким образом, изучение генитального эндометриоза у подростков позволяет не только глубже понять ранние патогенетические этапы заболевания, но и служит важной моделью для разработки персонализированных диагностических и терапевтических подходов, направленных на сохранение репродуктивного здоровья молодых пациенток.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности диагностики, терапии и профилактики прогрессирующего генитального эндометриоза у девочек-подростков на основании результатов углубленного клинико-инструментального исследования и анализа

молекулярных и морфологических механизмов развития заболевания.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-anamнестические особенности, значимые факторы риска разных форм генитального эндометриоза и катамнез у девочек в возрасте от менархе до 17 лет включительно, находящихся на обследовании и лечении во 2 гинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России за период с 2001 по 2024 гг.

2. Выделить диагностические критерии разных форм генитального эндометриоза (перитонеального эндометриоза в сочетании и без с аденомиозом и эндометриоидными кистами яичников) у подростков на основании прецизионного анализа клинико-лабораторных данных, результатов неинвазивной (УЗИ, МРТ) и эндоскопической визуализации (гистероскопия, лапароскопия).

3. Уточнить особенности энергетического метаболизма, биогенеза митохондрий, апоптоза клеток, маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, экспрессии рецепторов и стероидогенеза, молекул адгезии и инвазии, нейроангиогенеза в клетках эндометриоидных гетеротопий и интактной брюшине у девочек-подростков с эндометриозом и в группе сравнения.

4. Оценить состав и профиль макрофагов, состав экзосом и липидом плазмы крови и перитонеальной жидкости в сопоставлении с параметрами активности клеток эндометриоидного очага для обоснования возможности использования эффекторных молекул в диагностике, прогнозе степени тяжести и течения генитального эндометриоза у подростков изучаемых групп.

5. Определить критерии эффективности использования диеногеста у девочек-подростков с разными формами эндометриоза с учетом анализа изученных системных и тканевых молекулярных параметров клеточного функционирования.

6. Экспериментально обосновать возможность использования провоспалительно репрограммированной линии макрофагов для иммуноклеточной таргетной терапии генитального эндометриоза у иммунодефицитных мышей.

7. Оптимизировать и апробировать алгоритм ранней диагностики и лечения разных форм генитального эндометриоза у девочек-подростков.

## Научная новизна работа

Впервые у девочек подросткового возраста с генитальным эндометриозом сформулирована патогенетическая концепция развития генитального эндометриоза, включающая метаболическое перепрограммирование клеток гетеротопий и окружающей брюшины через сигналы экзосом на активацию гликолиза ( $\uparrow$ Hex2, PDK1, LDHA, GLUT1, MCT1-2), высокую митохондриальную динамику и антиапоптотическую защиту ( $\uparrow$ DRP1, OPA1, p38, beclin1, bnip3, GRP75, Bcl-2/Bax,  $\downarrow$ VDAC), что обеспечивает процессы пролиферации, инвазии, эпителиально-мезенхимального-перехода и диссеминации ( $\uparrow$ Sox2, Serpina1, TGF $\beta$ , Hif-1 $\alpha$ , кадгерин E-, N-, интегрин $\beta$ , Zeb, Snail/Slug, Adam17, Gsk3 $\beta$ , Nestin, Sema3A) эндометриоидных клеток в условиях повышенной рецепции эстрогенов ( $\uparrow$ ER $\alpha$ , ER $\beta$ ) и иммунной дисфункции ( $\uparrow$ CD86+, CD206+,  $\downarrow$ CD16+моноцитов, CD19+CD5+лимфоцитов).

Впервые охарактеризованы сигнальные молекулы и состав экзосом, отражающие стадию и активность (ER $\beta$ , TGF $\beta$ , MCT2, sVEGF-R2) генитального эндометриоза у подростков. Установлена прогностическая значимость маркеров энергетического метаболизма, эпителиально-мезенхимального перехода, адгезивной и пролиферативной активности эндометриоидных клеток в качестве параметров гистологического подтверждения диагноза (p38, Sema3A, Serpina1, Bcl-2/Bax) и прогностических критериев эффективности терапии у девочек-подростков.

Из проанализированных молекулярных маркеров представлены наиболее значимые для прогноза тяжести заболевания и повышения точности гистологической верификации перитонеального эндометриоза у подростков. Разработана высокоточная неинвазивная диагностическая модель генитального эндометриоза у подростков с использованием уровня ER $\beta$  в экзосомах крови и оценки боли.

Впервые охарактеризованное у подростков с генитальным эндометриозом изменение видового состава и поляризации моноцитов и лимфоцитов

(↓CD19+CD5+лимфоцитов, ↑CD86+, CD206+, ↓CD16+-моноцитов), секрета перитонеальной жидкости и циркулирующей крови до лечения и на фоне года применения диеногеста. Особенности нарушения иммунного статуса (содержание CD56dimCD16bright NK-клеток) может быть использовано как для выбора терапии заболевания, так и для прогнозирования ее эффективности у подростков с генитальным эндометриозом.

Разработана аллогенная модель эндометриоза на модели иммунодефицитных мышей Nude и показана перспективность иммуно-клеточной терапии устойчиво-поляризованными M1 макрофагами с анти-эндометриоидными свойствами.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Обоснованы ключевые факторы риска развития генитального эндометриоза, включая отягощённую наследственность и дисменорею с менархе, с высокой прогностической значимостью в подростковом возрасте. Выявлены значимые клинические симптомы в ранней диагностике заболевания, в том числе хроническая тазовая боль, устойчивая к НПВС, средне-тяжёлая дисменорея, ограничивающая работоспособность и повседневную активность. Разработаны высокоточные логистические модели диагностики генитального эндометриоза у подростков на основе интеграции клиничко-инструментальных и молекулярных данных, что позволяет повысить чувствительность и специфичность постановки диагноза на ранних стадиях.

На основании трех лет наблюдения в исследуемой выборке подростков обоснована целесообразность гормональной терапии диеногестом не менее 12 месяцев у подростков в непрерывном режиме вне зависимости от форм генитального эндометриоза. Представлены прогностические факторы, влияющие на эффективность купирования боли и лечения заболевания.

На основании анализа клинических особенностей и молекулярно-морфологических маркеров впервые у девочек подросткового возраста с генитальным эндометриозом проанализировано влияние гестагенов на процессы энергетического метаболизма, рецепции эстрогенов и показателей иммунного статуса при динамическом контроле в плазме крови через 1 год на фоне лечения,

что позволяет прогнозировать клинический ответ и оптимизировать тактику ведения пациентов.

### Положения диссертации, выносимые на защиту

1. У подростков с генитальным эндометриозом отягощённая наследственность по эндометриозу и дисменорея с менархе увеличивают риск развития заболевания в 5 и 19 раз, соответственно ( $p < 0,005$ ).

Диагностически значимыми клиническими признаками являются средне-тяжелая дисменорея (по ВАШ выше 6,5 баллов) и хроническая тазовая боль (ХТБ), устойчивая к НПВС и ограничивающая повседневную активность (чувствительность 75,6–88,2%, специфичность 77,3–91,3%;  $p < 0,005$ ).

Значение  $\text{Logit} = -9,92 + 3,45 \times \text{ХТБ} + 1,28 \times \text{ВАШ} + 3,16 \times \text{МРТ}$  выше 0,841 имеет чувствительность 96,08% и специфичность 87,50% ( $p < 0,001$ ) в диагностике генитального эндометриоза у подростков.

2. У подростков в развитии перитонеального эндометриоза задействованы механизмы активации моноцитов ( $\uparrow \text{CD86}^+$ ,  $\text{CD206}^+$ ,  $\downarrow \text{CD16}^+$ ), эстрогенового и метаболического сигнальных путей ( $\text{ER}\alpha$ ,  $\text{ER}\beta$ ,  $\text{GLUT1}$ ,  $\text{MCT2}$ ) в системном кровотоке, переключения на аэробный гликолиз ( $\text{Hex2}$ ,  $\text{GLUT1}$ ,  $\text{PDK1}$ ,  $\text{MCT1}$ ,  $\text{MCT2}$ ,  $\text{TGF}\beta$ ,  $\text{Hif-1}\alpha$ ), фрагментации, слияния и аутофагии митохондрий ( $\text{DRP1}$ ,  $\text{OPA1}$ ,  $p38$ ,  $\text{beclin1}$ ,  $\text{bnip3}$ ) как в очагах, так и в интактной брюшине, что обеспечивает защиту клеток от апоптоза ( $\text{Bcl-2/Bax}$ ) и способствует процессу диссеминации ( $\text{TGF}\beta$ ,  $\text{Hif-1}\alpha$ ) эндометриоидных гетеротопий.

3. В ранней неинвазивной диагностике перитонеального эндометриоза у подростков наибольшую значимость имеет определение уровня эстрогеновых рецепторов ( $\text{ER}\beta$ ) в экзосомах крови в сочетании с оценкой боли по ВАШ при  $\text{Logit} = -7,95 + 68,49 \times \text{ER}\beta + 0,96 \times \text{ВАШ}$  выше 0,546 (98,05% чувствительности и 87,5% специфичности,  $p = 0,003$ ).

Высокие уровни  $\text{ER}\beta$ ,  $\text{CD19}^+\text{CD5}^+$ -лимфоцитов и  $\text{CD16}^+$ -моноцитов ассоциированы с наличием тяжёлых стадий заболевания ( $p < 0,05$ ), точность в гистологической верификации обеспечивает определение уровней  $p38$ ,  $\text{Sema3A}$ ,  $\text{Serpin1}$  (84,21%) и  $\text{Bcl-2}$  в брюшине и очагах (86,67%) перитонеального

эндометриоза у подростков.

4. У подростков с генитальным эндометриозом через 1 год терапии диеногестом отмечается регресс всех клинических проявлений (тяжесть дисменореи, гастроинтестинальные симптомы, дизурия, аффективные симптомы) и улучшение качества жизни без значимого негативного влияния на общий, биохимический, гемостазиологический и гормональный профиль. Снижение уровней эстрогеновых рецепторов ( $\alpha$  и  $\beta$ ) в экзосомах и увеличение цитотоксических CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>bright</sup> клеток крови обеспечивает 76,0–91,3% предикции эффективности купирования боли.

Офисная гистероскопия является наиболее надежным методом оценки эффективности лечения аденомиоза у подростков, по сравнению с данными УЗИ и МРТ органов малого таза.

Применение диеногеста не оказывает существенного влияния на минеральную плотность кости у подростков в течение 3-х лет терапии.

5. На фоне лечения наблюдается разнонаправленное изменение параметров энергетического метаболизма и иммунного статуса, которые, однако, не достигают уровней в группе сравнения и свидетельствуют о сохраняющейся активности заболевания (ER $\beta$ , ER $\alpha$ , GRP75, VDAC, Hex2, MCT2, LDHB, Bcl2, p62, CD206<sup>+</sup> и CD163<sup>+</sup>) и необходимости пролонгирования гормональной терапии генитального эндометриоза у подростков.

#### **Личный вклад автора**

Активное участие в формировании научной концепции исследования, определении его цели и задач, а также в осуществлении клинического наблюдения, динамического ведения и терапии пациенток на всех этапах научной работы. Выполнение оперативных вмешательств, забор и подготовка биологического материала. Кроме того, проводился анализ медицинской документации, сбор анамнестических данных, физикальное обследование, оценка клинической симптоматики, статистическая обработка результатов, а также обобщение и интерпретация параметров энергетического обмена, воспалительной активности и иммунофенотипических характеристик клеток моноцитарно-макрофагального

пула и лимфоцитов. Проведено изучение и обобщение результатов особенностей митохондриальной активности и динамики, метаболомного профиля и иммунного статуса у подростков с различными формами генитального эндометриоза в сопоставлении с группой сравнения в подростковом возрасте.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области указанной специальности, а именно пунктам 3, 4, 5 и 6 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследований**

Достоверность полученных результатов исследования обеспечивается надлежащей методологией, использованием современных методов обследования, а также корректным применением методов статистической обработки данных.

Результаты диссертационной работы представлены на XVI-XIX Международных конгрессах по репродуктивной медицине (Москва, 2022-2025), на 20th World Congress of Paediatric and Adolescent Gynaecology (Белград, Сербия, 2023 г), на конгрессе «Gynecological Endocrinology the 18th World Congress (Флоренция, Италия, 2020 г), на VII научно-практической конференции «Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья подростков и молодежи, Кротинские чтения (2023, Санкт-Петербург), на XXI - XXVI Всероссийских научно-образовательных форумах «Мать и Дитя» (Москва, 2020-2025 гг.), на VII конференции «Высокие технологии в гинекологии детского и раннего репродуктивного возраста» (Санкт-Петербург, 2024 г), на XXIX-XXX Всероссийских Конгрессах с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2022-2024 г.), на IV Научно-практической конференция с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и молодежи» (Москва, 2024 г).

Работа обсуждена на межклинической конференции 2-го гинекологического отделения (12.08.2024 г.) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ

АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (19.05.2025 г., протокол № 9).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе 2-го гинекологического отделения института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Материалы и полученные результаты в ходе работы используются в учебном процессе в виде практических занятий и лекций для клинических ординаторов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, а также врачей различных регионов России, работающих в системе специализированной гинекологической помощи детям и подросткам.

### **Публикации результатов исследования**

По теме исследования опубликованы 33 научные работы, в том числе 22 – в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК, из них 4 оригинальные статьи в иностранных журналах Q1-Q2 квартиля.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 378 страницах компьютерного текста в традиционной форме. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материала и методов, 5 глав по результатам собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы. Иллюстрированный материал представлен 33 таблицами и 81 рисунком. Библиографический указатель включает 375 источников литературы, в том числе 12 отечественных и 363 зарубежных работ.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Методология и методы исследования**

Научные положения и выводы основаны на результатах анализа ретроспективного исследования (анализ с 2000 г.) и проспективного исследования, проведенного в период с 2020 по 2025 гг. на базе 2-го гинекологического отделения (детей и подростков) и научных лабораторий ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Всего в исследование было включено 272 девочки-подростка с

подтвержденным на операции диагнозом генитального эндометриоза. У 24% подростков имелось сочетание с пороками развития с нарушением оттока менструальной крови. Данные пациентки были исключены из исследования. Итоговую выборку составили 176 пациенток в возрасте с менархе до 17 лет включительно: из их числа 146 девочек с перитонеальным эндометриозом на фоне и без аденомиоза, и 30 девочек с эндометриоидными кистами. Группу сравнения составили 60 девочек: 30 девочек 1-ой группы здоровья и 30 девочек с параовариальными кистами до 4 см в диаметре, которым требовалось проведение хирургического вмешательства).

Панель клинических методов включало расширенное обследование: клиничко-anamnestическое и общеклиническое исследование (общий анализ крови, гемостазиограмма, биохимический анализ крови, железо сывороточное и ферритин, СРБ); ректовагинальное исследование; ультразвуковое исследование органов малого таза; МРТ органов малого таза (до лечения накануне менструации и через 1 год); гормональное исследование сыворотки крови в раннюю фолликулиновую фазу менструального цикла до и через 1 год на фоне терапии; определение онкомаркеров до и через 1 год на фоне терапии; патоморфологическое исследование очагов эндометриоза, брюшины и капсулы эндометриоидной кисты; денситометрия костной ткани (1 раз в год на фоне терапии); психодиагностические тесты до и через 1 год на фоне терапии (шкала депрессии Бека (BDI), тревоги (Спилберга и HADS), оценка боли (ВАШ и опросник МакГилла), качества жизни (SF36).

Панель специальных методов, использованных в работе, включала определение в образцах крови, перитонеальной жидкости и ткани (эндометриоидные очаги и интактная брюшина в основной группе и биоптат брюшины в группе сравнения) панели молекулярных маркеров. Исследование белков методом Вестерн-блот включало определение маркеров нейрогенеза (Sema 3A), апоптотического каскада и аутофагии (Bcl-2, Bax, BNIP3, p62, beclin1, LC3), изоформ стероидных рецепторов (ER $\alpha$ , ER $\beta$ , PRA, PRB), участников гликолитического пути (Hex1-2, PDK1, GLUT1, MCT 1-2, TGF- $\beta$ , LDHB) и

биогенеза митохондрий (DRP1, OPA1, GRP75, VDAC1, PGC-1 $\alpha$ , TFAM). Анализ экспрессии генов методом real-time ПЦР включал анализ генов апоптоза (Bax, Bcl-2), аутофагии (p53, LC3A, LC3B), энергетического метаболизма (GLUT1, DRP1), пролиферации и нейро-ангиогенеза (SERPINA, SOX2, Nestin), VIMENTIN, GAPDH).

Также были определены методом проточной цитофлуориметрии иммунофенотипы моноцитов крови, макрофагов перитонеальной жидкости и ткани (CD206, CD86, CD163, CD16, CD56); лимфоцитов крови (маркеры CD 3+, CD4+, CD8+, CD56+, CD16+, CD19+, CD5+), фагоцитарная активность нейтрофилов (ФАН), ИС. Иммуноферментный и мультиплексный анализ включал определение в периферической крови панели ростовых факторов и маркера гипоксии (VEGF-A, sVEGFR2, HIF-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1,2,3). Иммуногистохимический анализ эндометриоидных очагов и биоптатов брюшины основной и группы сравнения включал определение параметров эпителиально-мезенхимального переход, адгезии/инвазии клеток и активности фиброза (E-, N-cadherin, GSK3 $\beta$ , SNAIL+SLUG, Integrin  $\beta$ , ZEB1, ADAM17, ER  $\beta$ ). С помощью масс-спектрометрии были идентифицированы и проанализированы 143 липида в режиме положительных ионов и 159 липидов в режиме отрицательных ионов в плазме крови у девочек в исследуемой выборке.

Для решения экспериментальной задачи был проведен эксперимент на ксеногенной животной модели эндометриоза на иммунодефицитных мышках Nude (одобрение локального этического комитета ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», протокол №3, 03.03.2023 г.). Эксперимент проводили в рамках совместной работы с Научно-исследовательским Институтом Морфологии Человека им. акад. А.П. Авцына ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». Руководителем эксперимента выступил заведующий лабораторией экспериментальной морфологии НИИ МКМ РУДН, заведующий лабораторией роста и развития НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» д.м.н., доцент А.В. Ельчанинов, исполнителем – Д.А. Артемова.

Все пациенты и законные представители дали информированное согласие на

участие в исследовании (протокол №9, 22 октября 2020 г.).

Статистическая обработка материала проведена в соответствии с правилами после расчета необходимой выборки исследования, использованы адекватные виду распределению, зависимости выборок и количеству групп методы статистических расчетов, что позволило обеспечить достоверность результатов и сформулированных выводов.

### **Результаты собственных исследований и их обсуждение**

Анализ всего спектра особенностей семейного анамнеза и течения детского возраста позволил выделить наиболее значимые факторы, которые повышают риск развития заболевания у девочки в 5-19 раз: отягощение наследственности по эндометриозу, средне-тяжелой дисменореи и аномальным маточным кровотечениям у ближайших родственников (ОШ 4,85, ДИ=1,58; 14,87,  $p=0,005$ ) и дисменорея у девочки с менархе (ОШ 19,30, ДИ =7,19; 51,60,  $p<0,001$ ), что согласуется с результатами исследований у взрослых пациенток [Parasar P., Ozcan P., 2019; Patel B.G., 2018].

Заболевания детского возраста, хронические, аутоиммунные и воспалительные заболевания рассматриваются как возможные факторы риска заболевания [Petrelli F., 2023]. Из особенностей детского возраста девочки с генитальным эндометриозом в сопоставлении с группой сравнения характеризовались большей частотой аллергических реакций (34,29% против 18,33%,  $p=0,019$ ,  $\chi^2$  тест здесь и далее), хронических соматических заболеваний (43,43% против 18,33%,  $p<0,001$ ), в первую очередь желудочно-кишечного тракта (28,57% против 13,33%,  $p=0,0181$ ), большей частотой оперативных вмешательств в анамнезе (26,28% против 10,00%,  $p=0,009$ ).

По данным литературы вторичная дисменорея с возрастающей степенью тяжести обычно является начальным симптомом у подростков с эндометриозом, боль может иметь как циклический, так и ациклический характер [Ярмолинская М.И. и др., 2020]. Основной жалобой обследованных девочек с генитальным эндометриозом была боль (до значений очень интенсивной боли в  $7,53\pm 2,11$  баллов по ВАШ,  $p<0,001$ ), устойчивая к действию обезболивающих и спазмолитических

препаратов. Большинство девочек отмечали боль накануне менструации (58,9%), в середине цикла (10,9%) или ежедневно (15,4%) с менархе (63,4%), реже с усилением через год-полтора после менархе (23,3%), что вызывало ограничение повседневной активности и работоспособности ( $p < 0,001$ ). Треть девочек отмечали кровяные мажущие выделения ( $p < 0,001$ ) в основном в середине цикла, гастроинтестинальные симптомы (38,85% против 6,67%,  $p < 0,001$ ), а также усиление боли при мочеиспускании или дефекации (22,29% против 0,  $p < 0,001$ ).

Девочки с эндометриозом в сопоставлении с группой сравнения характеризовались значимо более ранним возрастом менархе в среднем на 8 месяцев ( $11,97 \pm 1,15$  против  $12,53 \pm 1,19$ ,  $p = 0,001$ ;  $t$ -тест), чаще отмечали нерегулярные менструации ( $p = 0,002$ ,  $\chi^2$ -тест здесь и далее) в основном с менархе ( $p = 0,001$ ), обильные ( $p < 0,001$ ), более длительные менструации ( $p = 0,031$ ) и более короткий менструальный цикл ( $p = 0,007$ ).

Наибольшая значимость в диагностике генитального эндометриоза с использованием ROC-анализа показана для следующих ключевых клинических симптомов: боль по шкале ВАШ выше 6,5 баллов ( $AUC = 0,979$ ,  $p < 0,05$ ); хроническая тазовая боль ( $AUC = 0,846$ ,  $p < 0,05$ ); ограничение работоспособности ( $AUC = 0,833$ ,  $p < 0,05$ ); устойчивая к НПВС дисменорея ( $AUC = 0,719$ ,  $p < 0,05$ ), которые характеризовались чувствительностью выше 85 % и специфичностью 94% в определении генитального эндометриоза у подростков (Рисунок 1).

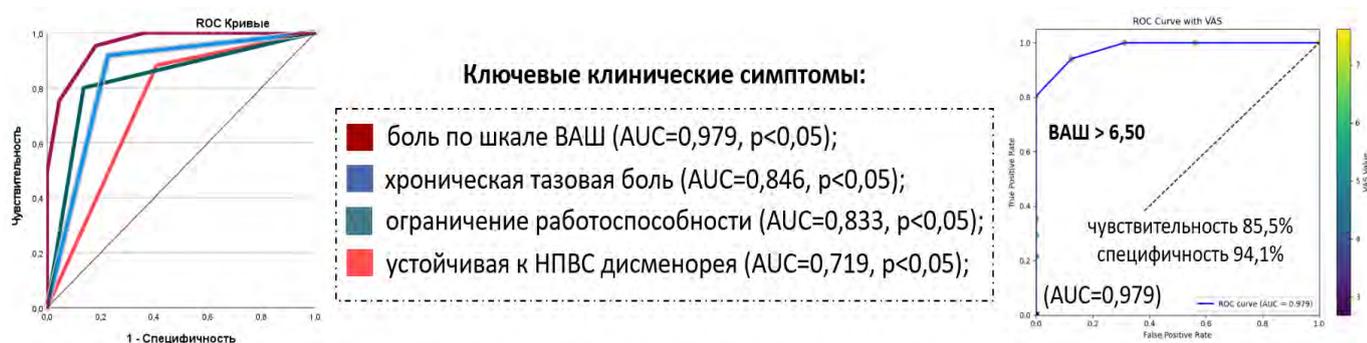


Рисунок 1 – Значимость ключевых клинических характеристик в диагностике генитального эндометриоза у подростков, ROC-анализ

По данным общего, биохимического анализа, гемостазиограммы, онкомаркеров, которые предложены как прогностические факторы для взрослых

пациенток [Saglik Gokmen B., 2023], у подростков с генитальным эндометриозом не выявлено отличий от группы сравнения, в том числе между разными формами или стадиями тяжести. Выявлено, что с наличием заболевания у подростков ассоциирован высокий уровень пролактина и эстрадиола ( $AUC=0,77$ ,  $p=0,006$ ) и имелся более низкий уровень АМГ (3,87 (2,78-5,26) против 5,50 (3,20-6,65),  $p=0,029$ ).

Анализ клиничко-анамнестических особенностей разных форм генитального эндометриоза у подростков не выявил значимых отличий. При этом, пациентки с перитонеальным эндометриозом (ПЭ) характеризуются наиболее высокими баллами по шкале ВАШ до 7-10 в связи с дисменореей ( $p<0,001$ ) и хронической тазовой болью ( $p<0,001$ ). Пациенток с эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ) отличает от других подгрупп более низкие значения боли (4-6 баллов), более высокий уровень Са-125 ( $p=0,031$ ). По данным УЗИ органов малого таза (ОМТ) пациентки всех подгрупп отличаются от группы сравнения большей толщиной М-ЭХО ( $p<0,001$ ), вероятно, вследствие локальной гиперэстрогении при эндометриозе [Martire F.G., 2020].

Трансабдоминальное УЗИ ОМТ имеет низкий диагностический потенциал как для ПЭ (2,2%), так и для аденомиоза (АДМ) (31,8%) у подростков. Трансректальный доступ более информативен, нежели трансабдоминальный, в особенности у пациенток с избыточной массой тела. Существует значимая разница (более, чем в 80%) между описанием ультразвуковой картины у подростков при проведении скринингового исследования и пересмотре данных специалистом экспертного класса [Echacoustos C., 2022]. Несмотря на сложность диагностики у подростков, при проведении УЗИ экспертного класса диагностика АДМ повышается более, чем в два раза. При сочетанном использовании показателей неоднородной структуры миометрия (37,50%,  $AUC=0,623$ ,  $p=0,006$ ) и неоднородного контура эндометрия (22,22%,  $AUC=0,588$ ,  $p=0,040$ ), рассчитанная точность диагностики АДМ по данным УЗИ доходит до 65,68% ( $F=7,36$ ,  $p<0,001$ ).

МРТ обладает более высокой, чем УЗИ, точностью диагностики ПЭ (78,9%) и АДМ (65,9%) у подростков, что соответствует данным, полученным в

исследованиях у взрослых пациенток с эндометриозом [Millischer A.E. et al., 2023; Ahmed Hosny T., 2017; Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева. Е. Н., 2006]. С помощью ROC-анализа рассчитаны показатели наиболее часто встречаемых признаков: неровные контуры переходной зоны (52,27%, AUC=0,593, p=0,010), неоднородная структура миометрия (65,90%, AUC=0,625, p=0,001), неоднородный/гипоинтенсивный сигнал от эндометрия (34,09%, AUC=0,731, p=0,011), неравномерность/асимметрия толщины стенки матки (40,90%, AUC=0,605, p=0,010), неоднородная структура переходной зоны (50,00%, AUC=0,632, p=0,009), неравномерное утолщение переходной зоны (34,09%, AUC=0,588, p=0,010). При этом, если использовать комплекс критериев АДМ по данным МРТ, то диагностическая точность повышается (F=12,88, p<0,001) с точностью классификации в 73,68%, что выше, чем расчетные данные для УЗИ (на 8,1%), однако, так же не являющиеся достаточно высоким показателем.

В диагностике АДМ гистероскопия (ГС) у подростков демонстрирует наибольшую точность в 80,25% (AUC=0,898, p<0,001), что сопоставимо с данными Spiezio Sardo A.Di [Spiezio Sardo A.Di, 2017]. У большинства девочек визуализированы множественные диффузные очаги по всем полям стенок матки (63,38%), единичные очаги встречались лишь у (4,22%) пациенток.

Наиболее информативные критерии ПЭ по данным МРТ с использованием ROC-анализа явились: неоднородность параовариальной (AUC=0,643, p=0,012), параметральной или парацервикальной клетчатки (AUC=0,657, p=0,005) и/или гипоинтенсивные очаги в клетчатке малого таза и позадิมаточного пространства (AUC=0,625, p=0,010), утолщение или уплотнение крестцово-маточных связок (КМС) или узловая неравномерность связок (AUC=0,667, p=0,005), утолщение / неоднородность широких связок/серозного покрова матки (AUC=0,509, p=0,045), наличие свободной жидкости в прямокишечно-маточном пространстве (AUC=0,764, p<0,001), тазовые спайки (AUC=0,660, p=0,049).

Притом, одновременный учет признаков эндометриоза крестцово-маточных связок и/или неоднородности/уплотнения клетчатки малого таза демонстрирует наибольшую точность диагностики ПЭ у подростков в 73,3% (F=19,54, p<0,001),

что может быть использовано в ранней диагностике (Рисунок 2).

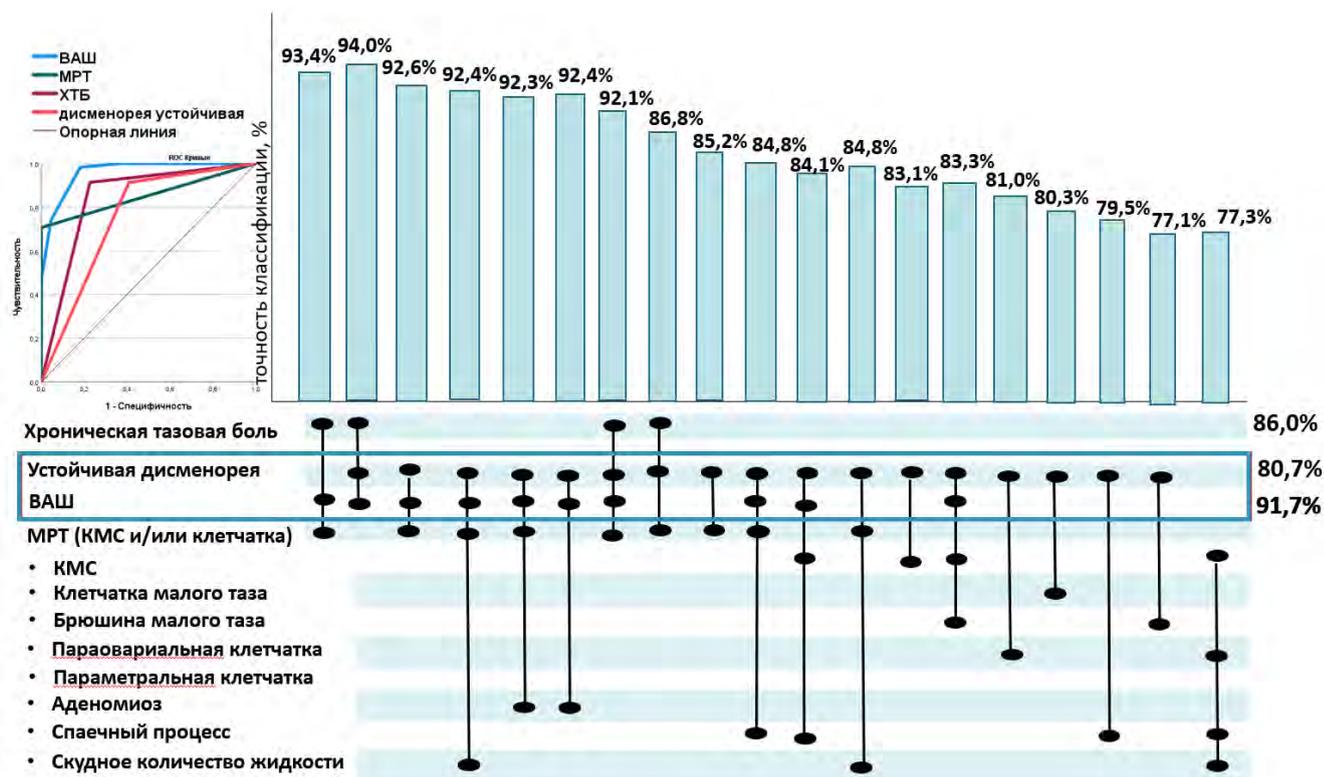


Рисунок 2 – Диагностическая точность определения ПЭ при использовании всех изученных клинических характеристик и положительных признаков МРТ (логистическая регрессия и ROC-анализ)

Сравнение результатов МРТ и ЛС у подростков выявляет несоответствие в половине случаев по наиболее частым локализациям эндометриоза у детей: на КМС (39,4% против 84,4%,  $p < 0,001$ ) и брюшине прямокишечно-маточного пространства (25,4% против 66,7%,  $p = 0,002$ ). У большинства пациенток отмечено поверхностное поражение (70,0%), однако, у трети девочек уже в подростковом возрасте наблюдались глубокие очаги (30,0%). Подтверждение ПЭ по данным МРТ у подростков возрастает со стадией заболевания ( $F = 17,46$ ,  $p < 0,001$ ), с наличием глубоких очагов ( $F = 7,91$ ,  $p = 0,006$ ) и диаметром очагов более 0,5 см ( $F = 7,506$ ,  $p < 0,001$ ), красный и черный цвет гетеротопий так же являются факторами подтверждения ПЭ по данным МРТ ( $F = 12,36$ ,  $p = 0,001$ ), белый цвет – в меньшей степени ( $F = 11,43$ ,  $p = 0,001$ ).

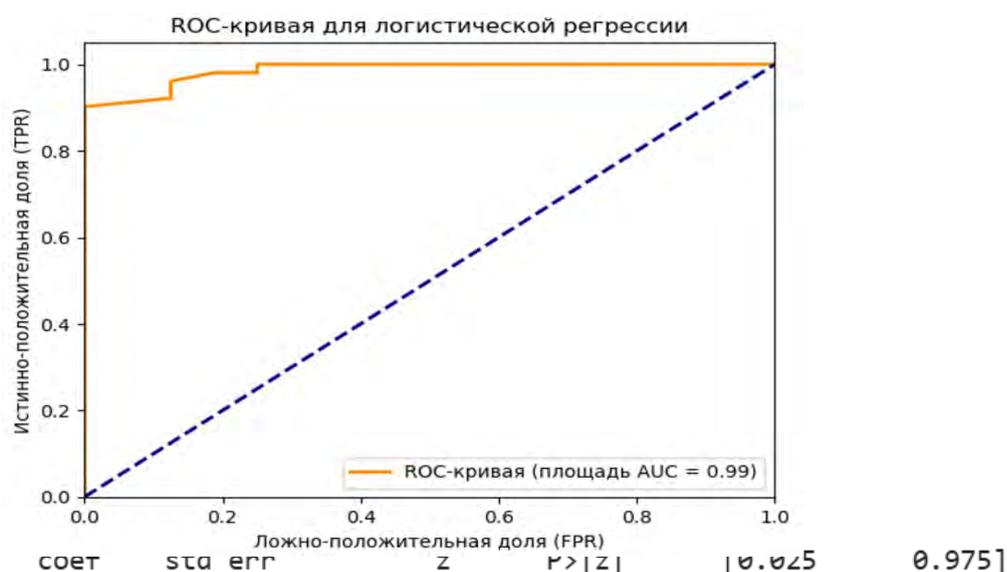
Ограничение инструментальной диагностики у подростков в связи с поверхностными ранними формами заболевания можно преодолеть, ориентируясь

на сочетание клинической картины и параметров МРТ. При этом максимальную точность имеет модель логистической регрессии на основании трех переменных: боль по шкале ВАШ, хроническая тазовая боль и МРТ характеристики (Рисунок 3). Модель явилась статистически значимой ( $\chi^2=66,3$ ,  $p<0,00001$ ). Средняя точность классификации составила 93,42%.

Уравнение для диагностики ПЭ:

$$\text{Logit} = -9,92 + 3,45 \times \text{ХТБ} + 1,28 \times \text{ВАШ} + 3,16 \times \text{МРТ}$$

При значении функции выше 0,841, чувствительность диагностики ПЭ достигает 96,08%, специфичность 87,50% ( $p<0,0001$ ).



const	-9.9177	2.714	-3.655	0.000	-15.237	-4.599
VAS	1.2811	0.391	3.276	0.001	0.515	2.048
ХТБ	3.4510	1.108	3.115	0.002	1.280	5.622
МРТ_ПЭ	3.1577	1.190	2.654	0.008	0.826	5.490

Рисунок 3 – ROC кривая вероятности определения ПЭ при использовании параметров боли по шкале ВАШ, хронической тазовой боли (ХТБ) и МРТ положительных признаков ПЭ (площадь под кривой (AUC = 0,99,  $p < 0,01$ ))

У большинства пациенток определялись прозрачные сливные очаги, у трети подростков - красные, черные и белые фиброзные очаги (Рисунок 4). При анализе цвета гетеротопий в зависимости от стадий ПЭ выявлено увеличение частоты красных и черных очагов ко II и III стадии rASRM, напротив, прозрачные и белые очаги были более характерной находкой при I-II стадии заболевания, что

согласуется с данными литературы [Smorgick N., 2018].

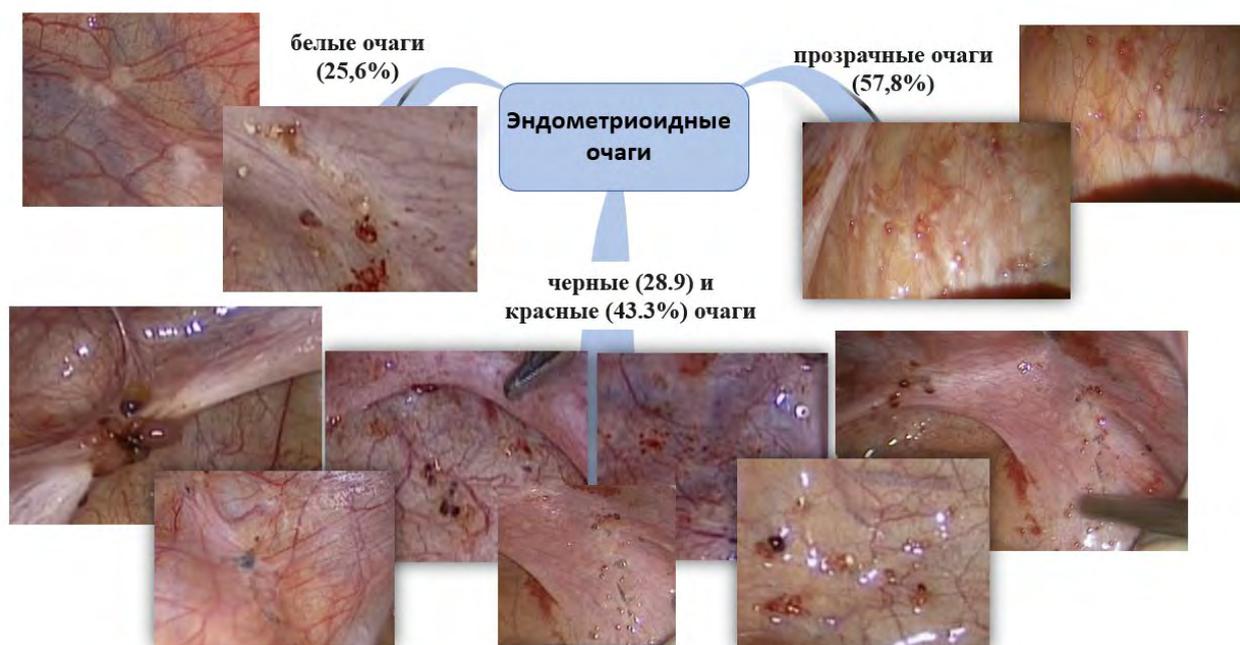


Рисунок 4 – Распределение очагов перитонеального эндометриоза по цвету у пациенток в исследуемой группе

В результате гистологического исследования микроскопическая картина очагов ПЭ у 66,7% (60/90) пациенток была представлена: эндометриоидными гетеротопиями (48,9%, 44/90) и/или эндометриальными железами (14,4%, 13/90) и/или стромой (13,3%, 12/90), у 33,3% (30/90) пациенток эндометриоидные гетеротопии были представлены в основном фиброзной, жировой, мышечной тканью, участками кровоизлияний. Также у 7,8% (7/90) девочек был визуализирован трубный эпителий, что определило гистологическое заключение эндосальпингиоза. В настоящее время мировое сообщество придерживается тактики, что диагностика и лечение эндометриоза не должны напрямую зависеть от гистологического подтверждения диагноза [Shim J. Y., Laufer M. R., 2020]. В проспективном исследовании Stratton P. et al. у 65 пациенток было выявлено и иссечено суммарно 314 очагов эндометриоза, гистологическое подтверждение было получено лишь в 61% случаев [Stratton P., 2002].

При анализе гистологической картины в зависимости от стадий ПЭ не было выявлено значимых отличий, однако, с увеличением стадии патологического процесса имела тенденция к увеличению частоты обнаружения в биопсийном

материале эндометриоидных гетеротопий, лимфоидной инфильтрации и фиброзной ткани в очагах ПЭ. Показаны корреляции между вероятностью точной детекции по гистологии с цветом очагов: с черным цветом имплантов при I ( $\chi^2=3,105$ ,  $p=0,008$ ) стадии заболевания, и белым цветом при III стадии заболевания ( $\chi^2=4,521$ ,  $p=0,040$ ). Притом, увеличение стадии заболевания, как и баллов по оценке rARSM, не являлось значимым фактором повышения вероятности точности гистологической верификации. Значимым фактором в прогнозе гистологического подтверждения являлась глубина патологического процесса ( $F=10,770$ ,  $p=0,001$ ), диаметр очага больше 0,5 мм ( $F=3,577$ ,  $p=0,016$ ) и локализация очагов на КМС ( $F=7,118$ ,  $p=0,009$ ).

При анализе известных патогенетических путей развития заболевания и анализ их роли при начале формирования эндометриоза у подростков прицельное внимание было уделено особенностям иммунного статуса пациенток, позволяющим клеткам эндометриоидных гетеротопий избегать иммунного клиренса [Păvăleanu I., 2023].

При анализе субпопуляции моноцитов в периферической крови выявлено, что пациентки основной группы отличаются от группы сравнения более низким уровнем CD16<sup>+</sup>-моноцитов и более высоким процентом моноцитов, положительных как по провоспалительному маркеру CD86, так и по противовоспалительному CD206 (Рисунок 5).

При исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов не было выявлено отличий между группами, за исключением более низкого содержания В1-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>) в группе пациенток с эндометриозом. Все остальные показатели в том числе в перитонеальной жидкости (ПЖ) между группами значимо не отличались. Между количеством CD192<sup>+</sup> и CD80<sup>+</sup>-клеток выявлена значимая положительная корреляция высокой силы как в крови ( $r=0,805$ ,  $p<0,001$ , Spearman rank К здесь и далее), так и в ПЖ ( $r=0,844$ ,  $p<0,001$ ). Интересно, что количество CD192<sup>+</sup>-клеток в ПЖ положительно коррелировало с уровнем Hif-1 $\alpha$  в крови ( $r=0,484$ ,  $p=0,036$ ) и уровнем сывороточного железа ( $r=0,496$ ,  $p=0,031$ ), что говорит о взаимосвязях маркера гипоксии и оксидативного стресса с возможным запуском

миграции моноцитов в перитонеальной полости к очагам [Nielsen M. C., 2020].

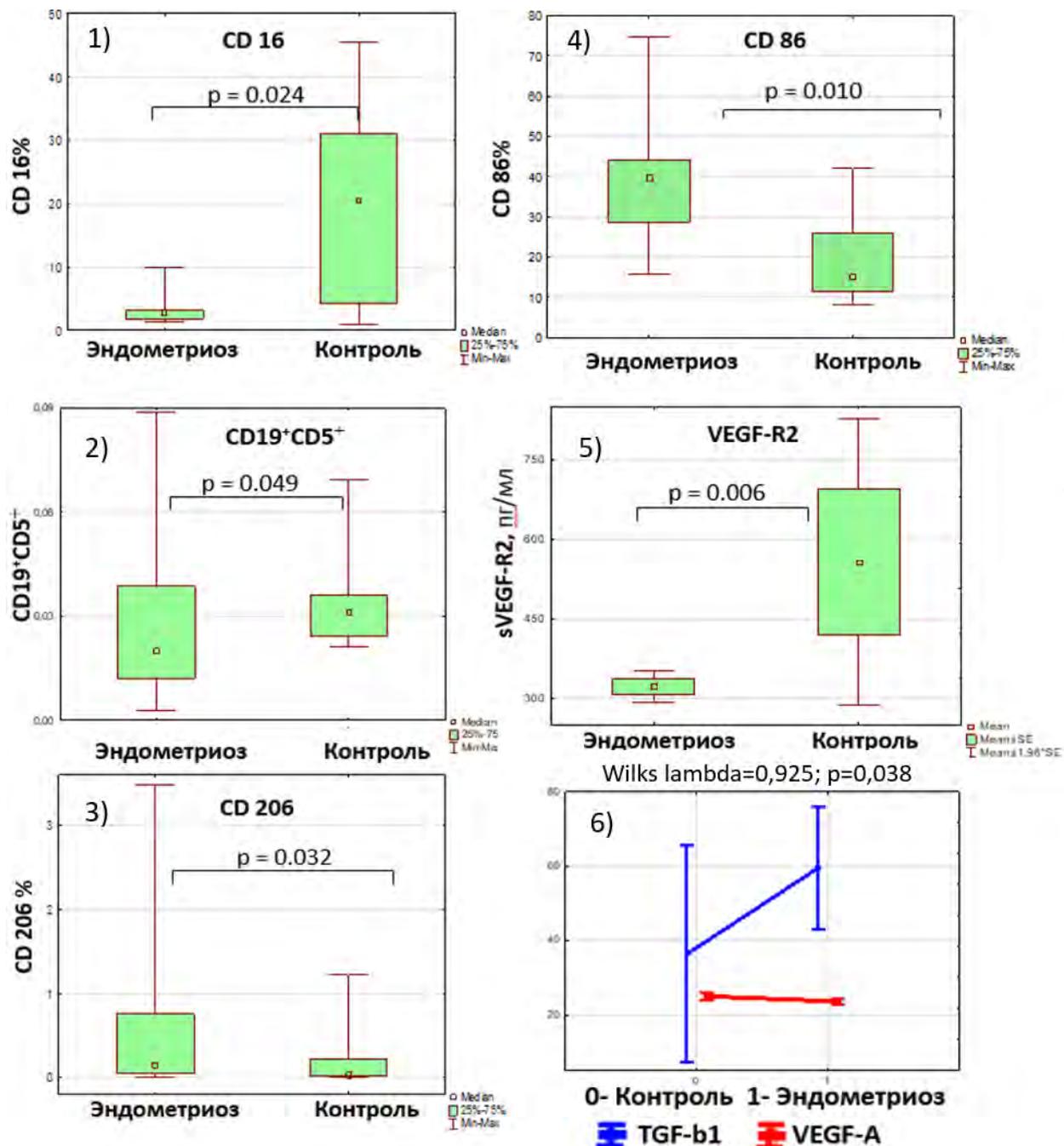


Рисунок 5 – Содержание в крови 1) CD16<sup>+</sup>-моноцитов, 2) CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>-лимфоцитов, 3) CD206<sup>+</sup>-моноцитов и 4) CD86<sup>+</sup>-моноцитов у пациенток с эндометриозом и в группе сравнения (Манна-Уитни тест). 5). Уровень рецепторов к VEGF (VEGF-R2) в крови в группе пациенток с эндометриозом и в группе сравнения (t-test). 6) Разнонаправленное значимое влияние заболевания на снижение уровня VEGF-A и повышение TGF-b1 в крови у пациенток с эндометриозом, нежели в группе сравнения (factorial ANOVA)

Также выявлены положительные корреляции между провоспалительно-активированными клетками в крови HLA-DR<sup>+</sup> и CD80<sup>+</sup> (r=0,453, p=0,016) и CD86<sup>+</sup> (r=0,597, p=0,005) клетками в крови. При этом, уровень CD163<sup>+</sup>-макрофагов в

перитонеальной жидкости имел положительную корреляцию с уровнем растворимых рецепторов sVEGF-R2 ( $r=0,354$ ,  $p=0,039$ ), что может косвенно указывать на связь противовоспалительного фенотипа макрофагов с неангиогенезом при эндометриозе. Как оказалось, уровень клеток, позитивных по провоспалительному маркеру CD86, положительно коррелировал с сывороточным уровнем онкомаркера Ca-125, косвенно отражающим активность эндометриоидного процесса, как в крови ( $r=0,394$ ,  $p=0,046$ ), так и в перитонеальной жидкости ( $r=0,681$ ,  $p=0,044$ ).

Кроме того, выявленные изменения субпопуляций лимфоцитов и моноцитов ассоциированы с развитием заболевания у подростков. Выявлено, что общий уровень CD16<sup>+</sup>-моноцитов в крови является значимым фактором риска развития заболевания ( $\chi^2=14,023$ ,  $p=0,0002$ ) с вероятностью в 85,00% (ОШ 35,00). Меньшей точностью в 70,00% характеризуется уровень CD 86<sup>+</sup>-моноцитов в крови ( $\chi^2=5,67$ ,  $p=0,017$ , ОШ 5,33). Уровень VEGF-A является так же значимым фактором риска заболевания (ОШ 1,23,  $p=0,035$ ), однако, не дает классификационной значимости (Рисунок 5).

При анализе подгрупп пациенток с ПЭ в зависимости от степени тяжести заболевания уровни большинства изученных параметров не отличались. Однако, абсолютное содержание CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> (B1-лимфоциты) оказалось значимо выше у пациенток с эндометриозом при 3-4 стадии в сравнении с 1-2 стадией заболевания (0,039 (0,020-0,053) против 0,018 (0,013-0,033),  $p=0,042$ ). При этом, абсолютное содержание CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> явилось фактором риска развития более тяжелых (3-4) стадий ( $\chi^2=4,26$ ,  $p=0,039$ , ОШ 6,33).

Выявленная на системном уровне тенденция была подтверждена и на локальном уровне по более выраженной инфильтрации противовоспалительными CD206<sup>+</sup>-макрофагами очагов и прилежащей брюшины у пациенток с ПЭ в сопоставлении с группой сравнения, что, как известно, является патогенетическим механизмом улучшения трофики, потенцирования роста и развития гетеротопий [Оно Y., 2021] (Рисунок 6).

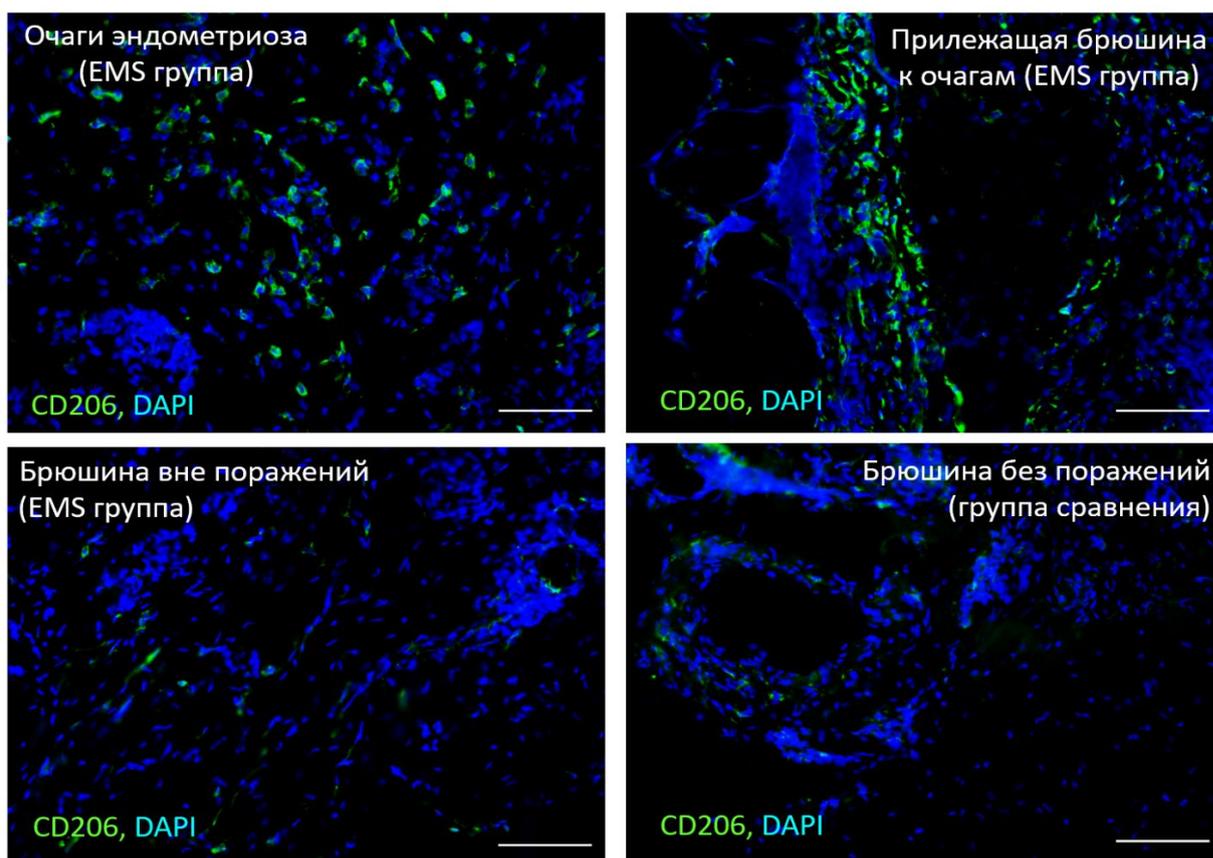


Рисунок 6 – Результаты ИГХ окрашивания макрофагов на CD206 и DAPI в очагах эндометриоза, брюшине, прилежащей к очагам и вне поражений у пациенток с эндометриозом и в группе сравнения, увеличение x20.

При анализе маркеров энергетического обмена была подтверждена гипотеза, что для обеспечения пролиферативной активности гетеротопий с момента манифестации заболевания у подростков происходит сдвиг метаболизма в сторону активации гликолиза [Wang Y., 2021], что было прослежено в работе на разных уровнях: от активации транспорта энергетических субстратов в клетку (транспортёры глюкозы) и вывода конечных продуктов (транспортёры лактата), до повышения генетической и белковой экспрессии основных ферментов гликолиза

(Рисунок 7).

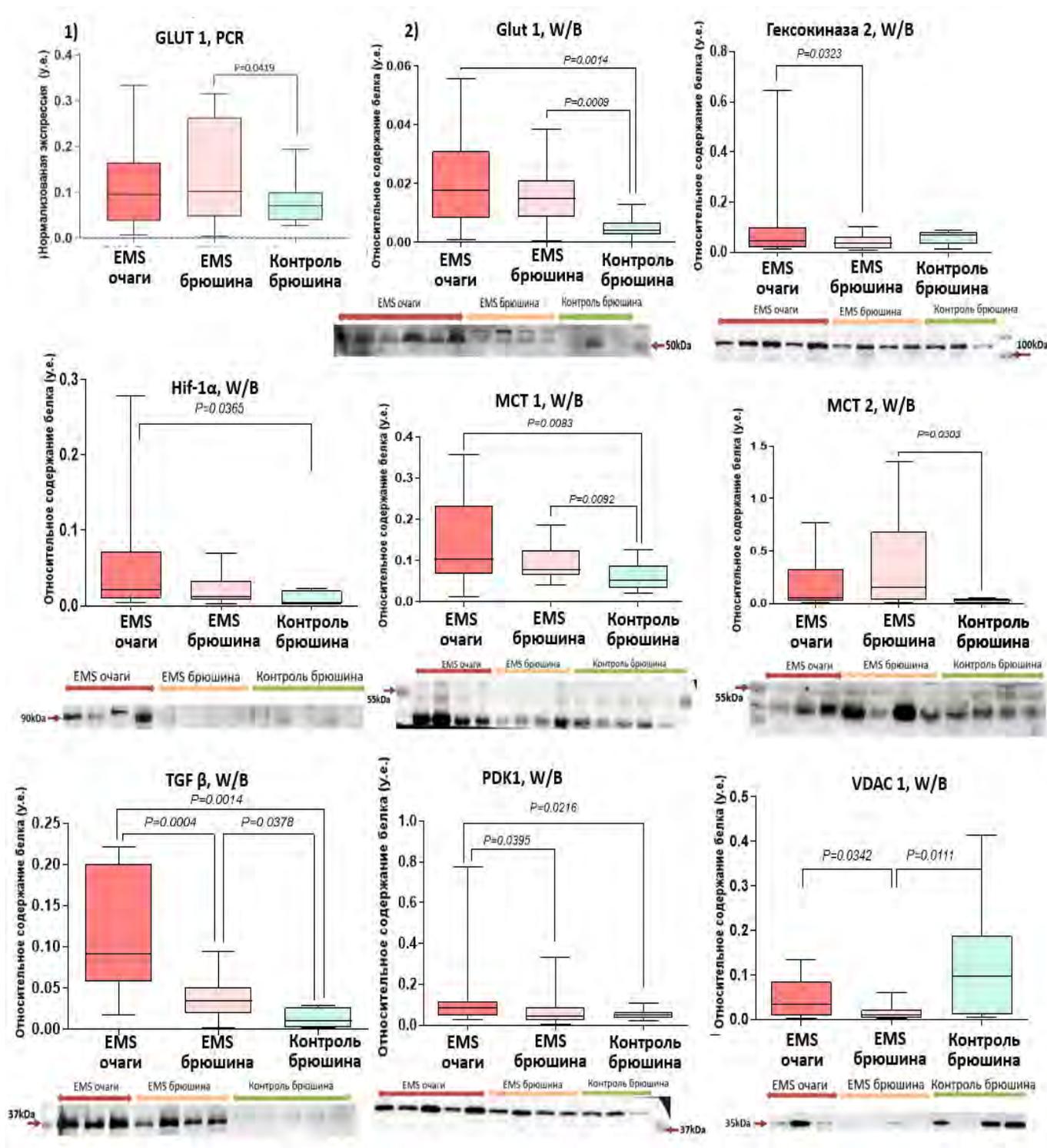


Рисунок 7 - 1): Уровень экспрессии транспортера глюкозы (Glut1) у пациенток с эндометриозом (EMS) и в брюшине пациенток группы сравнения, ПЦР (среднее  $\pm$  SD). 2) Уровень маркеров гликолиза и гипоксии в тканях пациенток с эндометриозом и в группе сравнения, Вестерн-блот (Me, 5-95% квантили, мин-макс, фореграммы белков). Сокращения: фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (Hif1 $\alpha$ ), киназа пируватдегидрогеназы 1 (PDK1), трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ), транспортеры глюкозы (Glut1) и лактата (MCT1, MCT2)

У подростков с ПЭ выявлен более высокий уровень экспрессии транспортеров глюкозы (GLUT 1) и лактата (MCT 1, 2) на системном (в экзосомах крови) и локальном уровне (в очагах и окружающей брюшине), что свидетельствует о перепрограммировании клеток микроокружения для активации гликолитического метаболизма очагов через сигналы экзосом (Рисунок 7 и Рисунок 8).

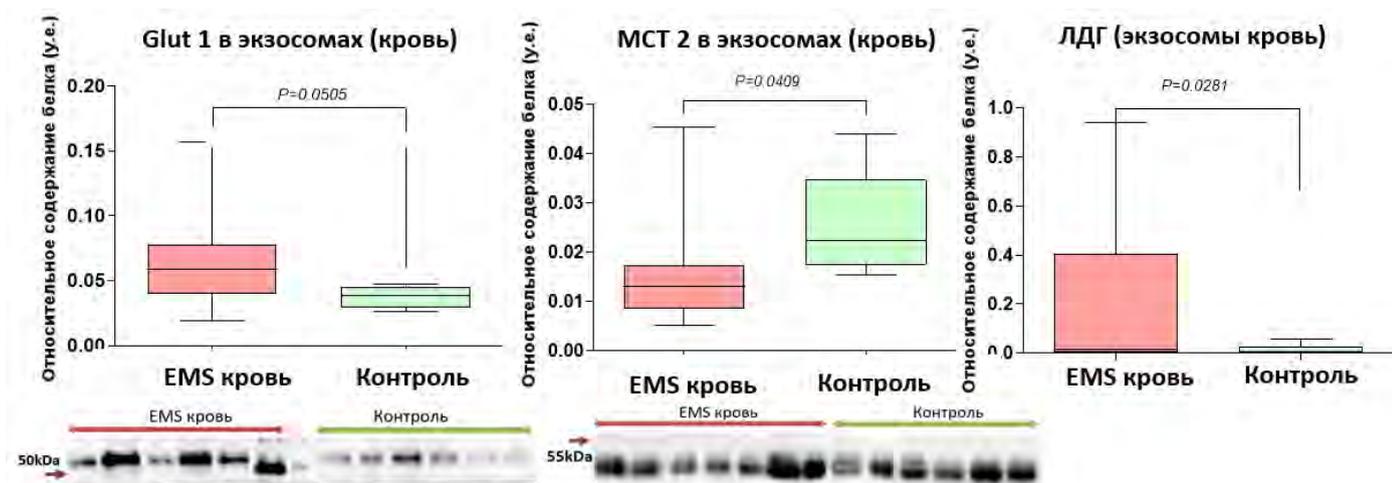


Рисунок 8 - Уровни транспортеров глюкозы (Glut1) и лактата (MCT2), и фермента лактат дегидрогеназы (ЛДГ) в экзосомах крови у подростков с эндометриозом и в группе сравнения (Me, 5-95% квантили, мин-макс, репрезентативные фореграммы белков)

Уровень гликолитических ферментов, а именно, лимитирующего фермента, гексокиназы 2, в два раза выше в эндометриоидных очагах, нежели в прилежащей брюшине. Притом, разъединение окислительного фосфорилирования (более высокие уровни PDK1 и ЛДГ) и гликолиза у подростков с ПЭ наблюдается не только в очагах, но и в прилежащей брюшине. Выявленные закономерности наблюдаются в условиях более высокого уровня маркера гипоксии (Hif1 $\alpha$ ) и сигнального каскада TGF- $\beta$ , которые, как известно, взаимосвязаны с дальнейшей пролиферацией и диссеминацией клеток гетеротопий [Young V.J., 2017].

Для поддержания трансмембранного потенциала как для синтеза АТФ, так и для стероидогенеза, необходим высокий контроль качества митохондрий, что наблюдается у подростков с ПЭ. Об этом свидетельствуют высокие уровни маркеров биогенеза митохондрий (DRP1, отвечающего за фрагментацию, и OPA1, отвечающего за слияние митохондрий) и аутофагии (белок p38 MAPK является

ингибитором аутофагии, белки Beclin1 и Vnp3 участвуют в сборке аутофагосом) в очагах и в прилежащей брюшине у подростков с ПЭ, что указывает на механизмы адаптации клеток за счет поддержания митохондриального гомеостаза и точечного удаления дефектных органелл [Siracusa R., 2021], защищая от гибели саму эндометриоидную клетку (Рисунок 9).

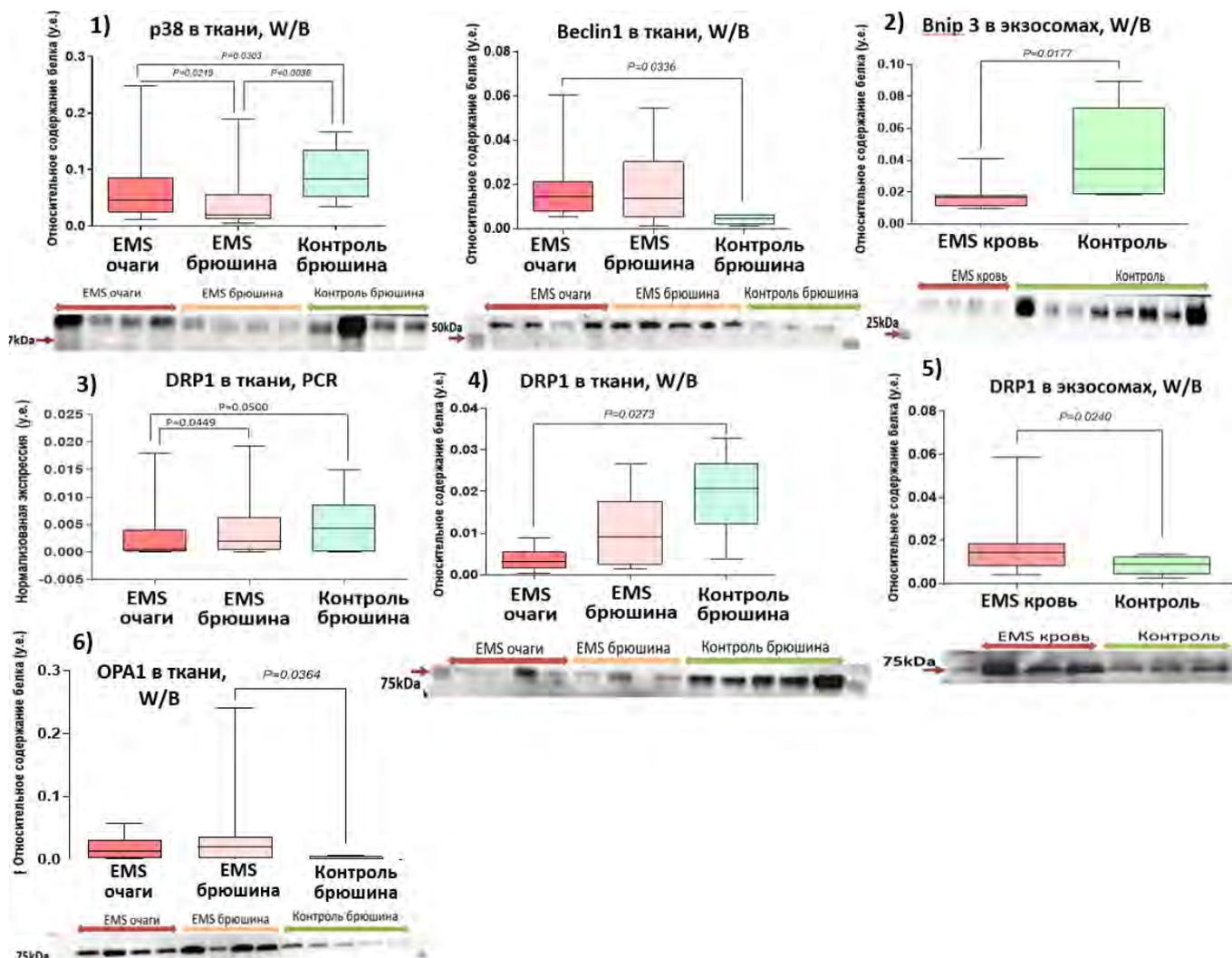


Рисунок 9 – Уровни маркеров аутофагии и биогенеза митохондрий у пациенток с эндометриозом и в группе сравнения. 1) Уровень белков аутофагии p38 и beclin1 в очагах в сравнении с интактной брюшиной у подростков основной и группы сравнения. 2) Уровень маркера аутофагии vnp3 в экзосомах крови у пациенток основной и группы сравнения. 3) Уровень экспрессии маркера фрагментации (DRP1) в очаге, интактной брюшине у подростков основной и группы сравнения, ПЦР. 4) аналогичные уровни DRP1 в тканях изучаемых групп, Вестерн-блот. 5) уровень белка DRP1 в экзосомах крови у пациенток основной и группы сравнения, Вестерн-блот. 6) уровень маркера слияния митохондрий (OPA1) в очаге, интактной брюшине у подростков основной и группы сравнения, Вестерн-блот (Me, 5-95% квантили, мин-макс, репрезентативные фореграммы белков)

Притом, у подростков основной группы с эндометриозом показан в 4 раза более высокий уровень белка OPA1 в образцах интактной брюшины, что косвенно подтверждает процессы стабилизации митохондриальных крист и повышение эффективности окислительного фосфорилирования, способствуя устойчивости клеток, окружающих очаги, к апоптозу [Liao T.L., 2019; Zhao Q., 2018] (Рисунок 9).

Наконец, у подростков с ПЭ повышены непосредственно уровни маркеров антиапоптотической защиты как в самих очагах, так и в прилежащей брюшине, о чем свидетельствуют уровни экспрессии генов (ПЦР) и белков в тканях и крови (Вестерн-блот анализ) (Рисунок 10).

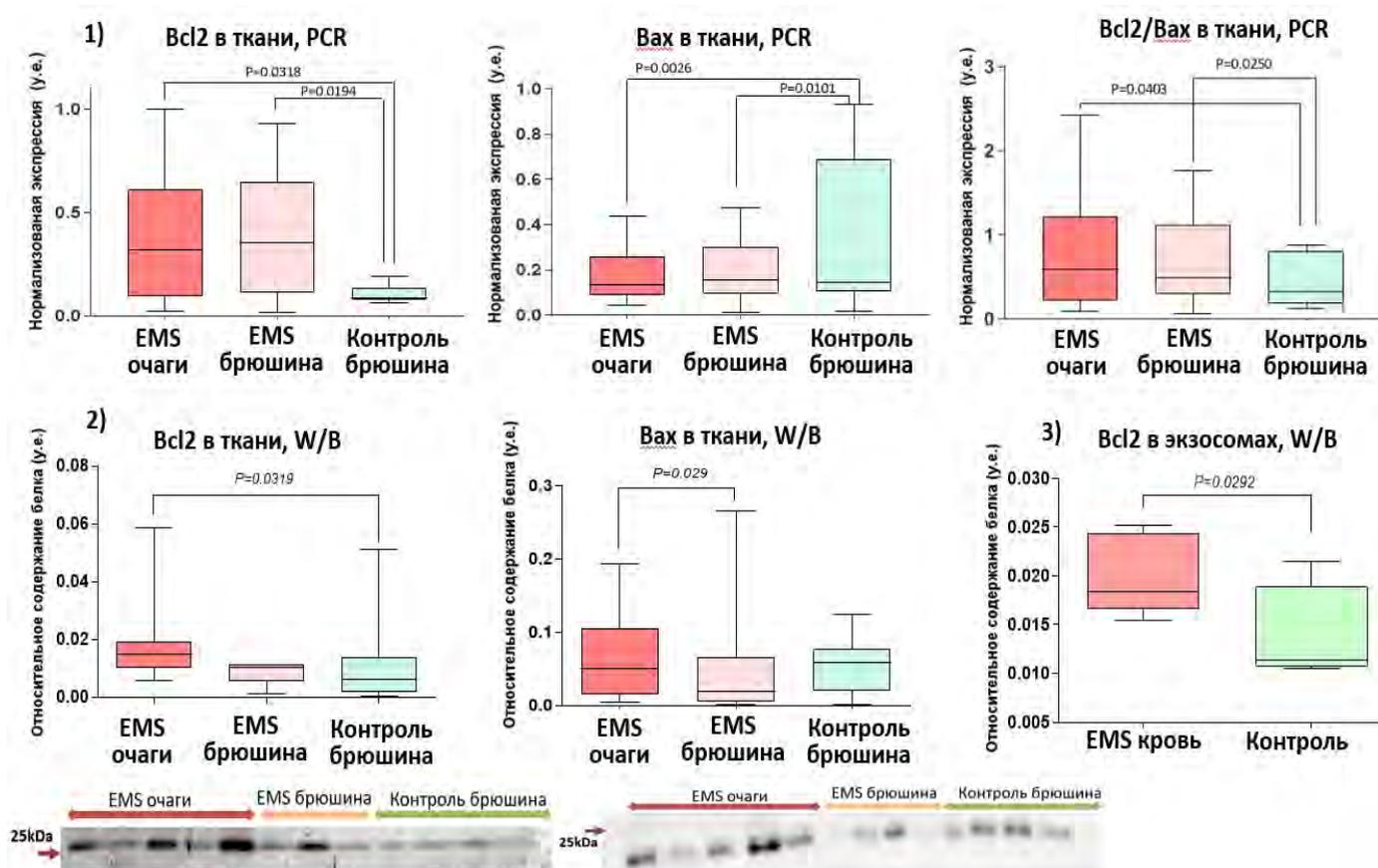


Рисунок 10 - 1): Экспрессия противоапоптотического белка Bcl2 и проапоптотического белка Вах, а также соотношение Bcl2/Вах в клетках эндометриоидного очага в сравнении с клетками интактной брюшины у пациенток основной и группы сравнения, ПЦР (Среднее  $\pm$  SD). 2): Уровень Bcl2 и Вах в клетках очага и интактной брюшины у пациенток основной и группы сравнения, Вестерн-блот (Ме, 5-95% квартили, мин-макс), фореграммы белков. 3): Уровень Bcl2 в экзосомах у пациенток основной и группы сравнения, Вестерн-блот

С другой стороны, эндометриоз является эстроген-зависимым заболеванием и все вышеописанные изменения происходят в условиях гиперэкспрессии эстрогеновых рецепторов, и в особенности, пролиферативной изоформы ЭРβ, на локальном (в очагах) и системном уровнях (в крови и перитонеальной жидкости) (Рисунок 11).

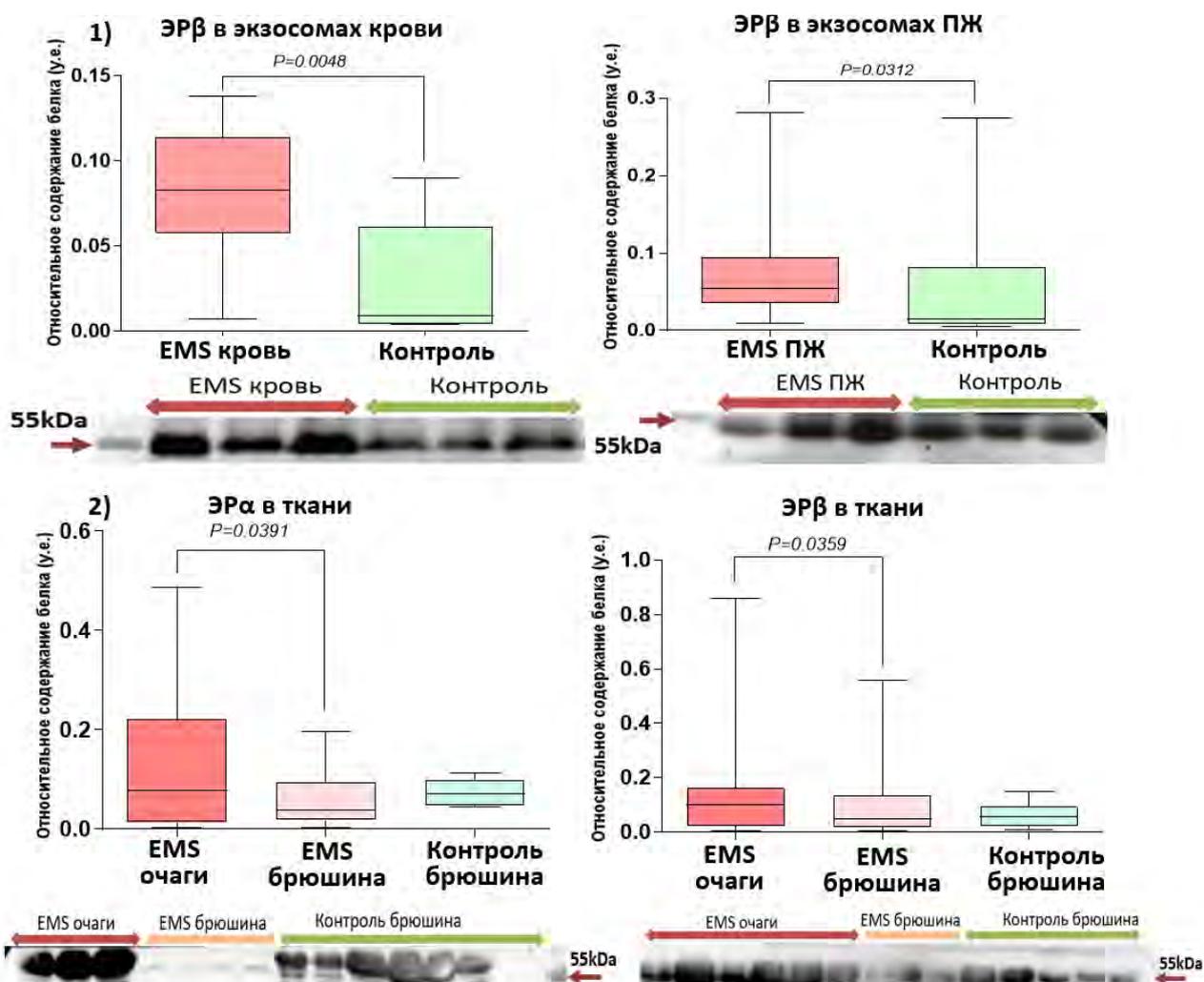


Рисунок 11 – 1) Уровень изоформы эстрагенового рецептора β (ЭРβ) в экзосомах периферической крови (кровь) и перитонеальной жидкости (ПЖ) у пациенток с эндометриозом (EMS) и группы сравнения, Вестерн-блот. 2) Уровень изоформ эстрогеновых рецепторов (ЭРβ и ЭРα) в тканях пациенток с эндометриозом (EMS) и в брюшине у пациенток группы сравнения, Вестерн-блот (Me, 5-95% квантили, мин-макс, репрезентативные фореграммы белков)

Впервые у подростков было выявлено, что более высокий уровень ЭРβ в эндометриоидных очагах оказался значимым фактором более тяжелых форм (III-IV rARMS) ПЭ у подростков ( $\chi^2=6,42$ ;  $p=0,011$ ). Более высокий уровень изоформ эстрогеновых рецепторов (β и α) в крови ассоциирован с наличием хронической

тазовой боли у подростков по результатам факторного анализа ( $F=4,452$ ,  $p=0,021$ ).

Все изученные молекулярные и клеточные параметры были изучены в аспекте использования в качестве неинвазивных маркеров заболевания, что представлено на рисунке 11 с указанием площади под кривой (AUC) для каждого. Полученная разница по спектрам липидов у пациенток с генитальным эндометриозом позволила предложить значимую диагностическую модель, однако, уступающую по характеристикам другим представленным параметрам.

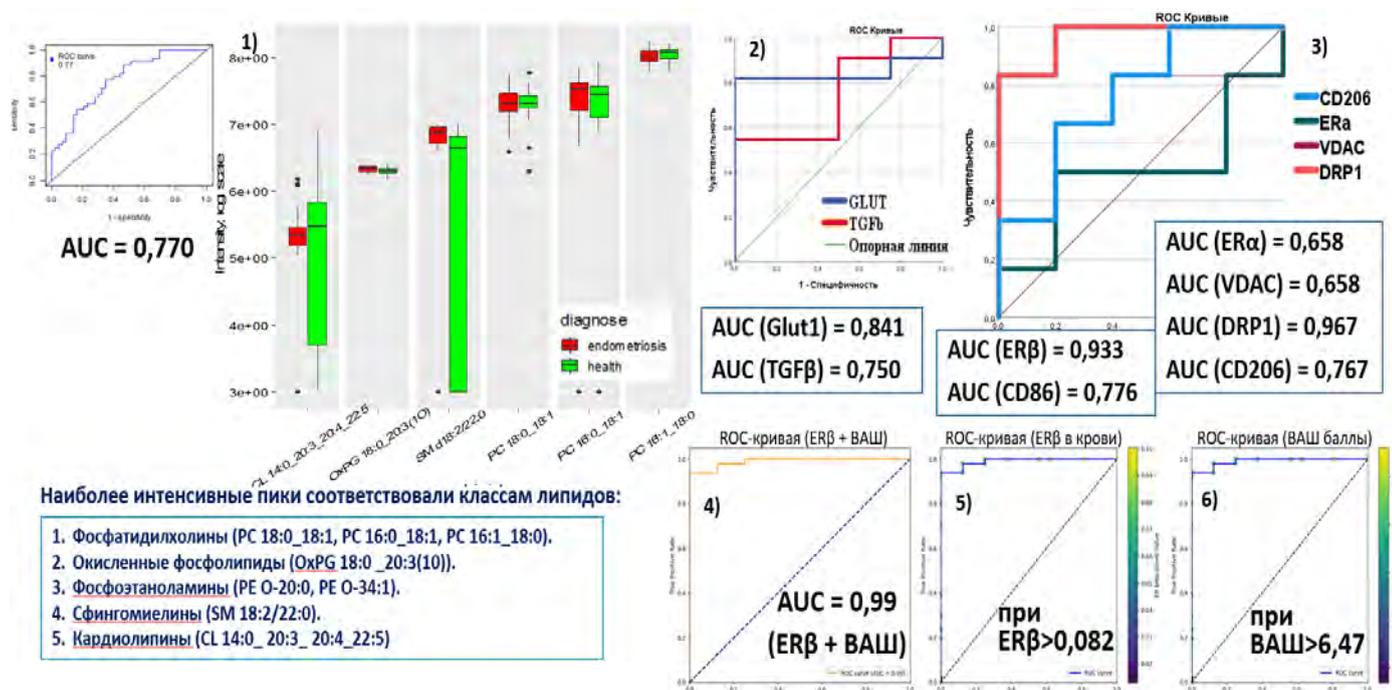


Рисунок 11 - Roc-кривые диагностических моделей генитального эндометриоза у подростков с указанием площади под кривой (AUC). 1) Уровни липидов-маркеров, характеризующих наличие эндометриоза у пациентки. 2) Roc-кривые моделей на основании молекулярных маркеров: транспортера глюкозы Glut 1 (AUC 0,841) и уровня TGFβ (AUC 0,750) в экзосомах крови, 3) уровня эстрогеновых рецепторов (ERβ (AUC 0,933) и CD86<sup>+</sup>-моноцитов (AUC 0,776), ERα (AUC 0,658), транспортера кальция VDAC (AUC 0,658), маркера фрагментации митохондрий DRP1 (AUC 0,789), CD206<sup>+</sup>-моноцитов (AUC 0,698), 4) Roc-кривая на основании ERβ и уровня ВАШ, 5) Roc-кривая изолированно для ERβ (AUC 0,933, при пороге отсечки 0,085) и 6) Roc-кривая для ВАШ (AUC 0,971, при пороге отсечки 6,52 балла)

Наибольшую точность неинвазивной диагностики показало использование клинического параметра боли по шкале Ваш (пороговое значение выше 6,52 баллов) в комбинации с оценкой в экзосомах крови изоформы β эстрогеновых рецепторов (ERβ > 0,085), которая превосходила уже продемонстрированную

ранее модель с использованием только клинических критериев:  $\text{Logit} = -7,95 + 68,49 \times \text{ER}\beta + 0,96 \times \text{В.А.Ш.}$ . При значении формулы выше 0,841, чувствительность 96,08%, специфичность 87,50% (AUC 0,99,  $p=0,003$ ).

Оказалось, что молекулярно-клеточные параметры в крови имеют высокую значимость не только для диагностики заболевания, но и для определения степени тяжести ПЭ у подростков (Рисунок 12).

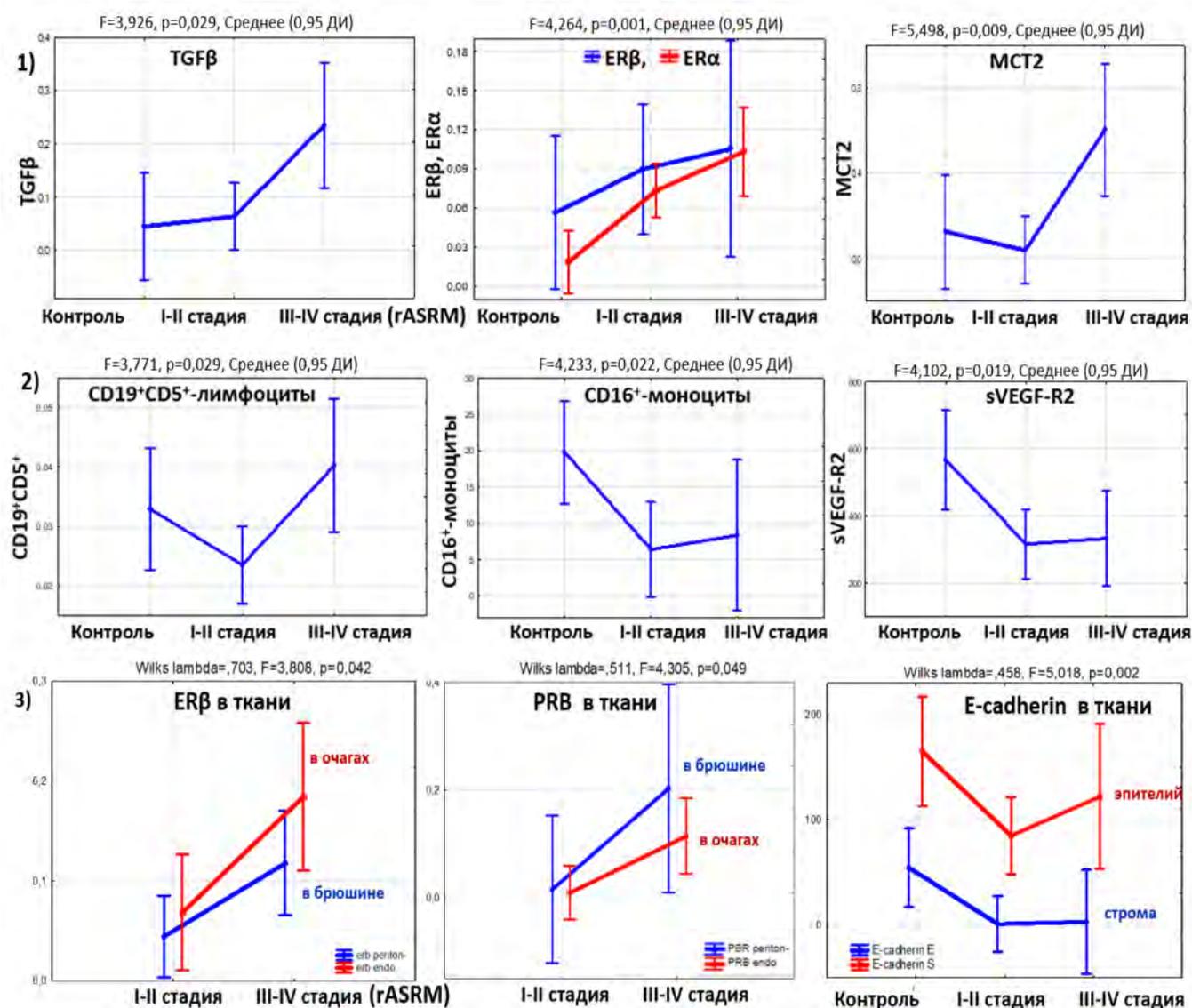


Рисунок 12 – Факторный анализ молекулярно-клеточных маркеров при разной степени тяжести ПЭ у подростков. 1) Уровень TGFβ, эстрогеновых рецепторов (ERα и β), маркера гликолиза (MCT2) выше при III-IV стадии, нежели при I-II и в группе сравнения. 2) Уровень CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>-лимфоцитов, CD16<sup>+</sup>-моноцитов и растворимого рецептора сосудистого фактора роста (sVEGF-R2) ниже при I-II стадии, нежели в группе сравнения. 3) Уровень эстрогеновых рецепторов (ERβ) в очагах выше, нежели в брюшине, а прогестероновых (PRB), напротив, ниже; уровень E-кадгерина выше в эпителиальных клетках, чем в стромальных клетках очагов при III-IV стадии, нежели при I-II стадии.

У пациенток с III-IV стадией заболевания в экзосомах крови выявлен более высокий уровень маркера фиброза  $TGF\beta$  ( $F=3,926$ ,  $p=0,029$ ), косвенного показателя активности гликолиза (MCT2,  $p=0,025$ , OR 13,19) и рецепции эстрогенов (ER $\alpha$  и  $\beta$ ,  $p=0,003$ , OR 13,00), нежели при I-II стадии ПЭ и в группе сравнения, что свидетельствует о более интенсивном системном сигналинге данных процессов (Рисунок 12). Напротив, уровень CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $p=0,039$ , OR 1,56) и CD16<sup>+</sup>-моноцитов ( $p=0,012$ , OR 9,00) в крови, как и растворимого рецептора сосудистого фактора роста (sVEGF-R2,  $F=4,102$ ,  $p=0,019$ ) у пациенток с эндометриозом оказался значимо ниже, нежели в группе сравнения, в особенности, при I-II стадии ПЭ, что подтверждает нарушение клеточного иммунитета в патогенезе ранних стадий заболевания [Shen H.H. et al., 2021].

Результаты ИГХ-окрашивания выявили более высокие уровни маркеров клеточной адгезии (Е-кадгерин, интегрин  $\beta$ ), а также эпителиально-мезенхимального перехода (ADAM 17, ZEB, GSK3 $\beta$ , SNAIL+SLUG) в очагах эндометриоза как в эпителиальном, так и в стромальном компонентах, нежели в группе сравнения и в образцах перитонеального фиброза (Рисунок 13).

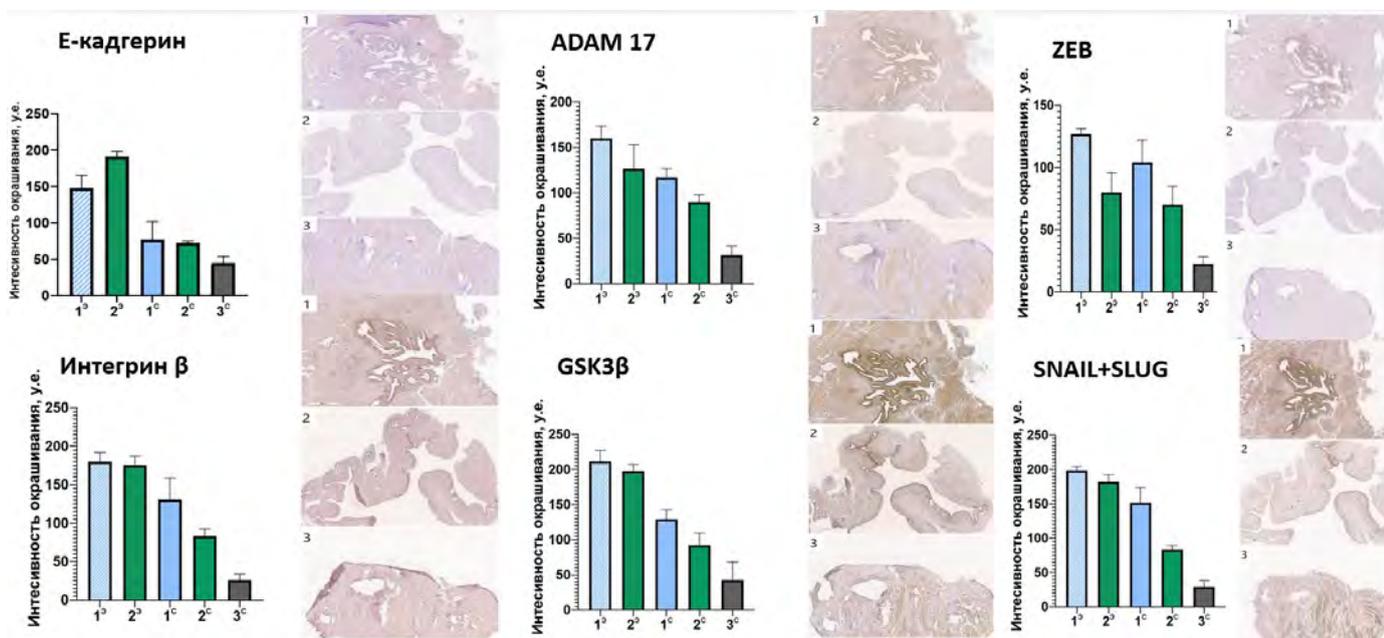


Рисунок 13 – Результаты иммуногистохимического исследования маркеров клеточной адгезии (Е-кадгерин, интегрин  $\beta$ ) и эпителиально-мезенхимального перехода (ADAM 17, ZEB, GSK3 $\beta$ , SNAIL+SLUG). Э – эпителиальный компонент, С – стромальный компонент; 1 – очаг эндометриоидной гетеротопии, 2 – биопсийный материал группы сравнения, 3 – перитонеальный фиброз (материал брюшины без гетеротопии, основная группа). Увеличение  $\times 40$ .

Изученные маркеры были оценены в контексте повышения точности гистологического подтверждения ПЭ у подростков, однако, не показали статистической значимости (Рисунок 13). Напротив, в гистологической верификации более перспективным оказалось определение маркеров трофики очагов (Nestin, фактор роста сосудов и нервов) и пролиферативной активности гетеротопий (маркер плюрипотентности Sox2). Сочетание маркеров антиапоптотической защиты (Bcl-2 в брюшине и очагах (86,67%,  $\chi^2=6,47$ ;  $p=0,039$ ), а также маркеров нейрогенеза, фиброза и клеточной инвазии (Sema3A и Serpina1 (84,21%,  $\chi^2=9,90$ ;  $p=0,019$ )) продемонстрировало высокую точность гистологической верификации очагов ПЭ (Рисунок 14).

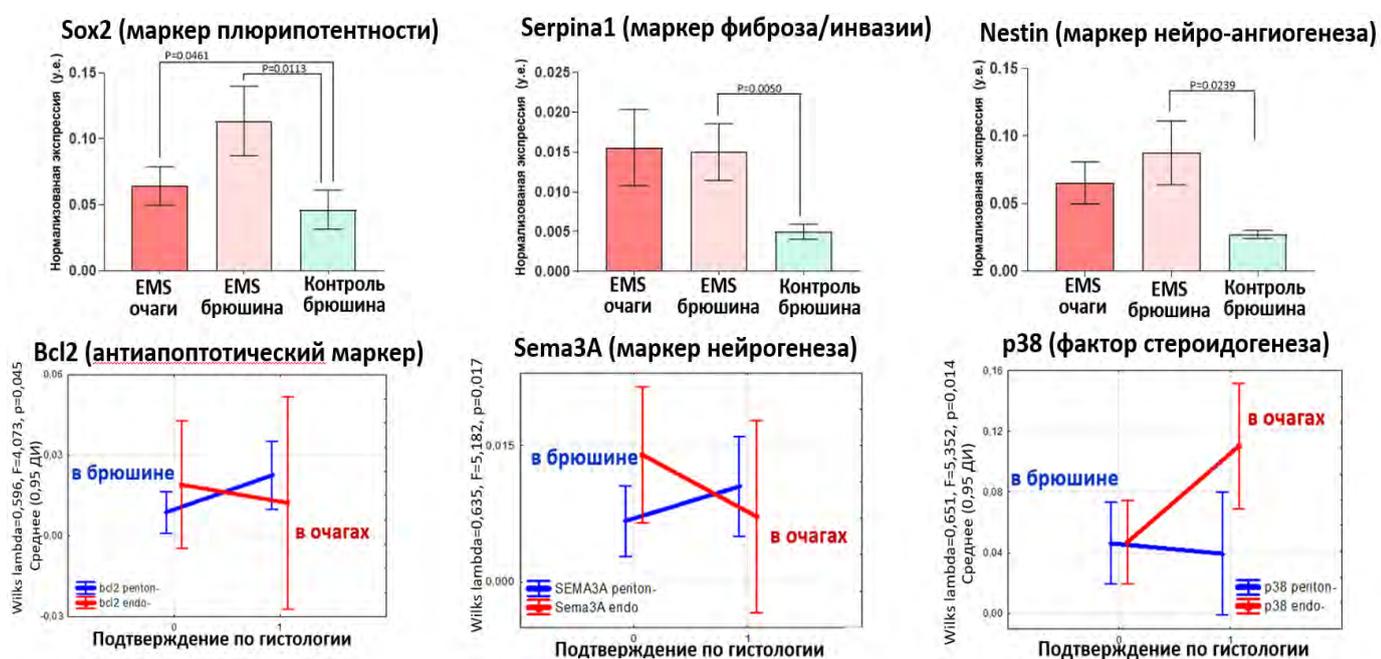


Рисунок 14 – 1) Экспрессия маркеров плюрипотентности (Sox2), фиброза (Serpina1) и нейро-ангиогенеза (Nestin) в клетках очага в сравнении с клетками интактной брюшины у пациенток с эндометриозом и в группе сравнения, ПЦР (Среднее  $\pm$  SD). 2): Диагностическая точность подтверждения ПЭ по гистологии в зависимости от уровней проапоптотического маркера Bcl2, маркера нейрогенеза Sema3A и фактора транскрипции в передаче сигналов эстрогенов p38, factorial ANOVA.

Все рассмотренные молекулярные маркеры (клеточной адгезии и диссеминирования, эпителиально-мезенхимального перехода, фиброза) были выше в тех же клеточных элементах в группе пациенток с эндометриозом, где была выявлена более высокая экспрессия пролиферативной изоформы эстрогеновых рецепторов [Chantalat E., 2020]. Полученные данные позволяют предположить, что,

аналогично опухолевым клеткам, клетки эндометриозных очагов могут активировать процессы ремоделирования локальной микросреды с целью поддержания пролиферации [Freger S., 2021] на ранних стадиях манифестации заболевания. Однако, подобные исследования у подростков в доступной литературе не обнаружены.

На втором этапе была проведена оценка эффективности лечения пациенток основной группы исследования (Рисунок 15). Учитывая, что до недавнего времени диеногест являлся единственным прогестагеном, одобренным по инструкции к назначению у подростков с менархе [Ярмолинская М.И., Адамян Л.В., 2020], были проанализированы результаты в зависимости от длительности терапии после проведенного оперативного вмешательства.

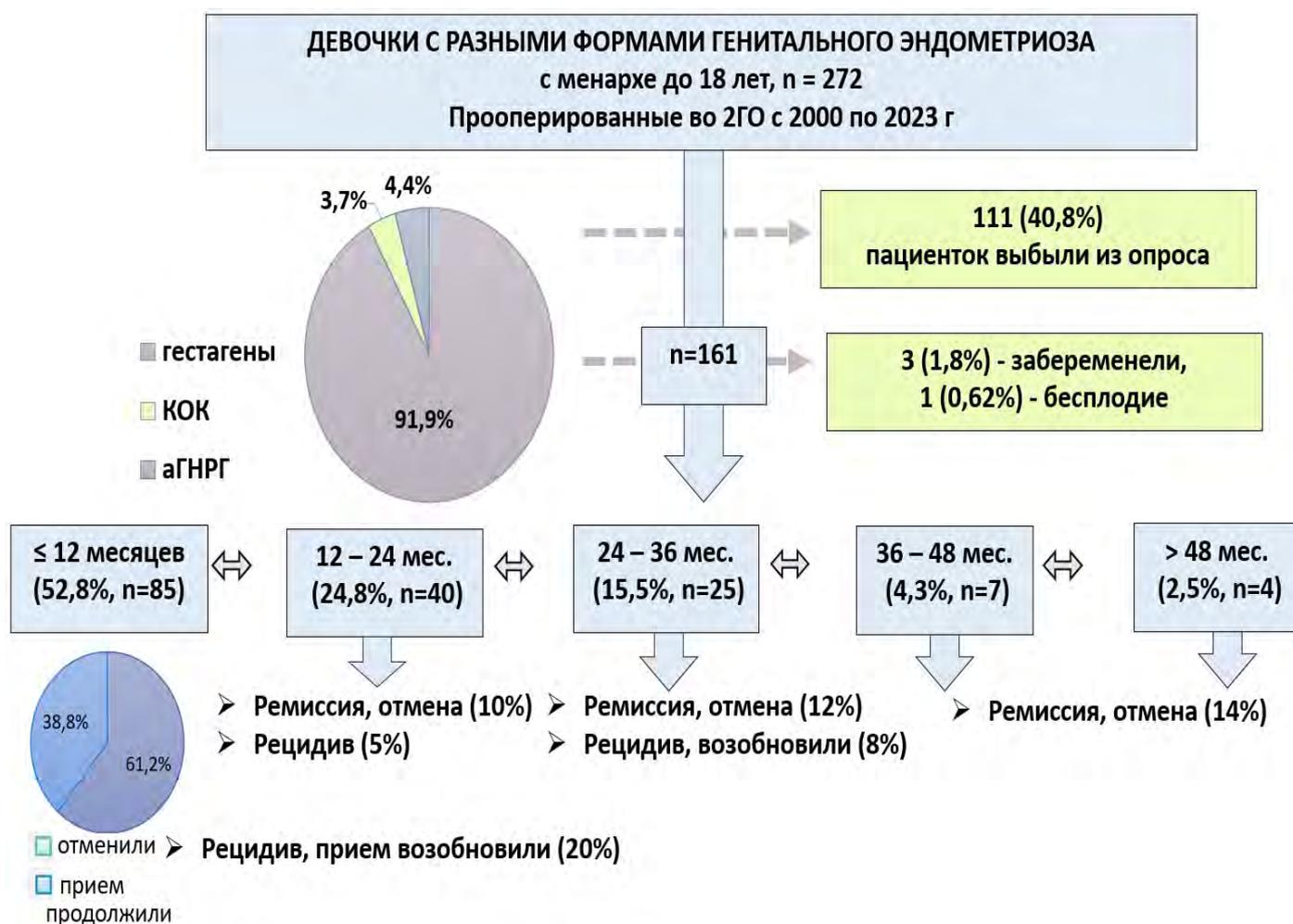


Рисунок 15 – Результаты наблюдения пациенток в исследуемой группе с генитальным эндометриозом на фоне разной длительности терапии

Через год на фоне применения диеногеста выявлен регресс степени тяжести дисменореи (с  $8,09 \pm 2,08$  до  $1,35 \pm 2,20$  баллов,  $p < 0,001$ ), гастроинтестинальных и

дизурических расстройств во всех подгруппах генитального эндометриоза (Таблица 1), причем у большинства пациенток снижение боли наблюдается уже с 1 месяца приема гестагенов (60,0%), еще у 9,4% и 3,5% пациенток боль снижается через 2-3 и 6 месяцев терапии, соответственно. Через полгода на фоне терапии только треть (37,7%) пациенток отмечает боль легкой и средней степени выраженности ( $3,50 \pm 2,64$  баллов), через год на фоне терапии лишь у 24,7% пациенток сохраняется боль, приближаясь к физиологическим значениям ( $2,27 \pm 2,12$  баллов). У 4,7% девочек через год на фоне приема прогестагенов наблюдается рефрактерность болевого синдрома.

Таблица 1 – Характеристика выраженности боли и симптомов эндометриоза у девочек основной группы до и спустя 1 год применения диеногеста

Параметры	До лечения, %	1 год лечения, %	p-уровень
	(n=85)		
Боль по ВАШ*	$8,09 \pm 2,08$	$1,35 \pm 2,20$	<0,001
боль в каждую менструацию#	96,47% (82)	5,82% (5)	<0,001
боль более, чем в половине менструаций в год#	100% (85)	11,76% (10)	<0,001
боль не более 3-4х менструаций в год#	3,53% (3)	27,06% (23)	<0,001
боль внизу живота вне менструации#	58,82% (50)	9,41% (8)	<0,001
нет боли#	0%	58,82% (50)	<0,001
необходимость в приеме НПВС	75,29% (64)	12,94% (11)	<0,001
Ограничение повседневной активности#	76,47% (65)	4,71% (4)	<0,001
Слабость, снижение работоспособности во время менструации#	71,77% (61)	7,06% (6)	<0,001
Гастроинтестинальные (тошнота, диарея, дисхезия)#	41,18% (35)	5,82% (5)	<0,001
Дизурические симптомы#	22,35% (19)	0	0,008
Краткая форма опросника Мак-Гилла*			
• Постоянная боль	$3,41 \pm 1,72$	$0,52 \pm 0,84$	<0,001
• Периодическая боль	$2,35 \pm 1,79$	$0,21 \pm 0,52$	<0,001
• Нейропатическая боль	$1,61 \pm 1,37$	$0,11 \pm 0,30$	<0,001
• Аффективные дескрипторы	$5,09 \pm 2,83$	$0,53 \pm 0,91$	<0,001

\* среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение, t-тест для зависимых выборок;

# % (количество, n), критерий  $\chi^2$  -Макнемара для связанных выборок

При анализе разных подгрупп пациенток с генитальным эндометриозом выявлено, что наибольшая эффективность прогестиновой терапии в купировании болевой симптоматики показана для пациенток с ЭКЯ (90,0% (18/20) против 10,0% (2/20), снижение на 80%,  $p < 0,001$ ) и пациенток с ПЭ (100,0% (51/51) против 23,52% (12/51), снижение на 76%,  $p < 0,001$ ). Для пациенток с ПЭ в сочетании с АДМ выраженность болевой симптоматики до лечения и на фоне терапии была наиболее

выраженной в сравнении с другими подгруппами (97,33% (73/75) против 38,67% (29/75) на фоне лечения).

У 60% пациенток во всех подгруппах генитального эндометриоза регистрировалась аменорея, притом, большинство отмечали отсутствие менструаций в течение первых трех месяцев приема препарата (Рисунок 16). У остальных 40% подростков менструации сохранялись, но в основном имели скудный характер, у 5% отмечены ациклические скудные кровяные выделения.

У половины пациенток с ПЭ в сочетании с АДМ менструальные выделения сохранились через год (50,67%), в двух других подгруппах менструации сохранились у трети пациенток ( $p=0,041$ , Краскелла-Уоллиса тест). У пациенток с ПЭ в сочетании аденомиозом медиана времени до полного прекращения кровяных выделений оказалась на три месяца дольше, чем у пациенток с изолированным ПЭ ( $p=0,015$ , Манна-Уитни тест).



Рисунок 16 – 1) Частота развития аменореи и сохранения менструаций у пациенток разных погрупп (на фоне перитонеального эндометриоза (ПЭ), эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ)) на фоне приема прогестагенов в течение одного года, 2) Частота аменореи у подростков основной группы в разные сроки приема прогестагенов на фоне 1-ого года лечения

По психо-эмоциональному статусу пациентки отмечали регресс тревожной и депрессивной симптоматики при улучшении показателей качества жизни (Рисунок 17). Однако, 17% пациенток нуждались в совместном ведении с психотерапевтом.

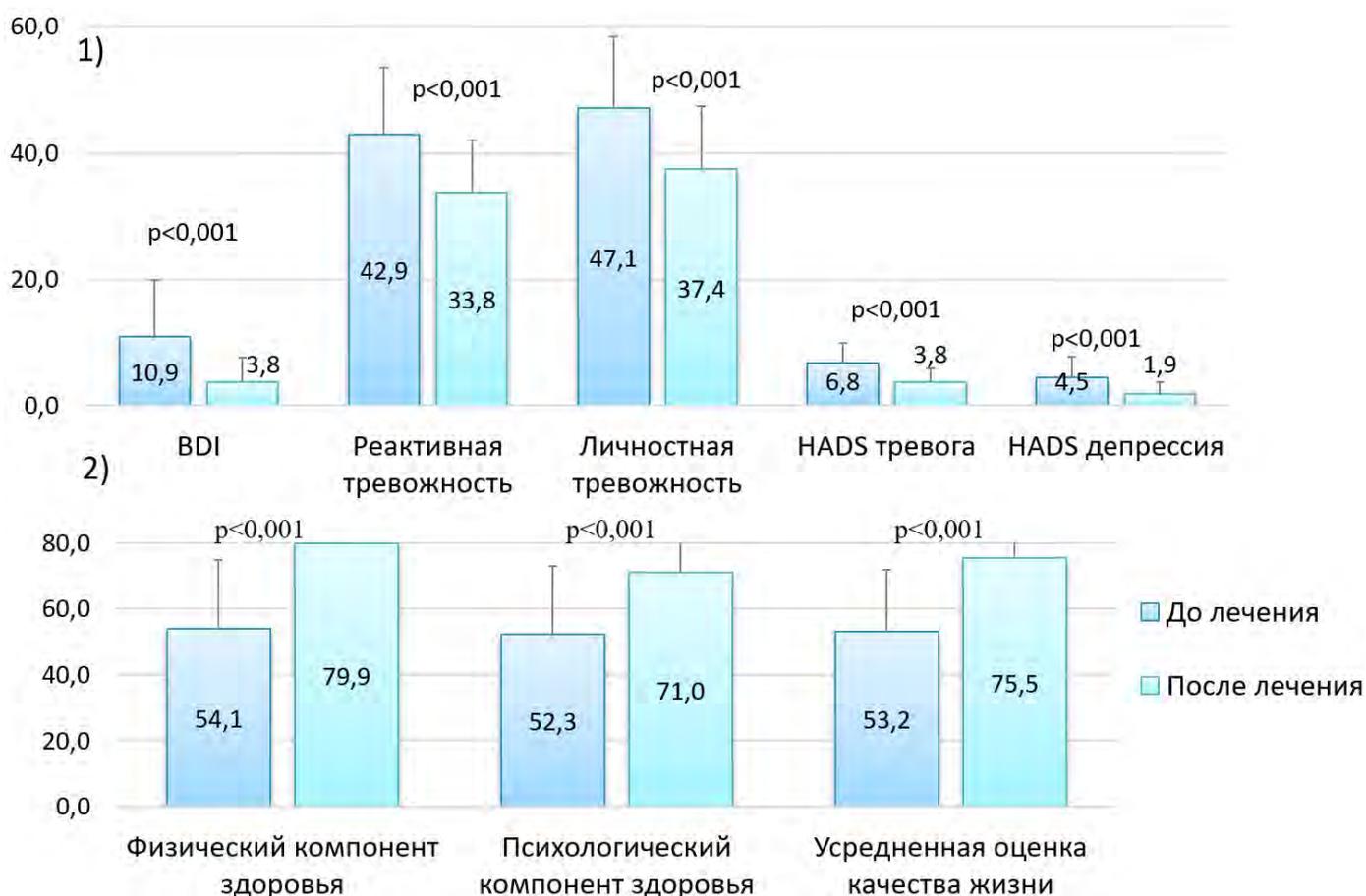


Рисунок 17 – Результаты психодиагностического тестирования девочек основной группы с эндометриозом до и после одного года лечения прогестагенами: 1) шкала депрессии Бека (BDI), опросник тревожности состояний и черт характера Спилбергера (STAI), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), 2) данные опросника качества жизни (SF-36) (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение, t-тест для зависимых выборок)

Всего наличие побочных эффектов на фоне терапии отмечали 16 из 85 (18,82%) подростков, структура представлена на рисунке 18. В основном, пациентки отмечали хорошую переносимость и комплаентность к лечению, смена препарата потребовалась 4,71% (4/85) пациенткам. Схожие результаты получены в метаанализе 2023 года по уменьшению боли (95%ДИ (-19,43; -11,20),  $p < 0,001$ ) и стабилизации настроения (95%ДИ (5,52; 14,98),  $p < 0,001$ ) в выборке 4000 взрослых пациенток, принимающих диеногест [Jin R., Wu X., Cao X., 2023].



Рисунок 18 – Частота и структура побочных эффектов у пациенток с эндометриозом на фоне 1 года терапии прогестагенами (%)

По лабораторным данным значимой динамики на фоне лечения по большинству показателей не выявлено. У девочек с эндометриозом на фоне терапии в течение года отмечалось снижение уровня тромбоцитов, тромбокрит и СРБ, а также более низкий уровень нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов нежели в группе сравнения, что согласуется с противовоспалительным действием длительного приема прогестагенов. Изменений, выходящих за пределы референсных значений в общем, биохимическом профиле и свертывающей системе крови как до, так и на фоне терапии у пациенток основной группы не выявлено.

По данным гормонального профиля у подростков с эндометриозом на фоне лечения в сравнении с данными до лечения уровни исследуемых показателей оставались в пределах нормативных значений (Таблица 2). У пациенток с эндометриозом на фоне терапии при сопоставлении с группой сравнения выявлено значимо более низкое количество фолликулов в срезе яичника (7,0 (6,0-7,0) против 8,0 (7,0-9,0),  $p=0,009$ ) и меньший средний диаметр фолликула (0,55 (0,4-0,7) против 0,65 (0,58-0,7),  $p=0,002$ ).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика гормонального профиля крови у пациенток с эндометриозом до лечения, на фоне лечения и в группе сравнения

Параметр	Основная группа до лечения (n=85)	Основная группа, 1 год лечения, n=85	Группа сравнения, n=60	p-уровень
ЛГ, МЕ/л	6,20 (4,03-9,10)	5,85 (3,50-8,10)	3,98 (2,80-5,80)	$1,2=0,901$ $2,3=0,011$
ФСГ, МЕ/л	5,85 (4,25-7,35)	6,35 (5,09-7,75)	5,00 (3,89-6,50)	$1,2=0,021$ $2,3=0,002$
Пролактин, мМЕ/л	356,0 (242,0-549,0)	367,0 (250,0-524,0)	206,5 (149,5-280,0)	$1,2=0,990$ $2,3=0,000$
Эстрадиол, пмоль/л	203,5 (135,5-382)	104,2 (65,58-188,3)	176,0 (111,3-212,7)	$1,2<0,001$ $2,3=0,006$
Тестостерон, нмоль/л	0,92 (0,68-1,27)	0,81 (0,59-1,19)	0,97 (0,76-1,20)	$1,2=0,568$ $2,3=0,177$
ТЭСГ, нмоль/л	56,2 (43,6-78,3)	45,05 (27,2-71,2)	50,45 (35,00-67,60)	$1,2=0,119$ $2,3=0,577$
ИСА	1,79 (1,05-2,37)	1,88 (1,04-2,79)	1,79 (1,13-2,58)	$1,2=0,958$ $2,3=0,928$
Кортизол, нмоль/л	375,0 (260,1-505,0)	323,2 (257,0-381,0)	339,0 (254,0-439,0)	$1,2=0,046$ $2,3=0,523$
17-ОНП, нмоль/л	5,10 (2,98-8,05)	2,90 (1,80-3,88)	3,40 (2,75-4,33)	$1,2=0,006$ $2,3=0,021$
Андростендион, нг/мл	10,40 (6,86-12,9)	5,22 (3,29-7,54)	8,52 (6,30-11,20)	$1,2=0,012$ $2,3<0,001$
ДЭА-С, мкмоль/л	4,53 (3,15-5,9)	4,42 (3,45-6,81)	4,68 (3,91-6,02)	$1,2=0,046$ $2,3=0,542$
АМГ, нг/мл	3,66 (2,8-5,13)	3,27 (2,53-4,28)	5,50 (3,20-6,65)	$1,2=0,012$ $2,3<0,001$
ТТГ, мМЕ/л	2,07 (1,27-2,68)	1,62 (1,21-2,58)	1,80 (1,50-2,30)	$1,2=0,287$ $2,3=0,388$
Т4 св, пмоль/л	14,7 (13-15,4)	15,2 (14,4-16,9)	13,8 (13,00-14,70)	$1,2=0,011$ $2,3<0,001$
СА-125, моль/мл	12,65 (3,79-20,88)	9,98 (7,16-14,9)	11,49 (7,24-16,47)	$1,2=0,026$ $2,3=0,685$
СА-19.9, моль/мл	6,55 (3,96-12,52)	6,39 (4,09-10,76)	5,12 (3,72-7,15)	$1,2=0,002$ $2,3=0,340$
HE4, пмоль/м	48,83 (43,53-53,99)	47,32 (41,15-51,96)	48,80 (46,47-51,84)	$1,2=0,064$ $2,3=0,295$

медиана, 25-75 перцентили, парный тест Уилкоксона для связанных выборок, критерий Манна-Уитни для сопоставления с группой сравнения

У подростков с ПЭ визуализация по данным МРТ через 1 год на фоне терапии значимо не изменилась: заболевание регистрировалось менее, чем в трети случаев ( $p=0,463$ ). Анализ выявления аденомиоза у подростков на фоне 1 года терапии также не показал значимых изменений по данным УЗИ, МРТ и

гистероскопии (ГС) ( $p>0,05$ ). Однако, при проведении ГС есть возможность визуально оценить динамику, что позволило описать снижение площади поражения аденомиозом и количества очагов у подростков через год на фоне терапии ( $p<0,001$ ) (Рисунок 19 и Таблица 3).

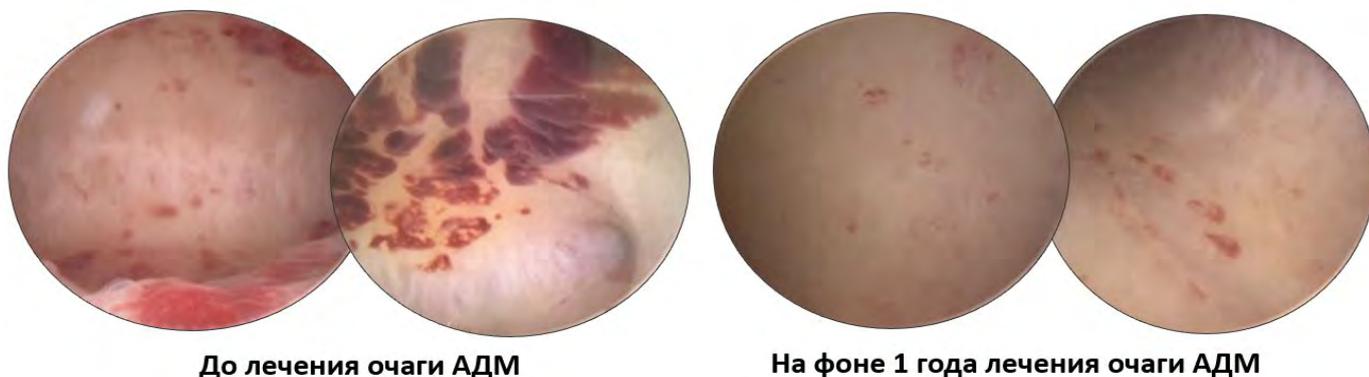


Рисунок 19 – Гистероскопическая картина динамики выраженности аденомиоза у подростков до и на фоне терапии диногестом через 1 год

Таблица 3 – Наличие аденомиоза по данным МРТ, УЗИ и гистероскопии (ГС) у пациенток до и на фоне терапии гестагенами в течение 1 года

Параметр	Пациентки с генитальным эндометриозом до лечения (n=114)	Пациентки с генитальным эндометриозом на фоне лечения (n=59)	p
Есть признаки аденомиоза по данным МРТ, % (n)	52,38% (44/84)	45,00% (18/40)	0,593
Есть признаки аденомиоза по данным УЗИ, % (n)	23,5% (20/85)	11,8% (10/85)	0,092
Есть признаки аденомиоза по данным ГС, % (n)	57,02% (65/114)	59,32% (35/59)	0,408
Множественные очаги аденомиоза, сливные поля	49,12% (56/114)	6,78% (4/59)	<0,001
Единичные очаги аденомиоза в виде глазков	3,51% (4/114)	38,95% (23/59)	<0,001
Эндометриоидные ходы в толщу миометрия	10,53% (12/114)	13,56% (8/59)	0,789
Диффузная петехиальная крапчатость, множественные извитые кровоточащие сосуды	16,67% (19/114)	11,86% (7/59)	0,093
Множественные нити фибрина в полости матки	10,53% (12/114)	5,08% (3/59)	0,091
Участки гиперемии эндометрия	38,59% (44/114)	35,59% (21/59)	0,509

*Критерий Мак-Немара для зависимых выборок*

Сохранение у большинства пациенток (59,32%) на фоне года терапии прогестагенами очагов аденомиоза предполагает в подростковом возрасте необходимость пролонгирования терапии (Таблица 3).

Несмотря на известные данные о риске снижения минеральной плотности кости (МПК) на фоне длительного приема диеногеста [Murji A. et al., 2020], в нашей подгруппе пациенток МПК по данным денситометрии в течение 3х лет наблюдения у подростков значимо не менялась (Рисунок 20).

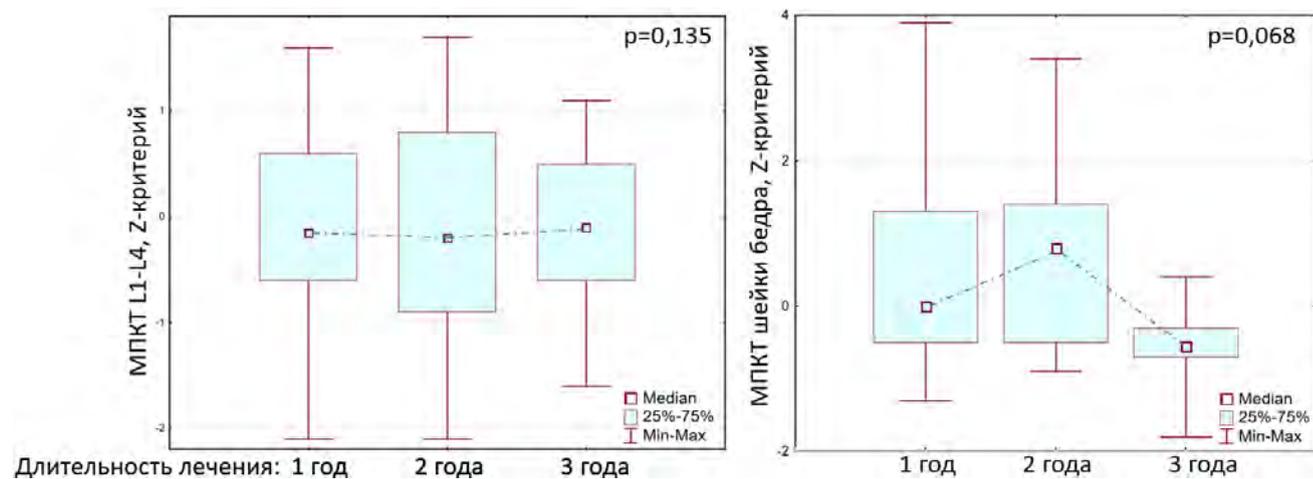


Рисунок 20 – Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) у пациенток с эндометриозом на фоне терапии прогестагенами через 1-3 года по Z-критерию позвонков области L1-L4 и шейки бедра (p, критерий Фридмана)

Далее мы оценили в проспективе динамику клинической симптоматики у прооперированных пациенток в течение 3х лет наблюдения.

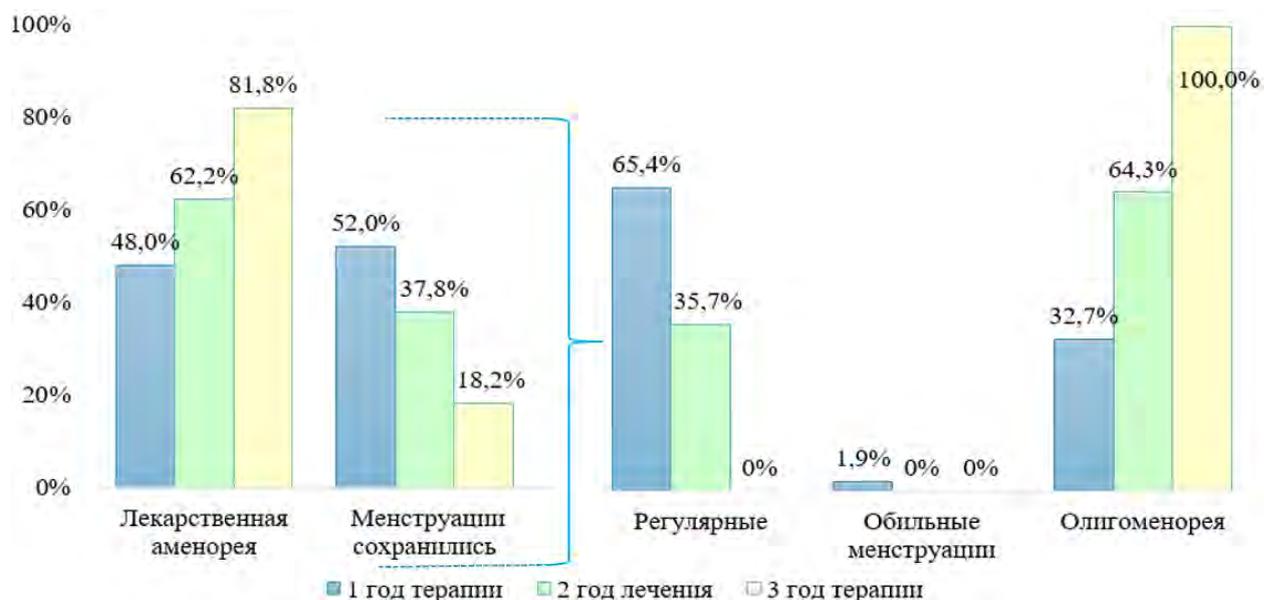


Рисунок 21 – Характеристика менструаций у пациенток с генитальным эндометриозом на фоне лечения гестагенами в течение 1 – 3х лет (p=0,021)

По клинической характеристике значительно снижалась тазовая боль и ее интенсивность в течение 3х лет наблюдения, как и увеличивалась частота аменореи к 3ему году приема диеногеста на фоне снижения частоты межменструальных кровотечений (Рисунок 21 и Рисунок 22).



Рисунок 22 – А) Распространенность межменструальных выделений и Б) аномальных маточных кровотечений у пациенток с генитальным эндометриозом на фоне лечения гестагенами в течение 1 – 3х лет

На фоне длительной терапии прогестагенами существенно снизилась выраженность боли ( $p=0,007$ , критерий Фридмена, Рисунок 23 А) со значений очень выраженной боли ( $8,75\pm 1,48$ ) до лечения, до легкой и средней степени через 1 год терапии ( $3,27\pm 2,81$ ), и физиологических значений через 2 ( $2,76\pm 2,86$ ) и 3 года терапии ( $1,12\pm 2,10$ ) ( $p<0,001$ , Рисунок 23 Б).

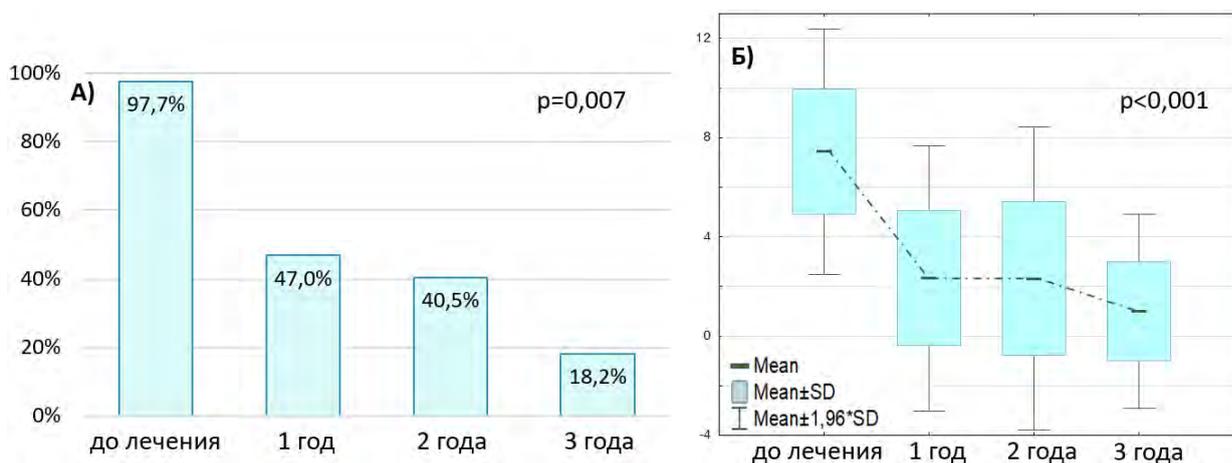


Рисунок 23 – А) Распространенность болевого синдрома и Б) его интенсивность по шкале ВАШ у пациенток с генитальным эндометриозом на фоне лечения гестагенами в течение 1 – 3х лет

Молекулярные маркеры, задействованные в патогенезе эндометриоза у подростков, были оценены на фоне лечения через год.

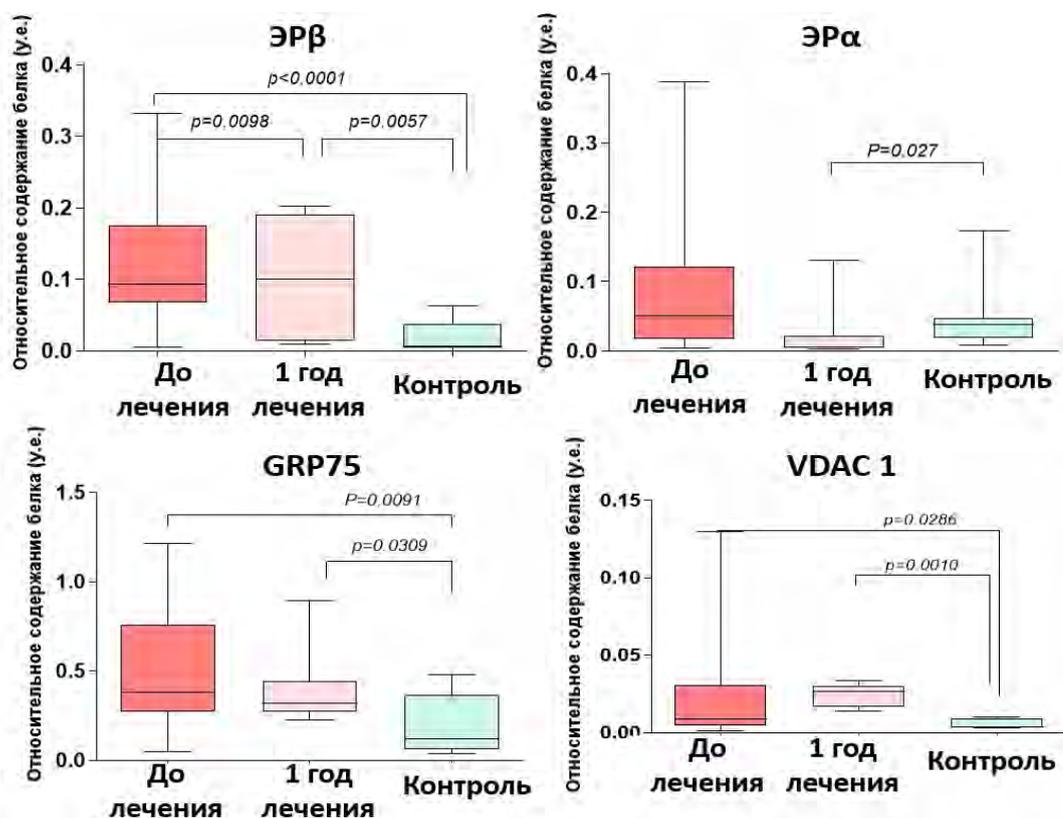


Рисунок 24 – Уровень в экзосомах крови изоформ эстрогеновых рецепторов (ЭРβ и ЭРα), маркера стероидогенеза (GRP75) и белка кальциевых каналов (VDAC1) у подростков с генитальным эндометриозом до и на фоне лечения и в группе сравнения (контроль), Вестерн-блот (Ме (27-75%), min-max), где p – до и на фоне лечения, Вилкоксона тест; при сопоставлении с группой сравнения – Манна-Уитни тест (здесь и далее)

Выявлено значимое снижение изоформ эстрогеновых рецепторов (ERβ и ERα) и маркеров стероидогенеза (GRP75, VDAC1) у пациенток основной группы с эндометриозом, свидетельствующее о положительном эффекте терапии, однако, не достигающее значений в группе сравнения (Рисунок 24). Напротив, отмечено повышение уровней маркеров гликолиза (Гексокиназы 2, ЛДГ, МСТ2), аутофагии (p62) и антиапоптотической защиты (Bcl2/Bax) на фоне 1 года лечения, что может свидетельствовать о неполной ремиссии и обосновывает пролонгирование терапии (Рисунок 25).

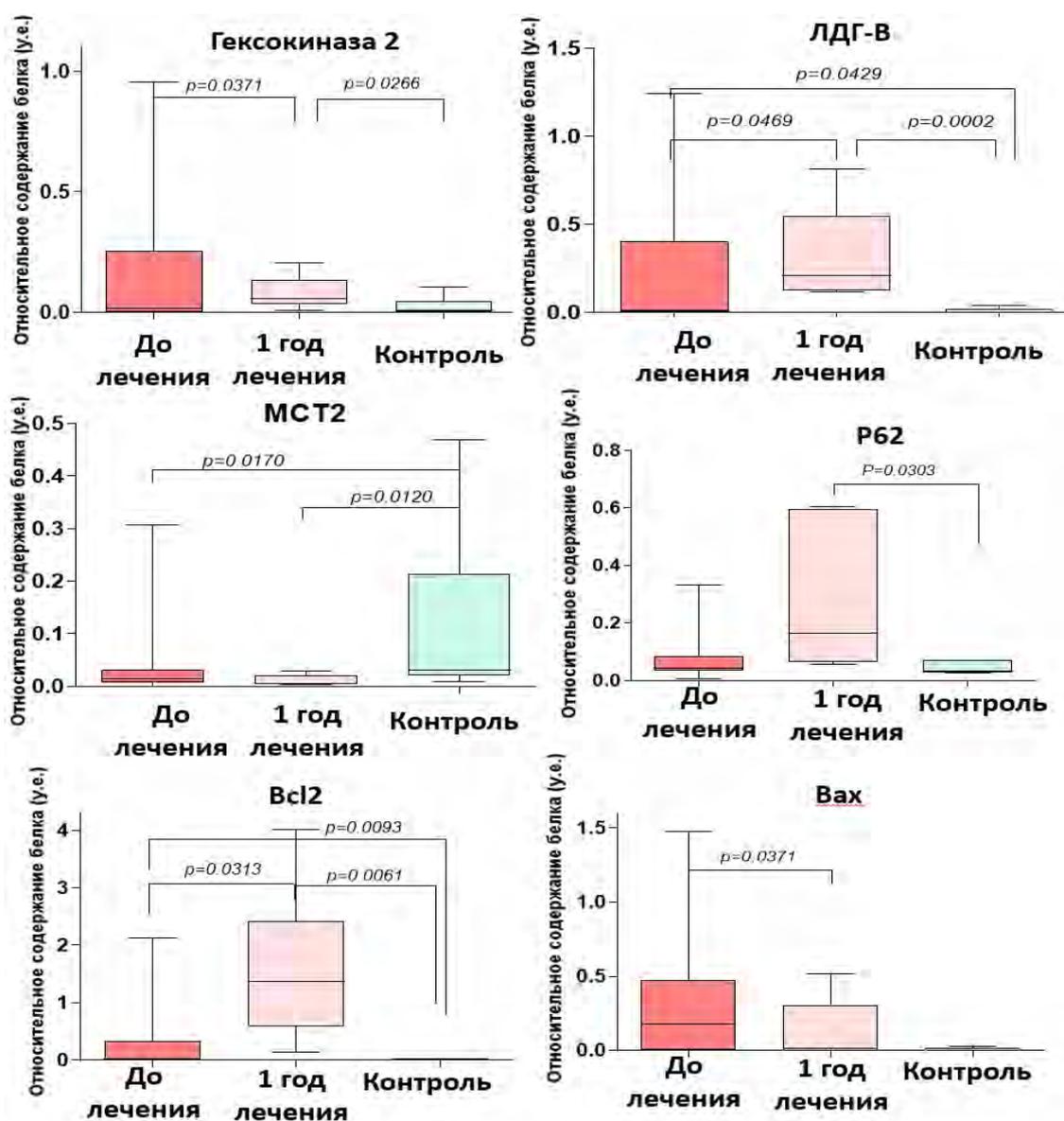
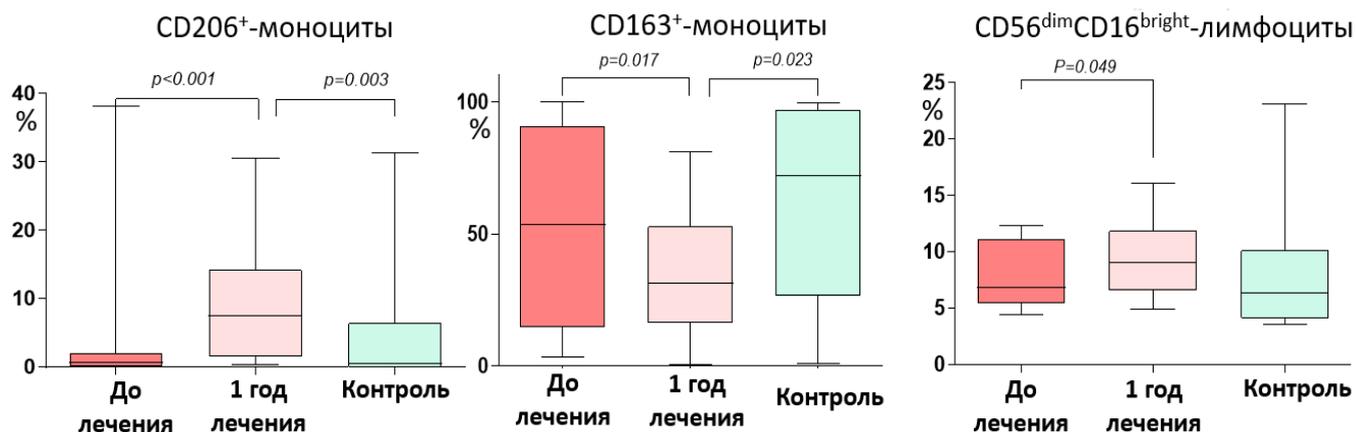


Рисунок 25 – Уровень маркеров гликолиза (гексокиназа 2 и лактатдегидрогеназа В (ЛДГ-В), транспортер лактата (MCT2)), маркеров аутофагии (p62) и апоптоза (Bcl2, Вах) в экзосомах крови у подростков с генитальным эндометриозом до и на фоне лечения, и в группе сравнения (контроль), Вестерн-блот (Ме (27-75%), min-max)

Содержание  $ER\alpha$  и  $ER\beta$  в экзосомах крови до лечения оказалось прогностическим фактором с 85,71% точности купирования боли ( $\chi^2=4,469$ ,  $p=0,024$ ) у подростков через год лечения прогестагенами.

Выявлено изменение уровни иммунных клеток в крови как до, так и на фоне лечения (Рисунок 26), что явилось предиктором купирования боли на фоне лечения (Рисунок 27). Притом, содержание цитотоксических натуральных киллеров на фоне лечения значительно увеличилось, вероятно, для преодоления иммунотолерантности, однако, противовоспалительные моноциты,

поддерживающие развитие заболевания, так же возросли, что свидетельствует в



пользу пролонгирования терапии.

Рисунок 26 – Динамика субпопуляций CD206<sup>+</sup> и CD163<sup>+</sup>-моноцитов и цитотоксических CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>bright</sup>-лимфоцитов у пациенток с эндометриозом на фоне лечения и в группе сравнения (Me (27-75%), min-max)

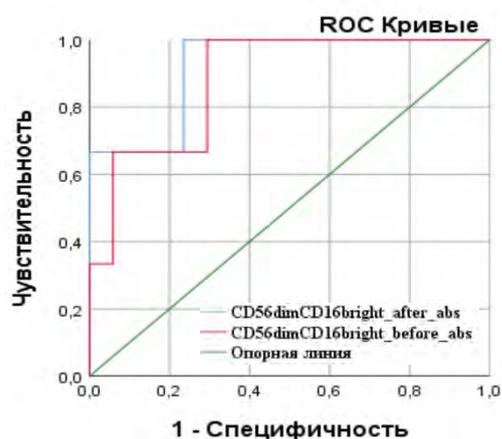


Рисунок 27 - Roc-кривые предикции отсутствия болевой симптоматики у пациенток с эндометриозом через 12 месяцев терапии диногестом на основании уровня CD56<sup>dim</sup>CD16<sup>bright</sup> клеток до начала терапии и на фоне терапии ( $\chi^2=11,67$ ,  $p<0,001$ )

Данные, полученные при оценке иммунных фенотипов в крови на фоне лечения, были сопоставлены с оценкой субпопуляций макрофагов в очагах на ксеногенной животной модели эндометриоза, в которую трансплантировались внутрибрюшинно гетеротопии человека и в течение двух недель мышья подвергалась лечению M1 программированными макрофагами с провоспалительными свойствами.

Оказалось, что после введения иммуно-клеточной терапии снижался размер очагов ( $p<0,005$ ), как и соотношение в очагах противо- и провоспалительных

макрофагов со смещением баланса в сторону преобладания M1 макрофагов с потенциально антиэндометриоидными свойствами (Рисунок 28).

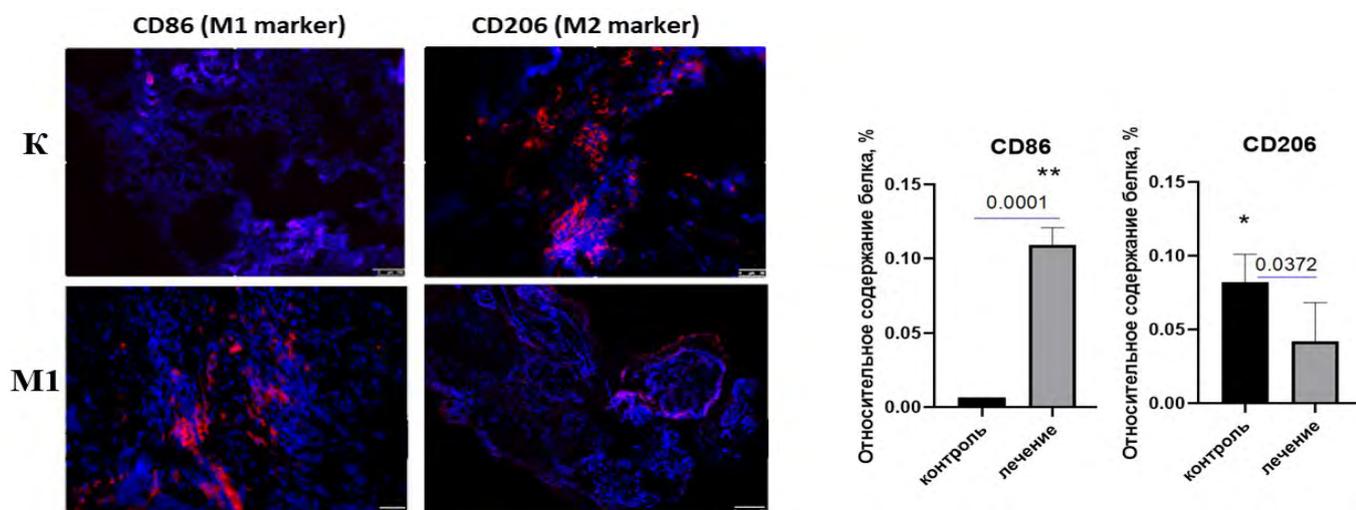


Рисунок 28 - ИГХ анализ очагов эндометриоза после терапии M1 макрофагами и оценка относительного содержания CD86+ и CD206+ макрофагов в них. К – очаг контрольной мыши, M1 – очаг мыши после терапии M1 макрофагами. Шкала 50 мкм. \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,005$

Введение собственных M1 поляризованных макрофагов с антиэндометриоидными свойствами имеет дальнейшие перспективы в трансляцию в клиническую практику [Hoogstad-van Evert J., 2022].

Таким образом, на основании сделанной работы был обоснован и предложен оптимизированный алгоритм диагностики ведения пациенток с разными формами генитального эндометриоза в подростковом возрасте.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Выводы

1. Девочки с генитальным эндометриозом в подростковом возрасте характеризуются в 2 раза более высокой частотой хронических заболеваний, в том числе патологии ЖКТ, аллергических реакций, перенесенных операций на органах брюшной полости, более ранним менархе, обильными и нерегулярными менструациями ( $p < 0,05$  для всех показателей); дисменорея с менархе и отягощенная наследственность по эндометриозу увеличивает риск эндометриоза в 19,3 и 5 раз, соответственно ( $p < 0,001$ ).

2. Высокую точность в диагностике генитального эндометриоза у подростков имеют устойчивая к НПВС дисменорея ( $AUC=0,719$ ), интенсивность боли выше 6,5 баллов ( $AUC=0,979$ ), хроническая тазовая боль ( $AUC=0,846$ ) и снижение работоспособности в связи с болью ( $AUC=0,833$ ) ( $p<0,01$ ). Перитонеальный эндометриоз у подростков характеризуется более высокой болью по ВАШ, тогда как при эндометриоидных кистах преобладает умеренная боль и повышенный уровень Ca-125 ( $p=0,031$ ).
3. Трансабдоминальное УЗИ имеет низкую диагностическую точность в подростковом возрасте: 2,2% для ПЭ и 31,8% для аденомиоза. МРТ имеет большую точность верификации перитонеального эндометриоза (78,9%,  $p<0,001$ ) и аденомиоза (65,9%,  $p=0,001$ ) у подростков. Точность диагностики по МРТ увеличивается при III стадии ПЭ ( $p<0,001$ ), при наличии глубокого эндометриоза и диаметра очагов более 0,5 см ( $p=0,006$ ;  $p<0,001$ ). Сочетанное использование признаков хронической тазовой боли, интенсивности боли по ВАШ выше 6,5 баллов и МРТ-признаков эндометриоза обеспечивает наиболее высокую диагностическую точность перитонеального эндометриоза у 93,4% у подростков ( $\chi^2=66,3$ ,  $p<0,001$ , чувствительность 96,08%, специфичность 87,50%).
4. Офисная жидкостная гистероскопия выявляет признаки поверхностного аденомиоза с точностью 80,3% ( $p<0,001$ ), что повышает комплексную эффективность диагностики.
5. Независимо от формы заболевания подростки с генитальным эндометриозом характеризуются более низким уровнем АМГ ( $p=0,029$ ). Высокий уровень эстрадиола и пролактина являются факторами риска всех форм генитального эндометриоза у подростков ( $AUC=0,77$ ).
6. Отсутствие МРТ-признаков у 21,1% подростков со стойкой тяжелой дисменореей не исключает наличия ПЭ, что обосновывает проведение лапароскопии при у подростков. Ранние стадии ПЭ (I–II по rASRM) локализуются в большинстве случаев на крестцово-маточных связках и прямокишечно-маточном пространстве (85,5%), при этом по данным МРТ визуализируются реже, чем в половине случаев ( $p=0,002$ ;  $p<0,001$ ).

7. Гистологически перитонеальный эндометриоз верифицирован при наличии эндометриоидных желез и стромы у 67,7%, при преобладании фиброза, геморрагий и мышечных элементов – у 32,3% подростков. Высокую вероятность гистологического подтверждения обеспечивают глубина поражения ( $p=0,001$ ), диаметр очага более 0,5 мм ( $p=0,016$ ) и локализация на крестцово-маточных связках ( $p=0,009$ ).
8. У подростков с эндометриозом наблюдаются дисбаланс врожденного и адаптивного иммунитета (повышение D86+ и CD206+-моноцитов, снижение CD16+-моноцитов и V1-клеток (CD19+CD5+)). Значимыми независимыми факторами риска заболевания в подростковом возрасте являются снижение уровня CD16+-моноцитов ( $p<0,001$ , ОШ 35,00) и повышение CD86+-моноцитов ( $p=0,017$ , ОШ 5,33) в крови.
9. В экзосомах крови и перитонеальной жидкости у подростков с эндометриозом показаны более высокие уровни маркеров гликолиза, биогенеза митохондрий (GLUT1, MCT2, DRP1) и эстрогеновых рецепторов ( $ER\alpha$ ,  $ER\beta$ ). Уровень  $ER\beta$  в экзосомах крови ( $p=0,003$ ), содержание CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $p=0,039$ ) и CD16<sup>+</sup>-моноцитов в крови ( $p=0,012$ ) являются прогностическими факторами более тяжелых стадий ПЭ у подростков.
10. В очагах и интактной брюшине у подростков с эндометриозом выявлено двукратное повышение экспрессии маркеров гликолиза (Hex2, GLUT1, PDK1, MCT1, MCT2, TGF- $\beta$ ), митохондриального биогенеза (DRP1, OPA1), аутофагии (p38, beclin1, Bcl-2/Bax) и рецепторов эстрогенов ( $ER\beta$ ), отражающее активацию энергетического обеспечения гетеротопий. В очагах отмечена высокая экспрессия маркеров плюрипотентности, эпителиально-мезенхимального перехода и фиброза (Sox2, E-кадгерин, GSK3 $\beta$ , SNAIL+SLUG, ZEB1 и ADAM17); в интактной брюшине – маркеров инвазии (Serpina1) и нейроангиогенеза (Nestin, Sema3A), что подтверждает потенциал миграции и диссеминации гетеротопий на фоне улучшения трофики при манифестации заболевания у подростков.
11. Определение уровня эстрогеновых рецепторов ( $ER\beta$ ) в экзосомах крови в сочетании с оценкой боли по ВАШ при Logit =  $-7,95 + 68,49 \times ER\beta + 0,96 \times ВАШ$

выше 0,546 имеет чувствительность 98,04% и специфичность 87,50% ( $p=0,003$ ) в ранней неинвазивной диагностике перитонеального эндометриоза у подростков. Повышение экспрессии E-кадгерина ( $p=0,002$ ) и эстрогеновых рецепторов ( $ER\beta$ ) ( $p=0,042$ ) на фоне снижения прогестероновых ( $PRB$ ) ( $p=0,049$ ) являются маркерами поздних стадий заболевания (III–IV) у подростков. Маркеры p38, Sema3A, Serpina1 (84,21%,  $p=0,019$ ) в очагах и Vcl-2 (86,67%,  $p=0,039$ ) в брюшине и очагах обладают высокой значимостью для гистологической верификации заболевания.

12. Применение диеногеста снижает интенсивность болевого синдрома у 60,0% подростков спустя 1 месяц, у 12,9% - спустя 6 месяцев, у 100% подростков спустя 24-48 месяцев, способствует улучшению качества жизни и снижению тревожно-депрессивной симптоматики ( $p<0,005$ ) во всех подгруппах генитального эндометриоза. Удовлетворенность терапией на фоне года применения диеногеста отмечают 81,2% подростков; у 4,7% наблюдается рефрактерность болевого синдрома.

13. На фоне применения диеногеста в течение 12 месяцев значимых отклонений от референсных значений в общем, гормональном, биохимическом профиле и свертывающей системе крови у подростков не выявлено. Однако, отмечены более низкие значения АМГ, количества антральных фолликулов и их размеров у подростков с эндометриозом на фоне лечения при сопоставлении с группой сравнения.

14. По данным офисной гистероскопии через год применения диеногеста площадь очагов аденомиоза снижается ( $p<0,001$ ), однако, у 45,7% подростков сохраняются единичные очаги, что обосновывает пролонгирование терапии. Минеральная плотность кости у подростков на фоне трех лет терапии диеногестом значимо не менялась.

15. Высокие уровни  $ER\alpha$ ,  $ER\beta$  и MCT2 в экзосомах крови до лечения, высокое содержание цитотоксических  $CD56^{dim}CD16^{bright}$  клеток в крови до и на фоне лечения, низкое количество  $CD206^{+}$ -моноцитов на фоне лечения обладают высокой прогностической ценностью (76,0-91,3%) купирования боли и клинической эффективности применения диеногеста через год у подростков с эндометриозом.

16. Год применения диеногеста у подростков с эндометриозом сопровождается снижением уровня рецепторов эстрогенов ( $ER\beta$ ), активацией цитотоксического и противовоспалительного иммунного ответа ( $CD56^{dim}CD16^{bright}$ ,  $CD206^{+}$ ) при повышении сигналинга гликолитических ( $Hex2$ ,  $LDHB$ ) и антиапоптотических каскадов ( $Bcl2/Bax$ ) в экзосомах крови, однако, отсутствие нормализации маркеров метаболической активности и иммунного статуса ( $ER\beta$ ,  $ER\alpha$ ,  $GRP75$ ,  $VDAC$ ,  $Hex2$ ,  $MCT2$ ,  $LDHB$ ,  $Bcl2$ ,  $p62$ ,  $CD206^{+}$  и  $CD163^{+}$ ) свидетельствуют о неполной ремиссии и обуславливают целесообразность пролонгации гормональной терапии.

17. Созданная воспроизводимая ксенографтная модель ранних форм перитонеального эндометриоза на мышцах Nude методом внутрибрюшинной трансплантации гетеротопий от человека, продемонстрировала значимое уменьшение размеров гетеротопий и доминирование доли макрофагов с антиэндометриоидными свойствами в очагах после введения M1-поляризованных макрофагов.

### **Практические рекомендации**

1. При сборе анамнеза у подростков с подозрением на генитальный эндометриоз необходимо учитывать семейную отягощенность по эндометриозу, АМК и тяжелой дисменорее, наличие хронических заболеваний ЖКТ, аллергических реакций и перенесённых операций на органах брюшной полости и малого таза.

2. Боль выше 7 баллов по визуально-аналоговой шкале с менархе, устойчивая к НПВС и хроническая тазовая боль, влияющая на работоспособность, следует расценивать ведущим клиническим симптомом генитального эндометриоза у подростков. Определение уровня эстрогеновых рецепторов  $\beta$  ( $ER\beta$ ) в экзосомах крови и показателя боли по ВАШ демонстрирует высокую чувствительность и специфичность при неинвазивной диагностике эндометриоза у подростков при значении  $Logit = -7,95 + 68,49 \times ER\beta + 0,96 \times ВАШ$  выше 0,841.

3. Рекомендуется определение уровня эстрадиола и АМГ на 2-5 дни цикла, ультразвуковая оценка антральных фолликулов до начала терапии и ежегодно. Уровни онкомаркеров и других рутинных лабораторных показателей не

коррелируют с тяжестью эндометриоза у подростков и не имеют клинического значения.

4. При подозрении на аденомиоз следует последовательно провести МРТ и офисную гистероскопию на 5–8 день цикла. Для диагностики перитонеального эндометриоза у подростков оптимален МРТ-контроль в лютеиновую фазу (24–30 день цикла) с расчётом формулы ранней диагностики, учитывающей наличие хронической тазовой боли, интенсивности боли по ВАШ выше 6,5 баллов и МРТ-признаков ПЭ. При значении  $\text{Logit} = -9,92 + 3,45 \times \text{ХТБ} + 1,28 \times \text{ВАШ} + 3,16 \times \text{МРТ}$  выше 0,841, чувствительность и специфичность метода составляют 96,08% и 87,50%, соответственно.

5. При наличии хронической тазовой боли и/или выраженной дисменореи, несмотря на отсутствие МРТ-признаков, при исключении других причин боли, показана диагностическая лапароскопия с обязательным описанием очагов, их локализации и стадированием перитонеального эндометриоза (rASRM, Enzian). Красные и черные очаги у подростков характерны для более тяжелых стадий перитонеального эндометриоза.

6. При отсутствии эндометриоидных желез в гистологическом заключении диагноз ПЭ следует устанавливать при лапароскопическом подтверждении заболевания. Перспективным направлением является использование молекулярных маркеров (p38, Sema3A, Serpina1, Bcl2) для повышения точности гистологической верификации.

7. Генитальный эндометриоз у подростков сопровождается дисбалансом иммунной системы и развивающейся иммунотолерантностью, что требует внимания к фоновым состояниям, включая проявления аллергии, аутоиммунных процессов и заболеваний ЖКТ.

8. Гестагены рассматриваются как безопасная и эффективная терапия любых форм генитального эндометриоза у подростков. Отсутствие значимых побочных эффектов (динамики индекса массы тела, частоты угревых высыпаний и головной боли) подтверждает высокую переносимость терапии. Продолжительность терапии диеногестом следует рекомендовать в течение не менее года. Решение о

продлонгации лечения и изменение схемы лечения принимается на основе клинической ремиссии, данных МРТ экспертного класса и офисной гистероскопии (при аденомиозе). При сохраняющемся болевом синдроме (в 5% случаев) показана смена терапии (например, на другой гестаген и/или аГнРГ) с привлечением психотерапевта.

9. КОК с этинилэстрадиолом, учитывая гиперэкспрессию эстрогеновых рецепторов у подростков в очагах и прилежащей брюшине, не рекомендуется как стартовая терапия из-за риска прогрессирования генитального эндометриоза у подростков.

10. При непрерывном приеме диеногеста рекомендован контроль минеральной плотности костной ткани ежегодно на фоне лечения. Показатели МПК в поясничном отделе ниже возрастных референсных значений при необходимости пролонгирования лечения не являются основанием для отмены терапии, а требуют коррекции кальциево-фосфорного обмена и контроля денситометрии костной ткани через полгода.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Ввиду проведения сквозного анализа параллельно в трех биологических средах и между уникальными группами пациенток (до и на фоне терапии при сопоставлении с группой сравнения), для ряда белков было выявлено значимое сохранение тенденций во всех исследуемых матрицах на уровне, регистрирующемся уже на ранних стадиях заболевания. Показана перспективность использования ряда маркеров в качестве неинвазивного диагностического теста генитального эндометриоза в раннем репродуктивном возрасте, проведена апробация метода на независимой выборке пациенток, которая включала 20 подростков, что требует дальнейшей валидации на большей выборке. Изученные молекулярные и клеточные факторы развития заболевания предложены как прогностические маркеры эффективности терапии гестагенами, так и для поиска новых молекулярных мишеней для негормональной терапии заболевания.

Изучен и апробирован метод иммуно-клеточной терапии заболевания модифицированными макрофагами на животной модели эндометриоза, что

может служить основой для разработки персонифицированных подходов к ведению пациенток с генитальным эндометриозом в дальнейшем.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Эффективность и безопасность применения дидрогестерона у подростков младше 18 лет с нарушениями менструального цикла. Данные ретроспективного исследования реальной клинической практики/ Уварова Е.В., **Хашченко Е.П.**, Сальникова И.А., Андреева В.О., Фунда Н.А., Храмова Е.Е., Субботина С.В., Тулендинова А.И., Мардоян М.А., Городнова Е.А., Сухих Г.Т. // **Акушерство и гинекология.** - 2025. - № 1. - С. 88-97.
2. Altered Glycolysis, Mitochondrial Biogenesis, Autophagy and Apoptosis in Peritoneal Endometriosis in Adolescents / **Khashchenko E.P.**, Vysokikh M.Y., Marey M.V., Sidorova K.O., Manukhova L.A., Shkavro N.N., Uvarova E.V., Chuprynin V.D., Fatkhudinov T.K., Adamyan L.V., Sukhikh, G.T. // **Int. J. Mol. Sci.** – 2024. - 25. - 4238.
3. Altered Monocyte and Lymphocyte Phenotypes Associated with Pathogenesis and Clinical Efficacy of Progestogen Therapy for Peritoneal Endometriosis in Adolescents / **Khashchenko E.P.**, Krechetova L.V., Vishnyakova P.A., Fatkhudinov T.Kh., Inviyaeva E.V., Vtorushina V.V., Gantsova E.A., Kiseleva V.V., Poltavets A.S., Elchaninov A.V., Sukhikh, G.T.// **Cells.** – 2024. – 13. - 1187.
4. Особенности УЗИ, МРТ и гистероскопической картины в диагностике аденомиоза в подростковом возрасте // Алексеева М.Н., **Хашченко Е.П.**, Уварова Е.В., Мамедова Ф.Ш., Кулабухова Е.А., Лужина И.А., Кулабухова П.В. // **Репродуктивное здоровье детей и подростков.** - 2024. - Т. 20, № 1. - С. 5-18.
5. Особенности проявления жизнестойкости у девочек-подростков с нарушениями менструального цикла / Гарданова Ж.Р., **Хашченко Е.П.**, Мазус В.А., Брессо Т.И., Емельянов Ю.В., Калина С.А., Седова Е.О., Есаулов В.И., Вепренцова С.Ю., Гарданов А.К., Голосова О. // **Репродуктивное здоровье детей и подростков.** - 2024. - № 4 (Т. 20, 105). - С. 15-24.
6. Оценка инструментальных методов в диагностике наружного генитального эндометриоза у подростков / Алексеева М.Н., **Хашченко Е.П.**, Уварова Е.В., Кулабухова Е.А., Лужина И.А., Кулабухова П.В. // **Репродуктивное здоровье детей и подростков.** - 2024. - Т. 20. № 2 (103). - С. 96. В книге: Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и молодежи.

Сборник тезисов IV Научно-практической конференции с международным участием. Москва, - 2024. - С. 3-4.

7. Особенности УЗИ, МРТ и гистероскопической картины в диагностике аденомиоза в подростковом возрасте / Алексеева М.Н., **Хашченко Е.П.**, Уварова Е.В., Мамедова Ф.Ш., Кулабухова Е.А., Лужина И.А., Кулабухова П.В. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2024. - Т. 20. № 2 (103). - С. 97. В книге: Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и молодежи. Сборник тезисов IV Научно-практической конференции с международным участием. Москва, - 2024. - С. 4-5.

8. Перспективы ранней диагностики и прогноза эффективности терапии генитального эндометриоза у подростков / **Хашченко Е.П.**, Уварова Е.В., Чупрынин В.Д., Кречетова Л.В., Высоких М.Ю. // В книге: Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и молодежи. Сборник тезисов IV Научно-практической конференции с международным участием. Москва, - 2024. - С. 106-107.

9. Endometriosis in Adolescents: Diagnostics, Clinical and Laparoscopic Features / **Khashchenko E.P.**, Uvarova E.V., Fatkhudinov T.K., Chuprynin V.D., Asaturova A.V., Kulabukhova E.A., Vysokikh M.Y., Allakhverdieva E.Z., Alekseeva M.N., Adamyan L.V., Sukhikh G.T. // **J. Clin. Med.** – 2023. – 12. - 1678.

10. Pelvic Pain, Mental Health and Quality of Life in Adolescents with Endometriosis after Surgery and Dienogest Treatment / **Khashchenko E.P.**, Uvarova E.V., Chuprynin V.D., Pustynnikova M.Y., Fatkhudinov T.Kh., Elchaninov A.V., Gardanova Z.R., Ivanets T.Y., Vysokikh M.Y., Sukhikh G.T. // **J. Clin. Med.** – 2023. – 12. - 2400.

11. Pelvic Pain, Diagnostics and MRI, Surgical and Histological Features of Endometriosis in Adolescents / **Khashchenko E.P.**, Uvarova E.V., Chuprynin V.D., Asaturova A.A., Kulabukhova E.A. [et al.]. // 20th World Congress of Paediatric and Adolescent Gynaecology. May 18 - May 21. 2023. P.52

12. Endometriosis in adolescence is associated with an increased aerobic glycolysis and mitochondrial bioenergetics, which mediate the proliferation and apoptosis reduction in endometrioid foci / **Khashchenko E.P.**, Vysokikh M.Yu., Marey M.V., Sidorova K.O.,

Shkavro N.N. [et al.]// 20th World Congress of Paediatric and Adolescent Gynaecology. May 18 - May 21. - 2023. - P.142

13. Показатели качества жизни, тревожно-депрессивной симптоматики и выраженности дисменореи у девочек-подростков с перитонеальным эндометриозом на фоне консервативной терапии в течение года / **Хашченко Е.П.**, Алексеева М.Н., Уварова Е.В., Сивирникова А.С., Сальникова С.А., Кюрдзиди С.О. // **Медицинский Совет.** - 2023. - N15. - С. 72-81.

14. Основные звенья патогенеза эндометриоза: гиперэстрогения, иммунотолерантность, пролиферация и диссеминация эндометриозных клеток/ Алексеева М.Н., **Хашченко Е.П.**, Уварова Е.В. // **Репродуктивное здоровье детей и подростков.** - 2023. - Т. 19, № 3. - С. 44-61.

15. Pelvic pain, depression and quality of life in adolescents with endometriosis after surgery and one-year treatment with progestogens World Congress of Paediatric and Adolescent Gynaecology / **Khashchenko E.P.**, Uvarova E.V., Chuprynin V.D., Pustynnikova M.Yu. [et al.]// May 18 - May 21. - 2023. - P.100.

16. Diagnostics, surgical and histological features of endometriosis in adolescents/ Khashchenko E.P., Uvarova E.V., Chuprynin V.D., Kulabukhova E.A., Alekseeva M.N. and Sukhikh G.T. // 20th World Congress of Paediatric and Adolescent Gynaecology. May 18 - May 21.- 2023. - P.101.

17. Ultrasound and MRI in diagnostics of adenomyosis in adolescents / **Khashchenko E.P.**, Alekseeva M.N. // 20th World Congress of Paediatric and Adolescent Gynaecology. May 18 - May 21. - 2023. - P.102

18. Laparoscopy and MRI in the diagnostics of the peritoneal endometriosis in early reproductive age / **Khashchenko E.P.**, Alekseeva M.N. // 20th World Congress of Paediatric and Adolescent Gynaecology. May 18 - May 21. Abstract book. - 2023. - P.103.

19. Патогенетические механизмы эндометриоз-ассоциированной хронической тазовой боли у подростков / Белова И.С., **Хашченко Е.П.**, Уварова Е.В. // **Репродуктивное здоровье детей и подростков.** - 2022. - Т. 18. № 1 (94). - С. 34-40.

20. Современные принципы консервативного лечения эндометриоза в раннем репродуктивном возрасте / **Хащенко Е.П.**, Сивирникова А.С., Уварова Е.В. // **Акушерство и Гинекология.** - 2022. - №1. - С.31-41.
21. Клинико-диагностические особенности разных форм эндометриоза у пациенток подросткового возраста / **Хащенко Е.П.**, Аллахвердиева Э.З., Уварова Е.В., Чупрынин В.Д., Кулабухова Е.А., Лужина И.А., Учеваткина П.В., Мамедова Ф.Ш., Асатурова А.В., Трегубова Е. // **Акушерство и гинекология.** - 2022. - №11. - С. 109-121.
22. Патогенез формирования болевого синдрома при эндометриозе на фоне дисрегуляции нейротрансмиттеров и активации системного воспаления / **Хащенко Е.П.**, Пустынникова М.Ю., Кюрдзиди С.О., Уварова Е.В., Сальникова С.А. // **Репродуктивное здоровье детей и подростков.** - 2022. - № 3 (Т18). - С. 65–76.
23. Современные аспекты патогенеза эндометриоза в подростковом возрасте: роль системного воспаления, неонейро- и неоангиогенеза / **Хащенко Е.П.**, Аллахвердиева Э.З., Уварова Е.В. Сальникова И.А. // **Репродуктивное здоровье детей и подростков.** - 2022. - № 3 (Т18). - С. 55-64.
24. Особенности клинической картины и выраженности болевого синдрома у девочек с генитальным эндометриозом на фоне консервативной терапии заболевания в подростковом возрасте / **Хащенко Е.П.**, Пустынникова М.Ю., Кюрдзиди С.О., Уварова Е.В., Сальникова С.А. // **Медицинский Совет.** - 2022. - 16(23). – С.200–210.
25. Современные ультразвуковые и МРТ-критерии в диагностике наружного генитального и глубокого инфильтративного эндометриоза / Алексеева М.Н., **Хащенко Е.П.**, Уварова Е.В. // **Репродуктивное здоровье детей и подростков.** - 2022. - № 4 (Т. 18., 97). - С. 6-21.
26. Endometriosis and Cancer: Exploring the Role of Macrophages / Artemova D., Vishnyakova P., **Khashchenko E.**, Elchaninov A., Sukhikh G., Fatkhudinov T.// **Int. J. Mol. Sci.** – 2021. – 22. - 5196.
27. Возможности МРТ в оценке начальных форм наружного генитального эндометриоза у пациенток подросткового возраста / Кулабухова Е.А., Учеваткина

П.В., Лузина И.А., **Хашченко Е.П.**, Уварова Е.В. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2022. - Т. 22. № 5-2. - С. 27-28.

28. Психоэмоциональные особенности и болевая симптоматика у пациенток, страдающих генитальным эндометриозом в раннем репродуктивном возрасте / Мягченкова К.И., **Хашченко Е.П.**, Уварова Е.В. // **Репродуктивное здоровье детей и подростков.** - 2021. - № 2. - С. 41-50.

29. Особенности клиники и диагностики разных форм генитального эндометриоза (аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз, эндометриоидные кисты) у девочек подросткового возраста / **Хашченко Е.П.**, Лобанова А.Д., Кулабухова Е.А., Лузина И.А., Мамедова Ф.Ш., Уварова Е.В., Чупрынин В.Д. // **Репродуктивное здоровье детей и подростков.** - 2020. – № 4 (Т. 16). - С. 76-89.

30. Патофизиологические аспекты хронической тазовой боли и системного воспаления у пациенток с эндометриозом / **Хашченко Е.П.**, Лобанова А.Д., Юсубова В.Р., Уварова Е.В., Вишнякова П.А, Чупрынин В.Д. // **Репродуктивное здоровье детей и подростков.** – 2020. – N 1. - С. 83-93.

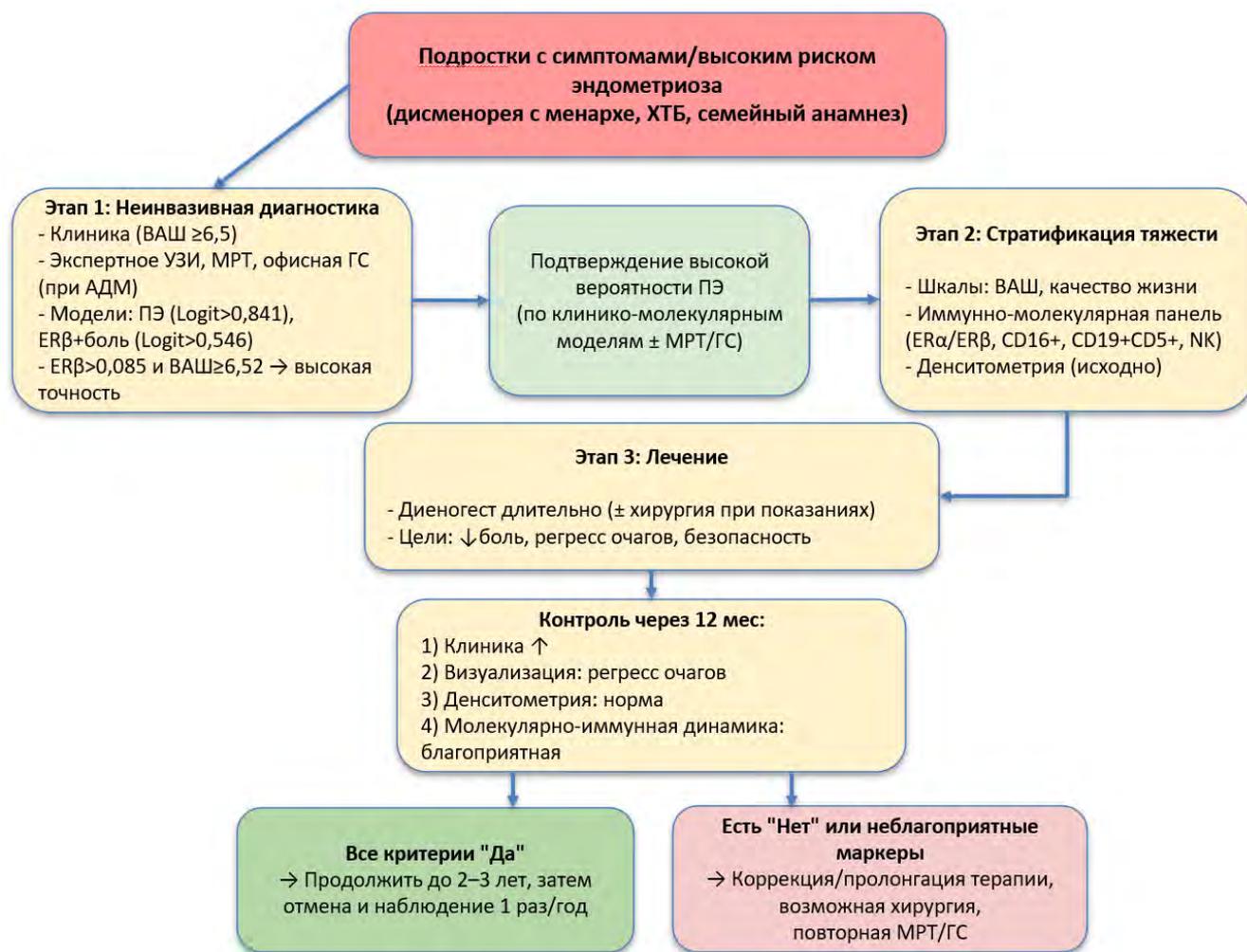
31. Clinical and laboratory features of different forms of endometriosis in adolescent girls / **Khashchenko E.**, Lobanova A., Uvarova E. [et al.] // Gynecological Endocrinology the 18th World Congress. Florence, Italy. 2 – 5 December. 2020. Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism. – 2020, Supplement 1. - Book of abstracts. - P. 541.

32. Сочетание предменструального синдрома и дисменореи у молодых женщин: особенности ведения / Уварова Е.В., Хашченко Е.П., Юсубова В.Р. // **Эффективная фармакотерапия.** - 2020. - Т. 16. № 7. - С. 24-28.

33. Клинико-лабораторные особенности разных форм эндометриоза у девочек подросткового возраста / Лобанова А.Д., **Хашченко Е.П.**, Уварова Е.В., Кулабухова Е.А., Лузина И.А., Мамедова Ф.Ш., Чупрынин В.Д. // **Репродуктивное здоровье детей и подростков.** – 2019. – № 4 (Т. 15). - С. 68-78.

## Приложение А

### Алгоритм диагностики и ведения подростков с генитальным эндометриозом в возрасте 15-17 лет



Подписано в печать 12.08.2025 Объем: 2,0  
усл. п. л.

Тираж: 100 экз. Заказ № Отпечатано в  
типографии «Реглет»  
119526, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 39  
(495) 363-78-90; [www.reglet.ru](http://www.reglet.ru)

